

# **Interndosimetri ved Lutathera**

---

Johan Blakkisrud

November 5, 2019

Avd. for Diagnostisk Fysikk, Oslo Universitetssykehus

# Innhold

---

Introduksjon

Dosimetri - et forslag

# Introduksjon

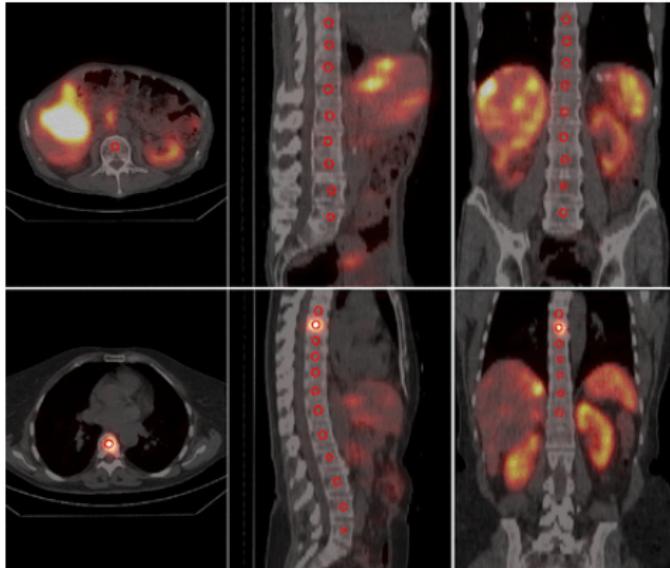
---

# Hvem er jeg?

---

- Jeg heter Johan Blakkisrud
- Nylig ansatt på OUS i en stilling tilknyttet dosimetri ved PRRT-behandling
- I siste fase av en avhandling om interndosimetri med et radionuklide-antistoff-konjugat der nukliden er  $^{177}\text{Lu}$
- Interessert i dosimetri og er tvilling (stjernetegnet, jeg har ingen tvilling [som jeg vet om])

## Cover image



## FEATURED ARTICLE

Bone Marrow Absorbed Doses and Correlations with Hematologic Response During  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE Treatments Are Influenced by Image-Based Dosimetry Method and Presence of Skeletal Metastases. Linn Hagmarker et al. See page 1406.



**NYTT I NORGE:** – Det er spennende for meg, men også for de som jobber siden her siden dette er såpass nytt, sier kreftpasient Marianne Sustad. Fysiker Kristine Fasmer, seksjonsoverlege Torjan Haslerud, avdelingsradiograf Jostien Frid og nuklearmedisiner Ankush Gulati har hver sine arbeidsoppgaver. **Foto:** Silje Katrine Robinson

## KREFT

# Haukeland først ute med ny radioaktiv kreftmedisin

# 177-Lu-DOTATATE (Lutathera tm)

---

- Behandling for GEP-NET (GastroEnterPancreatic  
NeuroEndocrine Tumours)
- Tumorene må uttrykke somatostatin
- Gis i en fast dose på 7.4 GBq (opptil) fire ganger med åtte ukers mellomrom
- Benmarg og nyrer er dosebegrensende organer

# Dosebegrensende organer

---

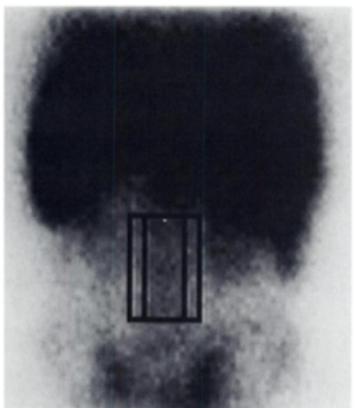
- Nyrer:
- Benmarg: 10 % opplever alvorlig hematologisk toksitet, 1-2 % utvikler myelodysplastisk syndrom og akutt leukemi

# Hvorfor gjøre dosimetri?

---

- Ansvar for å vite hvor høy strålebelastning det er til pasienten (EU-direktiv 2013/59 - Euratom)
- Grunnlag for å kunne vurdere ytterligere behandling i ny runde
- Bygge kompetanse

# Hva gjør dette vanskelig?



**FIGURE 1.** Standard marrow and background ROIs superimposed on posterior abdominal image. Based on CT analysis, a standard marrow ROI (L2, L3, L4) width of 5 cm was used. Background ROI width was 1 cm on each side of the marrow ROI and was the same height as the marrow ROI. Height of the ROIs varied based on CT measurements. Liver, spleen, kidneys and pelvis (acroliac joints) serve as landmarks. Targeted abdominal mass (above ROI) was excluded from the ROI.

