



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN FISICA MEDICA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**Dosimetria nella terapia con ^{177}Lu -DOTATATE:
MIRD mean dose e voxel dosimetry.
Potenziali applicazioni per
la dosimetria con ^{177}Lu -PSMA**

Relatore: Prof. Lenardi Cristina
Correlatore: dott. Rodella Carlo Alberto
Correlatore: dott.ssa Saiani Federica
Controrelatore: dott. Poli Gian Luca
Controrelatore: dott.ssa Zanni Daniela

Tesi di Specializzazione di:
Balduzzi Emanuele
Matr. S63731

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

1	INTRODUZIONE ALLA TERAPIA CON RADIONUCLIDI	1
1.1	Tumori neuroendocrini	3
1.2	Selezione dei pazienti	4
1.3	Lutathera®	5
1.4	^{177}Lu	6
2	IMAGING IN MEDICINA NUCLEARE	8
2.1	Gamma camera	9
2.2	SPECT	14
2.3	Fattori che degradano l'immagine	17
2.3.1	Attenuazione	17
2.3.2	Scatter	18
2.3.3	Effetti di volume parziale	19
3	DOSIMETRIA INTERNA	20
3.1	MIRD	20
3.1.1	Formalismo MIRD tempo dipendente	20
3.1.2	Formalismo MIRD tempo indipendente	22
3.1.3	S-factor	23
3.2	Voxel dosimetry	23
3.2.1	Approccio voxel S-factor	24
4	MATERIALI E METODI	25
4.1	Protocollo nel trattamento con LUTATHERA®	25
4.1.1	Misure pre-terapia	25
4.1.2	Somministrazione	26
4.1.3	Misure post-terapia	28
4.2	Protocollo dosimetrico: immagini SPECT/CT	29
4.3	Calibrazioni	30
4.3.1	Fattore di calibrazione	30
4.3.2	Recovery coefficient	31

4.4	Verifica calibrazioni	34
4.4.1	Attività	34
4.4.2	Volume	35
4.5	Plugin ImageJ - ¹⁷⁷ Lu MIRDo mean dose	36
4.5.1	Load patient	36
4.5.2	Dosimetry	38
4.6	Plugin ImageJ - ¹⁷⁷ Lu voxel dosimetry	44
5	RISULTATI	48
5.1	Valutazione della dose assorbita e parametri cinetici di attività	48
5.1.1	Test statistici	48
5.1.2	Dose media impartita	50
5.1.3	Tempi di dimezzamento effettivo	60
5.1.4	Uptake lesioni	69
5.2	Dosimetria con solo un'immagine SPECT	72
5.3	Confronto tra Voxel Dosimetry e MIRDo Mean Dose . .	75
6	CONCLUSIONI	77
	BIBLIOGRAFIA	80

INTRODUZIONE ALLA TERAPIA CON RADIONUCLIDI

La medicina nucleare si avvale di una serie di tecniche innovative per diagnosticare e trattare patologie di varia natura. Tra queste, un settore di particolare interesse e sempre più attualmente utilizzato è quello della terapia radiometabolica, o Molecular Radiotherapy (MRT) [1]. Questa modalità terapeutica si concentra prevalentemente sul trattamento di malattie oncologiche, sfruttando una tecnologia all'avanguardia che utilizza isotopi radioattivi incorporati in farmaci specifici per raggiungere selettivamente le cellule tumorali.

Il principio alla base di queste terapie è la distruzione dei tessuti patologici tramite il rilascio di radiazioni da parte dei radionuclidi, solitamente emettitori beta, veicolati da radiofarmaci somministrati al paziente per ingestione o per via endovenosa. Il fine ultimo di queste terapie è massimizzare la dose rilasciata ai tessuti target, riducendo al minimo l'esposizione dei tessuti sani.

La scelta del radiofarmaco e del radionuclide è fondamentale per il successo del trattamento. Essa dipende da diversi fattori, tra cui la biodistribuzione specifica per il tessuto bersaglio, e alcune caratteristiche fisiche del radionuclide come il tempo di dimezzamento, tipo e l'energia della radiazione emessa. Se da un lato le proprietà fisiche dei radionuclidi utilizzati sono generalmente ben note da dati sperimentali, la biodistribuzione del radiofarmaco all'interno del paziente risulta influenzata dalla dinamica biologica individuale.

Fino a pochi anni fa, per la maggior parte dei trattamenti la MRT era prescritta sulla base di un'attività standard, al più, corretta per il peso o la superficie corporea del singolo individuo. Tuttavia, non era tenuta in considerazione la diversità anatomica e la variabilità

biologica dei pazienti, che sono aspetti determinanti per la personalizzazione dei trattamenti. Da ciò emerge l'importanza di condurre studi dosimetrici preliminari il più specifici possibile per il paziente, al fine di scegliere l'attività effettiva da somministrare, tenendo conto dell'anatomia e della variabilità biologica del paziente.

Risulta quindi necessario sviluppare dei software per il trattamento con terapia MRT in grado di elaborare e visualizzare la distribuzione di dose assorbita dal paziente. Molti di questi software calcolano la dose assorbita solo a livello di organo, fornendo un valore medio. Ciò può portare a una non corretta stima della dose reale diretta alle zone tumorali e tessuti sani, riducendo l'efficacia della terapia [2]. Per ottenere risultati più accurati, è quindi necessario sviluppare metodi di calcolo della dose a livello di voxel. Questi metodi permettono di ottenere mappe di dose con risoluzioni dell'ordine del voxel stesso, il che permette di ottenere informazioni più accurate ed in maggior numero. Si può inoltre tenere in considerazione della disuniforme distribuzione del radiofarmaco nei diversi tessuti.

Lo scopo di questa tesi di specialità è lo sviluppo di un plugin "home-made" sfruttando il software freeware ImageJ per il calcolo della dose per trattamenti con ^{177}Lu - DOTATATE. Tale calcolo verrà presentato con due livelli di complessità: un calcolo della dose media con approccio MIRD e un calcolo a livello di voxel. Inoltre, verranno presentati i risultati dei dati dosimetrici per i pazienti che sono stati sottoposti al trattamento con il radiofarmaco LUTATHERA®, somministrato presso il reparto di degenze protette della Struttura Complessa di Medicina Nucleare dell'ASST Spedali Civili di Brescia. Tale radiofarmaco viene utilizzato per la cura dei tumori neuroendocrini. L'esperienza ottenuta con la dosimetria del LUTATHERA® servirà a valutare la possibilità di effettuare tale dosimetria con una singola immagine SPECT anche in previsione dei futuri numerosi trattamenti con ^{177}Lu -PSMA.

1.1 TUMORI NEUROENDOCRINI

I tumori neuroendocrini (NET) sono neoplasie eterogenee, che si originano da cellule che producono ormoni a un ritmo anormalmente elevato. Essi possono manifestarsi in qualsiasi parte del corpo, ma sono più comuni nel tratto gastrointestinale (circa il 70% dei casi) e nei polmoni (circa il 30% dei casi) [3]. I NET gastroenteropancreatici sono tra le neoplasie del sistema digerente più comuni; essi, infatti, si classificano al secondo posto dopo il cancro al colon-retto [4].

Fino a pochi anni fa, i NET erano considerati tumori rari e rappresentavano approssimativamente lo 0,5% di tutte le nuove diagnosi di tumori maligni e il 2% di tutte le condizioni maligne del tratto gastrointestinale. Tuttavia, dati recenti suggeriscono una prevalenza più alta di quanto precedentemente riferito [5]. L'incidenza di questa condizione è in aumento negli ultimi anni probabilmente a causa di un efficientamento della diagnosi in stadi precoci, con un aumento di oltre sei volte tra il 1973 e il 2012, secondo il registro dei tumori Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Solo negli Stati Uniti, si stima che attualmente più di 170.000 persone vivano con la malattia [6].

I NET sono estremamente eterogenei per quanto riguarda la loro biologia molecolare, il comportamento clinico e la risposta alla terapia. Al momento della diagnosi, circa il 20% dei pazienti presentano metastasi, più comunemente localizzate al fegato [6]. I NET vengono categorizzati secondo l'indice mitotico (una misura della proliferazione e differenziazione cellulare) in G1, G2 e G3, che rappresentano rispettivamente tumori ben differenziati, moderatamente differenziati e scarsamente differenziati.

L'iperpressione dei recettori della somatostatina (SSTR) è una caratteristica comune dei NET metastatici ben differenziati (oltre l'80%). La somatostatina è un neurotrasmettitore che inibisce la proliferazione cellulare e la secrezione ormonale. Attualmente, sono stati identifi-

cati cinque sottotipi di SSTR umani, noti come SSTR₁ - SSTR₅, che vengono espressi in misura diversa in base al tessuto considerato. Tuttavia, SSTR₂ e SSTR₅ sono sovraespressi sulla superficie cellulare della maggior parte dei NET [7].

Questa peculiarità ha fornito la base razionale per l'uso di analoghi sintetici della somatostatina radiomarcata nella diagnosi e terapia di questi tumori.

1.2 SELEZIONE DEI PAZIENTI

Determinare con precisione la natura del tumore originario e l'estensione della patologia è fondamentale per stabilire il metodo terapeutico più appropriato. Fino a pochi anni fa, tale valutazione si basava su tecniche di imaging tradizionali, come la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (MRI). Sebbene queste tecniche forniscano dettagliate informazioni anatomiche, i tumori neuroendocrini sono spesso di piccole dimensioni e possono sfuggire alla rilevazione in queste scansioni [8]. Attualmente, per stabilire la diagnosi e la candidabilità di un paziente alla terapia radiometabolica, si ricorre in genere alle scansioni PET con peptidi ⁶⁸Ga -DOTA (Fig. 1).

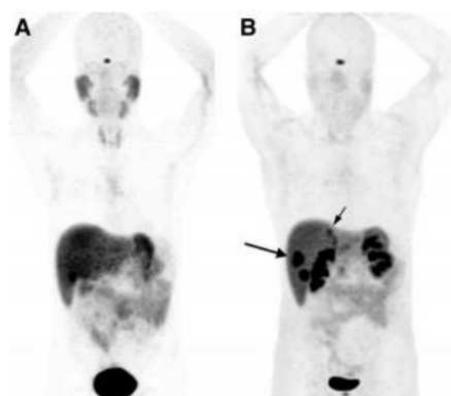


Figura 1: Scansioni PET del corpo intero tipiche con ⁶⁸Ga -DOTATATE (A) e ⁶⁸Ga -DOTANOC (B) vengono utilizzate per valutare la candidabilità di un paziente alla terapia radiometabolica. La scansione PET con ⁶⁸Ga -DOTANOC evidenzia lesioni concentrate nel lobo destro del fegato, che non sono altrettanto evidenti nelle scansioni PET con ⁶⁸Ga -DOTATATE. [9]

Fra tutti i peptidi etichettati con ^{68}Ga , il ^{68}Ga -DOTANOC ha dimostrato maggiore efficacia nel rilevare e definire lo stadio dei NET primari e delle metastasi ben differenziate, riducendo la dose di radiazioni assorbite dall'organismo grazie alla sua affinità per un più ampio spettro di sottotipi di SSTR, in particolare SSTR2, SSTR3 e SSTR5 [10]. La positività alla PET con ^{68}Ga -DOTA fornisce la possibilità di indicare il paziente come un candidato alla terapia radiometabolica con Lutathera®.

1.3 LUTATHERA®

Tra la fine del 2017 e l'inizio del 2018, il ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera®, Advanced Accelerator Applications, Francia) ha ricevuto l'approvazione sia della Food and Drugs Administration (FDA) che dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per l'impiego nel trattamento di tumori neuroendocrini in stadio avanzato, inoperabili o metastatici. Questo risultato è stato possibile grazie a un grande numero di studi clinici che hanno attestato l'efficacia del ^{177}Lu -DOTATATE [11].

Il trial clinico multicentrico di fase III NETTER-1 è uno degli studi di maggiore importanza in questo ambito. Questa ricerca ha evidenziato come il ^{177}Lu -DOTATATE possa offrire una sopravvivenza generale superiore rispetto alla terapia con solo octreotide long-acting repeatable, unitamente ad un aumento del tasso di risposta e a un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Gli studi di biodistribuzione mostrano che il ^{177}Lu -DOTATATE ha una veloce eliminazione dal sangue con un rapido assorbimento principalmente nel fegato, nei reni, nella milza e nei NET. Secondo gli studi di Erasmus e NETTER-1, circa il 60% del composto viene eliminato attraverso l'urina entro 24 ore, il che può portare a nefrotossicità dovuta al riassorbimento tubulare prossimale nei reni. Poiché questo composto non subisce un significativo metabolismo epatico, considerando l'emivita fisica del ^{177}Lu , più del 95% del farmaco è eliminato

entro 30 giorni [11]. Pertanto, anche i reni sono considerati organi critici. Si è scoperto che la co-iniezione di aminoacidi positivamente carichi riduce il riassorbimento tubulare e la dose media assorbita ai reni del 47% [12].

Tuttavia, l'uso del ^{177}Lu ha rivelato un profilo tossicologico basso con un rischio significativamente inferiore di nefrotossicità a lungo termine rispetto al ^{90}Y , senza grave tossicità acuta del midollo osseo, con risposte parziali/complete e regressione del tumore [13].

1.4 ^{177}Lu

Nel corso degli ultimi anni, il radionuclide ^{177}Lu ha suscitato notevole interesse e dimostrato grandi potenzialità nei campi della ricerca, del commercio e della clinica per l'utilizzo in svariate procedure terapeutiche. In un lasso di tempo relativamente breve, ^{177}Lu ha pervaso praticamente tutti gli ambiti della terapia con radionuclidi in vivo e si è candidato per diventare un radionuclide chiave per la terapia radiometabolica.

Il Lutezio-177 [14] decade prevalentemente β^- allo stato fondamentale stabile del ^{177}Hf con un'emivita di 6.65 giorni. Durante questi eventi di decadimento radioattivo, ^{177}Lu emette particelle β^- con un $E_{\beta_{\text{max}}}$ di 497 keV (78.6%), 384 keV (9.1%) e 176 keV (12.2%) e fotoni γ a bassa energia $E_{\gamma} = 113$ keV (6.6%) e 208 keV (11%).

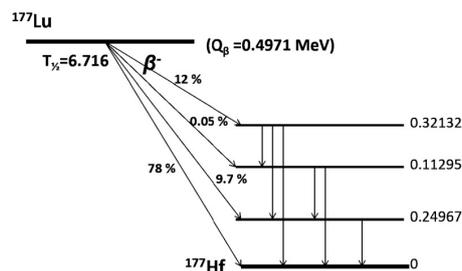


Figura 2: Schema semplificato del decadimento ^{177}Lu

La doppia natura del Lutezio-177 lo rende un eccellente agente teragnostico. Da un punto di vista di imaging, l'abbondanza di fotoni è

piccola. Tuttavia, è possibile ottenere immagini della biodistribuzione del ^{177}Lu tramite imaging con gamma camera, consentendo la quantificazione della dose. Inoltre, il cammino medio delle particelle β^- emesse è molto piccolo (media 0.27 mm, massimo 1.7 mm), il che consente una migliore irradiazione di piccoli volumi con danni limitati ai tessuti sani adiacenti rispetto al ^{90}Y , che fornisce un'irradiazione più uniforme in un ampio volume tumorale.

IMAGING IN MEDICINA NUCLEARE

Il rilevamento e la localizzazione dei fotoni emessi dal decadimento radioattivo dei radionuclidi somministrati costituiscono la base per l'imaging quantitativo [15]. La distribuzione dell'attività nel paziente può essere rivelata attraverso metodi planari (2D) o di tomografia ad emissione (3D) utilizzando le camere gamma. In questo capitolo verrà descritta in dettaglio il funzionamento di una gamma camera a fotomoltiplicatori, utilizzata in questo lavoro di tesi.

IMAGING PLANARE L'imaging planare ha una natura bidimensionale. Di conseguenza, la dimensione della profondità non può essere risolta direttamente da una singola immagine di proiezione. Nonostante l'imaging gamma planare possa essere eseguito in tempi rapidi di acquisizione e elaborazione [16], esso comprime i dati volumetrici in un unico piano, causando la sovrapposizione delle diverse strutture di interesse. Questo degrada il contrasto dell'immagine [17] e rende difficile la quantificazione dei volumi e dell'attività all'interno di diversi organi e lesioni per i calcoli dosimetrici.

IMAGING TOMOGRAFICO 3D SPECT Le immagini tomografiche 3D SPECT, in cui possono essere acquisite molteplici proiezioni intorno al paziente, possono superare le problematiche esposte nel precedente paragrafo. Le basi di entrambe le modalità di imaging sono descritte nella sezione 2.1.

2.1 GAMMA CAMERA

Le gamma camere sono sistemi di imaging capaci di rivelare fotoni e sono progettate per essere particolarmente sensibili ai raggi gamma emessi dal radionuclide all'interno del paziente. Questi sistemi utilizzano rivelatori a scintillazione per generare immagini 2D o 3D sfruttando l'effetto di eccitazione della radiazione gamma su un materiale scintillante (cristallo) ed elaborando i segnali elettrici per creare immagini che raffigurano la distribuzione dei radiofarmaci nel corpo.

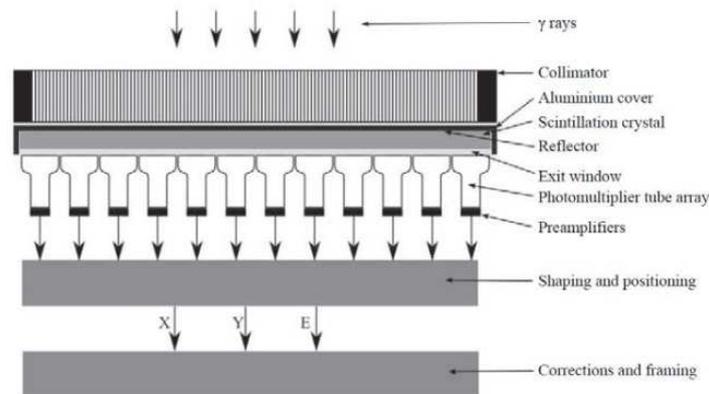


Figura 3: Schema di una gamma camera

I componenti principali di una gamma camera, come mostrato in Fig. 3, sono un collimatore, un cristallo scintillatore, una guida di luce, un array di tubi fotomoltiplicatori e componenti elettroniche per determinare la posizione e l'energia di ciascuna interazione nel cristallo. Tutti questi componenti sono sigillati in un involucro di piombo per minimizzare la radiazione di fondo incidente. Questa componentistica è poi collegata a un computer per la visualizzazione delle immagini. Per l'imaging planare, di solito vengono acquisite due proiezioni, una anteriore e una posteriore. Nel caso dell'imaging SPECT, una serie di proiezioni 2D vengono acquisite da angolazioni multiple attorno al paziente e successivamente elaborate (o ricostruite) per ottenere immagini tridimensionali.

COLLIMATORE Il collimatore è il primo elemento della gamma camera. E' costituito da un blocco di materiale attenuante (principalmente piombo) con una serie di fori esagonali. I fotoni gamma vengono emessi isotropicamente dal paziente e possono colpire il rivelatore in varie posizioni. Un collimatore funge da filtro per consentire il passaggio solo dei fotoni che viaggiano perpendicolarmente alla superficie del rivelatore, o vicino alla perpendicolare. Ciò contribuisce a localizzare l'origine del radionuclide all'interno del corpo del paziente, consentendo così la formazione dell'immagine. Questi fotoni "collimati" sono meno dell'0.1% dei fotoni emessi dal radiofarmaco, mentre il restante 99.9% non viene registrato dalla gamma camera [18]. Pertanto, il collimatore può essere considerato un componente limitante nel sistema della gamma camera, limitandone la sensibilità.

A seconda delle caratteristiche dell'isotopo utilizzato, i collimatori variano in spessore, numero, direzione e diametro dei fori. Il collimatore più comunemente utilizzato nei sistemi di gamma camera è il collimatore a fori paralleli, costituito appunto da fori paralleli al suo asse perpendicolare alla superficie del cristallo. Le pareti di piombo tra questi fori sono chiamate setti e assorbono la maggior parte dei fotoni gamma angolati obliquamente (indesiderati). La lunghezza dei fori del collimatore, la larghezza dei fori e la larghezza del setto controllano le proprietà delle proiezioni generate.

La scelta dei collimatori dipende anche dall'energia del radionuclide utilizzato. Per l'imaging del ^{99m}Tc (energia gamma 140 keV), si utilizzano collimatori a bassa energia caratterizzati da fori relativamente grandi, noti come collimatori a bassa energia (LEAP). I collimatori con fori più piccoli e setti più lunghi sono noti come collimatori a bassa energia ed alta risoluzione (LEHR) e vengono tipicamente utilizzati per studiare piccole strutture in diagnostica. I collimatori a media energia sono preferiti per l'imaging del ^{177}Lu con picchi gamma di 113 e 208 keV. Radionuclidi ad energia più alta come il ^{131}I (energia gamma principale di 364 keV) richiedono setti più spessi e meno fori per prevenire la penetrazione di fotoni gamma non perpendicolari

attraverso i setti.

