



Wyznaczanie czynnika kalibracyjnego SF na potrzeby dozymetrii indywidualnej pacjentów poddanych terapii guzów neuroendokrynnych (NET) z zastosowaniem [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE lub mieszanek [$^{90}\text{Y}+^{177}\text{Lu}$]Y+Lu-DOTA-TATE

Determination of the SF calibration factor for individual dosimetry of patients undergoing neuroendocrine tumor therapy (NET) using [^{177}Lu]Lu- DOTA-TATE or [$^{90}\text{Y}+^{177}\text{Lu}$]Y+Lu-DOTA-TATE

Wioletta Chalewska, Paulina Cegła, Agata Sackiewicz, Marek Dedecjus

Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: wioletta.chalewska@pib-nio.pl

Streszczenie

Abstract

Cel. Celem pracy było wyznaczenie czynnika kalibracyjnego SF u pacjentów poddanych terapii guzów neuroendokrynnych (NET) z zastosowaniem [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE lub mieszanek [$^{90}\text{Y}+^{177}\text{Lu}$]Y+Lu-DOTA-TATE.

Materiał i metody. Analizę przeprowadzono przy użyciu fantomu NEMA wypełnionego aktywnością 3800 MBq izotopu ^{177}Lu oraz mieszanek izotopów [$^{90}\text{Y}+^{177}\text{Lu}$]Y+Lu-DOTA-TATE. Wszystkie badania zostały zrealizowane na aparacie Discovery NM/CT 670 firmy GE, natomiast rekonstrukcje przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Volumetric MI.

Wyniki. Uzyskane wartości czynnika kalibracyjnego SF (Bq/cps) pierwszego dnia analizy dla izotopu ^{177}Lu o aktywności 3800 MBq wyniosły 185 592 Bq/cps, a ostatniego dnia przy aktywności ^{177}Lu 1848,68 MBq – 181 465 Bq/cps. Dla mieszanki izotopów uwzględniono zmieniający się stosunek aktywności izotopu ^{177}Lu do ^{90}Y ($A = ^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$), który pierwszego dnia wynosił 0,94, a ostatniego 54,84. Wartości SF ulegały zmianie wraz z czasem rozpadu izotopów oraz zmianą stosunków ich aktywności.

Wnioski. Uzyskane wartości czynnika kalibracyjnego są charakterystyczne dla danej gamma kamery, na której przeprowadzane są badania, stąd, by uzyskać wiarygodne pomiary dozymetryczne, niezbędne jest wcześniejsze wykonanie badań fantomowych.

Słowa kluczowe: czynnik kalibracyjny, terapia izotopowa, NEMA fantom

Objective. The aim of this study was to assess the calibration factor (SF) for the [^{177}Lu]Lu- DOTA-TATE or [$^{90}\text{Y}+^{177}\text{Lu}$]Y+Lu-DOTA-TATE in patients with neuroendocrine tumors (NET).

Material and methods. For the analysis the NEMA phantom filled with ^{177}Lu with activity of 3800 MBq and the [$^{90}\text{Y}+^{177}\text{Lu}$]Y+Lu-DOTA-TATE was used. Studies were performed on a Discovery NM/CT 670, while for the reconstruction Volumetric MI Software was used.

Results. SF for ^{177}Lu in the first day was 185 592 Bq/cps, while on the last day (with activity of 1848,68 MBq) was 181 465 Bq/cps. For the [$^{90}\text{Y}+^{177}\text{Lu}$]Y+Lu-DOTA-TATE, changing in the activity ^{177}Lu to ^{90}Y ($A = ^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$) was applied. On the first day was $A = 0,94$, while on the last day $A = 54,84$. The SF values changed depends on the half time of the isotopes and the ratio of their activity.

Conclusions. Obtained results for the SF are characteristic for the gammacamera on which studies were performed, therefore, to obtain the reliable dosimetric results, first the phantom studies should be performed.