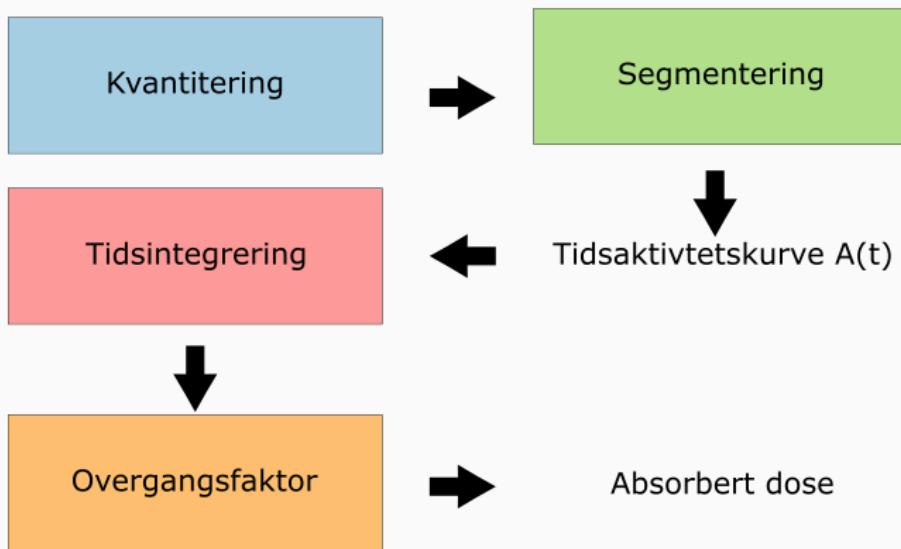
- Interndosimetri i seg selv er ikke vanskelig
- Modeller kan (potensielt) skape mye usikkerhet/uskarphet
- Det har skjedd en utvikling de siste årene på teknologisiden

# Flertrinnsprosess

---

- Flere trinn medfører fare for feil i hvert ledd som forplanter seg
  - feilforplantning
- Før var det vanskelig - nå har det blitt litt mer formalisert i retningslinjer (hurra!)

# Flertrinnsprosess



# Flertrinnsprosess - hviskeleken



## 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 Sjögreen 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>

# Flertrinnsprosess - nå matematisk

After substituting the covariance expressions of Eqs. 47 and 49 into Eqs. 43 and 44 it can be seen that:

$$\begin{aligned} \left[ \frac{u(A_i)}{A_i} \right]^2 &= \frac{u(A_i, A_j)}{A_i A_j} = \left[ \frac{u(Q)}{Q} \right]^2 + \left[ \frac{u(R)}{R} \right]^2 \\ &\quad + \left[ \frac{u(C_i)}{C_i} \right]^2 - \frac{\varphi}{R^2 v} \frac{\partial R}{\partial v} u^2(v) \end{aligned} \quad (50)$$

Given the equal fractional uncertainties for all the  $A_i$  and with perfect covariance between the  $A_i$  and  $A_j$ , it is appropriate to treat these uncertainties in a manner similar to a systematic error. Hence the fractional uncertainties in activity can be propagated into a systematic component of uncertainty for cumulated activity  $u_c(\hat{A})$ , where

$$\left[ \frac{u(A_i)}{A_i} \right]^2 = \left[ \frac{u_c(\hat{A})}{\hat{A}} \right]^2. \quad (51)$$

## Time–activity curve parameters

$$V_p = \frac{\chi^2}{n-q} \left[ J_p^\top J_p \right]^{-1} \quad (53)$$

where  $J_p$  is the matrix of first-order partial derivatives of the TAC model with respect to  $p$ , evaluated at  $A$ . The TAC is generally represented as a sum of exponential functions. For the purpose of presentation, only the case of a single exponential function is described:

$$f(t) = A(t) = A_0 e^{-\lambda t}, \quad (54)$$

where  $A_0$  is the activity at time zero and  $\lambda$  is the effective decay constant, for which