CRISTALLO SCINTILLATORE I fotoni gamma incidenti che non vengono attenuati nel paziente e passano attraverso il collimatore vengono rivelati da un cristallo scintillatore, dove vengono convertiti in fotoni di diversa lunghezza d'onda in base alle proprietà chimico-fisiche del cristallo stesso. Quando i raggi gamma colpiscono il cristallo, perdono energia attraverso interazioni fotoelettriche e Compton, producendo così uno o più elettroni secondari con alta energia cinetica. Questi elettroni secondari viaggiano attraverso il cristallo causando ionizzazioni ed eccitazioni. La de-eccitazione degli elettroni avviene tramite l'emissione dei fotoni di scintillazione. La quantità di luce scintillante prodotta è direttamente proporzionale all'energia dei fotoni gamma depositati nel cristallo durante la sua interazione con il mezzo di cristallo [19].

I cristalli di ioduro di sodio drogati con tallio, NaI(Tl), sono i più ampiamente utilizzati nelle gamma camere per varie ragioni. Questo cristallo ha un numero atomico ragionevolmente alto (Z_{eff} di 50.11) e una densità di 3.67 g/cm^3 con un alto coefficiente di attenuazione lineare di 2.22 cm^{-1} a 140 keV. NaI(Tl) ha un'emissione di luce a 415 nm, la lunghezza d'onda che corrisponde alla performance ottimale dei tubi fotomoltiplicatori (PMT) convenzionali.

Per garantire che i fotoni di luce raccolti dall'array di PMT siano esclusivamente attribuiti agli eventi di scintillazione che si verificano nel cristallo, il cristallo è ermeticamente incapsulato in un involucro metallico per limitare qualsiasi fonte esterna. Inoltre, a causa della natura igroscopica del cristallo, è protetto dall'umidità che può limitarne la trasmissione.

L'emissione di luce dello scintillatore viene trasferita a una serie di PMT attraverso una guida di luce, ossia una finestra ottica posta sul retro del cristallo. Ciò riduce le perdite di luce verso i PMT poiché le guide sono fatte di materiale trasparente con un indice di rifrazione di 1.85, simile all'indice di rifrazione del NaI(Tl) e sono sagomate per

adattarsi alla forma del catodo del fotomoltiplicatore.

FOTOMOLTIPLICAOTRE Il tubo fotomoltiplicatore (PMT), posizionato dietro il cristallo di NaI(Tl), converte i fotoni provenienti dal cristallo in un segnale elettrico.

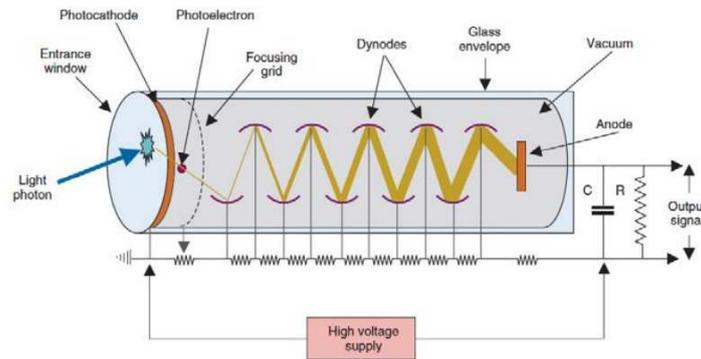


Figura 4: Schema di un tubo fotomoltiplicatore

In Fig. 4 vengono mostrati i diversi componenti di un PMT. La superficie interna della finestra di ingresso del PMT è rivestita con un fotocatodo ricoperto di CsSb [20] per favorire l'effetto fotoelettrico, dove i fotoni incidenti interagiscono e producono elettroni, chiamati fotoelettroni. Questi fotoelettroni vengono focalizzati sulla prima piastra metallica, chiamata dinodo, mantenuta a una tensione superiore rispetto al fotocatodo. Per ogni elettrone incidente che colpisce il dinodo, vengono rilasciati elettroni tramite emissione secondaria; un tipico fattore di amplificazione è compreso tra 3 e 6. Questi elettroni sono diretti sul dinodo successivo, dove vengono prodotti elettroni secondari e il processo si ripete fino a quando gli elettroni non sono sufficientemente amplificati. Il numero di dinodi varia tra 8 e 12. Gli elettroni risultanti sono raccolti all'ultimo elettrodo, cioè l'anodo.

Processing segnale

I fotoni emessi all'interno del cristallo vengono rivelati e amplificati da uno o più tubi fotomoltiplicatori posizionati attorno al sito di inte-

razione. La quantità di luce rilevata da un singolo PMT è diminuisce con la distanza tra l'evento di scintillazione e il centro del PMT come rappresentato in Fig.5.

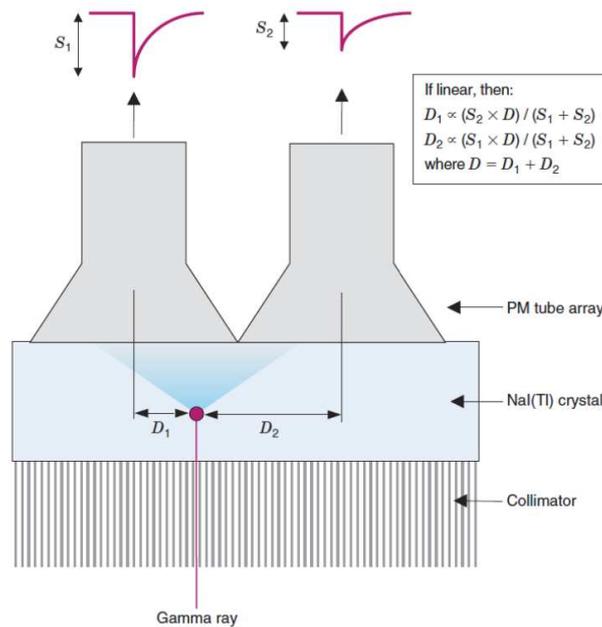


Figura 5: Processing del segnale in una gamma camera

La posizione dell'interazione del raggio gamma nel cristallo può essere determinata utilizzando la logica di Auger [20] (Fig. 5).

Invece, la somma di tutti i segnali provenienti dai PMT per ogni singolo evento restituisce il segnale elettrico totale che è proporzionale all'energia del raggio gamma incidente. Questo segnale elettrico viene inviato a un analizzatore dell'altezza dell'impulso (pulse height analyzer - PHA) dove avviene la discriminazione dei fotoni in base all'energia depositata in un evento di scintillazione nel cristallo. Il PHA conserva gli eventi registrati corrispondenti ai fotoni primari provenienti dal picco fotoelettrico dell'isotopo e scarta i fotoni diffusi dalla radiazione di fondo o dalla diffusione Compton nel paziente. Il PHA è in grado di effettuare tale discriminazione tra i fotoni poiché l'energia depositata dall'evento nel cristallo è direttamente proporzionale al segnale di tensione del PMT. Un analizzatore multicanale (MCA) che impiega un convertitore analogico-digitale digitalizza questi segnali per un intervallo energetico specifico e produce uno spettro dell'altez-

za dell'impulso. Tipicamente, vengono impostate finestre energetiche di ampiezza del $\pm 10\%$ rispetto all'energia del picco fotoelettrico. Alcuni radionuclidi, come il ^{177}Lu hanno più picchi fotoelettrici (113 keV e 208 keV) e le immagini possono essere acquisite considerandoli singolarmente o nel loro complesso.

2.2 SPECT

Come visto in precedenza, l'acquisizione di immagini planari non è in grado di fornire informazioni sulla profondità (e quindi sul volume), rendendo difficile quantificare l'attività. Questo problema è stato risolto dalle attuali gamma camere SPECT/CT, ossia sistemi ibridi che includono una componente di tomografia computerizzata. La CT acquisita può essere una CT low dose oppure a una CT diagnostica completa a più strati, a seconda dello scopo. Avere un sistema integrato offre diversi vantaggi:

- **Fusione delle immagini:** grazie alla loro elevata risoluzione spaziale, le immagini CT offrono informazioni anatomiche, mentre l'imaging di medicina nucleare fornisce informazioni funzionali/metaboliche sull'assorbimento specifico dei radiofarmaci, anche se con risoluzione spaziale limitata. Fondere le immagini SPECT con le corrispondenti immagini CT migliora la localizzazione anatomica e l'accuratezza diagnostica per vari studi clinici
- **Correzione dell'attenuazione:** i fotoni rivelati non rappresentano accuratamente la distribuzione di attività nel corpo poiché i raggi gamma emessi dal paziente vengono attenuati in diverse regioni prima di essere rivelati dalla gamma camera. L'immagine CT permette all'utente di ottenere una mappa di attenuazione che può essere utilizzata per correggere la stessa durante il processo di ricostruzione

Ricostruzione dell'immagine

I dati SPECT consistono in una serie di proiezioni bidimensionali acquisite dai rilevatori a diverse angolazioni. Un modo comune per rappresentare questo insieme di dati è sotto forma di una matrice 2D, spesso denominata sinogramma (Fig. 6), a causa della formazione di un motivo sinusoidale.

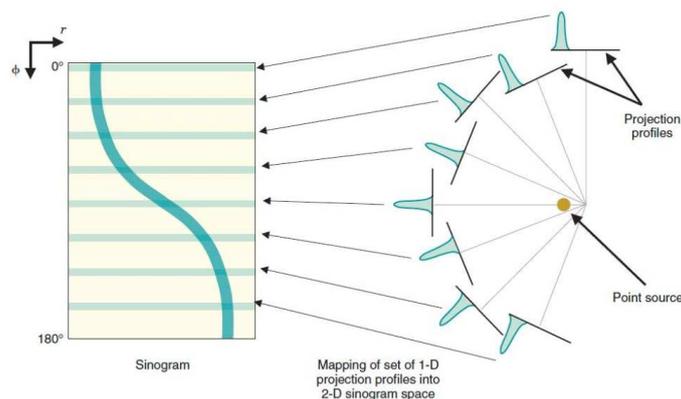


Figura 6: Rappresentazione sinogramma

La prima riga del sinogramma corrisponde al primo angolo di proiezione della gamma camera, la seconda al secondo angolo di proiezione e così via. Questi sinogrammi vengono ricostruiti per ottenere una stima 3D della distribuzione del radiofarmaco nel paziente. Esistono numerosi algoritmi che ricostruiscono le immagini in modo analitico o iterativo [21]. Gli algoritmi di ricostruzione analitica utilizzano soluzioni matematiche per la formazione dell'immagine, mentre l'algoritmo iterativo utilizza una soluzione più complessa che necessita di diverse iterazioni per ottenere l'immagine ricostruita finale. La scelta tra gli algoritmi è determinata dalla situazione clinica da studiare e dalle capacità computazionali fornite dai produttori della workstation.

2.2.0.1 Metodi di ricostruzione iterativi

I metodi iterativi sono diventati tra i più utilizzati nella ricostruzione delle immagini e presentano numerosi vantaggi rispetto alla fil-

tered back projection (FBP). Lo schema generale della ricostruzione iterativa è mostrato nella Fig. 7.

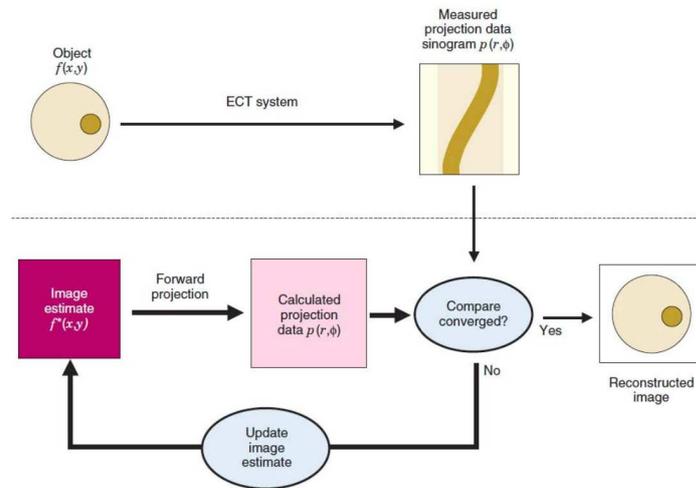


Figura 7: Schema di ricostruzione iterativo

Si parte da una stima iniziale dell'immagine, che può essere una semplice forma geometrica o un'immagine uniforme $f^*(x, y)$. Le proiezioni dell'immagine stimata vengono simulate via software tramite una proiezione diretta e in questo modo si crea un sinogramma. Il sinogramma viene poi confrontato con le proiezioni reali. Le differenze, o la somma delle differenze quadratiche tra il sinogramma reale e quello stimato, vengono quindi calcolate pixel per pixel oppure pesando diverse aree del sinogramma. Viene poi aggiornata l'immagine stimata per cercare un migliore accordo. Il processo di aggiornamento e confronto viene ripetuto fino a quando si raggiunge una convergenza, cioè quando la differenza tra il sinogramma stimato e quello vero diventa significativamente piccola. Sebbene la ricostruzione iterativa produca immagini di qualità superiore rispetto alla FBP, l'approccio è computazionalmente impegnativo e per questa ragione questo metodo si è diffuso solo negli ultimi anni diventando ad oggi il "gold standard".

2.3 FATTORI CHE DEGRADANO L'IMMAGINE

In questa sezione si illustrano le modifiche applicate ai dati originali per garantire una corretta quantificazione delle immagini necessaria per uno studio dosimetrico. Tra i vari fattori principali di correzione vi sono l'attenuazione, lo scatter e l'effetto di volume parziale.

2.3.1 *Attenuazione*

Molti raggi gamma prima di essere rivelati attraversano diverse strutture all'interno del paziente e vengono attenuati da esse. La probabilità che un fotone attraversi un materiale è descritta da una funzione esponenziale, la cosiddetta legge di Lambert-Beer:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x} \quad (1)$$

dove $I(x)$ rappresenta l'intensità dei fotoni trasmessi attraverso uno spessore x di materiale e μ è il coefficiente di attenuazione lineare proporzionale alla densità e al numero atomico del materiale stesso e all'energia della radiazione. Questo effetto è particolarmente accentuato nelle parti del corpo con componenti ossee, in quanto le ossa hanno coefficienti di attenuazione più alti rispetto al resto del corpo. Esistono diverse metodologie per correggere questo effetto come ad esempio l'algoritmo post-ricostruzione di Chang [22]. Esso presuppone un'attenuazione costante in tutto l'oggetto; ogni pixel all'interno dell'oggetto di interesse viene semplicemente moltiplicato per un coefficiente di correzione dipendente dalla distanza del pixel stesso dalla gamma camera. Tuttavia, la tecnica più comunemente utilizzata per tener conto della correzione dell'attenuazione è l'uso di una mappa accurata di attenuazione che può essere ottenuta da una scansione CT o da una scansione di trasmissione utilizzando una fonte radioisotopica. In caso di imaging CT, i numeri Hounsfield (HU) della CT vengono convertiti nel coefficiente di attenuazione lineare $\mu(E)$ alla

corrispondente energia di emissione di fotoni E del radionuclide per ottenere la mappa di attenuazione. Questa viene quindi inclusa nella fase di proiezione diretta dell'algoritmo di ricostruzione iterativa.

2.3.2 Scatter

I fotoni possono venire scatterati interagendo con i tessuti del paziente con o senza perdita di energia, rispettivamente scatter Compton. Per ridurre la rivelazione di questi fotoni scatterati, è necessario definire delle finestre energetiche. Tuttavia, alcuni fotoni scatterati continueranno a essere rivelati nella stessa finestra dei fotoni primari quando l'angolo di scatter è piccolo e quindi perdono poca energia. Questi fotoni forniscono informazioni spaziali errate della loro origine, quindi degradano la qualità dell'immagine e sovrastimano l'attività in ogni pixel della matrice dell'immagine. Diversi autori in letteratura riportano, infatti, una sovrastima dell'attività nell'ordine del 20-50% a seconda della posizione, delle dimensioni dell'oggetto e dell'angolo di scatter [23]. Con la risoluzione energetica delle gamma camere basate su NaI(Tl), viene tipicamente considerata una finestra energetica di $\pm 10\%$ centrata intorno al picco fotoelettrico. A causa della bassa risoluzione in energia, finestre energetiche più strette porterebbero a una riduzione delle statistiche di conteggio e perciò nel corso degli anni sono stati impiegati diversi metodi per correggere lo scatter. Uno dei possibili metodi è quello della finestra energetica doppia (DEW) proposto da Jaszczak et al. [24]. Tale tecnica sfrutta due finestre energetiche adiacenti, una centrata attorno all'energia del fotopicco e l'altra in una regione di energia inferiore (Fig. 8). La finestra a energia inferiore viene utilizzata per stimare lo scatter per poi sottrarla dalla finestra principale. Infatti, si assume che i conteggi scatterati nella finestra del picco fotoelettrico siano proporzionali ai conteggi totali acquisiti nella finestra di scatter adiacente inferiore. Il valore del fattore di proporzionalità k dipende dal radionuclide uti-

lizzato, dalle caratteristiche della camera e dalle impostazioni della finestra energetica.

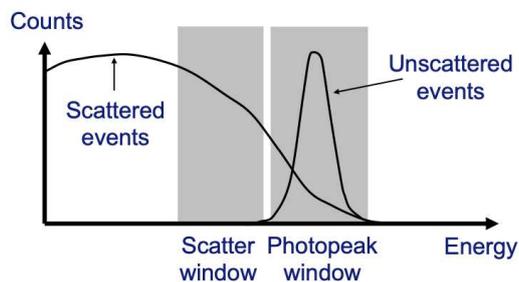


Figura 8: Esempio di finestre energetiche

2.3.3 Effetti di volume parziale

L'ultima correzione utilizzata è quella relativa all'effetto di volume parziale (PVE, Partial Volume Effect), che è una conseguenza della limitata risoluzione spaziale nelle immagini SPECT. Oggetti con un diametro inferiore a due o tre volte il FWHM della loro PSF occupano parzialmente il volume di risoluzione, causando una rappresentazione parziale a causa del fenomeno di *spillover* e quindi un'errata quantificazione dei conteggi in quei voxel. Una delle principali soluzioni a questo problema è l'implementazione della correzione del volume parziale utile soprattutto per piccoli oggetti.

Nel corso degli anni sono state adottate diverse tecniche per la correzione del volume parziale. Uno dei metodi tradizionali si basa sull'uso di coefficienti di recupero (RC), definiti come il rapporto tra la concentrazione di attività misurata nelle immagini SPECT e la concentrazione di attività reale. Per ottenere i RC possono essere utilizzati fantocci formati da sfere di dimensioni variabili con all'interno una concentrazione di attività nota.

DOSIMETRIA INTERNA

La dosimetria interna in medicina nucleare ha l'obiettivo di stimare la dose assorbita da tessuti bersaglio e organi a seguito dell'irradiazione durante procedure diagnostiche e terapeutiche che impiegano radionuclidi. Nel corso degli anni sono state sviluppate diverse metodologie per raggiungere questo scopo con diversi gradi di complessità e dettaglio. In questo capitolo verranno mostrati i due metodi principali: il MIRD mean dose e la voxel dosimetry.

3.1 MIRD

Il *Committee on Medical Internal Radiation Dose* (MIRD), fondato nel 1965, ha come fine la standardizzazione della metodologia per la dosimetria interna e l'incremento delle informazioni sui radionuclidi e sulla farmacocinetica dei radiofarmaci. Una metodologia per la dosimetria interna fu presentata dal MIRD nel 1968, attraverso il *MIRD Pamphlet No. 1* [25]. Questa metodologia ha subito molteplici revisioni, in particolare col *MIRD Pamphlet No. 21* [26] del 2009, che è diventato il gold standard per la dosimetria interna.

3.1.1 Formalismo MIRD tempo dipendente

Nel contesto del formalismo MIRD, il rateo di dose assorbita $\dot{D}(r_T \leftarrow r_S, t)$ impartita a un volume target r_T dalle radiazioni emesse da un volume sorgente r_S , con attività uniformemente distribuita al suo interno, è calcolata come:

$$\dot{D}(r_T \leftarrow r_S, t) = A(r_S, t)S(r_T \leftarrow r_S, t) \quad (2)$$

dove $A(r_S, t)$ è l'attività dipendente dal tempo nel volume sorgente r_S , e $S(r_T \leftarrow r_S, t)$ è il fattore S , che rappresenta la dose media assorbita per unità di attività nella sorgente.

