

# YKSILÖLLINEN ANNOSSUUNNITTELU JA DOSIMETRIA

Antti Sohlberg

päijät  sote



# Sisältö

- Annossuunnittelusta yleisesti
- Annossuunnittelu kilpirauhassyövän/liikatoiminnan radiojodihoidossa
- Annossuunnittelu NET-kasvaimien Lu177-hoidossa
- Annossuunnittelu eturauhassyövän Lu177-hoidossa
- Annossuunnittelu SIRT:ssä

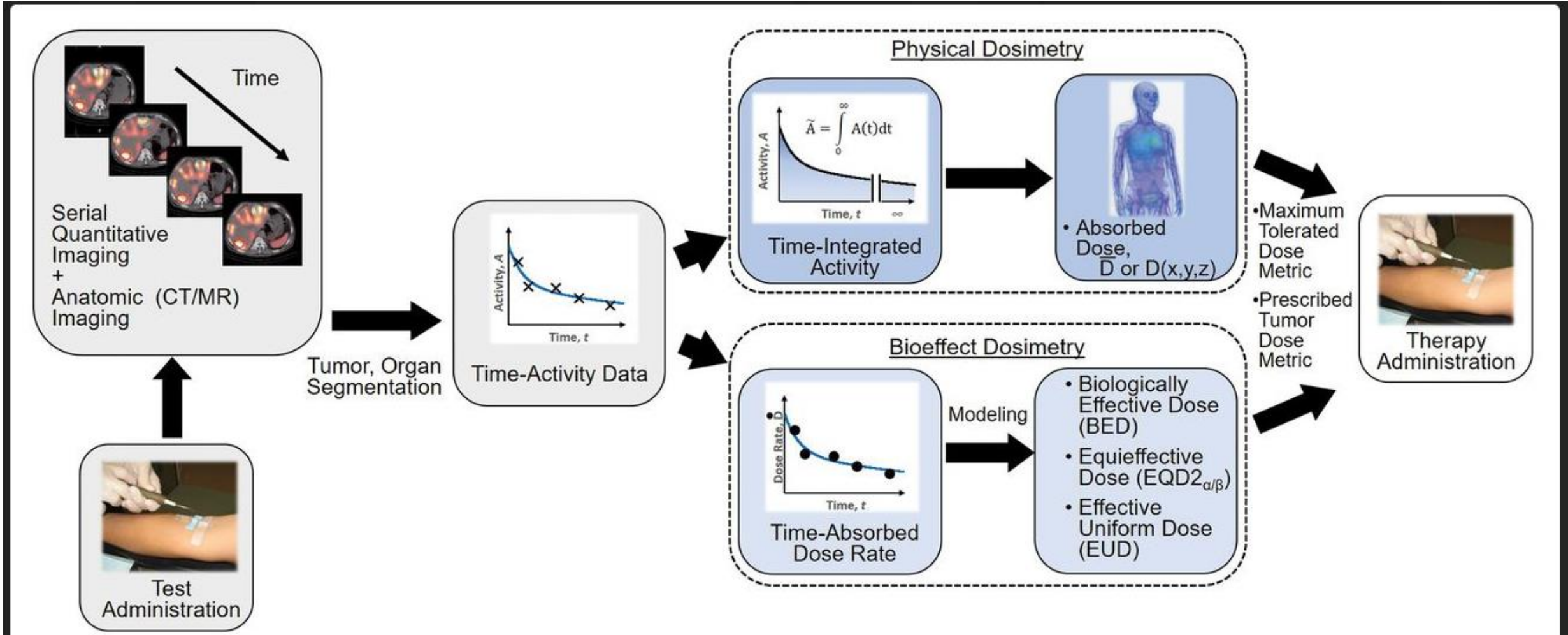
# Annossuunnittelu

- EU direktiivi (2013/59/EURATOM Article 56):

“For all medical exposure of patients for radiotherapeutic purposes, exposures of target volumes shall be individually planned and their delivery appropriately verified taking into account that doses to non-target volumes and tissues shall be as low as reasonably achievable and consistent with the intended radiotherapeutic purpose of the exposure”.