Key words: calibration factor, theragnostics, NEMA phantom

otrzymano / received:

07.09.2022

poprawiono / corrected:

12.09.2022

zaakceptowano / accepted:

15.09.2022

Wprowadzenie

Guzy neuroendokrynne (NET) stanowią heterogenną grupę nowotworów złośliwych, które najczęściej wywodzą się z układu pokarmowego lub oddechowego i różnią się między sobą wydzielaną substancją, objawami klinicznymi czy rokowaniem [1, 2]. W ostatnim czasie rejestruje się wzrost zachorowań na guzy typ NET na całym świecie, z czego największy wzrost odnotowuje się w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie oraz Norwegii [3]. W samych Stanach Zjednoczonych częstość występowania guzów NET wzrosła sześciokrotnie w ciągu ostatnich czterech dekad [4, 5].

Diagnostyka guzów NET obejmuje badania biochemiczne, w tym ocenę nieswoistych markerów, jak m.in. stężenie chromograniny A (CgA), chromograniny B (CgB) czy markerów swoistych, jak np. gastrynę, somatostatynę czy peptyd C. Istotną rolę w diagnostyce guzów neuroendokrynnych odgrywa również diagnostyka obrazowa, w tym badanie tomografii komputerowej (ang. *Computed Tomography*, CT), rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) czy obrazowanie przy użyciu metod medycyny nuklearnej. Wśród ostatnich wyróżnić należy scyntyografię emisyjną pojedynczego fotonu (ang. *Single Photon Emission Tomography*, SPECT/CT) czy pozytonową tomografię emisyjną (ang. *Positron Emission Tomography*, PET/CT), wykorzystywaną zarówno w diagnostyce pierwotnej guzów NET, jak również w ocenie efektów leczenia [6, 7]. Dostępne metody terapeutyczne guzów NET obejmują leczenie chirurgiczne, leczenie analogami somatostatyny, interferonem alfa, chemioterapię, terapię ukierunkowaną molekularnie czy leczenie radioizotopowe. W indywidualnych przypadkach rozważa się również zastosowanie radioterapii stereotaktycznej (ang. *Stereotactic Body Radiotherapy* SBRT) [6]. W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie i wykorzystanie terapii „gorącymi” analogami somatostatyny z wykorzystaniem izotopu Lutetu 177 (^{177}Lu) i/lub Itriu 90 (^{90}Y) (ang. *Peptide Receptor Radioligand Therapy*, PRRT).

Celem pracy było wyznaczanie czynnika kalibracyjnego SF (Bq/cps) dla kamery Discovery NM/CT 670 firmy GE, niezbędnego do uzyskania wartości dawek pochłoniętych dla narządów krytycznych i zmian przerzutowych u pacjentów poddanych terapii guzów neuroendokrynnych (NET) z zastosowaniem [^{177}Lu] Lu-DOTA-TATE lub mieszanek [^{90}Y + ^{177}Lu]Y+Lu-DOTA-TATE.

Materiały i metody

Do analizy wykorzystano fantom NEMA z nieaktywnymi sferami i wkładką płucną wypełnioną izotopem ^{177}Lu o aktywności 3800 MBq. Fantom obrazowany był przez okres 6 kolejnych dni na aparacie Discovery NM/CT 670 firmy GE z kolimatorami średnioenergetycznymi (Ryc. 1).

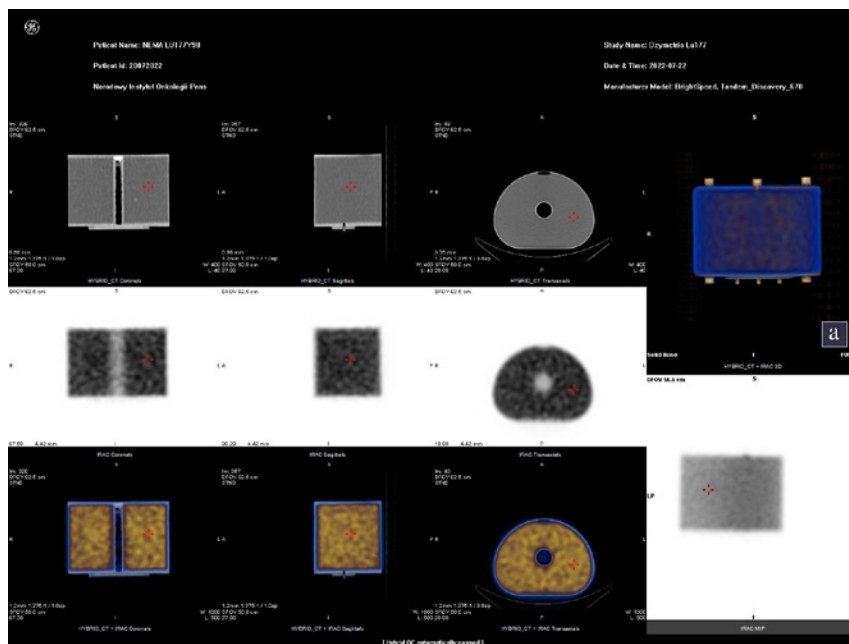


Ryc. 1 Ułożenie fantomu podczas wykonywania pomiarów na gamma kamerze Discovery NM/CT 670.
Źródło: Materiał własny.