Nel caso generale di diversi organi che accumulano il radiofarmaco, e che quindi hanno un'attività non nulla al loro interno, la dose assorbita complessiva $\dot{D}(r_T, t)$ in un target r_T si ottiene sommando su tutti i volumi sorgente:

$$\dot{D}(r_T, t) = \sum_{r_S} A(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S, t) \quad (3)$$

Il fattore S è specifico del radionuclide e del modello anatomico scelto per rappresentare il corpo del paziente ed è dato da:

$$S(r_T \leftarrow r_S, t) = \frac{1}{M(r_T, t)} \sum_i E_i Y_i \phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t) \quad (4)$$

dove $M(r_T, t)$ è la massa del volume target al tempo t , E_i è l'energia media emessa come radiazione risultante dalla i -esima transizione nucleare, Y_i è il numero delle i -esime transizioni nucleari per decadimento nucleare, $\phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t)$ è la frazione dell'energia di radiazione E_i emessa dalla sorgente r_S al tempo t che viene assorbita nel target r_T .

E' possibile denominare Δ_i il prodotto di E_i e Y_i . Tale prodotto risulta quindi essere l'energia media emessa per decadimento sotto forma di i -esima radiazione:

$$\Delta_i = E_i Y_i \quad (5)$$

Inoltre, si può definire la quantità *frazione assorbita specifica* (SAF, Specific Absorbed Fraction), indicandola con $\Phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t)$, il quoziente di $\phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t)$ e $M(r_T, t)$, che quindi è la frazione assorbita per unità di massa del target:

$$\Phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t) = \frac{\phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t)}{M(r_T, t)} \quad (6)$$

Di conseguenza è possibile riscrivere il fattore S dell'Eq. 4 come:

$$S(r_T \leftarrow r_S, t) = \sum_i \Delta_i \Phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t) \quad (7)$$

La dose media assorbita $D(r_T)$ dal volume target r_T su un periodo di tempo, solitamente infinito, si ottiene come:

$$D(r_T) = \int_0^\infty \dot{D}(r_T, t) dt = \int_0^\infty \sum_{r_S} A(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S, t) dt \quad (8)$$

3.1.2 Formalismo MIRD tempo indipendente

La formulazione generale dipendente dal tempo descritta nel paragrafo precedente permette di tenere in considerazione possibili variazioni di massa dei volumi. Questo aspetto è particolarmente rilevante in casi di regioni tumorali la cui massa aumenta o diminuisce durante il periodo di irradiazione, o nella valutazione della dose media assorbita dell'organo durante tutta la vita per soggetti esposti a radionuclidi a lunga durata. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, le masse della sorgente e del bersaglio rimangono costanti durante il periodo di irradiazione. In queste condizioni, la dipendenza temporale di S può essere trascurata, consentendo di ridurre l'Eq. 8 alla seguente forma indipendente dal tempo:

$$D(r_T) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S) S(r_T \leftarrow r_S) \quad (9)$$

dove $\tilde{A}(r_S)$ è l'attività integrata nel tempo nel volume sorgente r_S , che rappresenta il numero totale di decadimenti del radionuclide che si verificano in r_S . Allo stesso modo, S è ora definito in termini di quantità indipendenti dal tempo:

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{1}{M(r_T)} \sum_i \Delta_i \Phi(r_T \leftarrow r_S, E_i) \quad (10)$$

3.1.3 *S-factor*

Per la dosimetria gli S-factor vengono comunemente calcolati attraverso simulazioni Monte Carlo utilizzando fantocci computazionali antropomorfi. Le geometrie dei fantocci sono state perfezionate negli anni per rappresentare sempre meglio gli standard di riferimento per individui di determinati età, sesso, massa corporea e altezza, tenendo conto delle differenze fondamentali nella morfologia umana [27]. I modelli di riferimento sono efficaci per calcolare le dosi assorbite dagli organi normali, ma quando il volume di interesse è una lesione devono essere assunti altri modelli, come i modelli sferici [28]. In questi casi si considera un assorbimento uniforme del radionuclide nella regione sorgente. Tale regione viene modellizzata come una sfera delle dimensioni appropriate e si assume che essa sia immersa in un mezzo di tessuto molle di densità unitaria identico al materiale che costituisce il volume sorgente.

Dato un modello anatomico e i rispettivi S-factor d'organo per il radionuclide di interesse (disponibili in forma tabulare in vari lavori) e calcolando l'attività integrata nel tempo negli organi sorgente di interesse, la dose assorbita agli organi bersaglio viene dedotta attraverso l'Eq. 9.

3.2 VOXEL DOSIMETRY

Con la diffusione della tomografia funzionale voxelizzata, come la SPECT e la PET, in combinazione con l'imaging morfologico voxelizzato (CT) integrato nei tomografi SPECT/CT e PET/CT si è assistito a un'accelerazione nello sviluppo di metodi di dosimetria interna 3D.

3.2.1 Approccio voxel S-factor

L'applicazione dello schema MIRD a geometrie voxel costituisce l'approccio noto come dosimetria *voxel S-factor*. Ogni voxel è considerato come una sorgente di radiazione uniforme, mentre tutti i voxel circostanti sono considerati dei bersagli, come mostrato in Fig. 9. La dose media \bar{D}_m impartita al voxel m-esimo è calcolata come segue:

$$\bar{D}_m = \sum_n \tilde{A}_n \cdot S_{m \leftarrow n} \quad (11)$$

dove \tilde{A}_n è l'attività integrata nel tempo nel voxel n-esimo e $S_{m \leftarrow n}$ è il voxel S-factor definito come:

$$S_{m \leftarrow n} = \sum_i \frac{\phi_i(m \leftarrow n) \cdot \Delta_i}{M_m} \quad (12)$$

in cui Δ_i è l'energia media per decadimento emessa dalla i-esima radiazione, $\phi_i(m \leftarrow n)$ è la frazione assorbita dall'm-esimo voxel della i-esima radiazione emessa nell'n-esimo voxel e M_m è la massa dell'm-esimo voxel.

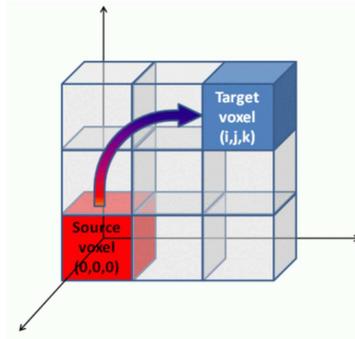


Figura 9: Rappresentazione della voxel dosimetry

I voxel S-factor sono calcolati mediante simulazioni Monte Carlo. Ad oggi l'approccio di voxel dosimetry con voxel S-factor è ampiamente diffuso ed è considerato un metodo standard in dosimetria clinica in quanto risulta essere veloce e facile da implementare.

MATERIALI E METODI

Presso il reparto di Degenze Protette dell'UOC di Medicina Nucleare degli Spedali Civili di Brescia, a partire dal 2019, si è iniziato a trattare un numero sempre crescente di pazienti con il radiofarmaco LUTATHERA®.

4.1 PROTOCOLLO NEL TRATTAMENTO CON LUTATHERA®

Il protocollo di trattamento consigliato con LUTATHERA® prevede quattro infusioni separate da 7400 MBq ciascuna. L'intervallo consigliato tra le somministrazioni è di 6 – 8 settimane circa, estendibile fino a 16 settimane in caso di tossicità midollare e/o renale. La preparazione con antiemetici (Dexametasona e Ondansetron) viene effettuata 30 minuti prima dell'iniezione con LUTATHERA®. Sempre 30 minuti prima, inizia la somministrazione di una soluzione di aminoacidi come protezione renale, continuando l'infusione per un totale di 4 ore. Il radiofarmaco LUTATHERA® deve essere somministrato attraverso una lenta infusione endovenosa di almeno 30 minuti, attraverso un accesso venoso differente rispetto alla soluzione di aminoacidi.

4.1.1 *Misure pre-terapia*

Prima dell'inizio della terapia con LUTATHERA® vengono effettuate delle misure, come mostrato nella Fig. 10. La prima è quella relativa all'attività totale del radiofarmaco che viene misurata con il calibratore di attività Capintec CRC 15. La seconda misura eseguita è quella del rateo di esposizione e viene attuata a contatto con il contenitore



Figura 10: Misura dell'attività del radiofarmaco e misura rateo esposizione del vial di LUTATHERA® nel suo contenitore schermato

del flacone schermato. Infine, viene misurato il fondo di radiazione nella stanza del paziente con una camera a ionizzazione BERTHOLD. Queste misure, insieme ai dati del paziente e ai valori presenti nel certificato di LUTATHERA®, vengono inserite in un documento come mostrato in Fig. 11 nelle sezioni "misure preliminari" e "misure radioprotezionistiche".

4.1.2 *Somministrazione*

La modalità suggerita per la somministrazione del radiofarmaco LUTATHERA® utilizza il metodo a gravità, illustrato nella Fig. 12.

È essenziale che il radiofarmaco venga infuso direttamente dal suo contenitore originale, evitando di aprire il flacone o di trasferire il preparato in un altro recipiente. Durante l'infusione, come evidenziato nella Fig. 12, il flusso della soluzione di cloruro di sodio provoca un incremento di pressione all'interno del vial di LUTATHERA®, consentendo alla soluzione di fluire nel catetere inserito nella vena del paziente. La fase iniziale dell'infusione procede con un flusso inferiore a 100 mL/h per i primi 5-10 minuti, che viene regolato successivamente in base alle condizioni venose del paziente. La somministrazione del LUTATHERA® inizia aprendo prima la linea collegata alla vena del paziente e successivamente quella collegata alla soluzione di cloruro di sodio. È opportuno evitare movimenti eccessivi del braccio del paziente poiché una flessione o estensione marcata potrebbero

Numero del lotto del radiofarmaco

LT220323A-03 scadenza 26/03/2022 - flacone n. 1

MISURE PRELIMINARI

1	Attività per volume del radiofarmaco nel flacone (da certificato)	376 MBq/ml (010 mCi/ml)
2	Volume totale del radiofarmaco nel flacone (da certificato)	20.9 ml
3	Attività totale del radiofarmaco nel flacone (da certificato)	7866 MBq (213 mCi)
4	Data di calibrazione del radiofarmaco (da certificato)	23/03/2022
	Orario di calibrazione del radiofarmaco (da certificato)	0:10
5	Data della misura del flacone	23/03/2022
	Orario della misura del flacone	10:35
6	Attività totale del flacone (da certificato alla misura)	7518 MBq (203 mCi)
7	Attività totale del flacone misurata	7104 MBq (192 mCi)
8	Controllo congruità tra attività nominale e attività misurata	-5,51% OK

MISURE RADIOPROTEZIONISTICHE

1	Valutazione della contaminazione del contenitore schermato	< fondo
2	Misura di esposizione a contatto del contenitore schermato	3,39 μ Sv/h
3	Misura del fondo di radiazione nella stanza del paziente	0,14 μ Sv/h

MISURE RADIOMETRICHE DURANTE LA SOMMINISTRAZIONE

1	2	3	4	5	6	
1	Orario di inizio della somministrazione		LUDLUM		10:55	
2	All'inizio della procedura	Flacone	195 μ Sv/h	700	Paziente	28 μ Sv/h
3	Dopo 5 minuti	Flacone	187 μ Sv/h	510	Paziente	52 μ Sv/h
4	Dopo 10 minuti	Flacone	119 μ Sv/h	320	Paziente	89 μ Sv/h
5	Dopo 15 minuti	Flacone	169 μ Sv/h	195	Paziente	112 μ Sv/h
6	Dopo 20 minuti	Flacone	57 μ Sv/h	135	Paziente	120 μ Sv/h
7	Dopo 25 minuti	Flacone	44 μ Sv/h	120	Paziente	120 μ Sv/h
8	Dopo 30 minuti	Flacone	46 μ Sv/h	110	Paziente	126 μ Sv/h
9	Dopo 35 minuti	Flacone	38 μ Sv/h	83	Paziente	133 μ Sv/h
10	Dopo 40 minuti	Flacone	38 μ Sv/h	74	Paziente	139 μ Sv/h
9	Dopo 45 minuti	Flacone	32 μ Sv/h	62	Paziente	131 μ Sv/h
10	Dopo 50 minuti	Flacone	41 μ Sv/h	53	Paziente	126 μ Sv/h
11	Dopo 55 minuti	Flacone	30 μ Sv/h	37	Paziente	131 μ Sv/h
12	Dopo 60 minuti	Flacone	26 μ Sv/h	18,5	Paziente	140 μ Sv/h
13	Dopo 65 minuti	Flacone	μ Sv/h		Paziente	μ Sv/h
14	Dopo 70 minuti	Flacone	μ Sv/h		Paziente	μ Sv/h
15	A fine somministrazione	Flacone	μ Sv/h		Paziente	μ Sv/h
16	Orario di fine della somministrazione					11:55

ATTIVITA' SOMMINISTRATA AL PAZIENTE

1	Data della misura del flacone post-somministrazione	27/01/2022
2	Orario della misura del flacone post-somministrazione	12:00
3	Attività residua nel flacone	94 MBq (003 mCi)
4	Attività somministrata al paziente	7010 MBq (189 mCi)

Figura 11: Documento di somministrazione

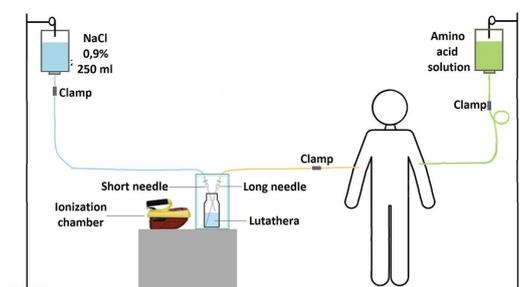


Figura 12: Rappresentazione della somministrazione mediante il metodo a gravità

comprimere la vena e quindi determinare un flusso non corretto del farmaco o peggio ancora, un "fuorivena".



Figura 13: Il paziente durante la terapia e il setup per il posizionamento del radiofarmaco

La Fig. 13 illustra in dettaglio come il flacone di LUTATHERA® viene posizionato all'interno di un contenitore di PMMA. Utilizzando una camera a ionizzazione LUDLUM, fissata in prossimità del contenitore in PMMA per tutta la durata della terapia, è possibile rilevare il rateo di esposizione generato dai fotoni di Bremsstrahlung nell'interazione dei raggi beta del radiofarmaco con le pareti di PMMA. Questo rateo di esposizione risulta proporzionale all'attività residua nel vial. Attraverso la misurazione col LUDLUM è possibile monitorare l'evoluzione della somministrazione e determinare il suo termine: quando il rateo di esposizione scende al di sotto del 3% del rateo iniziale, l'attività residua nel vial diventa di difficile estrazione. Tali valori sono annotati nel documento terapeutico nella sezione "misure radiometriche durante la somministrazione", come mostrato in Fig. 11.

4.1.3 Misure post-terapia

Al completamento della somministrazione, l'attività residua del radiofarmaco è quantificata utilizzando il calibratore di attività Capintec, prestando particolare attenzione a evitare contaminazioni. Tale misurazione è annotata nel documento terapeutico, come illustrato nella Fig. 11, sotto la sezione "attività somministrata al paziente".

4.2 PROTOCOLLO DOSIMETRICO: IMMAGINI SPECT/CT

Il protocollo dosimetrico adottato presso l'ASST Spedali Civili di Brescia prevede l'acquisizione di immagini SPECT-CT a intervalli di 24, 48 e 120 ore successivamente alla somministrazione del radiofarmaco utilizzando la stessa gamma camera, ovvero la GE Discovery 670. È essenziale che le regioni di interesse per la dosimetria siano aree anatomiche ben delineate. Ciò permette di delimitare accuratamente l'area di calcolo sia nelle immagini acquisite precocemente che in quelle tardive. Tipicamente, vengono analizzati tre principali distretti anatomici: il torace (dalla regione cervicale alla cupola diaframmatica), l'addome (dalla cupola diaframmatica al bacino) e la pelvi (dal bacino a circa metà femore); a meno di evidenza di localizzazioni in distretti anatomici non solitamente esplorati. Durante l'acquisizione particolare attenzione è posta nella selezione dei margini al fine di evitare sovrapposizioni tra gli organi di interesse (quali reni, fegato e milza).

Per quanto riguarda le specifiche del protocollo di acquisizione, il paziente viene collocato in posizione supina sul lettino del macchinario con le braccia sollevate al di sopra della testa. L'acquisizione è centrata sulle finestre energetiche corrispondenti ai due picchi gamma del ^{177}Lu , sfruttando il collimatore MEGP (Medium Energy General Purpose) con fori paralleli. L'immagine ottenuta subisce una correzione per lo scattering, utilizzando il metodo a doppia finestra, e per attenuazione, attraverso una mappa derivante dalla scansione CT. Le immagini sono acquisite con proiezioni ogni 6 gradi. Il tempo di acquisizione per ciascuna vista è di 20 secondi a 24 ore dalla somministrazione, 25 secondi a 48 ore e 30 secondi a 120 ore.

4.3 CALIBRAZIONI

Per quantificare l'attività presente in un distretto anatomico, o più in generale in un'immagine SPECT, è necessario eseguire delle calibrazioni sul sistema di imaging.

4.3.1 Fattore di calibrazione

La calibrazione è essenziale per convertire i valori dei conteggi nei voxel in termini di attività. Per implementare queste calibrazioni si è fatto ricorso a un fantoccio omogeneo. Al suo interno è stata introdotta una quantità nota di attività. Il volume del fantoccio è superiore ai 5 litri per ridurre al minimo gli effetti di volume parziale. Chiamando A l'attività inserita nel fantoccio e cps il numero di conteggi per secondo registrati al suo interno, il Fattore di Calibrazione (CF) può essere calcolato come:

$$CF = \frac{A}{\text{cps}} \quad (13)$$

Mettendo a punto un fantoccio con un'attività di circa 98 MBq di ^{177}Lu e conducendo misurazioni in giorni differenti, con lo stesso protocollo del paziente, si sono raccolti i seguenti dati:

cps	Attività [MBq]
319.66	96.6
273.57	87.7
243.65	79
145.2	47.1

Tabella 1: Misure cps e attività - fattore di calibrazione

Utilizzando l'eq. 13 è stato possibile ricavare il CF per ciascuna misura ottenendo un valore medio di 0.318 ± 0.011 MBq/cps. L'incertezza è stata calcolata sulla base della deviazione standard delle misurazioni.



Figura 14: Immagine fantoccio omogeneo e SPECT con dettaglio voxel selezionati per analisi

4.3.2 Recovery coefficient

Per determinare i coefficienti di recupero per gli effetti di volume parziale è stato impiegato il Jaszczak SPECT Phantom (Fig. 15). Questo strumento è caratterizzato da una struttura cilindrica cava al cui interno sono posizionati inserti sferici, anch'essi cavi, di varie dimensioni. L'analisi dei dati e la determinazione dei coefficienti di recupero (RC) sono state eseguite seguendo le linee guida delineate nel *Protocol for the Commissioning and Quality Control of SPECT/CT and PET/CT Systems Used for Dosimetry*, un documento rilasciato da MRT Dosimetry [29]. La determinazione del volume delle sfere è stata effettuata attraverso due metodi distinti: inizialmente, è stato misurato il diametro utilizzando un calibro mentre, successivamente, le sfere sono state riempite con acqua e pesate permettendo di dedurre il volume. I risultati, insieme ai relativi errori, sono riportati nella tabella seguente:

	Volume [cm ³]
Sfera 1	2,2 ± 0,2
Sfera 2	6,0 ± 0,6
Sfera 3	12,4 ± 1,5
Sfera 4	21,3 ± 3,0

Tabella 2: Volumi sfere

In seguito, è stata introdotta un'attività nota sia nelle sfere che nel fondo del fantoccio. Al fine di simulare gli effetti di spill-in e spill-

out si è optato per mantenere le sfere a una concentrazione di attività elevata ("calde") e il fondo a una concentrazione di attività moderata ("tiepida"). La relazione tra le concentrazioni di attività è stata mantenuta approssimativamente di 10/1, rapporto di concentrazione tipico tra lesione captante e resto dell'organismo come da noi determinato sperimentalmente.