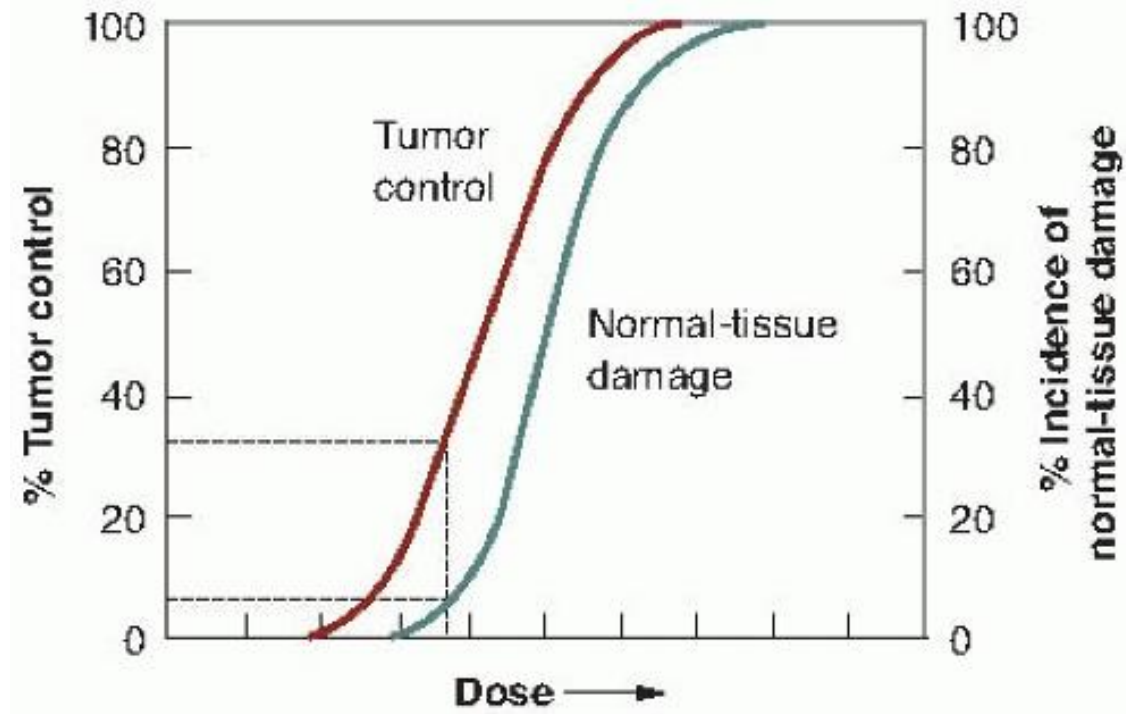
# Annossuunnittelu

Annoslaskenta “testiaktiivisuudella” ja “hoitoaktiivisuuden” skaalaus



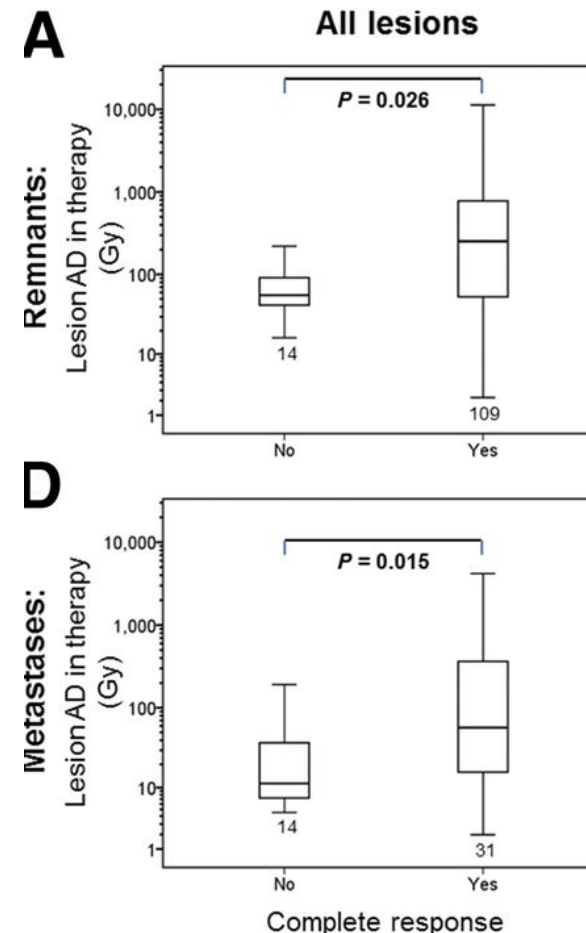
# Annossuunnittelu

- Tarkoituksena saada hoitokohteeseen (usein tuumori) riittävä säteilyannos pitäen kriittisten elinten säteilyannos tarpeeksi matalana komplikaatioiden minimoimiseksi
- Edellytyksenä, että hoitokohteelle ja kriittisille elimille löytyy annosvaste



# Kilpirauhassyöpä

- Tavoitteena >300 Gy jäännökseen, >80 Gy metastaaseihin ja <2 Gy luuytimeen (Maxon JNM 1992)
- Ennen hoitoa mahdollista tehdä I131-SPECT/CT tai I124-PET/CT jonka perusteella suunnitella hoitoannos
- I124-PET/CT:llä voidaan ennustaa I131-hoitoannos ja annos korreloi hoitovasteen kanssa
- Ongelmia: annosvaihtelut erittäin isoja, pienten metastaasien annoslaskenta hankalaa, ei ole pystytty osoittamaan, että annosuunnittelusta on hyötyä (isotkin radiojodiaktiivisuudet kestetään, luuydinlama ja sekundaarisyöpä, ovat harvinaisia, Haugen Thyroid 2016)
- Tuumoridosimetrian sijaan voidaan tehdä myös luuydindosimetriaa: maksimoidaan aktiivisuus niin, että luuydinannos < 2Gy.
- Kunnollista tieteellistä näyttöä, siitä että luuydindosimetria parantaa hoitotulosta ei ole



# Kilpirauhasen liikatoiminta

- Basedowin tauti: tavoitteena 150 Gy absorboitunut annos jos tavoitellaan eutyreoosia tai 200-300 Gy ablaatioon (Hänscheid, 2013 EJNMMI)