Po tygodniu do fantomu dodano 1977 MBq izotopu ^{90}Y , uzyskując mieszanek [^{90}Y + ^{177}Lu]Y+Lu-DOTA-TATE, dla której wykonano 18 obrazowań w okresie kolejnych 18 dni.

Do badań przy użyciu fantomu wykorzystano standardowy protokół akwizycyjny SPECT/CT do obrazowania pacjentów po terapii ^{177}Lu i ^{90}Y , tj. 60 projekcji po 40 sekund każda.

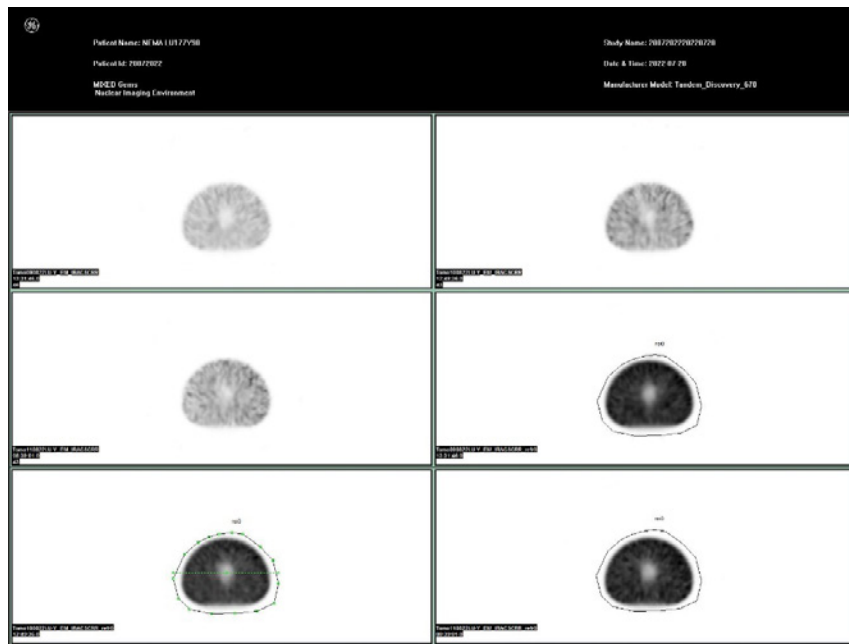
Czynnik kalibracyjny wyznaczono na podstawie rekonstrukcji identycznie jak w przypadku obrazowań pacjenta, tj. IRACSCRR (AC-korekcja atenuacji na podstawie obrazów CT, SC-korekcja rozproszeń fotonów metodą trzech okien TEW, RR-modelowanie kolimatora). Rekonstrukcje przeprowadzono przy użyciu oprogramowania



Ryc. 2 Dane uzyskane po skanowaniu fantomu NEMA, widok ze stacji akwizycyjnej GE przy użyciu oprogramowania Volumetrix MI
Źródło: Materiał własny.



Ryc. 3 Obrysowywanie ROI na zsumowanych danych na stacji akwizycyjnej GE przy użyciu oprogramowania Volumetrix MI
Źródło: Materiał własny.



Volumetrix MI dostępnego na stacji Xeleris (Ryc. 2 i 3).

Wyznaczenie poprawnego czynnika kalibracyjnego jest niezbędne do otrzymania wartości dawek pochłoniętych dla narządów krytycznych oraz zmian przerzutowych uzyskanych za pomocą oprogramowania QDO-SE firmy ABX [8].

