




Situación actual de la dosimetría clínica en terapia metabólica

Juan Antonio Vallejo Casas
UGC Medicina Nuclear
IMIBIC
Hospital Universitario “Reina Sofía”
Córdoba



II JORNADA SOBRE SEGURIDAD DEL PACIENTE EN LOS PROCEDIMIENTOS MEDICOS CON
RADIACIONES IONIZANTES

Terapia con radionúclidos

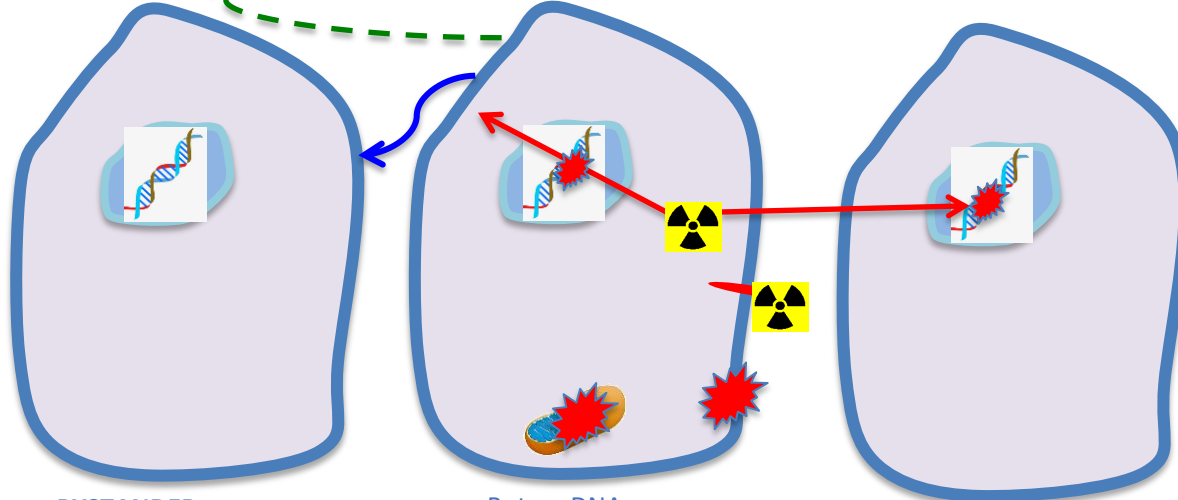
- 
- A decorative graphic in the top-left corner consisting of a cluster of overlapping, semi-transparent triangles in shades of blue and green, creating a crystalline or molecular structure.
- Utilización de radiaciones ionizantes con fines terapéuticos
 - Fuentes no encapsuladas
 - Distribución amplia en el paciente
 - Interacciones metabólicas
 - Farmacocinética compleja
 - Dificultad para establecer tiempos de residencia en cada órgano
 - Dificultad para determinar dosis absorbida en cada localización



