

# Βελτιστοποίηση σε νέες διαδικασίες Theragnostics

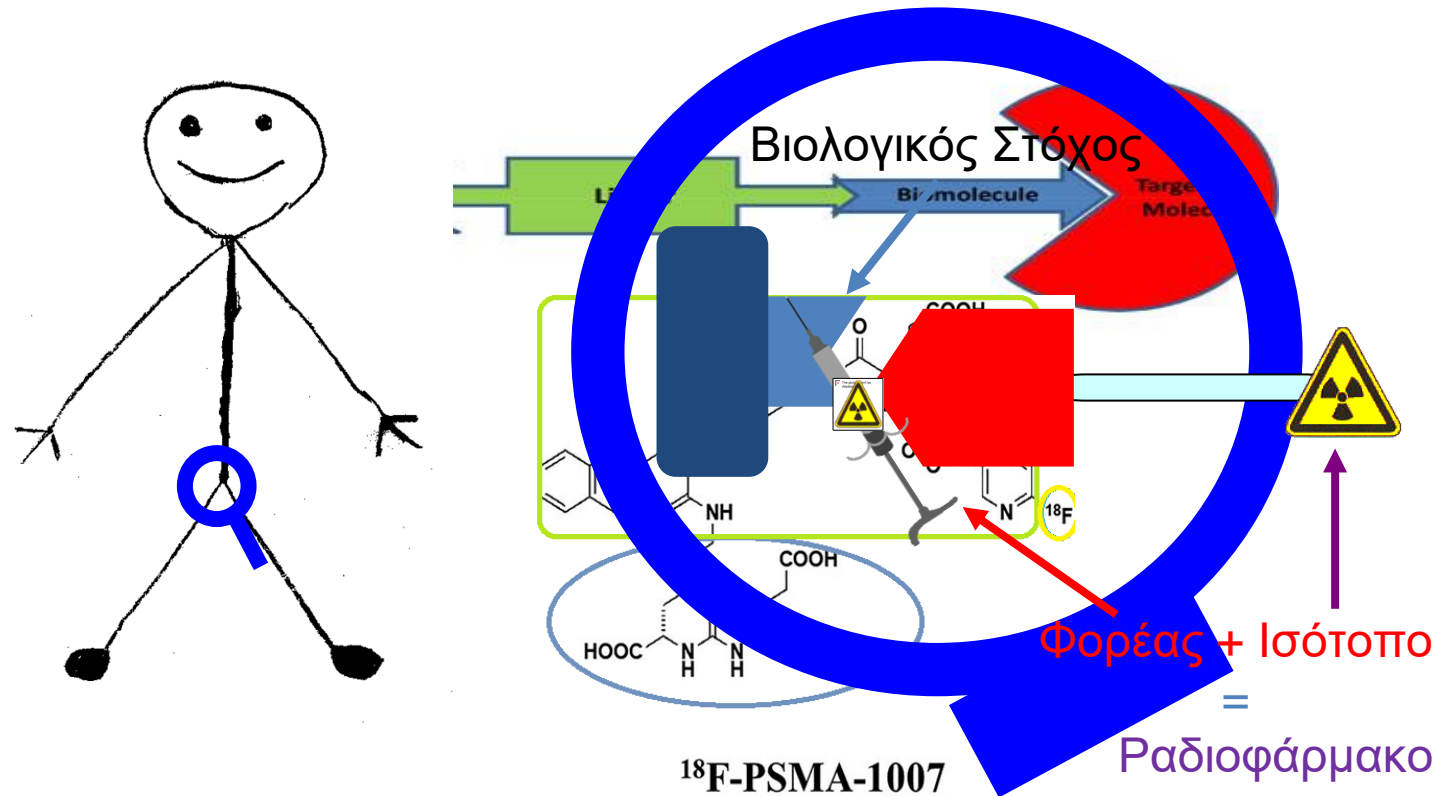
- Παναγιώτης Χατζηθεοδώρου, MSc (MPE, RPE)  
Προϊστάμενος Ιατρικός Φυσικός Πυρηνικής Ιατρικής  
PhDc, Medical Science, Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου
- Κυριακή Κύρου, MSc  
Τεχνολόγος Πυρηνικής Ιατρικής (PET/CT)



# Theragnostics:



- Ο όρος Theragnostics προέρχεται από τις λέξεις θεραπεία και διάγνωση. Στο Theragnostics γίνεται χρήση μοριακών διαγνωστικών τεχνικών, η οποία κατέχει σπουδαίο ρόλο στη λήψη αποφάσεων όσον αφορά την επιλογή των θεραπειών καθιστώντας τις βελτιστοποιημένες για τον ασθενή. (Farlex and Partners 2009).