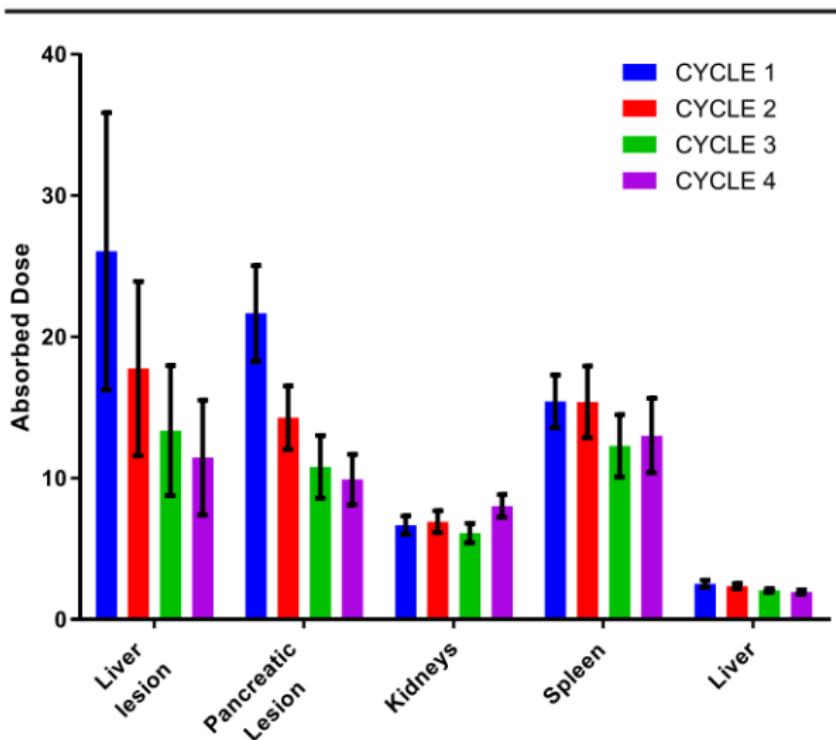
$$J_p = \begin{bmatrix} \frac{\partial A_1}{\partial A_0} & \frac{\partial A_1}{\partial \lambda} \\ \vdots & \vdots \\ \frac{\partial \hat{A}_n}{\partial A_0} & \frac{\partial \hat{A}_n}{\partial \lambda} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e^{-\lambda t_1} & -A_0 t_1 e^{-\lambda t_1} \\ \vdots & \vdots \\ e^{-\lambda t_n} & -A_0 t_n e^{-\lambda t_n} \end{bmatrix} \quad (55)$$

and

$$V_p = \begin{bmatrix} u^2(A_0) & u(A_0, \lambda) \\ u(A_0, \lambda) & u^2(\lambda) \end{bmatrix}. \quad (56)$$

## Cumulated activity

# Flertrinnsprosess - nå matematisk



**Fig. 12** Absorbed doses to lesions and normal organs over four treatment cycles. *Error bars* represent standard uncertainties in the dose values





**Gertrude Stein** Eksilamerikaner i Paris. Kjent for bla. frasen "En rose er en rose er en rose"





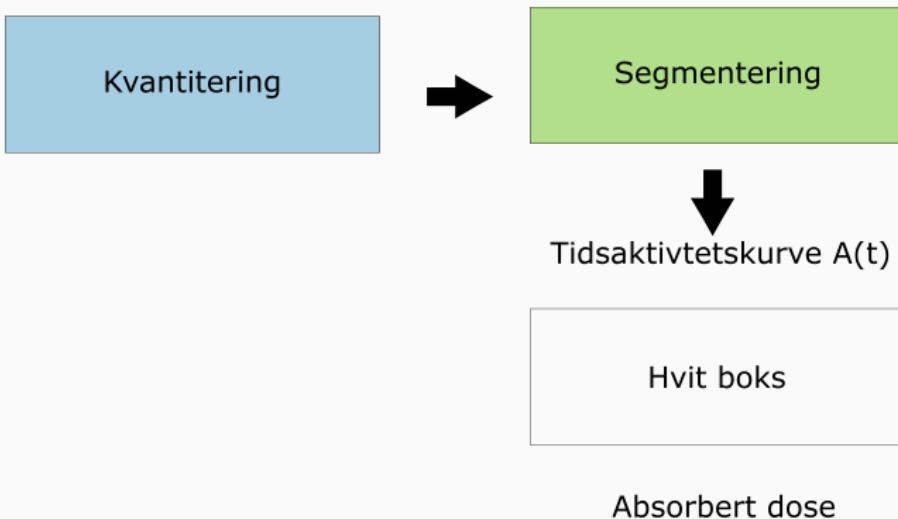
**Ernest Hemingway** Eksilamerikaner i Paris. Kjent for mye (min personlige favoritt er Den gamle mannen og havet) - svarte Stein med "a stone is a stein is a rock is a boulder is a pebble"