Terapia con radionúclidos



ABSCOPAL
Inmuno



BYSTANDER

Daño indirecto
Reactivos O_2 extracelulares
Inestabilidad cromosómica

Rotura DNA

Reacciones oxidativas
Especies reactivas O_2

- Superoxido
- Peróxido H
- Hidroxilo

COX-2 y iNOS

CROSS-FIRE

Daño a células vecinas
Ventaja en heterogéneos
Ventaja tumores grandes

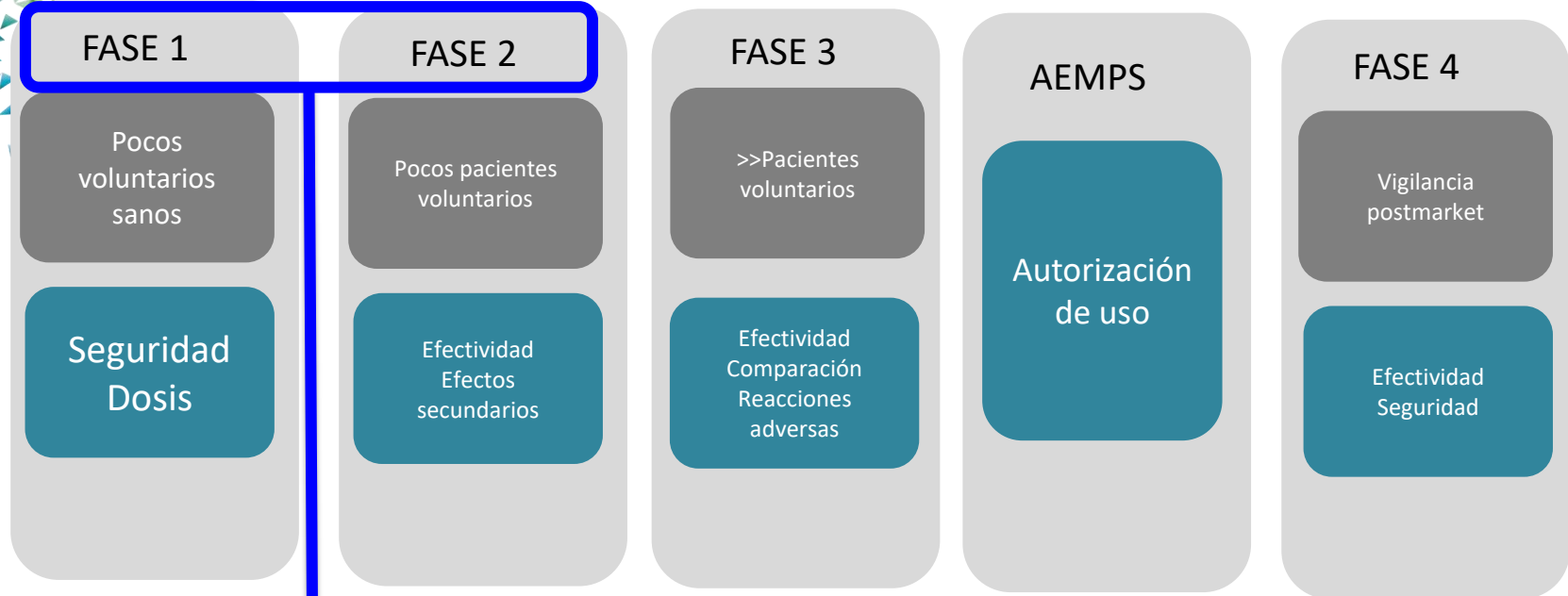


Terapia con radionúclidos



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH





Cálculos específicos en tumor y en tejidos
Actividades máximas



Terapia con radionúclidos



Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios

Art 48.1.a: Radiofármaco: cualquier producto, que cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o mas radionucléidos (isótopos radioactivos)



Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer

C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fossa, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Sekle, A. Widmark, D.C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bortolmeyer, N.D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Frandri, R. Coleman, N.J. Vogelzang, C.C. O'Brien-Teare, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, Ø.S. Bruland, and O. Sartor, for the ALSYMPCA Investigators*



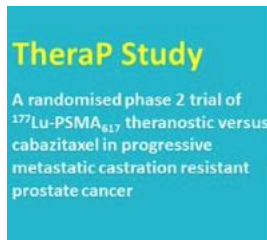
Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors

J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, A. Hendifar, J. Yao, B. Chasen, E. Mittra, P.L. Kunz, M.H. Kulke, H. Jacene, D. Bushnell, T.M. O'Dorisio, R.P. Baum, H.R. Kulkarni, M. Caplin, R. Lebtahi, T. Hobday, E. Delpassand, E. Van Cutsem, A. Benson, R. Srinajskanthan, M. Pavel, J. Mora, J. Berlin, E. Grande, N. Reed, E. Seregni, K. Öberg, M. Lopera Sierra, P. Santoro, T. Thevenet, J.L. Erion, P. Ruszniewski, D. Kwekkeboom, and E. Krenning, for the NETTER-1 Trial Investigators*



Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

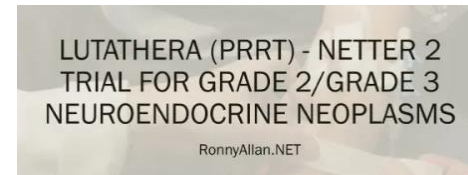
O. Sartor, J. de Bono, K.N. Chi, K. Fizazi, K. Herrmann, K. Rahbar, S.T. Tagawa, L.T. Nordquist, N. Vaishampayan, G. El-Haddad, C.H. Park, T.M. Beer, A. Armour, W.J. Pérez-Contreras, M. DeSilvio, E. Kparnegan, G. Gericke, R.A. Messmann, M.J. Morris, and B.J. Krause, for the VISION Investigators*



TheraP Study
A randomised phase 2 trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA₆₁₇ theranostic versus cabazitaxel in progressive metastatic castration resistant prostate cancer



competete  **GEP-NET:**
Phase III Clinical Trial



LUTATHERA (PRRT) - NETTER 2 TRIAL FOR GRADE 2/GRADE 3 NEUROENDOCRINE NEOPLASMS
RonnyAllan.NET



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lutathera 370 MBq/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 370 MBq de lutecio (^{177}Lu) oxodotreotida en la fecha y hora de calibración.

La radiactividad total de cada vial monodosis es de 7 400 MBq en la fecha y hora de perfusión. Dado que la concentración radiactiva está establecida a 370 MBq/ml en la fecha y hora de calibración, el volumen de solución en el vial se ajusta entre 20,5 y 25,0 ml con el fin de proporcionar la cantidad de radiactividad necesaria en la fecha y hora de perfusión.





Posología

Adultos

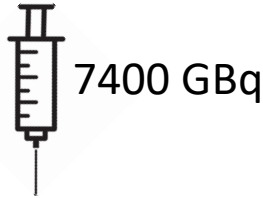
La pauta posológica de Lutathera recomendada en adultos es de 4 perfusiones de 7.400 MBq cada una. El intervalo entre administraciones recomendado es de 8 semanas.

La información sobre las modificaciones de dosis para el manejo de reacciones adversas graves o intolerables del medicamento se proporciona en la respectiva sección más adelante.

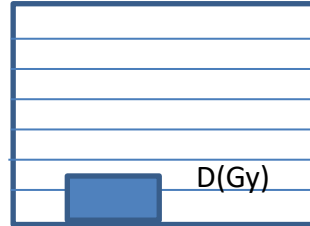
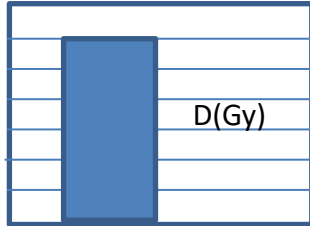




Selección de terapia



Dosis absorbida



Efecto terapéutico

?

?





- Dosimetría no es el único parámetro predictivo
 - Histología tumoral
 - Historia clínica
 - Parámetros clínicos
 - Radiobiología /radiosensibilidad
 - Genética
 - Radiómica
 -

- Diferencias en los efectos radiobiológicos





$$U_{\text{isidra,low}}(t) = \begin{cases} U_0 \exp\left(-\ln(2) \frac{t}{T_{\text{eff},1}}\right) & \text{if } t < 72 \text{ h} \\ U_0 \exp\left(-\ln(2) \frac{72 \text{ h}}{T_{\text{eff},1}}\right) \exp\left(-\ln(2) \frac{t}{T_{\text{eff},2}}\right) & \text{if } t \geq 72 \text{ h} \end{cases}$$

$$\bar{D} = \bar{A} \cdot S$$

$$\bar{D}(k \leftarrow h) = \frac{E}{m_k} = \frac{\phi(k \leftarrow h) \cdot E_0}{m_k} = \Phi(k \leftarrow h) \cdot E_0$$