- Autonomiset kilpirauhaskyhmät: tavoitteena 300-400 Gy absorboitunut annos (Hänscheid, 2013 EJNMMI)
- Radiojodikapseli vakioaktiivisuudella pääasiassa käytössä. Basedowin taudissa ei ole pystytty osoittamaan, että vakioaktiivisuus olisi huonompi kuin annossuunnittelu.
- Iso kilpirauhanen (>40 ml) tarvitsee isomman annoksen → annossuunnittelun tarve?
- Kyhmyissä annossuunnittelusta voisi myös olla hyötyä jos kyhmyt ovat isoja (>26 ml), (EANM guideline 2023)

# Kilpirauhasen liikatoiminta

Annettava aktiivisuus voidaan määrittää kiinteän annoksen hoito-ohjelman mukaan, tai se voidaan laskea seuraavan kaavan avulla:

$$A \text{ (MBq)} = \frac{\text{Tavoiteannos (Gy)} \times \text{kohteen tilavuus (ml)}}{\text{I-131 enimmäiskertymä (\%)} \times \text{efektiivinen } T_{1/2} \text{ (vrk)}} \times K$$

Selitteet:

tavoiteannos	koko kilpirauhaseen tai adenoomaan absorboitunut tavoiteannos
kohteen tilavuus	koko kilpirauhasen tilavuus (Gravesin tauti, multifokaalinen tai disseminoitunut tauti)
I-131:n enimmäiskertymä	I-131:n enimmäiskertymä kilpirauhaseen tai kyhmyihin prosentteina (%) annetusta aktiivisuudesta koeannoksen perusteella
efektiivinen $T_{1/2}$	I-131:n efektiivinen puoliintumisaika kilpirauhasessa vuorokausina
K	24,67