Wyniki

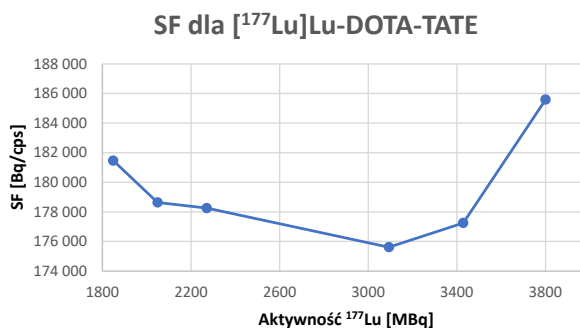
Uzyskane wartości czynnika kalibracyjnego SF dla gammakamery NM/CT 670 firmy GE pierwszego dnia analizy dla izotopu ^{177}Lu o aktywności 3800 MBq wyniosły 185 592 Bq/cps, a ostatniego dnia przy aktywności ^{177}Lu 1848,68 MBq – 181 465 Bq/cps.

Wszystkie wartości pomiarów w poszczególnych dniach zostały przedstawione w tabeli 1, natomiast graficzne przedstawienie SF na rycinie 4.

Tabela 1 Wartości SF dla [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE

Dzień pomiaru	Aktywność ^{177}Lu [MBq]	SF [Bq/cps]
1	3800	185 592
2	3428,31	177 249
3	3092,98	175 612
4	2271,27	178 255
5	2049,11	178 636
6	1848,68	181 465

Źródło: Opracowanie własne.



Ryc. 4 Wartości SF dla [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE

Źródło: Opracowanie własne.

Po 7 dniach od rozpoczęcia analizy do pozostałej aktywności ^{177}Lu dodano 1977 MBq izotopu ^{90}Y , uzyskując mieszankę

[$^{90}\text{Y}+^{177}\text{Lu}$]Y+Lu-DOTA-TATE, skanując ją przez kolejne 18 dni, uzyskując 18 obrazowań fantomu NEMA.

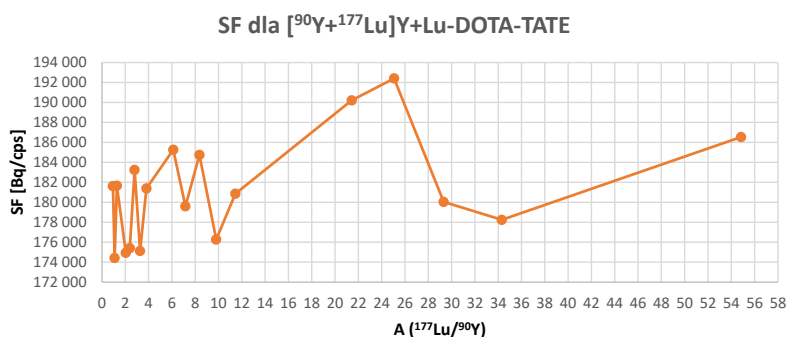
Podczas analizy uwzględniono zmieniający się stosunek aktywności izotopu ^{177}Lu do ^{90}Y ($A = ^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$). Pierwszego dnia pomiaru $A = 0,94$, natomiast ostatniego dnia pomiarowego $A = 54,84$.

Wartości czynnika kalibracyjnego SF zmieniały się wraz z czasem rozpadu izotopów i zmianą stosunków ich aktywności, co przedstawiono w tabeli 2 oraz w formie graficznej na rycinie 5.

Tabela 2 Wartości SF mieszanki [$^{90}\text{Y}+^{177}\text{Lu}$]Y+Lu-DOTA-TATE

Dzień pomiaru	A ($^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$)	SF [Bq/cps]
1	0,94	181 614
2	1,09	174 416
3	1,28	181 656
4	2,05	174 927
5	2,39	175 404
6	2,80	183 235
7	3,27	175 124
8	3,82	181 385
9	6,12	185 259
10	7,16	179 594
11	8,37	184 745
12	9,80	176 260
13	11,45	180 853
14	21,43	190 210
15	25,07	192 415
16	29,32	180 037
17	34,31	178 235
18	54,84	186 531

Źródło: Opracowanie własne.



Ryc. 5 Wartości SF dla mieszanki $[^{90}\text{Y}+^{177}\text{Lu}]\text{Y}+\text{Lu-DOTA-TATE}$
 Źródło: Opracowanie własne.