$$TIA C_{\text{isidra,low}} = U_{\text{low}}(t_{PET}) \cdot \left[\frac{1 - \exp\left(-\ln(2) \cdot \frac{72 \text{ h}}{T_{\text{eff},1}}\right)}{\ln(2)} + \frac{T_{\text{eff},2}}{\ln(2)} \exp\left(-\ln(2) \cdot \frac{72 \text{ h}}{T_{\text{eff},1}}\right) \right]$$

$$U_{\text{low}}(t_{PET}) = U_{Ga}(t_{PET}) \cdot \exp\left(\frac{\ln(2)}{T_{Ga}} \cdot t_{PET}\right)$$

$$\bar{D} = \frac{E}{dm} = \frac{\phi(x, E_0) \cdot E_0}{dm}$$

$$\bar{D} = \Phi(x, E_0) \cdot E_0$$

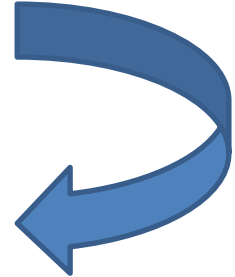
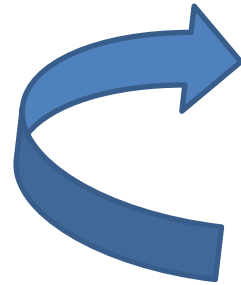
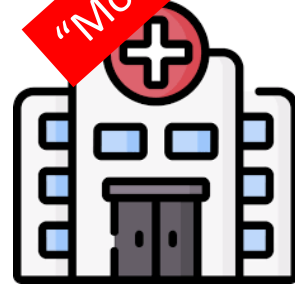
$$BED_l = D_l \left(1 + \frac{D_l}{\alpha/\beta} \cdot \frac{\lambda_l}{\lambda_l + \mu} \right)$$

$$\bar{D}(t)_{(k \leftarrow h)} = K \cdot A_h(t) \cdot \sum_i n_i E_i \cdot \Phi_i(k \leftarrow h)$$

$$\bar{D}(t)_{(k \leftarrow h)} = A_h(t) \cdot \sum_i \Delta_i \cdot \Phi_i(k \leftarrow h)$$

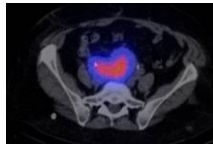
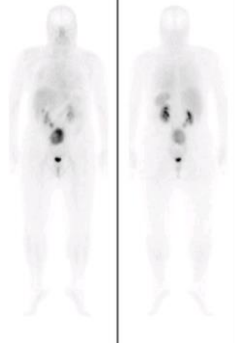
$$\bar{D}(r_T, T_D) = \bar{A}(r_S, T_D) \cdot S(r_T \leftarrow r_S, t)$$

Compleja



"Molesta"





Perfusión
Metabolismo
Heterogeneidad
Degradación
Liberación
Excreción
Reparación celular

Incertidumbre en resultado



Artículo 56

Optimización

1. Los Estados miembros velarán por que todas las dosis debidas a exposiciones médicas con fines de diagnóstico radiológico, radiología intervencionista, planificación, guía y verificación se mantengan lo más bajas que sea razonablemente posible, para que pueda obtenerse la información médica requerida, teniendo en cuenta factores sociales y económicos.

Para todas las exposiciones médicas de pacientes con fines radioterapéuticos, las exposiciones del volumen blanco se planificarán individualmente y se verificará convenientemente su realización, teniendo en cuenta que las dosis de los volúmenes y tejidos fuera del blanco deberán ser lo más bajas que sea razonablemente posible y estarán de acuerdo con el fin radioterapéutico deseado de la exposición.