# Υπηρεσίες Theragnostics που προσφέρονται στο τμήμα μας



- Μεταστατικός ευνοχοάντοχος καρκίνος προστάτη (mCRPC).

διάγνωση: [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA-1007

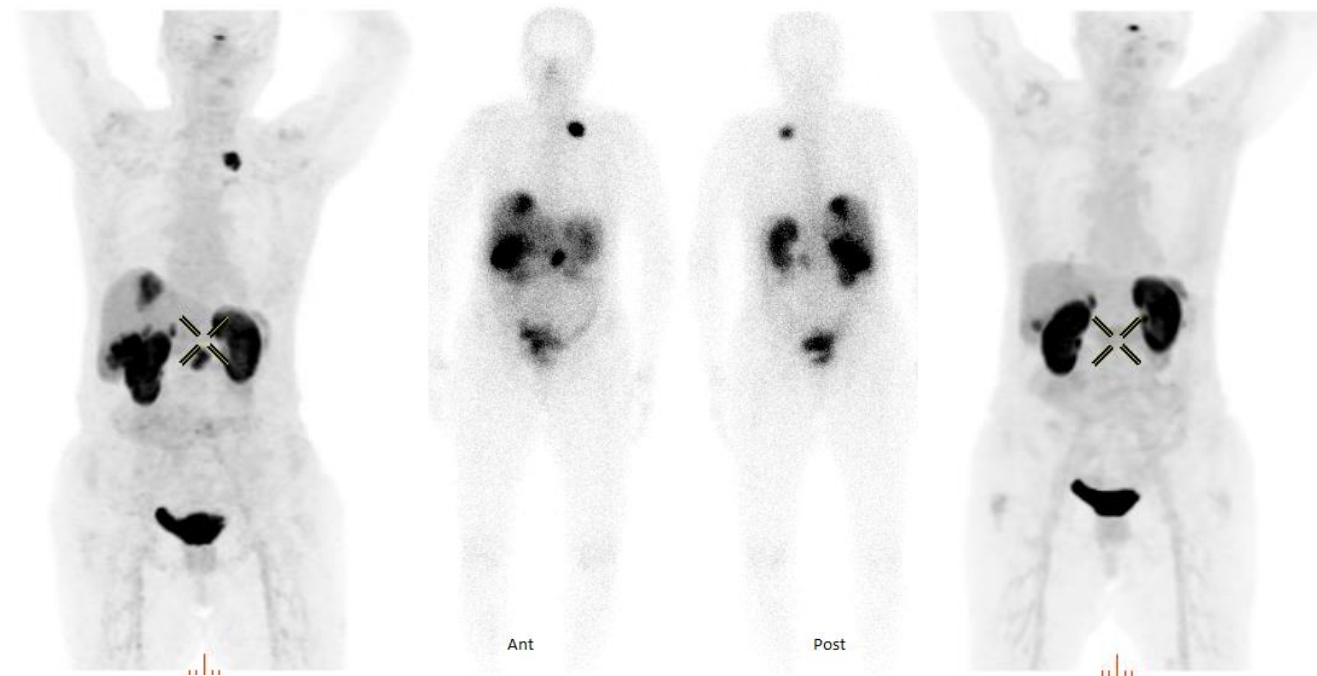
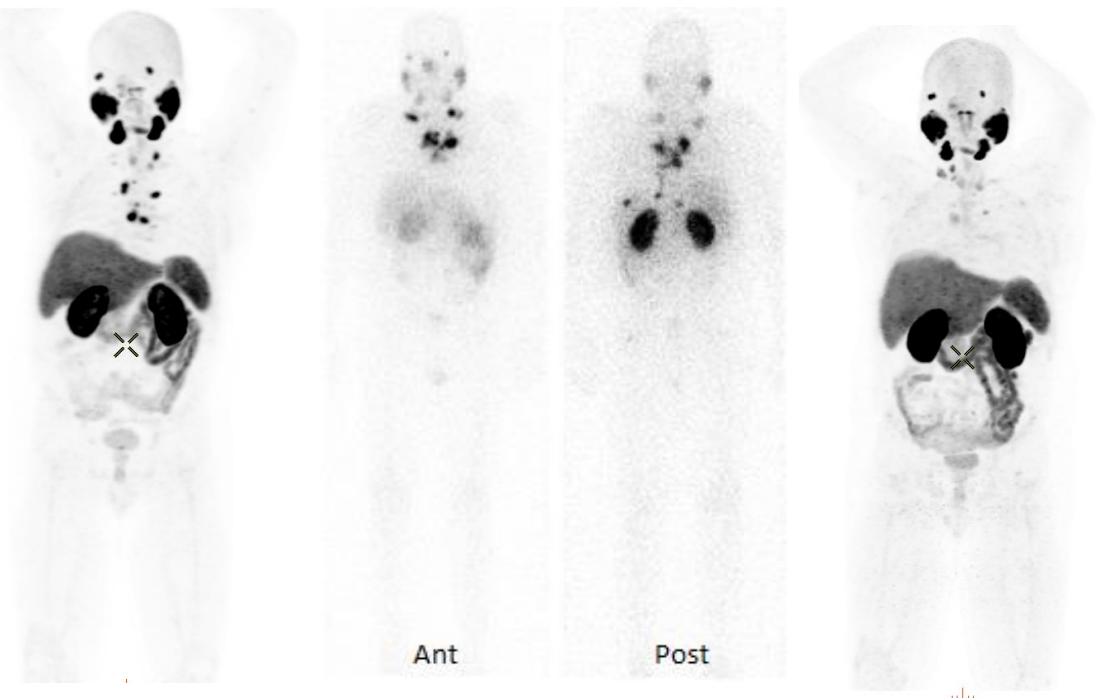
θεραπεία: [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-I&T

[ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 (Pluvicto<sup>®</sup>)

- Νευροενδοκρινών καρκίνων με πρόσληψη ανάλογων σωματοστατίνης

διάγνωση: [ $^{18}\text{F}$ ]SiFALin-TATE

θεραπεία: [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-Dota-Tate (Lutathera<sup>®</sup>)



Pre-treatment PET → Treatment  $\gamma$ -Camera imaging → Post Treatment PET

# Βελτιστοποίηση κατά την επιλογή ασθενών



1



## Σκοπός:

Προσδιορισμός της προγνωστικής αξίας του FDG και FPSMA PET/CT στην απεικονιστική ανταπόκριση μετά από θεραπεία με LuPSMA σε ασθενείς με μεταστατικό ευνοχοάντοχο καρκίνο προστάτη (mcrPC).

Εξετάστηκαν δύο μοτίβα προσλήψεων που περιγράφονται από τα ακόλουθα τρία ερωτήματα:

- Κατά πόσο οι βλάβες που παρουσιάζουν πρόσληψη τόσο στο FDG αλλά και στο FPSMA στις προ-θεραπευτικές απεικονίσεις έχουν απεικονιστική ανταπόκριση μετά από LuPSMA;
- Κατά πόσο οι βλάβες που παρουσιάζουν πρόσληψη αποκλειστικά FPSMA στις προ-θεραπευτικές απεικονίσεις έχουν απεικονιστική ανταπόκριση μετά από LuPSMA;
- Πέραν του FPSMA PET κρίνεται σκόπιμη η απεικόνιση και με FDG, για καλύτερη πρόγνωση και θεραπευτική στρατηγική των ασθενών με μεταστατικό ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη;

## Ερευνητική Υπόθεση:

Οι εστίες που παρουσιάζουν αυξημένη πρόσληψη FDG θα έχουν χειρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA σε σχέση με τις εστίες που έχουν αποκλειστική πρόσληψη στο FPSMA PET/CT.

## Μεθοδολογία:

### Σενάριο βλαβών που παρουσιάζουν πρόσληψη FDG αλλά και FPSMA στις προθεραπευτικές απεικονίσεις (σενάριο 1):

- Μηδενική υπόθεση (H0): Όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη FDG αλλά και FPSMA δεν έχουν απεικονιστική ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA.
- Εναλλακτική υπόθεση (H1): Όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη FDG αλλά και FPSMA έχουν απεικονιστική ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA.