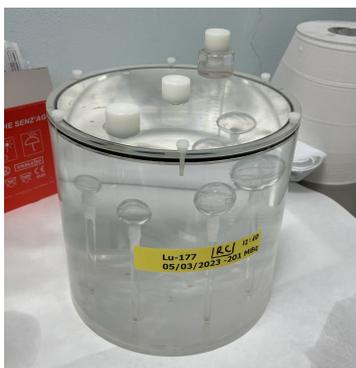


Figura 15: Fantoccio Jaszczak

Al fine di valutare la riproducibilità delle misure sono state effettuate diverse acquisizioni. Di seguito sono riportati i valori di due run di acquisizioni:

- Prima misura:

	Attività misurata [MBq]	Attività calcolata [MBq]	RC
Sfera 1	$0,7 \pm 0,1$	$0,43 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,11$
Sfera 2	$1,9 \pm 0,3$	$1,45 \pm 0,05$	$0,77 \pm 0,12$
Sfera 3	$3,9 \pm 0,7$	$3,70 \pm 0,13$	$0,95 \pm 0,17$
Sfera 4	$6,7 \pm 1,3$	$6,76 \pm 0,23$	$1,01 \pm 0,19$

Tabella 3: Prima acquisizione RC

- Seconda misura:

	Attività misurata [MBq]	Attività calcolata [MBq]	RC
Sfera 1	$0,4 \pm 0,1$	$0,22 \pm 0,01$	$0,61 \pm 0,10$
Sfera 2	$1,0 \pm 0,2$	$0,84 \pm 0,03$	$0,87 \pm 0,14$
Sfera 3	$2,0 \pm 0,4$	$1,84 \pm 0,06$	$0,91 \pm 0,16$
Sfera 4	$3,5 \pm 0,7$	$3,56 \pm 0,12$	$1,02 \pm 0,20$

Tabella 4: Seconda acquisizione RC

Nelle tabelle presentate la colonna denominata 'Attività misurata' contiene i valori di attività rilevati attraverso l'uso del calibratore di attività. La colonna 'Attività calcolata' elenca i valori d'attività derivati dalle immagini SPECT ottenuti sfruttando il fattore CF. Infine, la colonna 'RC' denota il coefficiente di recupero calcolato in accordo con le indicazioni fornite da [29]:

$$RC = \frac{\text{attività calcolata}}{\text{attività misurata}} \quad (14)$$

Gli errori indicati nelle tabelle sono stati determinati mediante il metodo della propagazione degli errori basato sulle derivate parziali. Successivamente, i dati relativi a RC sono stati interpolati in funzione del volume utilizzando la formula suggerita da [29]:

$$RC(V) = \frac{\alpha}{1 + \left(\frac{\beta}{V}\right)^\gamma} \quad (15)$$

In tale formula α , β e γ rappresentano dei coefficienti, mentre V denota il volume considerato. I risultati del fit sono riportati nella figura e nella tabella seguenti.

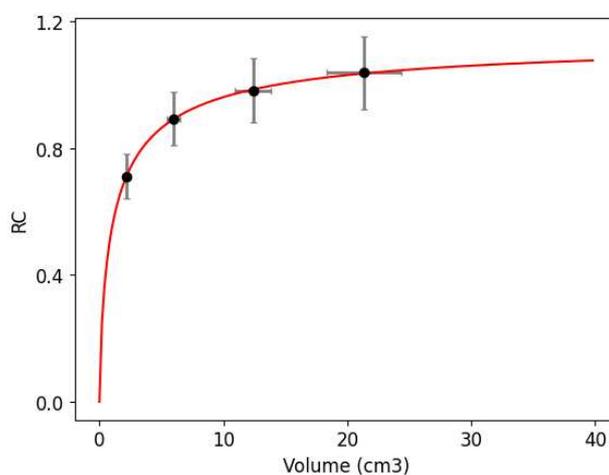


Figura 16: Fit coefficienti di recupero

α	$1,16 \pm 0,02$
β [cm ³]	$1,15 \pm 0,04$
γ	$0,74 \pm 0,05$

Tabella 5: Valori fit RC

4.4 VERIFICA CALIBRAZIONI

Sono state in seguito condotte ulteriori misurazioni al fine di validare l'affidabilità delle calibrazioni determinate nella sezione precedente.

4.4.1 Attività

Sono state effettuate acquisizioni SPECT con lo scopo di testare l'accuratezza della quantificazione dell'attività all'interno delle sfere utilizzando le calibrazioni descritte in precedenza. E' stato preparato un nuovo fantoccio Jaszczak riempiendolo con un'attività di circa 1 GBq. La quantificazione è stata eseguita utilizzando la formula:

$$A_{\text{calcolata}} = \frac{\sum V \text{ cps}}{RC} \times CF \quad (16)$$

dove CF rappresenta il fattore di calibrazione, avente un valore di 0.318 ± 0.011 MBq/cps, mentre RC è un coefficiente che dipende dal volume considerato, determinabile attraverso l'equazione 15 e la tabella 5.

Le sfere del fantoccio sono state delimitate manualmente utilizzando le immagini CT. In seguito, è stato calcolato il numero totale di conteggi all'interno di queste ROI ($\sum V \text{ cps}$) per ottenere l'"attività calcolata". I risultati sono riportati nella seguente tabella:

Volume [cm ³]	Attività misurata [MBq]	Attività calcolata [MBq]	Errore %
7.3	3.4 ± 0.6	3.5 ± 0.5	3%
15.5	9.3 ± 1.5	10.1 ± 1.0	8%
25.4	19 ± 3	21.1 ± 1.6	9%
38.1	33 ± 6	35.3 ± 2.4	6%

Tabella 6: Validazione della stima dell'attività misurata

Il volume di ciascun inserto è stato calcolato moltiplicando il numero di voxel selezionati per il volume del singolo voxel:

$$\text{volume} = \text{numero di voxel selezionati} \times (\text{dim voxel})^3 \quad (17)$$

Nell'ambito di questo studio, utilizzando l'apparecchiatura GE Discovery 670, ogni voxel presenta dimensioni di $4.42 \times 4.42 \times 4.42 \text{ mm}^3$. Gli errori riportati nella tabella 6 sono stati determinati attraverso il metodo della propagazione degli errori utilizzando le derivate parziali. L'errore nella stima della differenza tra l'attività misurata e quella calcolata è stato quindi quantificato come $(6 \pm 3)\%$.

4.4.2 Volume

Il numero di voxel per determinare il volume può essere selezionato in diversi modi: contornando manualmente le strutture oppure applicando una soglia definita come threshold. Sono state analizzate le tre immagini del fantoccio Jaszczak acquisite nella sezione 4.3 per determinare il livello di threshold ottimale che fornisca un volume il più vicino possibile al volume reale delle sfere. Nella seguente figura sono presentati i risultati ottenuti.

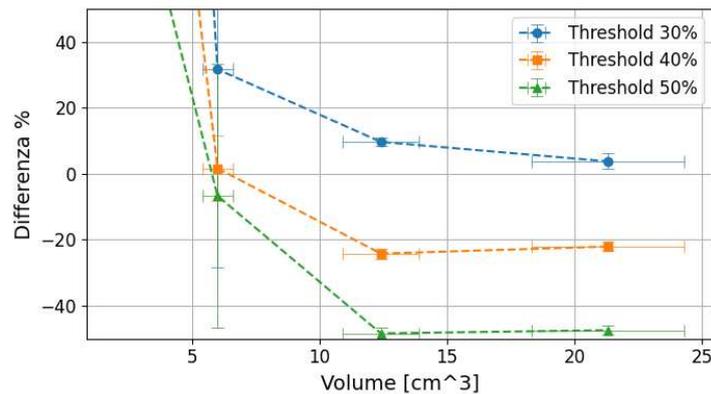


Figura 17: Differenza percentuale tra il volume calcolato tramite immagini SPECT e il volume effettivamente misurato degli inserti del fantoccio Jaszczak

Dalla Fig. 17 si osserva che il livello di soglia ottimale per il contor-

Volume sfere [cm ³]	Volume calcolato [cm ³]			Differenza %		
	Threshold 30%	Threshold 40%	Threshold 50%	Threshold 30%	Threshold 40%	Threshold 50%
2,2 ± 0,2	13,2 ± 4,9	7,7 ± 2,0	4,6 ± 1,1	505% ± 223%	250% ± 91%	109% ± 50%
6,0 ± 0,6	7,9 ± 3,6	6,1 ± 0,6	5,6 ± 2,4	32% ± 60%	2% ± 10%	-5% ± 40%
12,4 ± 1,5	13,6 ± 0,1	9,3 ± 0,2	6,5 ± 0,2	10% ± 1%	-25% ± 2%	-47% ± 2%
21,3 ± 3,0	22,1 ± 0,5	16,0 ± 0,3	11,2 ± 0,3	4% ± 2%	-25% ± 1%	-47% ± 1%

Tabella 7: Risultati dei volumi stimati da immagini SPECT

namento delle lesioni è situato tra il 30% e il 40%. Come si può osservare, è preferibile un threshold del 30% per lesioni di dimensioni maggiori e del 40% per lesioni più piccole.

4.5 PLUGIN IMAGEJ - ^{177}Lu MIRD MEAN DOSE

In questa sezione viene descritto il plugin di ImageJ "Dosimetria Lu177" sviluppato per questo lavoro sperimentale e utilizzato per eseguire studi dosimetrici su pazienti trattati con LUTATHERA®. Una demo del suo funzionamento può essere visibile a questo [link](#).

4.5.1 Load patient

Il plugin sviluppato è articolato in diverse sezioni. La prima di queste prevede l'inserimento dei dati associati alla somministrazione, il caricamento delle immagini e la lettura di alcuni tag DICOM essenziali per il calcolo della dose assorbita. Come spiegato nella sezione 4.2, per ogni terapia vengono acquisite tre immagini SPECT a 24, 48 e 120 ore dalla somministrazione. Inizialmente, è necessario selezionare e aprire le immagini SPECT e CT per ciascuno di questi tempi di acquisizione. A questo scopo è stato creato uno script specifico che consente l'apertura automatica utilizzando l'estensione PET-CT viewer di ImageJ [30]: è sufficiente selezionare la cartella contenente tutte le immagini del paziente che queste vengono automaticamente mostrate a display. Una volta caricate le immagini, si devono inserire manualmente alcuni dati relativi alla somministrazione non altrimenti disponibili (Fig. 18):

- data e ora della somministrazione, che viene denominata $dataOra_0$
- attività di ^{177}Lu somministrata, chiamata A_0 .



Figura 18: Finestra per l'inserimento dei dati di somministrazione

Successivamente, vengono estratti dalle immagini i seguenti tag DICOM:

- (0008, 0022): per la data di acquisizione delle immagini SPECT
- (0008, 0032): per l'orario di acquisizione delle immagini SPECT
- (0054, 0053): per il numero totale di frames acquisiti ($numFrame$)
- (0018, 1242): per il tempo di acquisizione di ogni frame ($durationFrame$)

Dalla combinazione dei primi due tag si ricava $dataOra_{24,48,120h}$. E' quindi possibile determinare sia la durata complessiva dell'acquisizione sia l'intervallo di tempo intercorso tra la somministrazione e ciascuna delle tre acquisizioni:

$$durAcq_{24,48,120h} = numFrame_{24,48,120h} \times durationFrame_{24,48,120h} \quad (18)$$

$$\Delta t_{24,48,120h} = dataOra_{24,48,120h} - dataOra_0 \quad (19)$$

Per semplificare la notazione, da questo momento in avanti, si adatterà il pedice h al posto del 24, 48, 120h, quando ci si riferisce a calcoli effettuati su tutte e tre le immagini. Entrambi i pedici avranno lo stesso significato.

4.5.2 Dosimetry

Con le immagini visualizzate in PET-CT viewer è possibile identificare con precisione le lesioni e gli organi a rischio (OAR) su cui si intende effettuare il calcolo dosimetrico, come illustrato in Fig. 19.

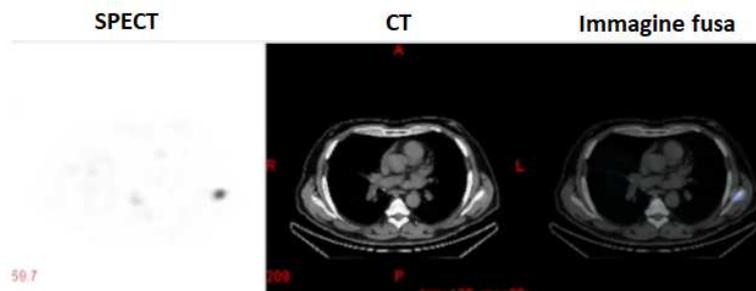


Figura 19: Visualizzazione delle immagini in PET-CT viewer

È essenziale riconoscere la stessa lesione/OAR in ciascuna delle tre immagini poiché, nelle fasi successive, queste verranno contornate sulle immagini acquisite a 24, 48 e 120 ore. Il protocollo adottato prevede:

- per le lesioni: un contorno basato sulla soglia applicando un valore di threshold opportuno come riportato nella sezione 4.4.2.
- per gli organi a rischio come fegato, milza e reni: un contorno manuale sulle immagini CT attraverso la funzione "Brown fat, ROIs" in PET-CT viewer.

Per effettuare il contorno basato su soglia è necessario specificare al software la slice centrale della lesione di riferimento e cominciare a delineare un contorno approssimativo con una forma ovale, come mostrato nella Fig. 20 nella riquadro di sinistra.

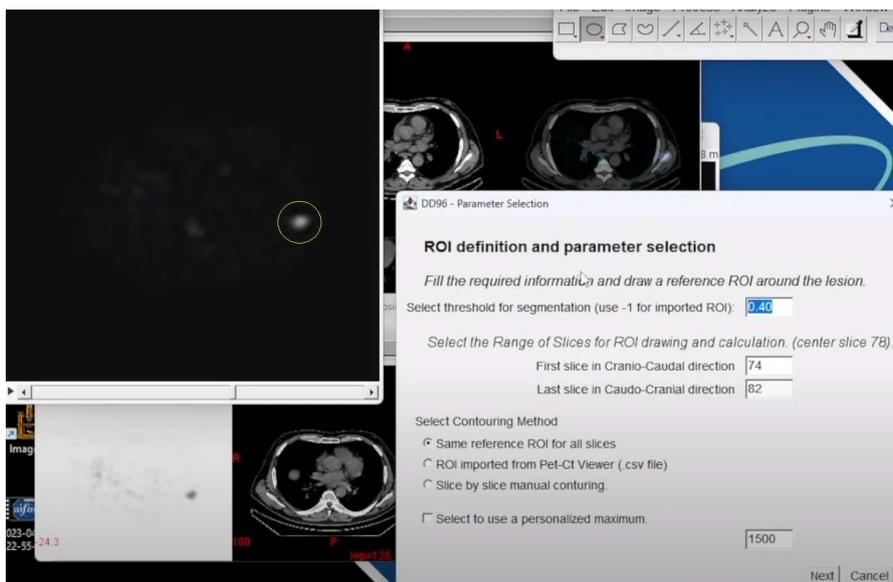


Figura 20: Contorno della lesione utilizzando il threshold

Il software identifica automaticamente il voxel con il valore massimo nel range di slice selezionato (come si può vedere nel riquadro a destra della Fig. 20) all'interno della ROI ovale gialla e seleziona i voxel che superano la soglia di threshold desiderata, come illustrato in Fig. 21.

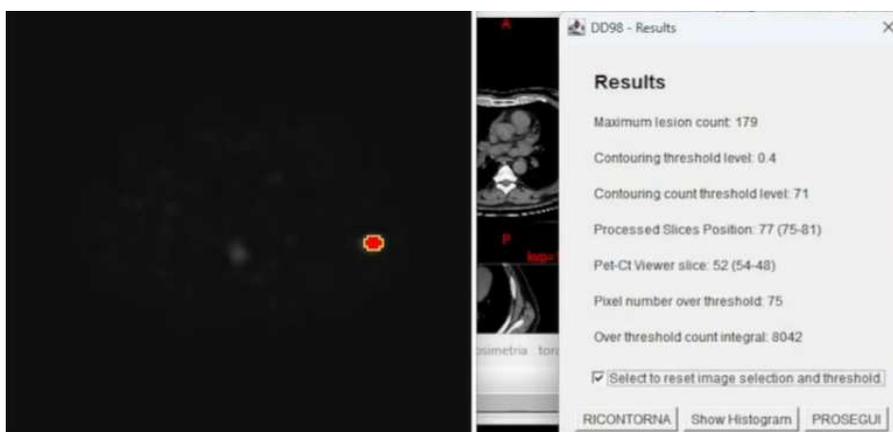


Figura 21: Visualizzazione dei voxel che superano il livello di threshold

Nel caso il contorno ottenuto non risulti soddisfacente, l'utente può ripetere l'operazione. Come mostrato in Fig. 21, il software mostra la presenza di due dati cruciali sulla finestra a destra: "over threshold count integral" e "pixel number over threshold". Il primo valore indica la somma dei conteggi all'interno della ROI ottenuta mediante

threshold o contorno manuale su immagini CT, mentre il secondo rappresenta il numero di voxel all'interno della ROI stessa. Questi valori sono rispettivamente richiamati $conteggi_h$ e pix_h .

E' importante introdurre un'altra quantità che sarà utile in seguito:

$$cps_h = \frac{conteggi_h}{durAcq_h} \quad (20)$$

4.5.2.1 Determinazione dell'attività

L'obiettivo di questa sezione è determinare l'attività del radiofarmaco nella lesione nelle diverse acquisizioni SPECT. Calcolando l'attività in funzione del tempo trascorso dalla somministrazione, è possibile avere una stima del tempo di residenza del radiofarmaco nel corpo del paziente, che a sua volta permette di quantificare la dose assorbita nei tessuti/organi del paziente.

L'attività al tempo h nella lesione è data dalla seguente equazione, derivata dall'eq. 16:

$$A_h = \frac{cps_h}{RC_h} \times CF \quad (21)$$

Per determinare il coefficiente di recupero RC (eq. 15 e tab. 5) è essenziale calcolare il volume della lesione o dell'organo a rischio. Utilizzando un approccio simile all'eq. 17, il volume al tempo h è dato da:

$$V_h = pix_h \times (dim\ voxel)^3 \quad (22)$$

4.5.2.2 Calcolo dell'attività integrata nel tempo

Avendo determinato l'attività A_h in funzione del tempo e conoscendo l'intervallo temporale Δt_h relativo a ciascuna acquisizione SPECT, si può rappresentare graficamente l'andamento temporale dell'attività del radiofarmaco all'interno della lesione o dell'organo a rischio considerato.

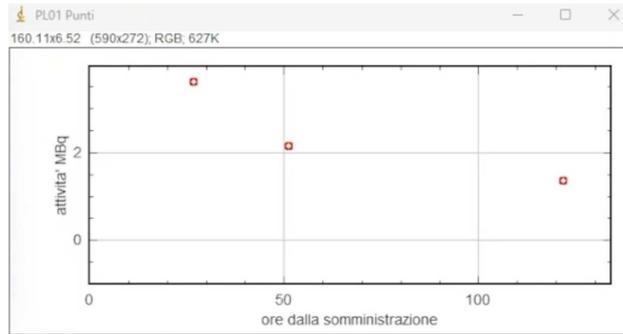


Figura 22: Decadimento dell'attività all'interno di una lesione in funzione del tempo di acquisizione SPECT

Supponendo un uptake istantaneo del radiofarmaco, è possibile modellizzare il decadimento dell'attività in funzione del tempo come segue:

$$A(t) = A(0) \exp(-\lambda \Delta t) \quad (23)$$

dove $A(0)$ rappresenta l'attività iniziale assorbita dalla lesione o dall'OAR al momento della somministrazione. La costante λ è la costante di decadimento, definita come:

$$\lambda = \frac{\ln 2}{t_{\frac{1}{2}\text{eff}}} \quad (24)$$

dove t_{eff} rappresenta il tempo di dimezzamento effettivo, cioè il tempo necessario affinché l'attività di un radioisotopo introdotto in un organismo si riduca della metà a causa dell'effetto combinato del tempo di dimezzamento fisico e biologico.

Per determinare $A(0)$ e λ è stato eseguito un fit esponenziale dei valori di A_h rispetto ai corrispondenti Δt_h . A tal fine è stata utilizzata la libreria Java sviluppata da Flanagan [31]. Questa libreria fornisce non solo strumenti per il fit, ma anche stime degli errori associati ai coefficienti. Attraverso la propagazione degli errori con il metodo delle derivate parziali è possibile ottenere una stima degli errori anche per le grandezze calcolate in seguito.

Sulla base del fit e dei coefficienti ottenuti, l'attività integrata nel tempo \tilde{A} viene calcolata come:

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt = \frac{A(0)}{\lambda} \quad (25)$$

Questa formula rappresenta l'integrale dell'eq. 23 tra 0 e ∞ .

4.5.2.3 Calcolo della dose media assorbita

Per il calcolo della dose media assorbita è stato utilizzato il metodo MIRD tempo indipendente, descritto dettagliatamente nella sezione 3.1.2. Al fine di semplificare il processo, si è considerata la condizione di autoirraggiamento, ovvero la situazione in cui l'unico contributo all'organo target proviene dallo stesso organo target:

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \begin{cases} S \neq 0 & \text{se } r_T = r_S \\ S \approx 0 & \text{se } r_T \neq r_S \end{cases} \quad (26)$$

Sulla base di ciò, l'equazione 9 può essere semplificata come:

$$D(r_T) = \tilde{A}(r_T)S(r_T \leftarrow r_T) \quad (27)$$

o, in forma più compatta:

$$D = \tilde{A} \times S \quad (28)$$

Per completare il calcolo della dose assorbita è necessario ottenere l'S-factor associato. A questo proposito, è stato sfruttato il software OLINDA/EXM [32], che fornisce una vasta gamma di S-factor per diversi radionuclidi basati su geometrie sferiche. Nella tabella 8 sono riportati alcuni esempi per il caso del ¹⁷⁷Lu.