## Noen påstander

---

- En gray er en gray er en gray?
- En Bq er en Bq er en Bq er en Bq?
- En fysisk halveringstid er en fysisk halveringstid er en fysisk halveringstid?

# Flertrinnsprosess - med en snarvei



# Hva bør vi gjøre?

---

- Enes om noe
- Noen ting er skanner-uavhengig
- Gjøre det enkelt, men ikke for enkelt
- Forsøke å unngå dyr programvare
- Alle kan gjøre hva de vil, men har vi en felles parallel beregning kan vi sammenligne data

# Litteraturvitenskap re-visited

---





**William Shakespeare** Europer bosatt i Europa - Kjent for mange ting - finner en positivistisk løsning i Romeo og Julie "... a rose by any other name would smell as sweet"

## Hva bør vi gjøre?

---

- OUS kan legge endel ressurser i dette - vi har en hel fysikerstilling (hei, hei!) knyttet til dosimetri og PRRT

- Relativt stort organ - kvantitering enklere
- Mulig opptaket er homogent ute i parenchymet (i det minste i rotter)
- (Tilsynelatende) enkel kinetikk - godt beskrevet av en monoexp etter første døgnet
- Mye (god) litteratur tilgjengelig

## Benmargsdosimetri

---

- Distribuert organ med individuell variasjon - vanskelig å måle
- Avhengig av et modellområde for å gjøre en aktivitetsmåling mulig
- Blod som surrogat sannsynligvis utilstrekkelig
- Heterogen struktur i størrelsesordenen  $\beta$ -partikkelrekkevidde - energiavsetning mer kompleks

# Dosimetri - et forslag

---

# Dosimetri - et forslag

Fu█ you.  
I won't do what you tell me.