### Σενάριο βλαβών που παρουσιάζουν πρόσληψη αποκλειστικά FPSMA στις προθεραπευτικές απεικονίσεις (σενάριο 2):

- Μηδενική υπόθεση (H0): Όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη αποκλειστικά FPSMA δεν έχουν ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA.
- Εναλλακτική υπόθεση (H1): Όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη αποκλειστικά FPSMA έχουν ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA.



## Μελέτη:

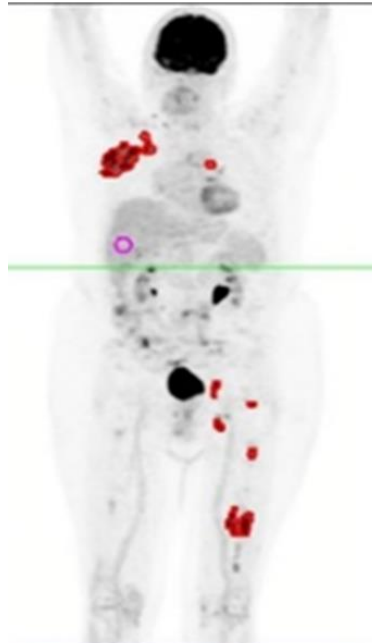
- Ποσοτική αναδρομική μελέτη, βασισμένη σε απεικονιστικά ευρήματα ασθενών που υποβλήθηκαν σε PET με ραδιοφάρμακα FDG και FPSMA προ θεραπείας με ραδιοϊσότοπο LuPSMA σε σύγκριση με την απεικόνιση με FPSMA μετά τη θεραπεία.
- Αξιολογήθηκαν ασθενείς που έλαβαν θεραπεία LuPSMA στο Γερμανικό Ογκολογικό Κέντρο τα τελευταία τέσσερα χρόνια. Οι ασθενείς αφορούσαν διαγνωσμένα περιστατικά με επιβεβαιωμένη κακοήθεια προστάτη και εντοπισμένες μεταστάσεις.
- Η πρώτη διαγνωστική εξέταση έγινε με το ραδιοφάρμακο FPSMA και η δεύτερη σε διαφορετική μέρα με FDG.
- Έπειτα, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με LuPSMA και μετά την ολοκλήρωση του θεραπευτικού σχήματος οι ασθενείς επαναξιολογήθηκαν με FPSMA.

## Εργαλεία μέτρησης – αξιολόγησης:

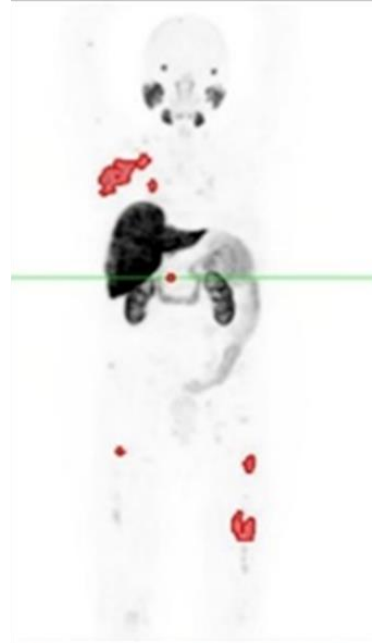
- Οι απεικονιστικές εξετάσεις λήφθηκαν από το σύστημα PET/CT Discovery IQ II (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) 4 δακτυλίων και 16 τομών.
- Οι ανακατασκευές του PET έγιναν με επαναληπτικό αλγόριθμο BSREM (Block Sequential Regularizes Expectation Maximization)
- Η επεξεργασία των εικόνων από κάθε διαγνωστική εξέταση με PET/CT πριν και μετά από την θεραπεία έγινε με τη βοήθεια του προγράμματος MIM ENCORE έκδοση 7.2.7 (Cleveland, OH, USA), με το πρωτόκολλο LessionID
- Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων εφαρμόστηκε το εργαλείο SPSS (Statistical Package Social Sciences)