Terapia con radioyodo

A pesar de las teóricas ventajas de la dosimetría en el tratamiento de enfermedad loco-regional, no se puede hacer una recomendación (entre actividad empírica, dosimetría en sangre o cuerpo completo y dosimetría lesional)(NR,EI)

- Aumento de costes e inconvenientes^a
- Fallo en enfermedad metastásica^a
- Aumento de costes^a
- Mejor respuesta en enfermedad locorregional^b
- Dosimetría no mejora la supervivencia^c
- AHASA (As High As Safety Achievable)^d

^a Ylli D. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2019;48:187-197

^b Klubo-Gwiedzinska. *JCEM* 2011;96(10):3217-25

^c Deandreis. *JNM* 2017;58(5):717-22

^d Verburg FK, *EJNMMI* 2017;44(6):915-917

Dosimetría personalizada

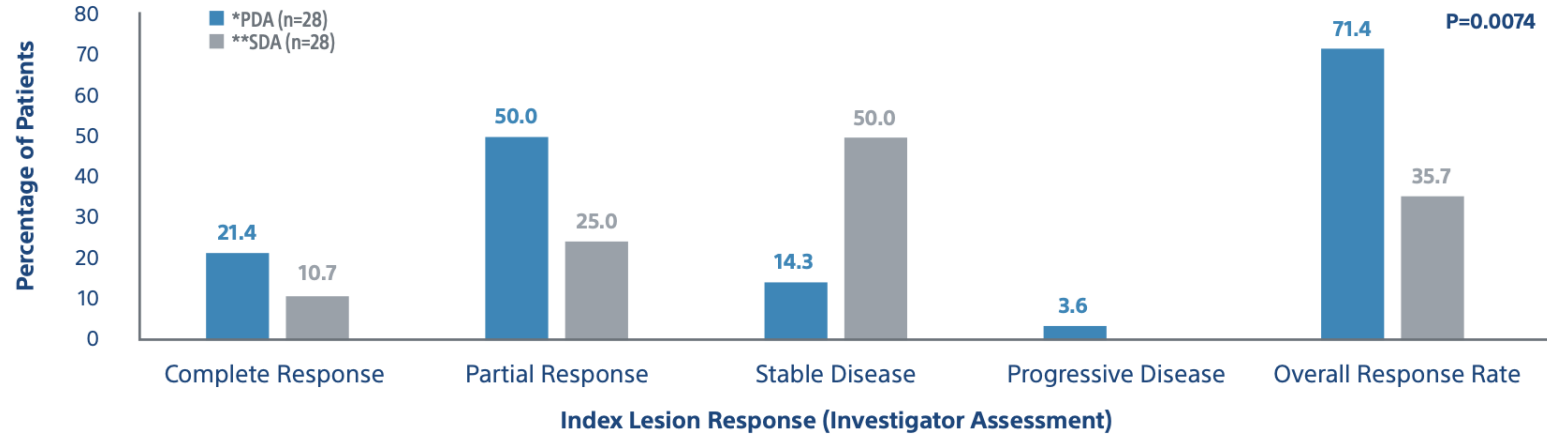


THERASHERE™ Y-90 Glass Microspheres

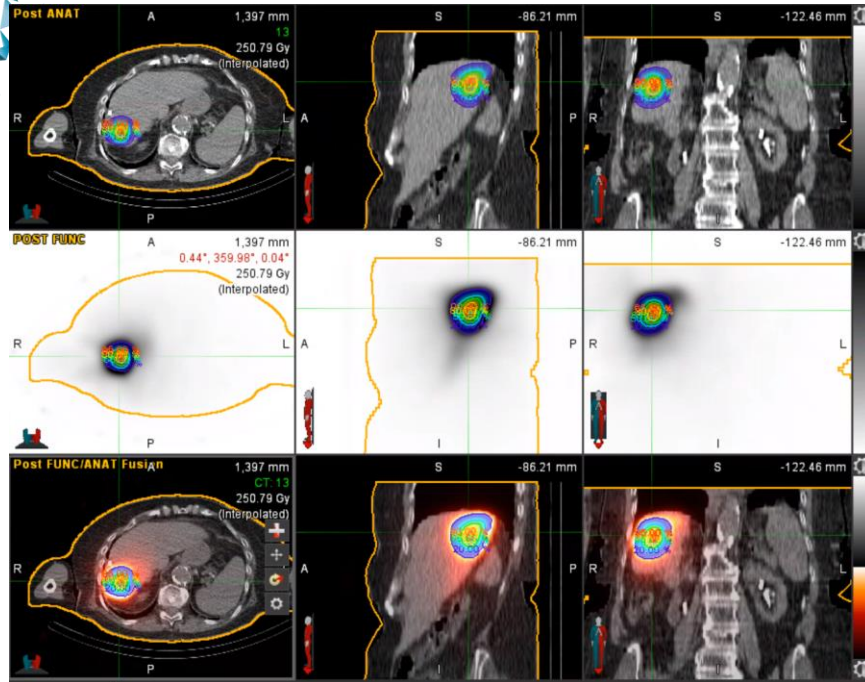
DOSISPHERE-01 Trial Summary

Level 1 evidence of 26.7 month overall survival for HCC patients treated with TheraSphere using personalized dosimetry compared to 10.7 months with standard single compartment dosimetry.

PRIMARY END POINT: INDEX LESION RESPONSE RATE AT 3 MONTHS USING EASL IN THE MITT POPULATION



Dosimetría personalizada



Dose

Dose Settings

2019-02-25 - LDM with Known... 277.47 Gy

Default Settings

<input type="checkbox"/>	1	95.00 (%)	263.59 (Gy)
<input type="checkbox"/>	1	90.00 (%)	249.72 (Gy)
<input type="checkbox"/>	1	80.00 (%)	221.97 (Gy)
<input type="checkbox"/>	1	65.00 (%)	180.35 (Gy)
<input type="checkbox"/>	1	50.00 (%)	138.73 (Gy)