Theracap valmisteyhteenvedo

# Neuroendokriiniset kasvaimet (Lu177-dota)

- Ei selkeää annostavoitetta. Kiinteä aktiivisuus: 200 mCi, 8 viikon välein, 4 sykliä
- Dosimetriaa tehty pääasiassa vasta hoidon jälkeen. Munuaisannoksia tutkittu paljon.
- Munuaisten absorboituneen annoksen ja munuaistoiminnan (GFR) välillä korrelaatio (Gupta 2012 Cancer Biother Radiopharm)
- Vakavaa munuaistoksisuutta tai >20% pitkäaikaista munuaisfunktion laskua ei tosin ole havaittu (Bergsma 2016 EJNMMI)

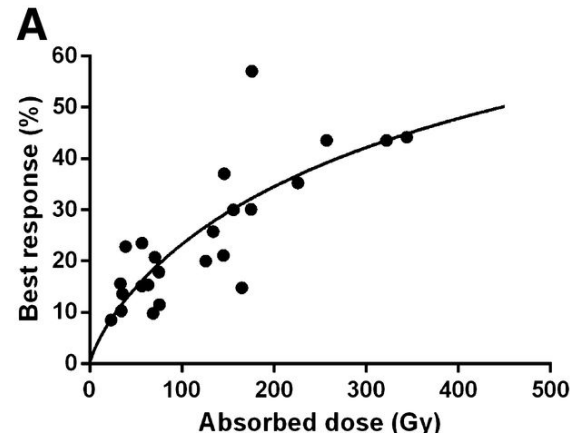
## Annostus

### Aikuiset

Suosittelava aikuisten Lutathera-hoito koostuu neljästä 7 400 MBq:n infuusiosta. Suositeltava aikaväli kunkin antokerran välillä on 8 viikkoa.

# Neuroendokriiniset kasvaimet (Lu177-dota)

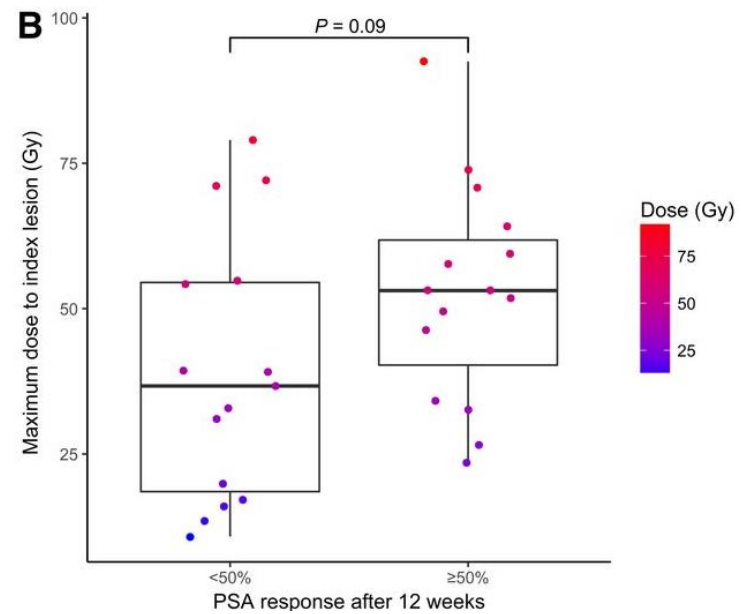
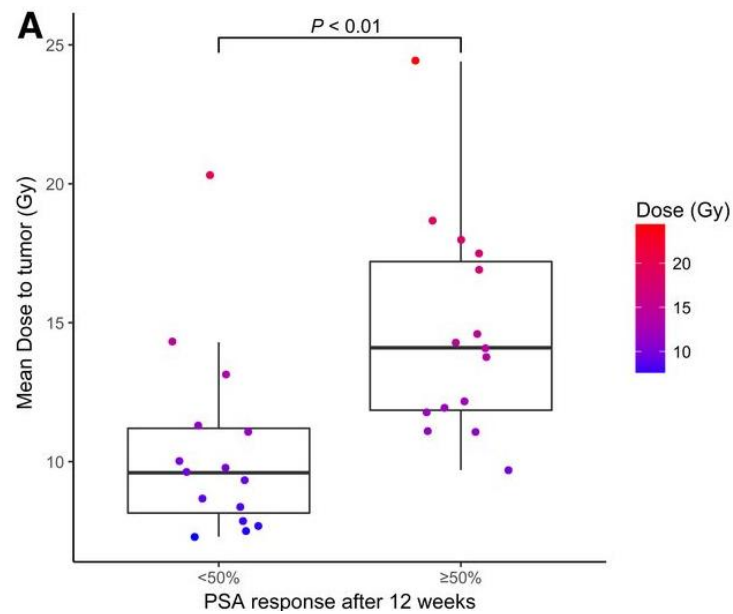
- Luuydin kriittinen elin. Absorboituneen annoksen ja valkosolujen määrän, verihiutaleiden määrän ja hemoglobiiniarvon välillä korrelaatiolöydökset vaihtelevia
- Leesiadosimetriaa tehty myös vaihtelevalla menestyksellä. Ilan et al. (2016 JNM) mukaan >2.2 cm haiman leesioilla annosvaste (best response = prosentuaalinen leesion koon pieneminen). Mutta ohut suolen leesioilla samaa ei havaittu (Jahn, 2020 Neuroendocrinology)