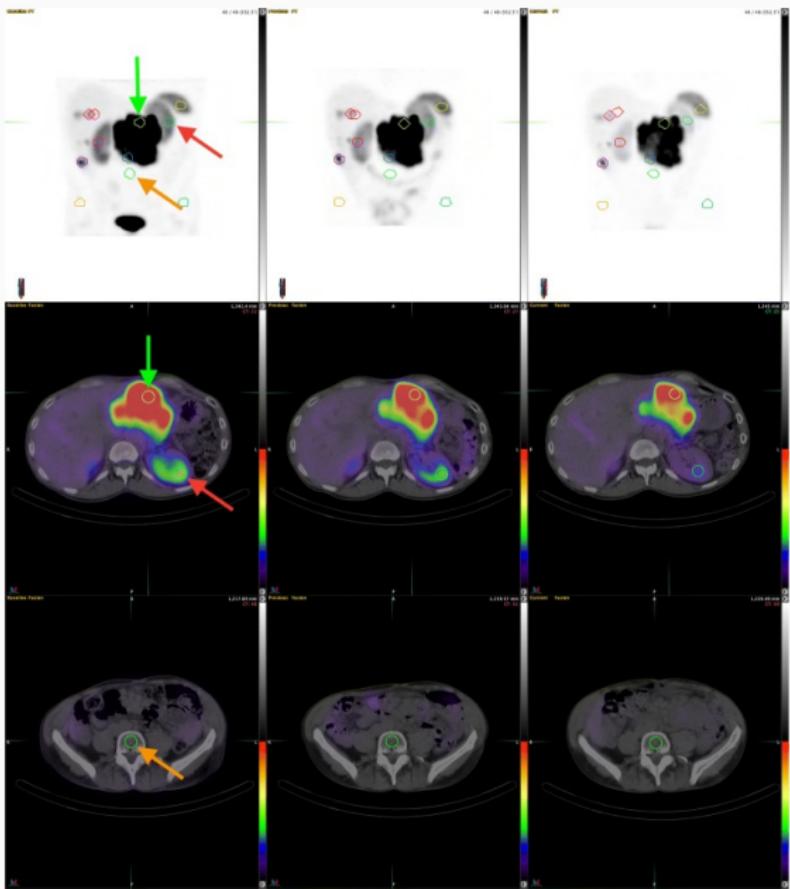
someecards  
user card

# Segmentering

---

Its complicated!

# Segmentering



# Segmentering

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2010) 37:212–225  
DOI 10.1007/s00259-009-2166-8

ORIGINAL ARTICLE

## Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-D-Phe $^1$ -Tyr $^3$ -octreotate

Mattias Sandström · Ulrike Garske · Dan Granberg ·  
Anders Sundin · Hans Lundqvist

ORIGINAL RESEARCH

Open Access



Method dependence, observer variability and kidney volumes in radiation dosimetry of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours

Mattias Sandström<sup>1,2\*</sup>, Ezgi Ilan<sup>1,2</sup>, Anna Karlberg<sup>3</sup>, Silvia Johansson<sup>3</sup>, Nanette Freedman<sup>4</sup> and Ulrike Garske-Román<sup>1</sup>

ORIGINAL RESEARCH

Open Access



Accuracy and reproducibility of simplified QSPECT dosimetry for personalized  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate PRRT

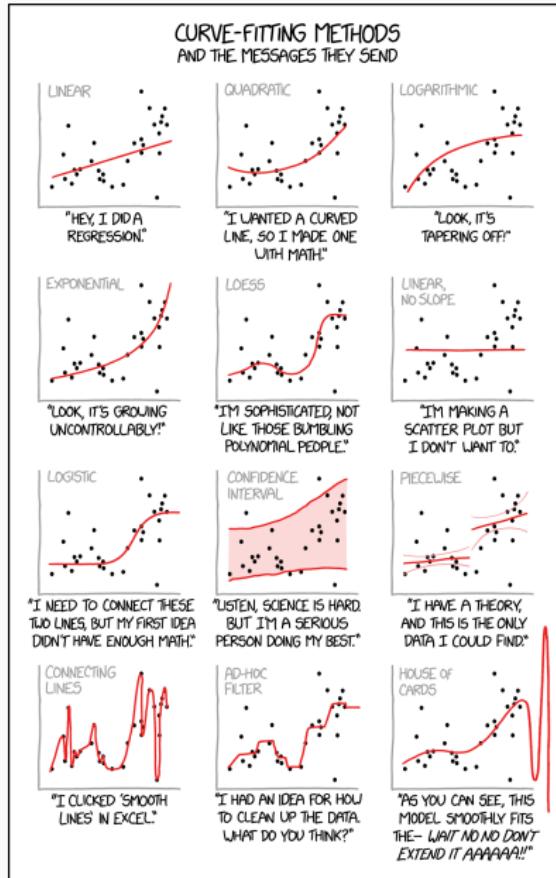
Michela Del Prete<sup>1,2</sup>, Frédéric Arseneault<sup>1,2</sup>, Nassim Saighi<sup>1,2</sup>, Wei Zhao<sup>3,4</sup>, François-Alexandre Buteau<sup>1,2</sup>,  
Anna Celler<sup>3,4</sup> and Jean-Mathieu Beauregard<sup>1,2\*</sup>

# Segmentering

---

- Plassere en liten sfærisk VOI ( $4 \text{ cm}^3$ )
- For nyrene, plassere den i det homogene opptaket utenfor nyrebekkenet
- For benmargen, plassere den i en lumbalvirvel
- Regn gjennomsnittlig aktivitet i VOlen

# Kurvetilpasning



# Kurvetilpasning

---

Det viktigste er at vi blir enige om noe

# Kumulativ aktivitet til absorbert dose

---

Now what?