Gli S-factor sono stati calcolati considerando la massa delle lesioni o degli organi a rischio ipotizzandoli come entità sferiche. Dato che i valori degli S-factor sono discretizzati rispetto alla massa, è stato implementato un fit lineare tra due valori consecutivi di S-factor. Così facendo, è possibile determinare l'S-factor corrispondente per una data massa. Usando come riferimento una densità tessutale di 1 gr/ml,

Massa [g]	mGy/MBq*h
0,01	7,85E+03
0,10	8,17E+02
⋮	⋮
6,00	1,41E+01
8,00	1,06E+01
10,00	8,50E+00
20,00	4,25E+00
⋮	⋮
5000,00	1,81E-02
6000,00	1,52E-02

Tabella 8: Esempi di S-factor forniti da OLINDA/EXM

la massa è stata calcolata come media dei volumi ottenuti dalle immagini a 24, 48 e 120 ore. Inserendo questo dato nell'equazione 28, si è in grado di stimare la dose media impartita all'organo o alla lesione considerati.

4.5.2.4 Calcolo di parametri aggiuntivi

Oltre alla misurazione della dose assorbita, è essenziale effettuare il calcolo di ulteriori parametri per una valutazione più completa. Tra questi parametri si possono citare l'uptake percentuale della lesione o dell'organo a rischio rispetto all'attività somministrata e il tempo di dimezzamento effettivo. Il primo può essere calcolato tramite la seguente espressione matematica:

$$\text{uptake\%} = \frac{A(0)}{\text{attività somministrata}} \quad (29)$$

Il secondo parametro può essere invece ottenuto invertendo l'equazione 24

Tutti i risultati ottenuti nel presente studio sono accompagnati dal relativo errore calcolato utilizzando il metodo di propagazione degli errori con le derivate parziali (Fig. 23).

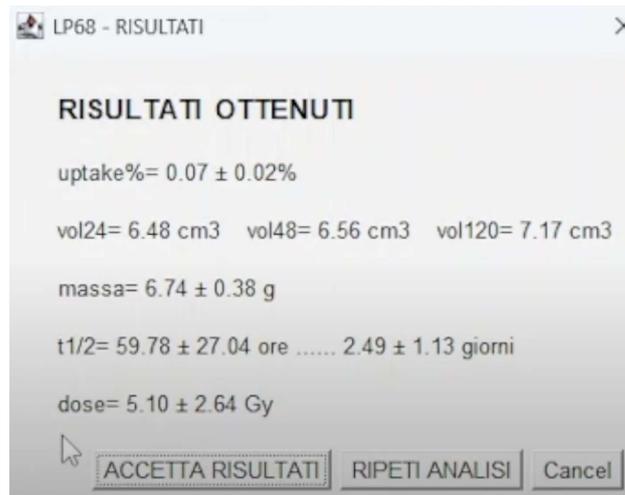


Figura 23: Visualizzazione dei risultati dosimetrici a seguito di un'analisi

4.6 PLUGIN IMAGEJ - ^{177}Lu VOXEL DOSIMETRY

Oltre ai calcoli per la dose media alle lesioni, il plugin sviluppato esegue anche i calcoli per effettuare una voxel dosimetry. L'obiettivo è quello di calcolare la dose impartita voxel per voxel, come spiegato nella sezione 3.2.1. Il primo passo da fare è quello di calcolare l'attività integrata nel tempo di ogni voxel.

Vengono calcolate dapprima le attività all'interno delle lesioni nei tre tempi di acquisizione e in seguito viene eseguito il fit esponenziale esattamente come illustrato nella sezione MIRD mean dose, trovando quindi la λ caratteristica di quella lesione/OAR. Tale valore, proporzionale al $t_{\frac{1}{2}\text{eff}}$ fornisce l'indicazione di quanto rapidamente l'attività decade nel tempo. Visivamente lo si può immaginare come la "pendenza" dell'esponenziale. Si assume che all'interno della lesione/OAR tutti i voxel decadano con questo tempo caratteristico.

Si procede quindi con i calcoli per convertire il valore dei voxel di un'immagine SPECT da conteggi a valori di attività. D'ora in poi, quando ci si riferirà a un valore di un voxel, si utilizzerà la notazione a pedice i,j,k per indicare il voxel in posizione i -esima lungo l'asse x , j -esima lungo l'asse y e k -esima lungo l'asse z . Con le formule seguenti è possibile trovare un valore di attività per ogni singolo voxel. Tale

valore è l'analogo di $A(t)$ dell'eq. 23 a livello di voxel.

$$\text{cps}_{ijk,h} = \frac{\text{conteggi}_{ijk,h}}{\text{durAcq}_h} \quad (30)$$

$$A_{ijk,h} = \frac{\text{cps}_{ijk,h}}{RC_h} \times CF \quad (31)$$

Con $\text{conteggi}_{ijk,h}$ si intende il valore del voxel in posizione ij,k dell'immagine acquisita al tempo h , mentre RC_h si riferisce al recovery coefficient calcolato per quella specifica lesione/OAR dell'acquisizione SPECT al tempo h .

Per trovare l'attività cumulata nel tempo, come descritto dall'eq. 25, è necessario conoscere i valori di $A(0)$ e λ . Per trovare il valore di $A(0)$ a livello di voxel si può invertire l'eq. 23 nel seguente modo:

$$A(0)_{ijk,h} = \frac{A_{ijk,h}}{\exp(-\lambda\Delta t)} \quad (32)$$

Avendo assunto che λ sia uguale in tutta la lesione, quindi che tutti i voxel all'interno della lesione decadano con la stessa "pendenza", è possibile calcolare l'attività cumulata nel tempo a livello di voxel come segue:

$$\tilde{A}_{ijk,h} = \frac{A(0)_{ijk,h}}{\lambda} \quad (33)$$

Questa formula è analoga a quella dell'eq. 25. Così facendo si hanno tutti gli elementi per calcolare \tilde{A} in ogni voxel, ottenendo una mappa tridimensionale di valori di \tilde{A} all'interno della lesione/OAR.

Come descritto nella sezione 3.2.1, per il calcolo della dose a livello di voxel è necessario avere i valori degli S-factor a livello di voxel. In tal senso, il lavoro di Laconelli [33] mette a disposizione online gratuitamente i voxel S-factor per diversi radionuclidi e diverse grandezze di voxel. Nel caso di nostro interesse, sono stati scaricati i voxel S-factor per il ¹⁷⁷Lu e una dimensione di voxel di 4,42 mm, trovando valori con una struttura come quella riportata in tabella 9.

Tale tabella può essere vista come un kernel cubico 11x11x11. Tale

i	j	k	S [mGy/(MBq·s)]
0	0	0	2,26E-01
0	0	1	3,39E-03
0	0	2	1,88E-05
0	0	3	8,43E-06
0	0	4	4,83E-06
0	0	5	3,14E-06
0	1	0	3,39E-03
0	1	1	1,19E-04
⋮	⋮	⋮	⋮

Tabella 9: Voxel S-factor Lu177 - 4.42 mm - Soft tissue

kernel è centrato in un voxel dell'immagine trasformata in \tilde{A} . I valori dei voxel dell'immagine che sono sovrapposti al kernel vengono moltiplicati per il corrispondente valore del kernel. Matematicamente si esegue la seguente operazione:

$$D_{ijk,h} = \sum_{i'j'k'} \tilde{A}_{i+i',j+j',k+k',h} \cdot S_{i'j'k'} \quad (34)$$

Il calcolo della dose a livello di voxel viene effettuato solo per i voxel contenuti nella lesione in esame. Questo calcolo si esegue per tutte le immagini SPECT acquisite dando origine a tre mappe di dose per la stessa lesione o OAR. Tali mappe di dose possono essere tradotte in DVH (dose volume histogram) permettendo così di ottenere i DVH relativi all'acquisizione 24 ore, 48 ore e 120 ore dopo la somministrazione, come mostrato in Figura 24.

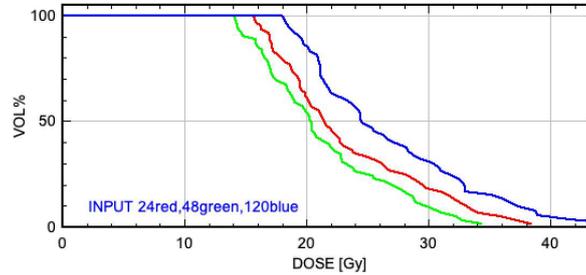


Figura 24: DVH da immagini SPECT a 24h, 48h, 120h

Da questi tre DVH è possibile calcolare un DVH medio con le rela-

tive incertezze, rappresentate dai bordi grigi in Figura 25, che sono i due DVH più "esterni".

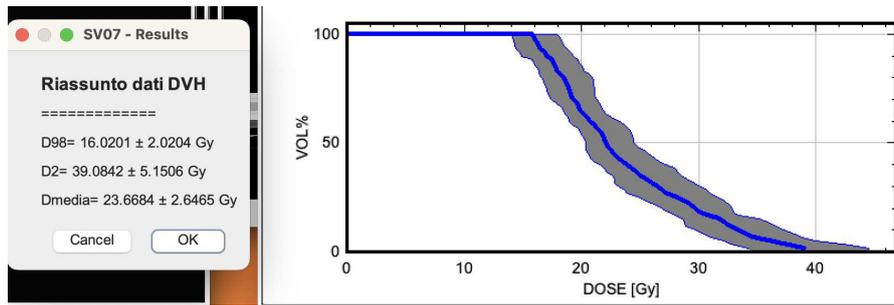


Figura 25: DVH medio e relative statistiche

È inoltre possibile calcolare dal DVH medio la dose media impartita alla lesione/OAR e i valori $D_{98\%}$ e $D_{2\%}$, da intendersi rispettivamente come la dose ricevuta rispettivamente da almeno il 98% ed il 2% del volume, rappresentando quindi un concetto molto simile alla dose minima e massima alla lesione.

RISULTATI

5.1 VALUTAZIONE DELLA DOSE ASSORBITA E PARAMETRI CINETICI DI ATTIVITÀ

Dal termine del 2019 il reparto di Degenze Protette di Medicina Nucleare dell'ASST Spedali Civili di Brescia ha introdotto il trattamento di pazienti affetti da tumori neuroendocrini mediante l'uso del radiofarmaco LUTATHERA®. Ad oggi, 30 pazienti hanno ricevuto il trattamento, di cui 27 hanno completato l'intero ciclo di quattro terapie. Tuttavia, non è disponibile una dosimetria completa per tutti i pazienti. Per i primi casi trattati, infatti, il protocollo dosimetrico adottato differisce dall'attuale rendendo impraticabile il recupero di alcuni dei dati relativi. In totale, tra organi a rischio e lesioni, sono stati analizzati 896 elementi.

5.1.1 *Test statistici*

Per confrontare i dati ottenuti dal plugin di ImageJ è stato scelto di utilizzare un approccio statistico per valutare differenze significative tra i diversi gruppi presi in analisi come mostrato in Fig. 26.

Il primo passo in questo percorso decisionale è l'applicazione del Test di Shapiro-Wilk, utilizzato per verificare la normalità dei dati. Questo test esamina se il set di dati deriva da una popolazione normalmente distribuita. Se il test suggerisce una deviazione dalla normalità, si opta per metodi non parametrici, evitando così l'uso di test che assumono una distribuzione normale dei dati.

Di conseguenza, in caso di violazione dell'ipotesi di normalità, vie-

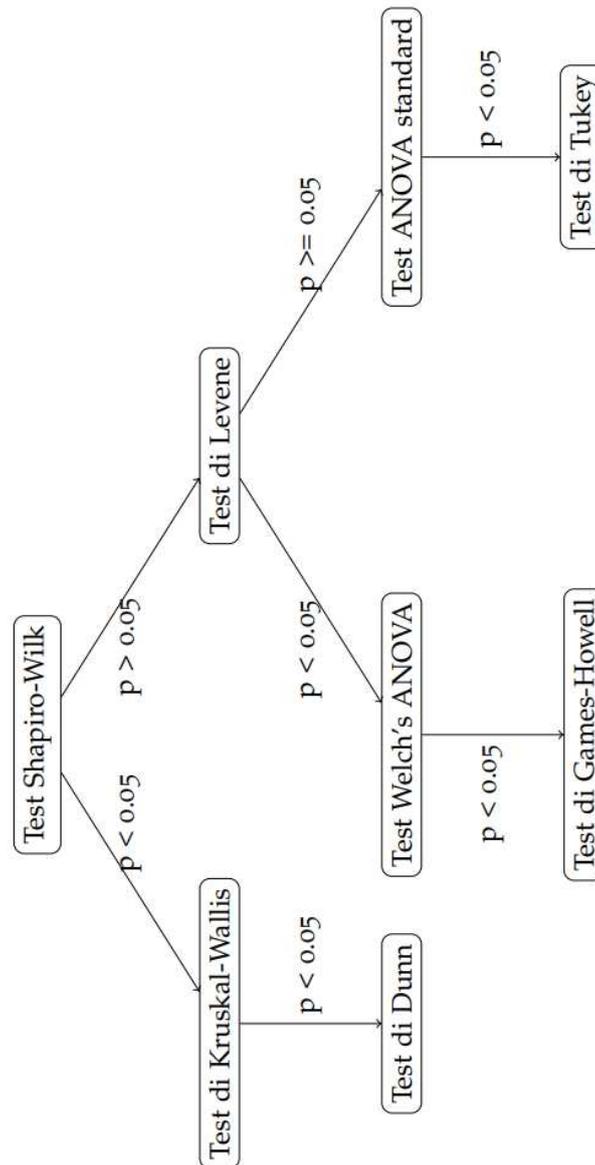


Figura 26: Diagramma di flusso dei test statistici

ne utilizzato il Test di Kruskal-Wallis ossia un test non parametrico utilizzato per confrontare tre o più gruppi indipendenti. A differenza dell'ANOVA, non richiede l'assunzione di normalità e può quindi essere applicato quando tale assunzione non è soddisfatta. Se il Test di Kruskal-Wallis rileva differenze statisticamente significative tra i gruppi, il Test di Dunn viene utilizzato per analisi post-hoc al fine di identificare quali gruppi specifici differiscono tra loro.

Se invece i dati seguono una distribuzione normale, il passo successivo è il Test di Levene per verificare l'omoschedasticità, ossia l'u-

guaglianza delle varianze tra i gruppi. Se il Test di Levene rivela che le varianze non sono uguali tra i gruppi, il Test Welch's ANOVA diventa la scelta appropriata, in quanto è una versione più robusta alla violazione dell'ipotesi di omoschedasticità.

Se invece non c'è evidenza di violazione dell'omoschedasticità, l'ANOVA standard viene utilizzato per confrontare le medie dei gruppi. In entrambi i casi, se l'ANOVA standard o il Test Welch's ANOVA rivelano differenze significative, è necessario procedere con test post-hoc. Il Test di Games-Howell viene utilizzato in presenza di varianze disuguali, mentre il Test di Tukey è applicato quando le varianze soddisfano la condizione di omoschedasticità, al fine di individuare quali gruppi specifici differiscono significativamente tra loro.

5.1.2 *Dose media impartita*

Di seguito viene presentata l'analisi per le dosi medie impartite, normalizzate rispetto all'attività somministrata, a organi a rischio e lesioni.

ORGANI A RISCHIO Nella Tabella 10 viene riportata la statistica del primo ordine relativa alle dosi medie impartite agli OAR normalizzate rispetto all'attività somministrata. Si è inclusa l'intera gamma di dati raccolti, compresi quelli derivanti da pazienti che non hanno completato i quattro cicli di terapia o che presentano dati parzialmente completi. Questa scelta è stata fatta in base a studi precedentemente pubblicati [34], i quali hanno dimostrato che le dosi e altri parametri cinetico-dosimetrici relativi agli OAR non variano in funzione del numero di cicli di terapia somministrati. Tali affermazioni sono state ulteriormente validate da misurazioni effettuate specificamente per questo lavoro di tesi che verranno presentate in seguito.

Nell'ambito dei protocolli adottati dall'ASST Spedali Civili di Brescia, particolare attenzione è rivolta alla dose media assorbita dai reni.

OAR	Numerosità	Mediana [Gy/GBq]	IQR [Gy/GBq]
Fegato sano	68	0.162	[0.101 – 0.265]
Milza	67	0.638	[0.529 – 0.789]
Reni	156	0.464	[0.392 – 0.561]

Tabella 10: Analisi delle dosi medie impartite agli OAR normalizzate rispetto all'attività somministrata

Dalla letteratura scientifica [35] emerge infatti che la somma delle dosi medie ai reni durante i quattro trattamenti dovrebbe rimanere al di sotto di 27 Gy per minimizzare i rischi di tossicità. Pertanto, quando la dose media supera i 6.75 Gy per trattamento, si impone un'attenta valutazione dei trattamenti successivi. Nei casi analizzati, sia la mediana sia il terzo quartile delle dosi medie impartite ai reni rimangono notevolmente al di sotto di tale soglia. Durante il periodo di osservazione infatti non si sono verificati episodi di tossicità renale.

Inoltre i valori trovati sono in linea con altri studi svolti in letteratura [36].

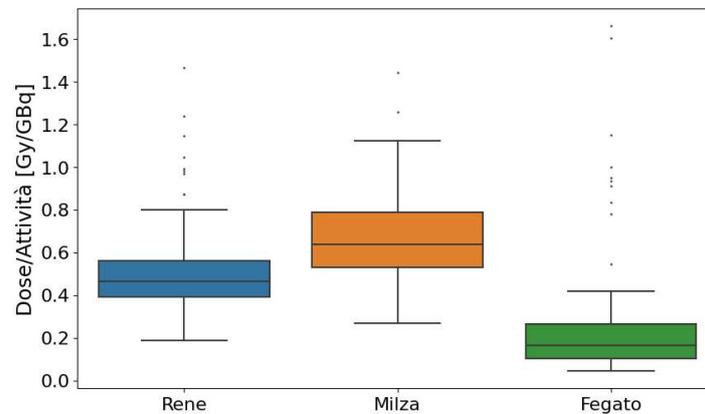


Figura 27: Boxplot delle dosi medie impartite agli OAR normalizzate rispetto all'attività somministrata

LESIONI Si è proceduto alla categorizzazione delle lesioni in tre gruppi distinti: lesioni al fegato, lesioni ai tessuti molli e lesioni all'apparato scheletrico. I risultati ottenuti sono riportati nella Tabella 11. Per questa analisi sono state considerate unicamente le lesioni per le quali è disponibile un'analisi dosimetrica completa per tutti e quat-

tro i cicli di terapia in modo da avere gruppi di dati più omogenei. Questa scelta è motivata dall'osservazione che le lesioni tendono a mostrare una minore captazione del tracciante durante gli ultimi cicli di terapia.

OAR	Numerosità	Mediana [Gy/GBq]	IQR [Gy/GBq]
Lesione tessuti molli	44	1.781	[0.729 – 2.721]
Lesione ossa	64	1.102	[0.779 – 1.919]
Lesione fegato	208	2.101	[1.225 – 4.153]

Tabella 11: Analisi delle dosi medie impartite alle diverse lesioni normalizzate rispetto all'attività somministrata

Si è poi proceduto alla creazione di un grafico boxplot per fornire una rappresentazione più dettagliata della situazione, come mostrato in Fig. 28.

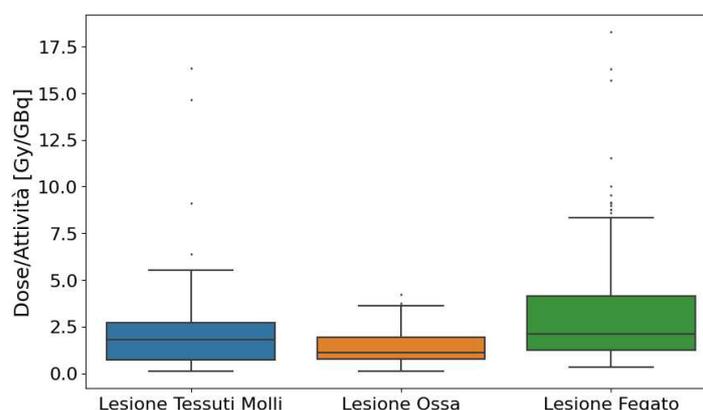


Figura 28: Boxplot delle dosi medie impartite alle lesioni

L'analisi del grafico in Fig. 28 suggerisce l'esistenza di differenze significative nelle dosi ricevute dalle tre categorie di lesioni.

Per confermare queste differenze si è effettuata un'analisi statistica secondo la procedura descritta nella sezione 5.1.1. I risultati sono riportati nella tabella 12.