- Jos potilaan kaikki leesiot saavat vähintään 35 Gy annoksen PFS on tilastollisesti merkittävästi pidempi (Mileva JNM 2024). 68Ga-Soma-PET kertymämuutos ensimmäisen hoidon jälkeen ennustaa hoidon tehoa

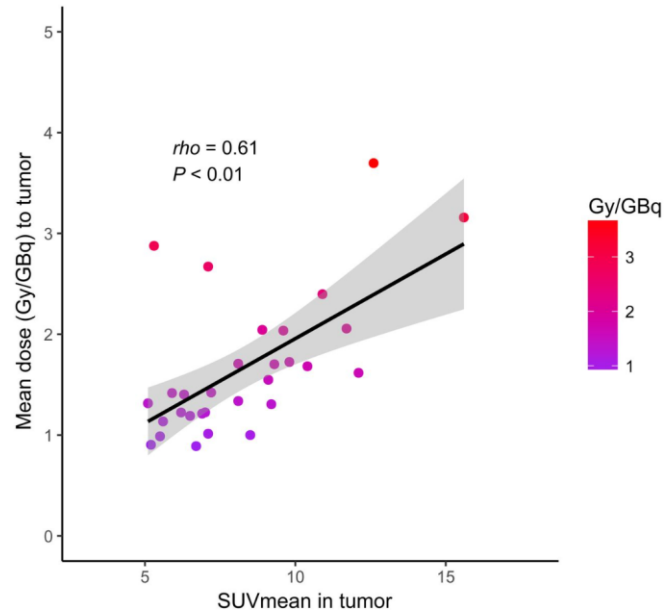
# Prostatasyöpä (Lu177-PSMA)

- Ei selkeää annostavoitetta. Kiinteä aktiivisuus: 200 mCi, 6 viikon välein, 6 sykliä
- Korkeat tuumoreiden absorboituneet annokset tuottavat isomman PSA-arvon laskun (Violet JNM 2019)



# Prostatasyöpä (Lu177-PSMA)

- Ennen hoitoa tehty Ga68-PSMA ennustaa tuumoriannosta (Violet JNM 2019), mutta tuumorin absorboitunut annos ei korreloi tuumorivasteeseen



## Annostus

Suosittelussa Pluvicto hoito-ohjelmassa annetaan 7 400 MBq:n annos laskimoon 6 viikon välein ( $\pm 1$  viikko) yhteensä enintään 6 kertaa tai vähemmän, jos sairaus etenee tai esiintyy sietämätöntä toksisuutta.