Dyskusja

Rozwój medycyny przyspieszył rozwój technik dozymetrycznych, umożliwiających dokładne określenie dawki pochłoniętej przez narządy krytyczne, jak również zmiany przerzutowe u pacjentów poddawanych terapii izotopowej. W dużej mierze zastosowanie terapii izotopowej w praktyce onkologicznej opiera się na ustalonych bądź empirycznych strategiach dawkowania. Zastosowanie dozymetrii indywidualnej może przyczynić się do poprawy wyników leczenia u pacjentów onkologicznych [9].

Włączenie dozymetrii indywidualnej do rutynowej opieki klinicznej stwarza wyzwania z punktu widzenia technicznego,

logistycznego oraz praktycznego w danym zakładzie medycyny nuklearnej. Jednym z problemów jest dostępność różnorodnych oprogramowań pozwalających na ocenę dawek pochłoniętych dla guza, zmian przerzutowych oraz narządów krytycznych [10]. W naszym przypadku dla oprogramowania QDOSE potrzebne było wykonanie dodatkowych skanów fantomu z odpowiednio

dobraną aktywnością izotopów ^{177}Lu , jak również mieszanki $[^{90}\text{Y}+^{177}\text{Lu}]\text{Y}+\text{Lu-DOTA-TATE}$ umożliwiających otrzymanie czynnika kalibracyjnego SF niezbędnego dla poprawnego uzyskania dawek pochłoniętych.

Należy jednak pamiętać, że uzyskane wartości czynnika kalibracyjnego SF są tożsame dla konkretnej kamery Discovery NM/CT 670 firmy GE, a każda gammakamera może uzyskać inne wartości czynnika kalibracyjnego SF, stąd niezbędne jest wcześniejsze wykonanie badań fantomowych.

Wnioski

Dla uzyskania danych dozymetrycznych pacjenta po terapii ^{177}Lu i ^{90}Y przy użyciu programu QDOSE należy wybrać wartość czynnika SF odpowiadającą proporcji izotopów, którą otrzymał pacjent.

Piśmiennictwo

1. J.B. Ćwikła, L. Królicki, J.R. Buscombe, J. Walecki: *Diagnostic imaging of neuroendocrine tumours*, Onkologia w Praktyce Klinicznej, 2, 2006, 18-31.
2. S. Das, A. Dasari: *Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences?*, Curr Oncol Rep., 23, 2021, 43.
3. E. Leoncini, P. Boffetta, M. Shafir, K. Aleksovska, S. Boccia, G. Rindi: *Increased incidence trend of low-grade and high-grade neuroendocrine neoplasms*, Endocrine, 58, 2017, 368-379.
4. A. Chauhan, E. Kohn, J. Del Rivero: *Neuroendocrine tumors-less well known, often misunderstood, and rapidly growing in incidence*, JAMA Oncol., 6, 2020, 21-22.
5. M. Cives, J. Strosberg: *Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, CA Cancer J Clin., 68, 2018, 471-487.
6. B. Kos-Kudła, W. Foltyn, A. Malczewska, T. Bednarczuk, M. Bolanowski, M. Borowska i wsp.: *Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]*, Endokrynol Pol., 73, 2022, 387-454.
7. J.E. Maxwell, J.R. Howe: *Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician*, Int J Endocr Oncol., 2, 2015, 159-168.
8. <https://www.quantitativdose.com/> [dostęp online 08.09.2022]
9. C. Lawhn-Heath, T.A. Hope, J. Martinez, E.K. Fung, J. Shin, Y. Seo, R.R. Flavell: *Dosimetry in radionuclide therapy: the clinical role of measuring radiation dose*, Lancet Oncol., 23, 2022, e75-e87.
10. N. Pandit-Taskar, A. Iravani, D. Lee, H. Jacene, D. Pryma, T. Hope, B. Saboury, J. Capala, R.L. Wahl: *Dosimetry in Clinical Radiopharmaceutical Therapy of Cancer: Practicality Versus Perfection in Current Practice*, J Nucl Med., 62(3), 2021, 60S-72S.

reklama

KONTROLA DAWEK

http://dawki.ifj.edu.pl

copyright © LADIS

LABORATORIUM DOZYMETRII INDYWIDUALNEJ I ŚRODOWISKOWEJ

ul. Radzikowskiego 152 tel.: 12 662 84 57
 31-342 Kraków fax: 12 662 81 58
 e-mail: ladis@ifj.edu.pl