<input type="checkbox"/>	1	20.00 (%)	55.49 (Gy)

Quick Isodose

Dosimetría personalizada



CT/NM Fusion #1
 FAP 1,519.46 mm CT: 84
MAA Fusion NM: 36
 ANON14814 U 9661 CNTS
 AbdRoutine 5.0 B30s L 0 CNTS
 2014-03-28 15:45:58 3319 CNTS
 Spect Hepatic [- Corrected Recon]
 2014-03-28 15:18:58

CT/NM Fusion #2
 FAP 1 / 48 (0.0*)
 U 9661 CNTS
MAA Fusion MIP L 0 CNTS
 ANON14814
 AbdRoutine 5.0 B30s (Scale Factor: 1.0)
 2014-03-28 15:45:58
 Spect Hepatic [- Corrected Recon] (Scale Factor: 1.0)
 2014-03-28 15:18:58

Partition Model

Data		
Density Constants		
Lung Density	0.25	g/cc
Soft Tissue Density	1	g/cc
Lung Shunt		
Lung Shunt	4.24	%
Lung Volume	2260.44	cc
Lung Mass	0.57	kg
Target Region: Right Lobe		
Target Region Volume	904.16	cc
All Tumors within Target Region Volume	149.77	cc
Normal Liver within Target Region Volume	754.39	cc
Tumor Involvement		
Tumor Involvement	16.57	%
Tumor to Normal Ratio		
Tumor to Normal Ratio	2.83	:1
All Tumors within Target Region Mass	0.15	kg
Normal Liver within Target Region Mass	0.75	kg
All Tumors within Target Region Total Counts	9149.52	kCNTS

Equations

$$\text{Tumor Involvement} = \frac{\text{Volume}_{\text{tumor}}}{\text{Volume}_{\text{tumor}} + \text{Volume}_{\text{normal liver}}} \times 100$$

$$\text{Tumor to Normal Ratio} = \frac{\text{TotalCNTS}_{\text{tumor}} / \text{Mass}_{\text{tumor}}}{\text{TotalCNTS}_{\text{normal liver}} / \text{Mass}_{\text{normal liver}}}$$

$$\text{Dose}_{\text{tissue}} = \frac{49670 \times \text{Activity}_{\text{tissue}}}{\text{Mass}_{\text{tissue}}}$$