Pluvicto valmisteyhteenvedo

# SIRT (Y90)

-SIRT:ssä tehdään annossuunnittelua

-Injisoitavan annoksen määrittämiseen muutamia eri menetelmiä

BSA must first be determined and is calculated from the following equation (Equation 1):

$$BSA (m^2) = 0.20247 \times height(m)^{0.725} \times weight(kg)^{0.425}$$

**Prescribed activity calculation for whole liver / bilobar treatment**

*Prescribed activity of SIR-Spheres microspheres (GBq)*

$$= (BSA - 0.2) + \left( \frac{V_{tumor}}{V_{tumor} + V_{normal\ liver}} \right)$$

Where:

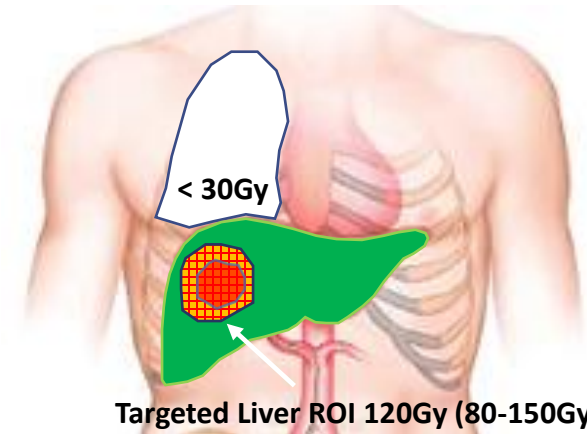
$V_{tumor}$  is the total volume of tumor in the liver

$V_{normal\ liver}$  is the volume of the non-tumor liver tissue

## CALCULATION OF DOSE

The recommended dose to the liver is between 80 Gy to 150 Gy (8000 rad to 15000 rad). The amount of radioactivity required to deliver the desired dose to the liver may be calculated using the following formula:

$$\text{Activity Required (GBq)} = \frac{[\text{Desired Dose (Gy)}] [\text{Liver Mass (kg)}]}{50}$$



# SIRT (Y90)

- Paljon annosvaste-julkaisuja
- Potilaskohtaisella dosimetrialla (tavoitteena >205 Gy leesioannos) osoitettu parempi hoitovaste ja pidempi elinikä kuin standardimenetelmällä (tavoitteena 120 Gy lohkoon) (Garin Lancet 2021)

Studies Reporting on Tumor-Absorbed Dose vs. Response in Microsphere Radioembolization of Hepatic Malignancies

Study	<i>n</i>	Disease	Lesion size (cm)	Device	Imaging	Endpoint	Threshold mean dose (Gy)
Garin (92,127,128)	36, 71, 71	HCC	7.1 ± 3.3	<sup>90</sup> Y glass	<sup>99m</sup> Tc-MAA SPECT	PFS, EASL	205
Mazzaferro (129)	52	HCC		<sup>90</sup> Y glass	<sup>99m</sup> Tc-MAA SPECT	EASL (PR + CR)	500
Chiesa (130)	52	HCC	4.9 (1.8–10.3)	<sup>90</sup> Y glass	<sup>99m</sup> Tc-MAA SPECT	EASL (PR + CR) 50% TCP	390
Chan (131)	35	HCC	7.3 (3.0–17.9)	<sup>90</sup> Y glass	<sup>90</sup> Y PET/CT	mRECIST (PR + CR)	200
Ho (132)	62	HCC		<sup>90</sup> Y glass	<sup>99m</sup> Tc-MAA SPECT/CT	<sup>18</sup> F-FDG, <sup>11</sup> C PET res. > 50%	170
Kappadath (110)	34	HCC	4.1 (2.6–12.3)	<sup>90</sup> Y glass	<sup>90</sup> Y SPECT/CT	mRECIST 50% TCP	160
Dewaraja (111)	28	HCC and metastases	2.7 (1.6–11.7)	<sup>90</sup> Y glass	<sup>90</sup> Y PET/CT	mRECIST 50% TCP	290
Lau (133)	18	HCC	NA	<sup>90</sup> Y resin	<sup>99m</sup> Tc-MAA planar	CT volume + AFP	120
Strigari (134)	73	HCC	5.8 (1.6–15.6)	<sup>90</sup> Y resin	<sup>90</sup> Y SPECT	50% TCP (PR + CR)	150
Flamen (135)	8	Colorectal	781 mL (95% CI, 332–1,230)	<sup>90</sup> Y resin	<sup>99m</sup> Tc-MAA SPECT	<sup>18</sup> F-FDG PET res. > 50%	46
Song (136)	23	HCC and metastases	467 mL (5–1,400)	<sup>90</sup> Y resin	<sup>90</sup> Y PET/CT	PFS, RECIST	200
Chansanti (97)	15	NET	3.9 (±2.3)	<sup>90</sup> Y resin	<sup>99m</sup> Tc-MAA SPECT/CT	mRECIST (PR + CR)	191
Allimant (137)	38	HCC	5 (2.8–11.4)	<sup>90</sup> Y resin	<sup>90</sup> Y PET/CT	PFS, mRECIST	Area under DVH > 61 Gy
Hermann (138) (SARAH trial)	121	HCC	152 cm (IQR, 46.4–399.5)	<sup>90</sup> Y resin	<sup>99m</sup> Tc-MAA SPECT/CT	RECIST	100