## Enkle overgangsfaktorer

---

Kan være komplisert, men man trenger bare å tenke én gang

## Faktorer for nyrene - pass på enheter

$$D_{\text{Organ}} = \xi * t_{\text{residence}} * A_{\text{admin}}$$

(Sandstrøm, 2010)

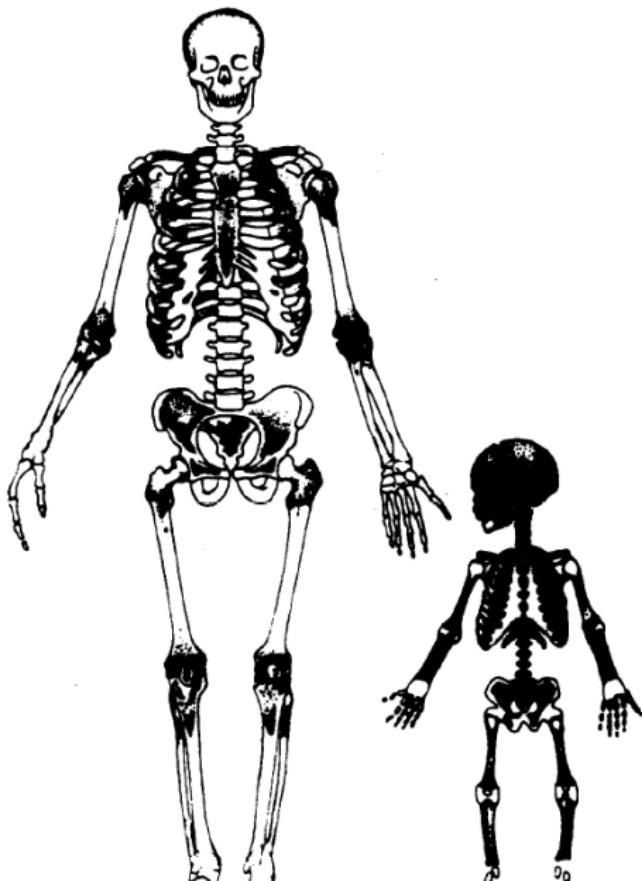
$$D_0 = \text{DCF} \times C_{cum0}$$

(Sandstrøm, 2013)

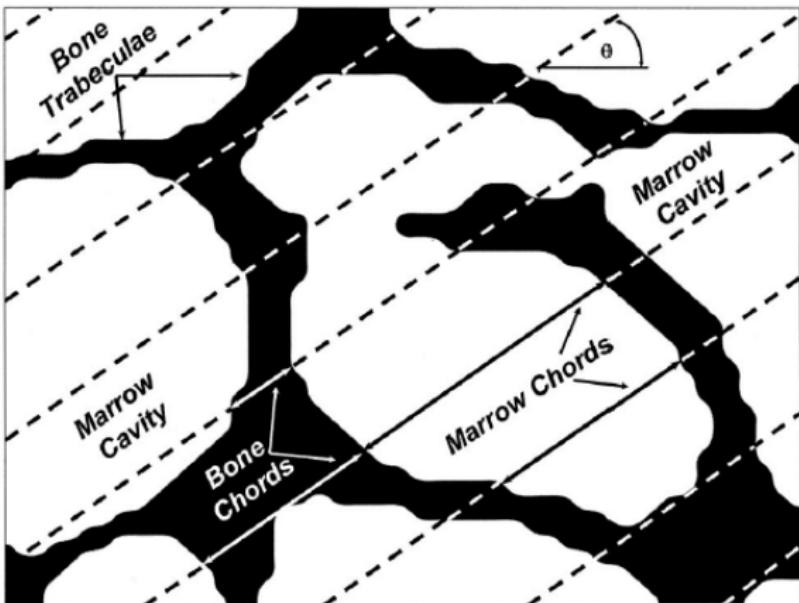
$$D = \xi \cdot \frac{1}{M_{\text{VOI}}} \tilde{A}_{\text{VOI}}$$