Nell'analisi dei dati è emerso che le dosi impartite alle lesioni localizzate nel fegato e quelle osservate nelle lesioni ossee presentano differenze statisticamente significative. Analogamente, anche le dosi associate alle lesioni dei tessuti molli differiscono in modo significativo da quelle delle lesioni ossee. Tuttavia, tra le lesioni al fegato e

	p-value	Esito
Test di Shapiro-Wilk		
Lesione Tessuti Molli	5.48×10^{-9}	Distribuzione non normale
Lesione Ossa	0.00212	Distribuzione non normale
Lesione Fegato	3.69×10^{-16}	Distribuzione non normale
Test di Kruskal-Wallis		
	6.17×10^{-7}	Differenze significative
Test post-hoc di Dunn		
Lesione fegato vs tessuti molli	0.062	Differenze non significative
Lesione fegato vs ossa	5.14×10^{-7}	Differenze significative
Lesione tessuti molli vs ossa	0.048	Differenze significative

Tabella 12: Risultati dei test statistici effettuati per l'analisi delle lesioni

quelle ai tessuti molli non si evidenziano differenze statisticamente rilevanti.

In considerazione di queste osservazioni si è proceduto a una riclassificazione della classificazione delle lesioni. Nello specifico, le lesioni ossee sono state raggruppate in una categoria separata da quelle riferite ai tessuti molli e al fegato. I risultati di questa nuova categorizzazione sono riportati nella tabella 13 e nella Figura 29.

OAR	Numerosità	Mediana [Gy/GBq]	IQR [Gy/GBq]
Lesione ossa	64	1.102	[0.779 – 1.919]
Lesione fegato e tessuti molli	252	2.004	[1.145 – 4.009]

Tabella 13: Analisi delle dosi medie impartite alle diverse lesioni normalizzate rispetto all'attività somministrata

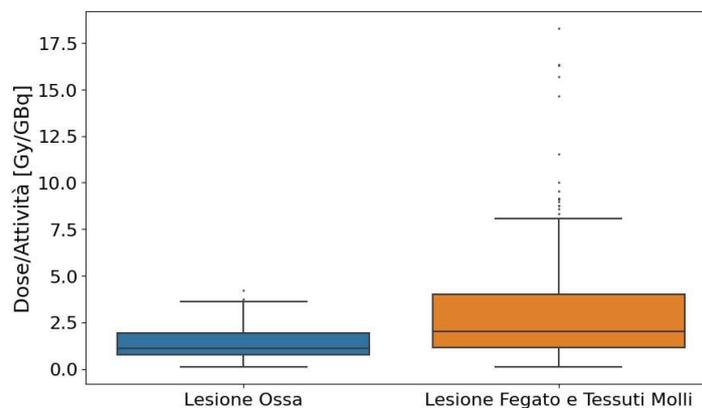


Figura 29: Boxplot delle dosi medie impartite alle lesioni

5.1.2.1 *Differenze tra le varie terapie*

Si è proceduto poi ad effettuare un'analisi per vedere se ci fossero differenze significative tra i quattro cicli di terapia in termini di dose media impartita. Viene utilizzato lo stesso schema di analisi presentato in precedenza, quindi per brevità verranno riportati solo dati e immagini brevemente commentati.

FEGATO SANO Si è iniziato analizzando l'OAR fegato presentato i risultati in tabella 14, 15 e figura 30:

Fegato sano

Numero terapia	Numerosità	Mediana [Gy/GBq]	IQR [Gy/GBq]
Terapia 1	16	0.189	[0.098 – 0.381]
Terapia 2	16	0.162	[0.122 – 0.437]
Terapia 3	16	0.159	[0.107 – 0.234]
Terapia 4	20	0.146	[0.100 – 0.262]

Tabella 14: Dati relativi alle diverse terapie per l'OAR fegato

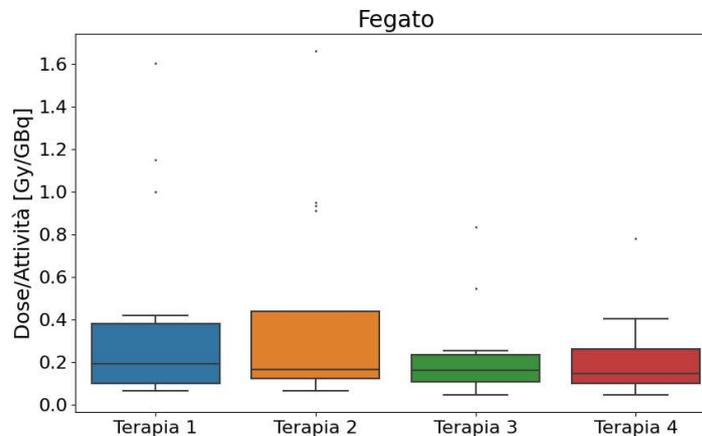


Figura 30: Boxplot delle dosi medie al fegato in funzione del numero della terapia

Sia l'analisi visuale del grafico che i test statistici condotti non mostrano differenze significative nelle dosi ricevute nelle diverse terapie per l'OAR fegato sano.

Fegato sano

	p-value	Esito
Test di Shapiro-Wilk		
Terapia 1	2.10×10^{-4}	Distribuzione non normale
Terapia 2	1.18×10^{-4}	Distribuzione non normale
Terapia 3	2.63×10^{-4}	Distribuzione non normale
Terapia 4	2.54×10^{-4}	Distribuzione non normale
Test di Kruskal-Wallis		
	0.771	Nessuna differenza significativa

Tabella 15: Risultati dei test statistici effettuati per l'analisi delle terapie per l'OAR fegato

MILZA Si è proseguito analizzando l'OAR milza presentato i risultati in tabella 16, 17 e figura 31:

Milza

Numero terapia	Numerosità	Mediana [Gy/GBq]	IQR [Gy/GBq]
Terapia 1	18	0.621	[0.503 – 0.636]
Terapia 2	18	0.738	[0.586 – 0.846]
Terapia 3	16	0.698	[0.555 – 0.804]
Terapia 4	15	0.677	[0.518 – 0.777]

Tabella 16: Dati relativi alle diverse terapie per l'OAR milza

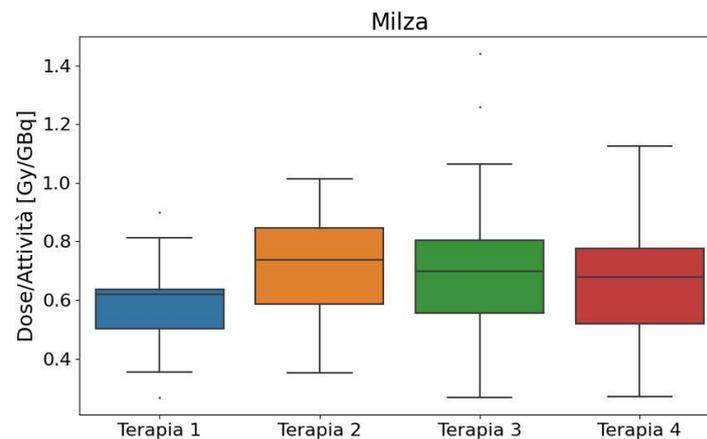


Figura 31: Boxplot delle dosi medie alla milza in funzione del numero della terapia

In sintesi, sia l'analisi visuale del grafico che i test statistici condotti non mostrano differenze significative nelle dosi ricevute nelle diverse

Milza		
	p-value	Esito
Test di Shapiro-Wilk		
Terapia 1	0.760	Distribuzione normale
Terapia 2	0.501	Distribuzione normale
Terapia 3	0.142	Distribuzione normale
Terapia 4	0.999	Distribuzione normale
Test di Levene		
	0.298	Distribuzione delle varianze omogenea
Test ANOVA		
	0.304	Nessuna differenza significativa

Tabella 17: Risultati dei test statistici effettuati per l'analisi delle terapie per l'OAR milza

terapie per l'OAR milza.

RENE Si è proceduto all'analisi dell'OAR rene presentato i risultati in tabella 18, 19 e figura 32:

Rene			
Numero terapia	Numerosità	Mediana [Gy/GBq]	IQR [Gy/GBq]
Terapia 1	41	0.447	[0.399 – 0.561]
Terapia 2	40	0.458	[0.395 – 0.556]
Terapia 3	37	0.474	[0.365 – 0.542]
Terapia 4	38	0.469	[0.386 – 0.559]

Tabella 18: Dati relativi alle diverse terapie per l'OAR rene

In sintesi, sia l'analisi visuale del grafico che i test statistici condotti non mostrano differenze significative nelle dosi ricevute nelle diverse terapie per l'OAR rene.

LESIONI OSSEE Si è proceduto con l'analisi delle lesioni ossee presentato i risultati in tabella 20, 21 e figura 34:

Il decremento della dose media impartita all'aumentare delle terapie è confermato dall'analisi statistica. Sono infatti presenti differenze

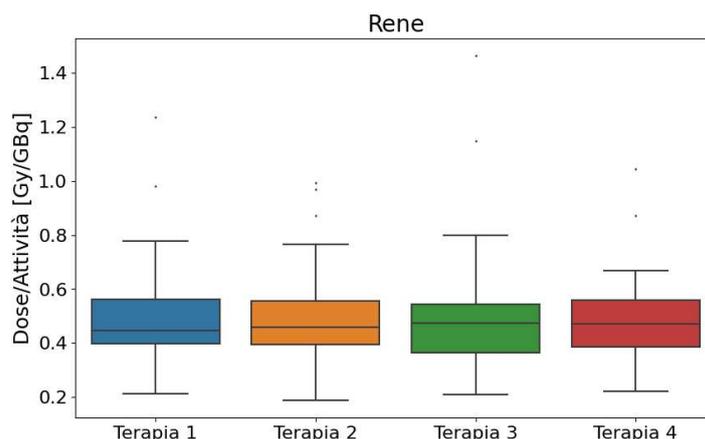


Figura 32: Boxplot delle dosi medie al rene in funzione del numero della terapia

Rene		
	p-value	Esito
Test di Shapiro-Wilk		
Terapia 1	9.04×10^{-5}	Distribuzione non normale
Terapia 2	0.0121	Distribuzione non normale
Terapia 3	5.68×10^{-6}	Distribuzione non normale
Terapia 4	0.00365	Distribuzione non normale
Test di Kruskal-Wallis		
	0.987	Nessuna differenza significativa

Tabella 19: Risultati dei test statistici effettuati per l'analisi delle terapie per l'OAR rene

Lesioni ossee			
Numero terapia	Numerosità	Mediana [Gy/GBq]	IQR [Gy/GBq]
Terapia 1	16	1.983	[1.438 – 2.316]
Terapia 2	16	1.265	[0.945 – 1.733]
Terapia 3	16	1.086	[0.782 – 1.766]
Terapia 4	16	0.713	[0.270 – 1.031]

Tabella 20: Dati relativi alle diverse terapie per le lesioni ossee

significative, come evidenziato dal test di Dunn, in particolare tra la terapia 1 e la terapia 4.

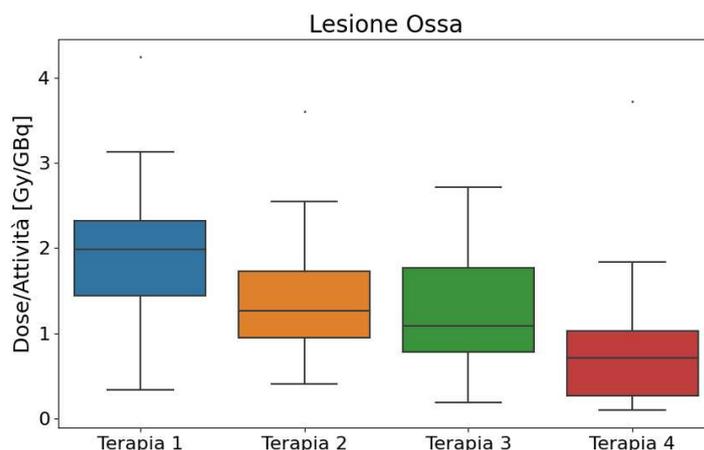


Figura 33: Boxplot delle dosi medie alle lesioni ai tessuti molli in funzione del numero della terapia

Lesioni ossee

	p-value	Esito
Test di Shapiro-Wilk		
Terapia 1	0.768	Distribuzione normale
Terapia 2	0.101	Distribuzione normale
Terapia 3	0.227	Distribuzione normale
Terapia 4	0.0014	Distribuzione non normale
Test di Kruskal-Wallis		
	0.0064	Differenza significativa
Test di Dunn post-hoc		
Terapia 1 vs Terapia 2	0.441	Nessuna differenza significativa
Terapia 1 vs Terapia 3	0.273	Nessuna differenza significativa
Terapia 1 vs Terapia 4	0.0034	Differenza significativa
Terapia 2 vs Terapia 3	0.550	Nessuna differenza significativa
Terapia 2 vs Terapia 4	0.132	Nessuna differenza significativa
Terapia 3 vs Terapia 4	0.313	Nessuna differenza significativa

Tabella 21: Risultati dei test statistici effettuati per l'analisi delle terapie per le lesioni ossee

LESIONI AI TESSUTI MOLLI E DEL FEGATO Si è proseguito con l'analisi delle lesioni, in particolare delle lesioni dei tessuti molli e del fegato presentato i risultati in tabella 22, 21 e figura 23:

Il decremento della dose media impartita all'aumentare delle terapie è confermato dall'analisi statistica. Sono infatti presenti differenze

Lesioni al fegato e tessuti molli

Numero terapia	Numerosità	Mediana [Gy/GBq]	IQR [Gy/GBq]
Terapia 1	63	3.009	[1.562 – 5.122]
Terapia 2	63	1.864	[1.302 – 4.058]
Terapia 3	63	1.979	[1.139 – 3.656]
Terapia 4	63	1.840	[0.942 – 2.822]

Tabella 22: Dati relativi alle diverse terapie per le lesioni al fegato e tessuti molli

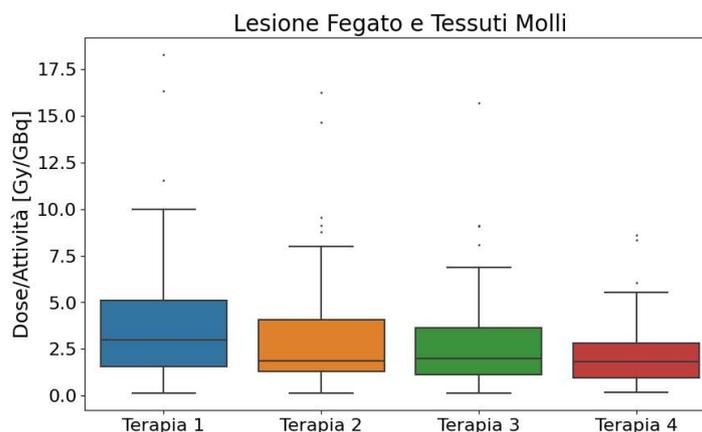


Figura 34: Boxplot delle dosi medie alle lesioni ai tessuti molli in funzione del numero della terapia

significative, come evidenziato dal test di Dunn, in particolare tra la terapia 1 e la terapia 4.

5.1.2.2 *Analisi e interpretazione delle dosi medie impartite*

In questa sezione si è condotta un'analisi dettagliata delle dosi medie somministrate sia agli OAR che alle lesioni anche in funzione del numero di terapia.

OAR Per quanto concerne gli OAR, l'analisi ha dimostrato che la dose media ricevuta non varia significativamente tra la prima, seconda, terza o quarta terapia.

LESIONI Nell'analisi condotta sulle lesioni si è osservato che le lesioni al fegato possono essere classificate all'interno della categoria

Lesioni tessuti molli e del fegato

	p-value	Esito
Test di Shapiro-Wilk		
Terapia 1	9.14×10^{-8}	Distribuzione non normale
Terapia 2	3.65×10^{-9}	Distribuzione non normale
Terapia 3	1.85×10^{-8}	Distribuzione non normale
Terapia 4	1.25×10^{-6}	Distribuzione non normale
Test di Kruskal-Wallis		
	0.0327	Differenza significativa
Test di Dunn post-hoc		
Terapia 1 vs Terapia 2	0.382	Nessuna differenza significativa
Terapia 1 vs Terapia 3	0.382	Nessuna differenza significativa
Terapia 1 vs Terapia 4	0.0200	Differenza significativa
Terapia 2 vs Terapia 3	0.935	Nessuna differenza significativa
Terapia 2 vs Terapia 4	0.640	Nessuna differenza significativa
Terapia 3 vs Terapia 4	0.640	Nessuna differenza significativa

Tabella 23: Risultati dei test statistici effettuati per l'analisi delle terapie per le lesioni ai tessuti molli e del fegato

di lesioni ai tessuti molli in virtù dell'assenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Un ulteriore punto di interesse riguarda l'andamento della dose media nelle diverse terapie: si è osservato un generale decremento progressivo della dose impartita alle lesioni all'aumentare delle terapie somministrate.

5.1.3 *Tempi di dimezzamento effettivo*

È stata condotta la stessa analisi anche per il tempo di dimezzamento effettivo. Analogamente a quanto discusso in precedenza, l'analisi sugli organi a rischio ha incluso i dati provenienti dai pazienti che non hanno completato l'intero ciclo di quattro terapie o che presentano una dosimetria non completa. Per le lesioni, invece, sono stati presi in considerazione esclusivamente i dati dei pazienti che hanno terminato tutti e quattro i cicli di terapia e che presentano una dosimetria

completa per ciascuna lesione.

ORGANI A RISCHIO Si è proceduto all'analisi del tempo di dimezzamento effettivo negli organi a rischio presentando i risultati in tabella 24, 25 e figura 35

OAR	Numerosità	Mediana [h]	IQR [h]
Rene	156	47.97	[43.39 – 54.65]
Milza	67	69.05	[61.34 – 82.66]
Fegato	68	72.33	[64.63 – 89.36]

Tabella 24: Analisi dei tempi di dimezzamento per gli OAR

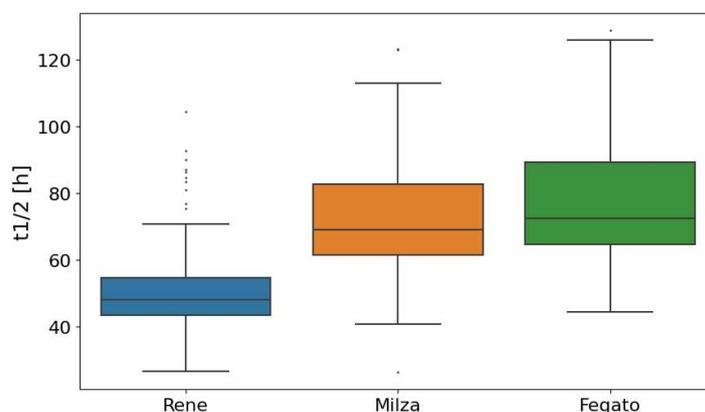


Figura 35: Boxplot dei tempi di dimezzamento effettivi degli OAR

In base all'analisi statistica condotta e ai risultati presentati nella tabella 25, i dati indicano che esistono variazioni significative nei tempi di dimezzamento tra i diversi OAR. Tuttavia, non si osservano differenze significative tra fegato e milza. Indipendentemente da ciò, per le analisi successive si è scelto di considerare fegato, milza e rene come entità separate. Questa decisione è motivata dalla considerazione che si stanno esaminando tre organi distinti.

LESIONI Come nella sezione legata all'analisi delle dosi medie, si è proceduto alla categorizzazione delle lesioni in tre gruppi distinti: lesioni al fegato, lesioni ai tessuti molli e lesioni all'apparato

OAR

	p-value	Esito
Test di Shapiro-Wilk		
Rene	1.96×10^{-9}	Distribuzione non normale
Milza	0.036	Distribuzione non normale
Fegato	2.00×10^{-4}	Distribuzione non normale
Test di Kruskal-Wallis		
	1.06×10^{-28}	Differenze significative
Test post-hoc di Dunn		
Fegato vs milza	0.329	Nessuna differenza significativa
Fegato vs rene	7.31×10^{-22}	Differenza significativa
Milza vs rene	3.18×10^{-17}	Differenza significativa

Tabella 25: Risultati dei test statistici effettuati per l'analisi del tempo di dimezzamento effettivo degli OAR

scheletrico. Di seguito in tabella 26, 27 e figura 36 sono presentati i risultati.