HCC = hepatocellular carcinoma; MAA = macroaggregated albumin; PFS = progression-free survival; EASL = European Association for the Study of the Liver; PR = partial response; CR = complete response; res. = response; TCP = tumor control probability measure of tumor control (typically a radiobiologically derived parameter based on linear quadratic model that accounts for nonuniformity in absorbed dose within tumor and effect this has on likelihood of tumor control; can also be obtained using statistical data-driven models [MIRD Primer and International Commission on Radiation Units and Measurements report 96]); AFP =  $\alpha$ -fetoprotein; NA = not applicable; DVH = dose-volume histogram; IQR = interquartile range.

Data in parentheses are ranges.

# Miksi annossuunnittelua ei haluta tehdä?

- Aikaa vievää, useita kuvauksia
- Vaikeaa, aiemmin annoslaskentaan ei ollut ohjelmistoja tarjolla
- **Annossuunnittelun hyötyä on vielä ollut vaikeaa osoittaa**

**TABLE 3**  
Studies Reporting Tumor Dose–Response Relationship in Other RPTs

Study	Disease	Therapy	n	Lesion size	Dosimetry method	Endpoint	Threshold
Maxon (139)	Thyroid cancer metastases	<sup>131</sup> I radioiodine	76		Planar conjugate views	Response on <sup>131</sup> I planar scans	80 Gy for metastases; 300 Gy for remnants
Wierds (140)	Thyroid cancer remnants and metastases	<sup>131</sup> I radioiodine	47	>0.15 cm <sup>3</sup>	<sup>124</sup> I PET + OLINDA sphere model	CR on <sup>131</sup> I SPECT or <sup>124</sup> I PET	40 Gy for metastases; 90 Gy for remnants
Pauwels (102)	NET	<sup>90</sup> Y-DOTATOC PRRT	13	NA	<sup>86</sup> Y-DOTATOC PET + MIRDOSE sphere model	Volume shrinkage > 30% on CT	~150 Gy for >30% shrinkage
Ilan (103)	NET	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE PRRT	24 (24 tumors)	>2.2 cm	SPECT/CT + OLINDA sphere model	RECIST best response > 30%	~150 Gy
Matthay (141)	Neuroblastoma	<sup>131</sup> I-metaiodobenzylguanidine	27		Planar conjugate view + MIRDOSE	Volume shrinkage > 50% on CT	70 Gy
Dewaraja (16)	Non-Hodgkin lymphoma	<sup>131</sup> I-radioimmunotherapy	39 (130 tumors)	Median, 20 cm <sup>3</sup>	Multi-SPECT/CT + Monte Carlo	Progression-free survival	200 cGy

CR = complete response.