Based on Lung Limiting Dose:

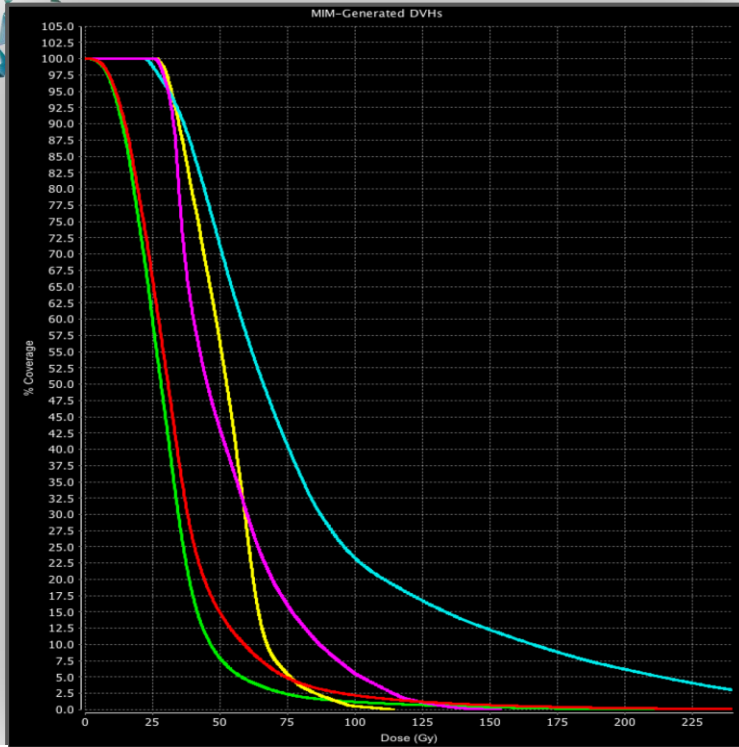
$$\text{Calculated Activity} = \frac{\text{Dose}_{\text{lung}} \times \text{Mass}_{\text{lung}}}{49670 \times \text{LSF}}$$

Lung Limiting Dose	25	Gy
Normal Liver Limiting Dose (within Target Region)	80	Gy
Desired Dose to Tumor (within Target Region)	120	Gy

	Based on Normal Liver Limiting Dose (within Target Region):	Based on Desired Tumor Dose (within Target Region):	Unit
Lung Dose =	7.39	3.92	Gy
Normal Liver Dose (within Target Region) =	80	42.43	Gy
Tumor Dose (within Target Region) =	226.24	120	Gy
Calculated Activity =	1.98	1.05	GBq




Dosimetría postterapia



isodose2 2012-09-11

Enforce s... TCP Calc Save to CSV...

Name	Volume	Max Dose	Min Dose	Mean Dose	SD
Liver	1614.42	335.33	0	35.28	23.86
tumor_1_Y90CT	38.76	153.95	25.81	53.41	22.9
tumor_2_Y90CT	48.14	335.33	22.27	84.18	56.08
tumor_3_Y90CT	13.53	114.57	26.77	52.5	13.83
Normal Liver	1334.75	313.79	0	30.75	18.57

- 
- A decorative graphic in the top-left corner consisting of a cluster of overlapping triangles in shades of blue and green, creating a 3D effect.
- Utilización de actividad fija produce un amplio rango de dosis absorbidas
 - La optimización basada en dosimetría podría reducir el riesgo de toxicidad y mejorar la eficacia.
 - Directiva 2013/59/Euratom llama a la optimización de tratamientos
 - La dosimetría para planificar tratamientos es un reto
 - Necesidad de balance de recursos y exactitud
 - Estandarización





Lu177-PSMA Serial Analysis