Lesioni	Numerosità	Mediana [h]	IQR [h]
Lesione tessuti molli	44	83.21	[70.35 – 104.52]
Lesione ossa	64	92.37	[77.33 – 111.51]
Lesione fegato	208	92.70	[75.51 – 110.62]

Tabella 26: Analisi dei tempi di dimezzamento per le diverse categorie di lesioni

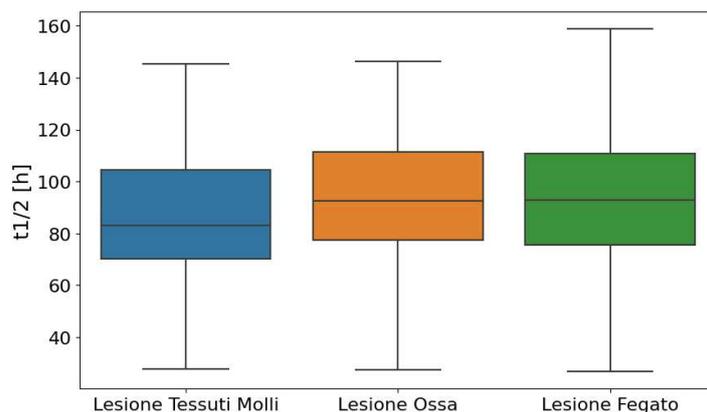


Figura 36: Boxplot dei tempi di dimezzamento per le diverse categorie di lesioni

	p-value	Esito
Test di Shapiro-Wilk		
Lesione Tessuti Molli	0.933	Distribuzione normale
Lesione Ossa	0.947	Distribuzione normale
Lesione Fegato	0.762	Distribuzione normale
Test di Levene		
	0.789	Varianze omogenee
ANOVA		
	0.202	Nessuna differenza significativa

Tabella 27: Risultati dei test statistici per l'analisi dei tempi di dimezzamento delle lesioni

In sintesi, l'analisi statistica non ha rilevato differenze significative nei tempi di dimezzamento tra le diverse categorie di lesioni. Pertanto, nelle fasi successive del lavoro si tratteranno le varie categorie di lesioni come se appartenessero a un'unica classe di lesioni.

Vengono quindi riportati i risultati in tabella 28 e nel boxplot in Fig. 37 per la nuova categoria: lesioni.

	Numerosità	Mediana [h]	IQR [h]
Lesioni	316	91.87	[75.51 – 109.81]

Tabella 28: Dati globali relativi ai tempi di dimezzamento per le lesioni

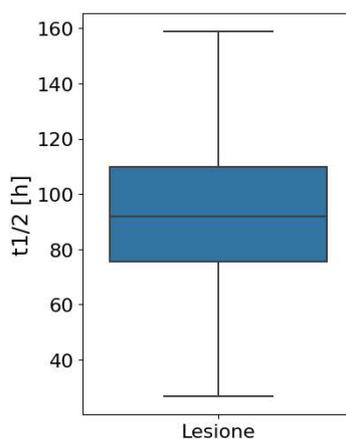


Figura 37: Boxplot dei tempi di dimezzamento per le lesioni

5.1.3.1 Differenze tra le varie terapie

Si è proceduto poi a effettuare un'analisi per vedere se ci fossero differenze significative tra i quattro cicli di terapia in termini tempo di dimezzamento effettivo.

FEGATO SANO E' stato analizzato l'OAR fegato sano. I risultati sono presentati in tabella 29, 30 e figura 38.

Fegato sano

Numero terapia	Numerosità	Mediana [h]	IQR [h]
Terapia 1	16	75.08	[64.56 – 110.07]
Terapia 2	16	78.89	[66.63 – 93.66]
Terapia 3	16	67.45	[61.60 – 79.15]
Terapia 4	20	71.93	[64.09 – 81.27]

Tabella 29: Dati relativi ai tempi di dimezzamento per l'OAR fegato

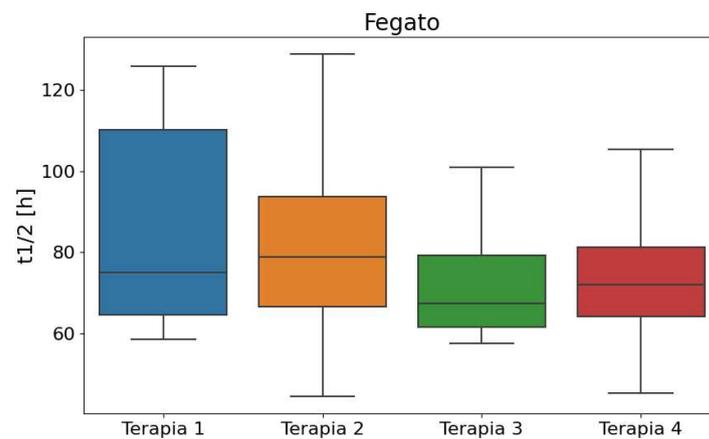


Figura 38: Boxplot dei tempi di dimezzamento al fegato in funzione del numero della terapia

In sintesi, sia l'analisi visiva del grafico che i test statistici condotti non mostrano differenze significative nei tempi di dimezzamento nelle diverse terapie per l'OAR fegato sano.

MILZA E' stato analizzato l'OAR milza. I risultati sono presentati in tabella 31, 32 e figura 39.

Fegato sano

	p-value	Esito
Test di Shapiro-Wilk		
Terapia 1	0.0105	Distribuzione non normale
Terapia 2	0.8208	Distribuzione normale
Terapia 3	0.0612	Distribuzione normale
Terapia 4	0.7965	Distribuzione normale
Test di Kruskal-Wallis		
	0.266	Nessuna differenza significativa

Tabella 30: Risultati dei test statistici effettuati per l'analisi dei tempi di dimezzamento per l'OAR fegato

Milza

Numero terapia	Numerosità	Mediana [h]	IQR [h]
Terapia 1	18	68.17	[62.11 – 74.25]
Terapia 2	18	69.06	[62.16 – 86.92]
Terapia 3	16	78.69	[63.12 – 87.19]
Terapia 4	15	65.57	[58.39 – 72.34]

Tabella 31: Dati relativi ai tempi di dimezzamento per l'OAR milza

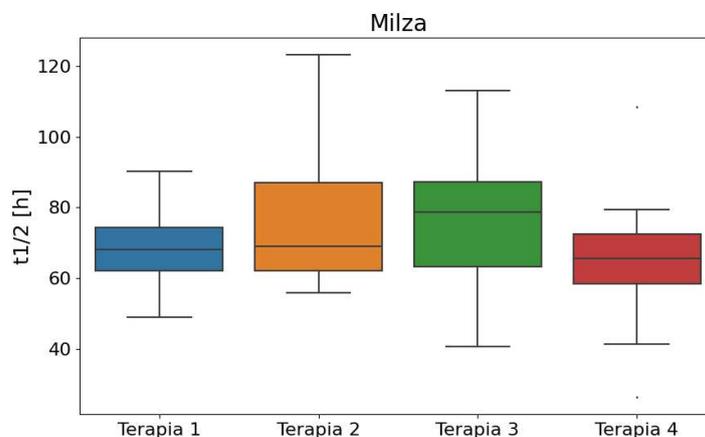


Figura 39: Boxplot dei tempi di dimezzamento alla milza in funzione del numero della terapia

In sintesi, sia l'analisi visuale del grafico che i test statistici condotti non mostrano differenze significative nei tempi di dimezzamento nelle diverse terapie per l'OAR milza.

Milza

	p-value	Esito
Test di Shapiro-Wilk		
Terapia 1	0.8600	Distribuzione normale
Terapia 2	0.0127	Distribuzione non normale
Terapia 3	0.9604	Distribuzione normale
Terapia 4	0.2453	Distribuzione normale
Test di Kruskal-Wallis		
	0.213	Nessuna differenza significativa

Tabella 32: Risultati dei test statistici effettuati per l'analisi dei tempi di dimezzamento per l'OAR milza

RENI Sono stati analizzati i reni. I risultati sono presentati in tabella 33, 34 e figura 40.

Reni

Numero terapia	Numerosità	Mediana [h]	IQR [h]
Terapia 1	41	46.96	[43.90 – 56.87]
Terapia 2	40	48.22	[43.56 – 55.15]
Terapia 3	37	49.29	[43.82 – 60.09]
Terapia 4	38	47.32	[40.35 – 50.15]

Tabella 33: Dati relativi ai tempi di dimezzamento per l'OAR reni

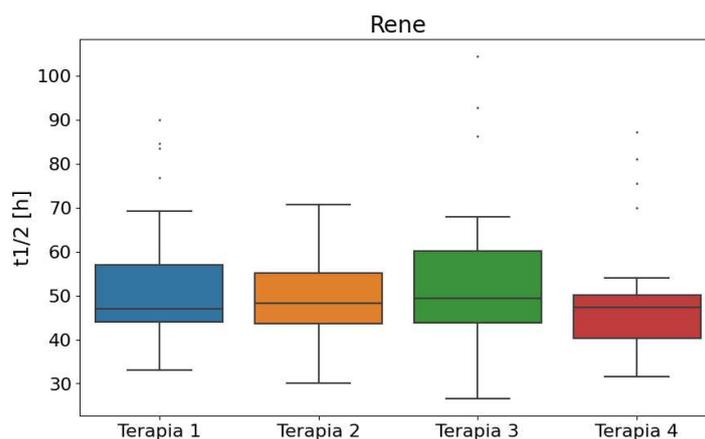


Figura 40: Boxplot dei tempi di dimezzamento ai reni in funzione del numero della terapia

In sintesi, sia l'analisi visiva del grafico che i test statistici condot-

Reni		
	p-value	Esito
Test di Shapiro-Wilk		
Terapia 1	0.0003	Distribuzione non normale
Terapia 2	0.5283	Distribuzione normale
Terapia 3	0.0010	Distribuzione non normale
Terapia 4	3.73×10^{-5}	Distribuzione non normale
Test di Kruskal-Wallis		
	0.626	Nessuna differenza significativa

Tabella 34: Risultati dei test statistici effettuati per l'analisi dei tempi di dimezzamento per l'OAR reni

ti non mostrano differenze significative nei tempi di dimezzamento nelle diverse terapie per l'OAR reni sani.

LESIONI L'analisi statistica è stata estesa anche alle lesioni. I risultati sono presentati in tabella 35, 36 e figura 41.

Lesioni			
Terapia	Numerosità	Mediana [h]	IQR [h]
Terapia 1	79	92.22	[70.85 – 114.67]
Terapia 2	79	93.24	[75.45 – 109.53]
Terapia 3	79	96.49	[78.62 – 116.58]
Terapia 4	79	84.21	[72.39 – 102.16]

Tabella 35: Dati relativi ai tempi di dimezzamento per le lesioni

In conclusione, sia l'analisi visiva del grafico sia i test statistici condotti non evidenziano differenze significative nei tempi di dimezzamento per le lesioni tra le diverse terapie.

5.1.3.2 *Analisi e interpretazione dei tempi di dimezzamento effettivi*

In questa sezione si è proceduto a un'analisi rigorosa dei tempi di dimezzamento effettivi, sia per gli organi a rischio che per le lesioni, considerando anche l'effetto del numero di terapie effettuate sul paziente.

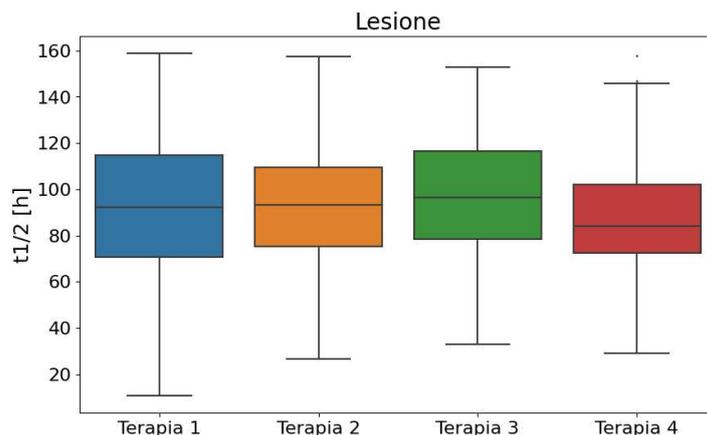


Figura 41: Boxplot dei tempi di dimezzamento per le lesioni in funzione del numero della terapia

Lesioni

	p-value	Esito
Test di Shapiro-Wilk		
Terapia 1	0.1643	Distribuzione normale
Terapia 2	0.5140	Distribuzione normale
Terapia 3	0.3876	Distribuzione normale
Terapia 4	0.0151	Distribuzione non normale
Test di Kruskal-Wallis		
	0.0983	Nessuna differenza significativa

Tabella 36: Risultati dei test statistici effettuati per l'analisi dei tempi di dimezzamento per le lesioni

OAR L'indagine sugli OAR ha evidenziato che i tempi di dimezzamento effettivi non presentano variazioni significative al variare del numero di terapie somministrate. Si può quindi affermare che la cinetica del radiofarmaco negli OAR è relativamente costante indipendentemente dal numero di cicli terapeutici intrapresi.

LESIONI In relazione alle lesioni, l'analisi ha dimostrato che la categorizzazione precedentemente effettuata risulta non necessaria. Le lesioni, infatti, tendono a trattenere e a smaltire il radiofarmaco in modo analogo, senza variazioni significative al variare del numero delle terapie somministrate. Tale osservazione segnala una differen-

za rilevante rispetto ai comportamenti evidenziati dalle lesioni nella sezione dedicata alle dosi impartite, in cui la dose media impartita diminuisce all'aumentare delle terapie somministrate.

Un'ipotesi plausibile per spiegare tale fenomeno riguarda le diverse dinamiche di captazione del radiofarmaco nelle lesioni. È possibile che la capacità di captazione del radiofarmaco nelle lesioni sia maggiore durante i primi cicli di terapia e tenda a diminuire nelle fasi successive. Questo potrebbe giustificare la variazione osservata nelle dosi impartite alle lesioni nel corso dei diversi cicli terapeutici a parità di tempo di dimezzamento.

Per indagare ciò si è condotta un'analisi dell'uptake delle lesioni in relazione al numero di cicli terapeutici effettuati.

5.1.4 Uptake lesioni

Per questa indagine, si è fatto uso delle stesse categorie trovate significative per l'analisi delle dosi medie impartite.

LESIONI FEGATO E TESSUTI MOLLI Inizialmente è stato esaminato l'uptake in funzione delle diverse terapie per valutare una possibile diminuzione dello stesso. I dati ottenuti sono riportati in tabella 37, 38 e figura 42

Lesioni al fegato e ai tessuti molli			
Terapia	Numerosità	Mediana [%]	IQR [%]
Terapia 1	63	0.26	[0.08 – 0.53]
Terapia 2	63	0.18	[0.07 – 0.41]
Terapia 3	63	0.15	[0.05 – 0.33]
Terapia 4	63	0.14	[0.05 – 0.30]

Tabella 37: Dati relativi all'uptake per le lesioni del fegato e ai tessuti molli

Dai risultati ottenuti, non emergono differenze significative nell'uptake tra le varie terapie. Tuttavia, sulla base delle osservazioni visive che indicano una minore captazione delle lesioni con il numero cre-

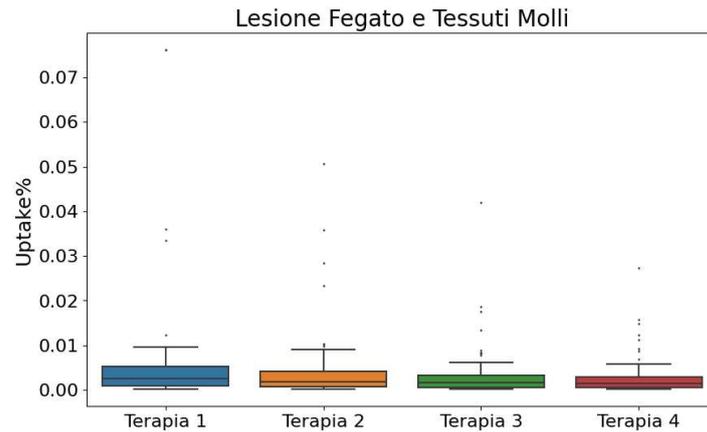


Figura 42: Boxplot dell'uptake per le lesioni al fegato e ai tessuti molli in funzione del numero della terapia

Lesioni al fegato e ai tessuti molli

	p-value	Esito
Test di Shapiro-Wilk		
Terapia 1	2.02×10^{-14}	Distribuzione non normale
Terapia 2	2.42×10^{-13}	Distribuzione non normale
Terapia 3	4.08×10^{-13}	Distribuzione non normale
Terapia 4	1.16×10^{-11}	Distribuzione non normale
Test di Kruskal-Wallis		
	0.1504	Nessuna differenza significativa

Tabella 38: Risultati dei test statistici effettuati per l'analisi dell'uptake delle lesioni al fegato e ai tessuti molli

scente di terapie, è stata condotta un'ulteriore analisi quantitativa. È stato calcolato il $\Delta\text{uptake}\%$ per ogni lesione secondo la formula:

$$\Delta\text{uptake}\% = \frac{\text{uptake}\%_4 - \text{uptake}\%_1}{\text{uptake}\%_1} \quad (35)$$

Dove $\text{uptake}\%_4$ rappresenta l'uptake in quarta terapia e $\text{uptake}\%_1$ l'uptake in prima terapia. I dati risultanti sono riportati in tabella 39.

	Numerosità	Mediana [%]	IQR [%]
Lesione fegato e tessuti molli	63	-36.24	[-53.38, -13.44]

Tabella 39: Dati relativi del $\Delta\text{uptake}\%$ per le lesioni al fegato e ai tessuti molli

Dalla tabella 39 si evince che l'uptake delle lesioni al fegato e ai

tessuti molli si riduce medianamente del 36%. Questo dato è in linea con le osservazioni di una riduzione della dose senza significative variazioni nel tempo di dimezzamento per questo tipo di lesioni.

LESIONI ALLE OSSA Inizialmente è stato esaminato l'uptake in funzione delle diverse terapie per valutare una possibile diminuzione dello stesso. I dati ottenuti sono riportati in tabella 40, 41 e figura 43.

Lesioni alle ossa

Terapia	Numerosità	Mediana [%]	IQR [%]
Terapia 1	16	0.0894	[0.0595 – 0.2220]
Terapia 2	16	0.0828	[0.0565 – 0.1285]
Terapia 3	16	0.0539	[0.0328 – 0.0896]
Terapia 4	16	0.0267	[0.0172 – 0.0485]

Tabella 40: Dati relativi all'uptake per le lesioni alle ossa

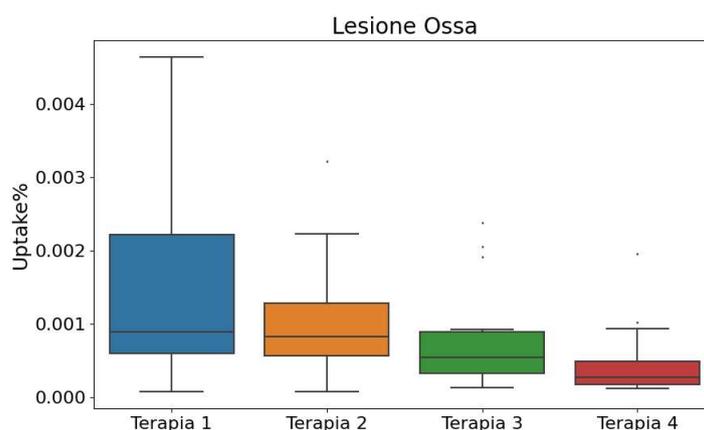


Figura 43: Boxplot dell'uptake per le lesioni alle ossa in funzione del numero della terapia

Come si può osservare dalla tabella 41, si evidenziano differenze statisticamente significative, in particolare tra le prime e le ultime terapie somministrate. Questi risultati indicano una marcata diminuzione dell'uptake. Infatti, nelle fasi più avanzate del trattamento, è diventato sempre più difficile localizzare le lesioni ossee, proprio a causa della ridotta captazione del tracciante.

Lesioni ossee		
	p-value	Esito
Test di Shapiro-Wilk		
Terapia 1	0.00468	Distribuzione non normale
Terapia 2	0.0192	Distribuzione non normale
Terapia 3	0.00222	Distribuzione non normale
Terapia 4	0.000160	Distribuzione non normale
Test di Kruskal-Wallis		
	0.00217	Differenza significativa
Test post-hoc di Dunn		
Terapia 1 vs Terapia 2	0.512393	Nessuna differenza significativa
Terapia 1 vs Terapia 3	0.273255	Nessuna differenza significativa
Terapia 1 vs Terapia 4	0.002222	Differenza significativa
Terapia 2 vs Terapia 3	0.485763	Nessuna differenza significativa
Terapia 2 vs Terapia 4	0.018345	Differenza significativa
Terapia 3 vs Terapia 4	0.273255	Nessuna differenza significativa

Tabella 41: Risultati dei test statistici effettuati per l'analisi dell'uptake delle lesioni ossee

5.2 DOSIMETRIA CON SOLO UN'IMMAGINE SPECT

Nell'ottica di un crescente numero di trattamenti a pazienti con radiofarmaco $^{177}\text{Lu-PSMA}$, emergono nuove sfide logistiche. Il protocollo dosimetrico attualmente in uso prevede la necessità di effettuare tre acquisizioni SPECT in giorni differenti. Considerando l'elevato numero di pazienti previsto, l'applicazione di tale protocollo risulta impraticabile per i limiti di tempo e le risorse della macchina SPECT.

In virtù dell'esperienza maturata con i trattamenti LUTATHERA®, si è cercato di adattare il protocollo dosimetrico attuale riducendo il numero di acquisizioni SPECT a una sola al fine di ridurre di $1/3$ il tempo di occupazione della macchina.