$$\xi = 0.0236 \text{ [mGy*g]/[MBq*s]}$$

# Faktorer for benmargen - its complicated!

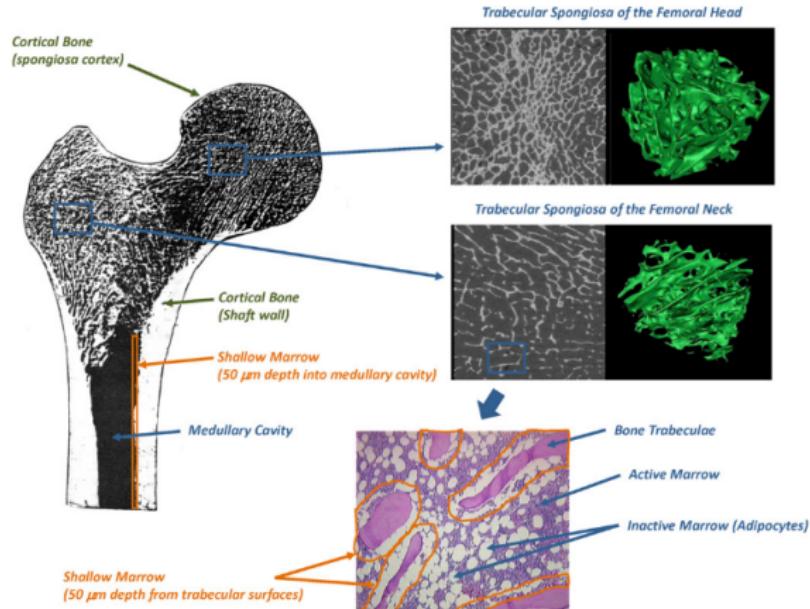


# Benmargsdosimetri



**Fig. 1.** Schematic demonstrating the acquisition of chord-lengths across bone trabeculae and marrow cavities at scanning angle  $\theta$ . Two chord-lengths are shown for the bone trabeculae (white arrows) and the marrow cavities (black arrows).

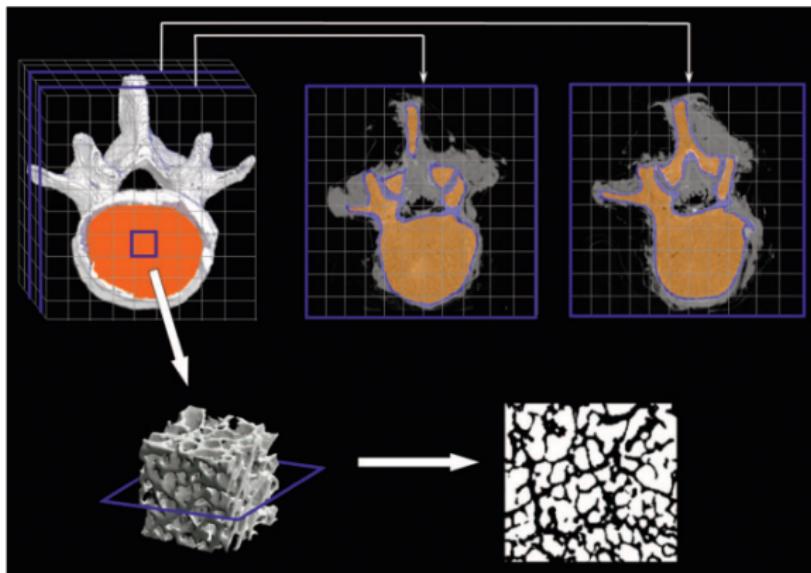
# Benmargsdosimetri



**Figure 4.** Graphical illustration of the spatial location of shallow marrow within both the trabecular spongiosa regions of the femoral head and neck, as well as along the inner cortical surfaces of the medullary cavity of the diaphysis (shaft).

# Benmargsdosimetri

III



**FIGURE 1.** Schematic of PIRT model constructed for L4 vertebra.



## Faktor for benmarg - hvilken gresk bokstav?

$$D = \chi \cdot \frac{1}{M_{VOI}} \tilde{A}_{VOI}$$

$$\chi = WIP$$

## Fordeler

---

- Alle kan tegne sfærer i bildedata
- Alle kan integrere en kurve
- Alle kan utføre produkter
- Alle kan gjøre dosimetri uten fancy programvare (not that you should not)

## Noen uavklarte spørsmål

---

- Absorbert dose eller BED? Løsning nå: Regne begge?
- Hvilke dosegrenser er gode?

# Avslutning

Tusen takk for oppmerksomheten deres! (email: johbla@ous-hf.no)