Sgouros JNM 2021

# Annossuunnittelu Euroopassa

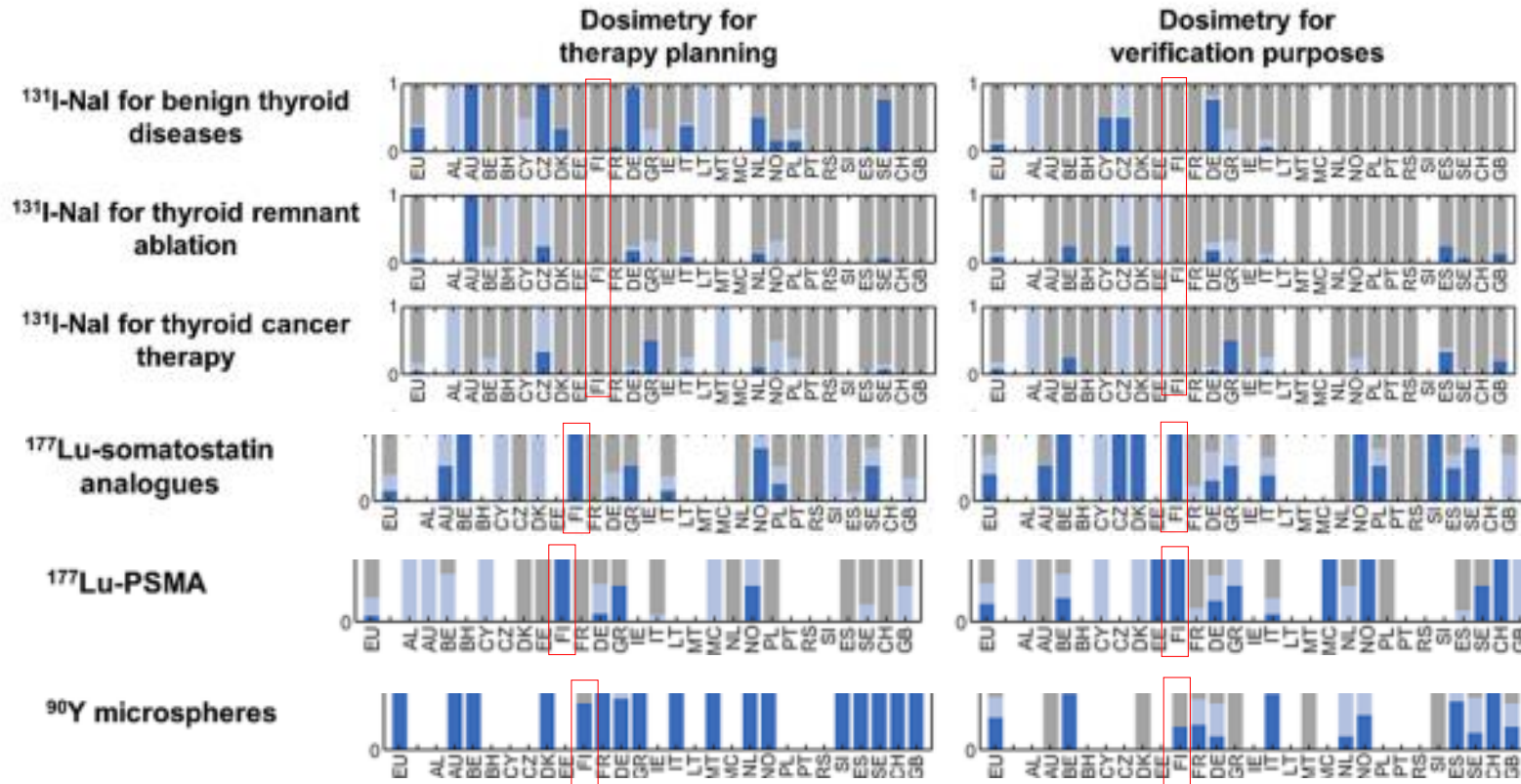


Fig. 8. Overview of the use of dosimetry for treatment planning (left) and verification (right) for each treatment, at the country level. EU: Europe, here representing the overall results from all survey responses. Grey: no dosimetry is performed; light blue: dosimetry is sometimes performed; dark blue: dosimetry is always performed; no bars: treatment not reported performed in this country. The bars are normalised to the total number of centres performing the therapy. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)



**Kiitos!!!**