Si sottolinea che la riduzione del numero di acquisizioni comporta inevitabilmente un incremento dell'incertezza nel dato dosimetrico, un aspetto che sarà oggetto di ulteriori indagini.

5.2.0.1 Razionale

Come emerso nelle sezioni precedenti, è stato possibile individuare un tempo di dimezzamento effettivo specifico per ciascun tipo di OAR e lesione, come documentato nelle tabelle 24 e 28. Tali tempi di dimezzamento risultano indipendenti dal numero di terapie effettuate e pertanto possono essere applicati indistintamente sulla base della tipologia di OAR o lesione in esame.

Come descritto nella sezione 4.5, il primo passo nel calcolo della dose assorbita da una lesione implica la determinazione dell'attività al suo interno nei diversi tempi di acquisizione SPECT. Per fare ciò è necessario conoscere la somma dei conteggi all'interno della lesione o OAR, il tempo di dimezzamento e i dati relativi a somministrazione e tempi di acquisizione. A differenza dei protocolli precedenti, dove i parametri λ e $A(0)$ venivano ottenuti dal fit, in questo caso λ può essere calcolato direttamente dal tempo di dimezzamento effettivo della lesione o OAR in questione, utilizzando i valori mediani forniti nella sezione precedente. In questo modo, $A(0)$ può essere determinato invertendo l'equazione 23 come segue:

$$A(0) = \frac{A(t)}{\exp(-\lambda\Delta t)} \quad (36)$$

Dove $A(t)$ rappresenta l'attività misurata all'interno della lesione a un tempo specifico post-somministrazione (ad esempio 24, 48 o 120 ore).

Seguendo questa metodologia è quindi possibile calcolare l'attività integrata nel tempo, dividendo $A(0)$ per λ . Disponendo di tre misurazioni dell'attività si possono quindi ottenere tre diverse stime della dose (moltiplicando per il fattore S , come spiegato nell'equazione 28), corrispondenti a quella calcolata con una sola acquisizione SPECT. Ogni valore di dose è stato accompagnato dal relativo errore ottenuto tramite il metodo della propagazione dell'errore con le derivate parziali.

5.2.0.2 *Risultati ottenuti*

Si è calcolato il valore di dose media impartita per ogni lesione e OAR seguendo il protocollo che prevede un'unica acquisizione SPECT. Successivamente, si è determinata la differenza percentuale della dose ottenuta con una singola immagine SPECT in confronto al calcolo di dose effettuato mediante il protocollo dosimetrico con tre acquisizioni SPECT, considerato come gold standard. La formula utilizzata per calcolare questa differenza è la seguente:

$$\text{errore \%} = \frac{|\text{dose}_{1\text{SPECT}_h} - \text{dose}_{3\text{SPECT}}|}{\text{dose}_{3\text{SPECT}}} \times 100 \quad (37)$$

Il pedice *h* è stato aggiunto a $\text{dose}_{1\text{SPECT}}$ poiché, come precedentemente spiegato, il calcolo può essere eseguito per qualsiasi delle immagini SPECT acquisite. Le differenze sono quindi presentate in funzione dell'immagine SPECT considerata nella Tabella 42 e nella Figura 44.

	Numerosità	Mediana [%]	IQR [%]	95° percentile [%]
Fegato				
Ricalcolo dose con SPECT 24h	68	12.8	[6.5 – 21.0]	35.3
Ricalcolo dose con SPECT 48h	68	7.8	[3.3 – 15.5]	24.2
Ricalcolo dose con SPECT 120h	68	4.6	[1.8 – 9.1]	16.2
Milza				
Ricalcolo dose con SPECT 24h	67	12.5	[4.5 – 21.5]	42.4
Ricalcolo dose con SPECT 48h	67	7.1	[2.9 – 12.1]	19.6
Ricalcolo dose con SPECT 120h	67	4.7	[1.3 – 8.3]	20.0
Reni				
Ricalcolo dose con SPECT 24h	156	7.3	[3.5 – 16.8]	35.7
Ricalcolo dose con SPECT 48h	156	4.5	[1.9 – 7.2]	19.8
Ricalcolo dose con SPECT 120h	156	9.4	[4.8 – 18.9]	33.6
Lesione				
Ricalcolo dose con SPECT 24h	605	17.0	[8.4 – 29.3]	64.4
Ricalcolo dose con SPECT 48h	605	12.4	[6.0 – 19.8]	31.2
Ricalcolo dose con SPECT 120h	605	5.5	[2.7 – 9.9]	17.5

Tabella 42: Analisi errore percentuale del ricalcolo delle dosi nei vari OAR e lesioni con SPECT acquisite a diverse ore dalla somministrazione

Piuttosto che focalizzarsi sul valore mediano dell'errore, si suggerisce di considerare il 95° percentile come indicatore dell'errore massimo commesso sulla popolazione esaminata. Tale valore dovrebbe

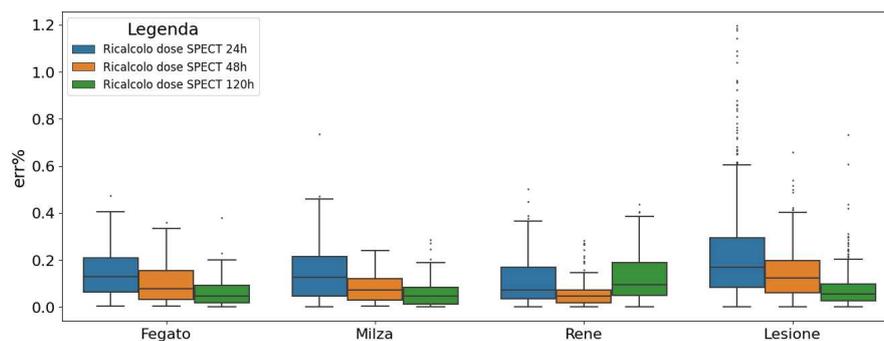


Figura 44: Boxplot errore percentuale del ricalcolo delle dosi nei vari OAR e lesioni con SPECT acquisite a diverse ore dalla somministrazione

essere mantenuto basso per evitare potenziali rischi.

Modificando il protocollo dosimetrico e acquisendo una sola immagine SPECT, in particolare a 48h o 120h, si osserva un incremento dell'errore sul parametro dosimetrico di circa il 20-30%.

In aggiunta, si è calcolato l'errore sulla dose mediante il metodo delle derivate parziali, riscontrando un errore relativo medio di $(22 \pm 7)\%$, in accordo con l'errore associato al nuovo protocollo dosimetrico.

Per motivazioni logistiche e per evitare (il paziente viene generalmente ricoverato per due giorni presso il reparto di degenze protette dell'ASST Spedali Civili di Brescia) è quindi consigliato acquisire l'immagine SPECT utile alla dosimetria in seconda giornata.

Al fine di ottimizzare la logistica e minimizzare ulteriori disagi per il paziente, è quindi consigliabile acquisire l'immagine SPECT per l'analisi dosimetrica a 48 ore dalla somministrazione del trattamento. Tale tempistica è in linea con la durata standard del ricovero di due giorni presso il reparto di degenze protette dell'ASST Spedali Civili di Brescia per i pazienti trattati con LUTAHERA®.

5.3 CONFRONTO TRA VOXEL DOSIMETRY E MIRD MEAN DOSE

Si è proceduto all'analisi di un totale di 78 tra lesioni e organi a rischio utilizzando il plugin di ImageJ specifico per la voxel dosimetry. Si

sono confrontate le dosi medie calcolate mediante il metodo della voxel dosimetry con quelle ottenute attraverso il metodo MIRD mean dose. Un estratto dei risultati è presentato in Tabella 43.

	Dose media MIRD (Gy)	Dose media voxel (Gy)
Lesione 1	11.33 ± 1.05	9.90 ± 0.94
Lesione 2	29.26 ± 6.90	25.97 ± 3.06
Milza 1	3.44 ± 1.00	3.03 ± 0.15
Rene 1	3.53 ± 0.27	3.22 ± 0.70
Rene 2	3.69 ± 1.10	3.18 ± 0.19
⋮	⋮	⋮

Tabella 43: Confronto dati voxel dosimetry - MIRD mean dose

Tutte le lesioni e gli OAR presi in considerazione mostrano un buon accordo tra i due metodi di calcolo della dose media. Infatti, entrambi i valori sono contenuti all'interno delle rispettive bande di errore. Questa osservazione suggerisce una coerenza e una validità nei risultati ottenuti.

CONCLUSIONI

In questo lavoro di tesi si è sviluppato un plugin per automatizzare e velocizzare il processo del calcolo dosimetrico in pazienti sottoposti a trattamento con il radiofarmaco LUTATHERA®. Dopo la necessaria fase di calibrazione, si è proceduto allo sviluppo di due metodi distinti di calcolo dosimetrico: il MIRD mean dose e la voxel dosimetry. I risultati ottenuti da entrambi i metodi sono risultati coerenti in termini di dosi medie impartite, confermando la validità dei metodi utilizzati.

L'analisi dettagliata di un campione di 30 pazienti ha permesso di creare un database contenente informazioni dosimetriche relative a ogni lesione e organo a rischio (OAR), fornendo spunti per ulteriori ottimizzazioni del protocollo dosimetrico in uso presso l'ASST Spedali Civili di Brescia. Per gli OAR la dose media ricevuta non varia significativamente tra le diverse terapie. Per le lesioni, invece, si è osservato un decremento della dose media impartita all'aumentare del numero di terapie somministrate.

Inoltre, si è effettuata un'analisi dei tempi di dimezzamento effettivi. Dai dati emerge che la cinetica del radiofarmaco negli OAR e lesioni è indipendentemente dal numero di cicli terapeutici effettuati. Non si sono mostrate inoltre differenze significative nei tempi di dimezzamento delle diverse lesioni.

Combinando quindi le informazioni relative alle dosi medie impartite e ai tempi di dimezzamento, è plausibile affermare che la capacità di captazione del radiofarmaco nelle lesioni sia maggiore durante i primi cicli di terapia e tenda a diminuire nelle fasi successive. Questo dato è ulteriormente corroborato dall'analisi dell'uptake. In particolare per le lesioni ossee è stata osservata una significativa diminuzione

dell'uptake nel corso dei quattro cicli di trattamento.

E' stato infine presentato un protocollo dosimetrico ridotto, che potrebbe essere particolarmente utile per i futuri numerosi trattamenti con ^{177}Lu -PSMA. Tale protocollo permette di stimare la dose media impartita a partire da una singola immagine SPECT. L'analisi ha dimostrato che attraverso l'utilizzo delle immagini tardive è possibile stimare la dose impartita con un margine di errore massimo approssimativamente del 30% rispetto alla dose determinata seguendo il protocollo standard. Questo livello di accuratezza è stato verificato per il 95% delle lesioni e degli OAR presi in esame.

RINGRAZIAMENTI

Un sentito ringraziamento va alla Dott.ssa Lorella Mascaro, del reparto di Fisica Sanitaria presso l'ospedale ASST Spedali Civili di Brescia, per avermi accolto nel suo team e per avermi fornito un ambiente di lavoro stimolante e professionale dal primissimo giorno.

Desidero esprimere un ringraziamento particolare ai miei correlatori, Carlo Rodella e Federica Saiani. Grazie per avermi aiutato e guidato in questo percorso.

Desidero ringraziare i colleghi del reparto con cui ho avuto il piacere di lavorare: Stefano Riga, Stefania Nici, Luigi Spiazzi, Flaviano Corrado, Barbara Ghedi, Alfredo Fiume e Cristian Toraci. La vostra collaborazione e i vostri insegnamenti hanno reso la mia esperienza ancor più arricchente.

Un grazie particolare va anche a tutto il resto dell'equipe della Fisica Sanitaria: Silvia, Erika, Claudia, Marusca e Franco e Mariosalvo. Grazie per avermi insegnato ed aiutato veramente tanto.

Un ringraziamento sincero al mio maestro di programmazione: Alberto Duina. Senza i suoi preziosissimi e appassionati consigli ed aiuti probabilmente non sarei riuscito ad ultimare questo lavoro di tesi.

Un ringraziamento speciale va infine alla mia famiglia, per il loro costante e incondizionato sostegno durante tutto il mio percorso di studi. Senza di loro, nulla di tutto ciò sarebbe stato possibile. E un grazie particolare va alla mia "coinquilina" Cristina, che ormai fa parte della mia famiglia.

Questo traguardo rappresenta non solo il culmine di un intenso percorso di studi, ma anche l'inizio di nuove sfide e opportunità. Grazie a tutti coloro che hanno reso possibile questo viaggio.

Emanuele

BIBLIOGRAFIA

- [1] Rachel Levine e Eric P Krenning. «Clinical history of the therapeutic radionuclide approach to neuroendocrine tumors and other types of cancer: historical review based on an interview of Eric P. Krenning by Rachel Levine». In: *Journal of Nuclear Medicine* 58.Supplement 2 (2017), 3S–9S.
- [2] Joseph A O'Donoghue. «Implications of nonuniform tumor doses for radioimmunotherapy». In: *Journal of Nuclear Medicine* 40.8 (1999), pp. 1337–1341.
- [3] Carlos Felipe Uribe Muñoz. «SPECT/CT quantification of ¹Lu for dosimetry in radionuclide therapy treatments of neuroendocrine tumors». Tesi di dott. University of British Columbia, 2016.
- [4] Hua Liu, Rongli Xie, Zhifeng Zhao, Dan Xu, Kaige Yang, Min Ding, Dan Tan, Wenqiang Liao, Xujie Han, Jun Zhang et al. «An 11-year retrospective study: clinicopathological and survival analysis of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasm». In: *Medicine* 99.33 (2020).
- [5] Monjur Ahmed. «Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020». In: *World journal of gastrointestinal oncology* 12.8 (2020), p. 791.
- [6] Arvind Dasari, Chan Shen, Daniel Halperin, Bo Zhao, Shouhao Zhou, Ying Xu, Tina Shih e James C Yao. «Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States». In: *JAMA oncology* 3.10 (2017), pp. 1335–1342.
- [7] Jean Claude Reubi e Beatrice Waser. «Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: mole-

- cular basis for in vivo multireceptor tumour targeting». In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 30 (2003), pp. 781–793.
- [8] Levent Kabasakal, Emre Demirci, Meltem Ocak, Clemens Decristoforo, Ahmet Araman, Yıldız Ozsoy, İlhami Uslu e Bedii Kanmaz. «Comparison of 68 Ga-DOTATATE and 68 Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours». In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 39 (2012), pp. 1271–1277.
- [9] Damian Wild, Jamshed B Bomanji, Pascal Benkert, Helmut Maecke, Peter J Ell, Jean Claude Reubi e Martyn E Caplin. «Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors». In: *Journal of Nuclear Medicine* 54.3 (2013), pp. 364–372.
- [10] Valentina Ambrosini, Davide Campana, Lisa Bodei, Cristina Nanni, Paolo Castellucci, Vincenzo Allegri, Gian Carlo Montini, Paola Tomassetti, Giovanni Paganelli e Stefano Fanti. «68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors». In: *Journal of Nuclear Medicine* 51.5 (2010), pp. 669–673.
- [11] Ute Hennrich e Klaus Kopka. «Lutathera®: the first FDA-and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy». In: *Pharmaceuticals* 12.3 (2019), p. 114.
- [12] Edgar J Rolleman, Marleen Melis, Roelf Valkema, Otto C Boerman, Eric P Krenning e Marion de Jong. «Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues». In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 37 (2010), pp. 1018–1031.
- [13] Amir Sabet, Khaled Ezziddin, Jörg Hense, Hojjat Ahmadzadehfar, James Nagarajah, Thorsten Pöppel, Stefan Guhlke, Hans Jürgen Biersack e Samer Ezziddin. *Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octrotate*. 2012.

- [14] Marie-Martine Bé, Vanessa Chisté, Christophe Dulieu, Edgardo Browne, Valery Chechev, Nikolay Kuzmenko, Richard L Helmer, Alan Nichols, Eckart Schönfeld e Rainer Dersch. *Table of radionuclides (Vol. 1-A= 1 to 150)*. Vol. 1. 2004.
- [15] Michael Lassmann e Uta Eberlein. «The relevance of dosimetry in precision medicine». In: *Journal of Nuclear Medicine* 59.10 (2018), pp. 1494–1499.
- [16] Collie Miller, Larry Filipow e Stuart Jackson. «A review of activity quantification by planar imaging methods». In: *Journal of nuclear medicine technology* 23.1 (1995), pp. 3–9.
- [17] Pat Zanzonico. «Principles of nuclear medicine imaging: planar, SPECT, PET, multi-modality, and autoradiography systems». In: *Radiation research* 177.4 (2012), pp. 349–364.
- [18] Fred A Mettler Jr e Milton J Guiberteau. *Essentials of nuclear medicine imaging: expert consult-online and print*. Elsevier Health Sciences, 2012.
- [19] Nadine Barrie Smith e Andrew Webb. *Introduction to medical imaging: physics, engineering and clinical applications*. Cambridge university press, 2010.
- [20] SR Cherry, JA Sorenson e ME Phelps. «chapter 9-Nuclear Counting Statistics». In: *Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition)*. Philadelphia: WB Saunders (2012), pp. 125–40.
- [21] Philippe P Bruyant. «Analytic and iterative reconstruction algorithms in SPECT». In: *Journal of Nuclear Medicine* 43.10 (2002), pp. 1343–1358.
- [22] Lee-Tzue Chang. «A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography». In: *IEEE Transactions on nuclear Science* 25.1 (1978), pp. 638–643.
- [23] Arman Rahmim e Habib Zaidi. «PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges». In: *Nuclear medicine communications* 29.3 (2008), pp. 193–207.

- [24] Ronald J Jaszczak, Kim L Greer, Carey E Floyd Jr, C Craig Harris e R Edward Coleman. «Improved SPECT quantification using compensation for scattered photons.» In: *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 25.8 (1984), pp. 893–900.
- [25] R Loevinger e M Berman. «MIRD. Pamphlet № 1». In: *J. nucl. Med* (1968), p. 7.
- [26] Wesley E Bolch, Keith F Eckerman, George Sgouros e Stephen R Thomas. «MIRD pamphlet no. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry—standardization of nomenclature». In: *Journal of Nuclear Medicine* 50.3 (2009), pp. 477–484.
- [27] Xie George Xu e Keith F Eckerman. «Handbook of anatomical models for radiation dosimetry». In: (2009).
- [28] Manuel Bardiés e J-F Chatal. «Absorbed doses for internal radiotherapy from 22 beta-emitting radionuclides: beta dosimetry of small spheres». In: *Physics in Medicine & Biology* 39.6 (1994), p. 961.
- [29] Johannes Tran-Gia, Andrew Robinson e Michael Lassmann. «Protocol for the Commissioning and Quality Control of SPECT/CT and PET/CT Systems Used for Dosimetry». In: ().
- [30] Ilan Tal. *PET CT Viewer*. 2022. URL: <https://sourceforge.net/projects/bifijiplugins/>.
- [31] Michael Flanagan. *Regression*. Accessed: insert-date-of-access. 2023. URL: <https://www.ee.ucl.ac.uk/~mflanaga/java/Regression.html>.
- [32] Michael G. Stabin, Richard B. Sparks e Ernest Crowe. *OLINDA/EXM: The Second-generation Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine*. Reston, VA: Society of Nuclear Medicine, 2005.

- [33] Nico Lanconelli, M Pacilio, S Lo Meo, F Botta, A Di Dia, LA Torres Aroche, MA Coca Pérez e M Cremonesi. «A free database of radionuclide voxel S values for the dosimetry of nonuniform activity distributions». In: *Physics in Medicine & Biology* 57.2 (2012), p. 517.
- [34] Michael Mix, Tobias Renaud, Felix Kind, Ursula Nemer, Elham Yousetzadeh-Nowsha, Tumelo CG Moalosi, Aymen M Ormrane, Philipp T Meyer e Juri Ruf. «Kidney doses in ^{177}Lu -based radioligand therapy in prostate cancer: Is dose estimation based on reduced dosimetry measurements feasible?» In: *Journal of Nuclear Medicine* 63.2 (2022), pp. 253–258.
- [35] MA Said, MA Masud, MZ Zaini, RA Salleh, BN Lee e R Zainon. « ^{177}Lu DOTATATE dosimetry for neuroendocrine tumor: single center experience». In: *Journal of Physics: Conference Series*. Vol. 851. 1. IOP Publishing. 2017, p. 012017.
- [36] Lore Santoro, Erick Mora-Ramirez, Dorian Trauchessec, Soufiane Chouaf, Pierre Eustache, Jean-Pierre Pouget, Pierre-Olivier Kotzki, Manuel Bardiès e Emmanuel Deshayes. «Implementation of patient dosimetry in the clinical practice after targeted radiotherapy using ^{177}Lu -[DOTA₀, Tyr₃]-octreotate». In: *EJNMMI research* 8.1 (2018), pp. 1–13.