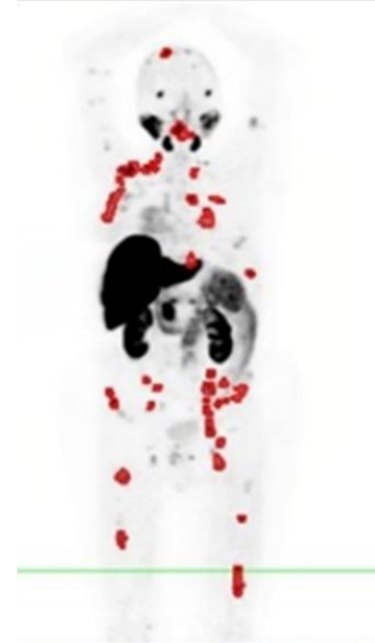
Before treatment								
Patient	Age [yrs]	Gleason score	Weight [Kg]	FDG [MBq]	FDG [MBq/Kg]	18F-PSMA-1007 [MBq]	18F-PSMA-1007 [MBq/Kg]	PSA
1	70	6 (3+3)	89	309	3.47	292	3.28	10.20
2	75	9 (5+4)	91	304	3.34	273	3.00	20.00
3	67	9 (4+5)	77	265	3.44	248	3.22	3.30
4	74	9 (5+4)	105	367	3.50	421	4.01	28.34
Mean	71.5	-	90.5	311.3	3.44	308.5	3.38	15.46
Median	72	9	90	306.5	3.46	282.5	3.25	15.10
After Treatment								
Patient	177Lu-PSMA I&T [GBq]		Weight [Kg]	18F-PSMA-1007 [MBq]	18F-PSMA- 1007 [MBq/Kg]		PSA	
1	28.7		73	198	2.71		33.50	
2	28.3		76	188	2.47		55.00	
3	29.88		78	192	2.46		60.30	
4	20.28		95	379	3.99		150.00	
Mean	26.76		80.5	239.25	2.91		74.70	
Median	20.28		77	195	2.59		57.65	



<b>Tumor Burden Summary</b>	2019-07-23
	SUVbw
Uptake Time (hr)	1
Volume (ml)	122.5
Max	19.5
Mean	7.4
TLG (mean*ml)	907.1

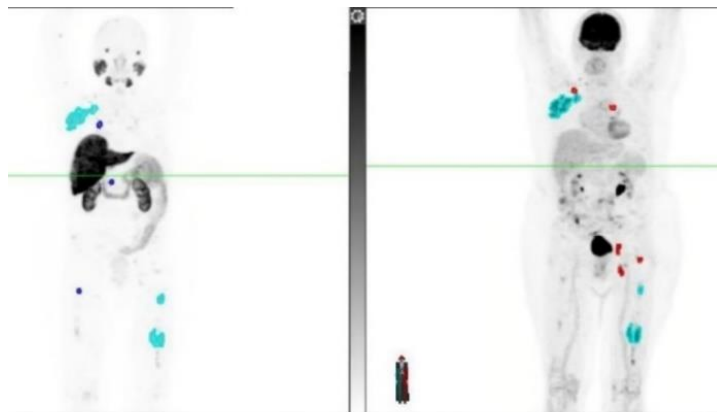


<b>Tumor Burden Summary</b>	2019-07-16
	SUVbw
Uptake Time (hr)	2.9
Volume (ml)	110.3
Max	14.6
Mean	5.7
TLA (mean*ml)	627.2

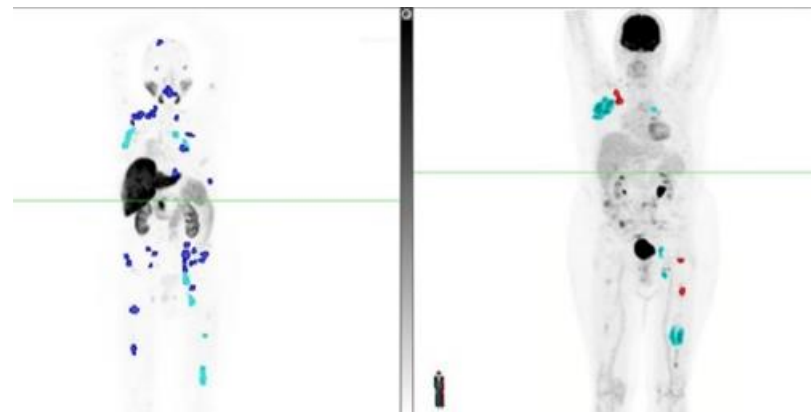


<b>Tumor Burden Summary</b>	2020-01-13
	SUVbw
Uptake Time (hr)	2.4
Volume (ml)	168.3
Max	21.9
Mean	5.6
TLA (mean*ml)	942.7

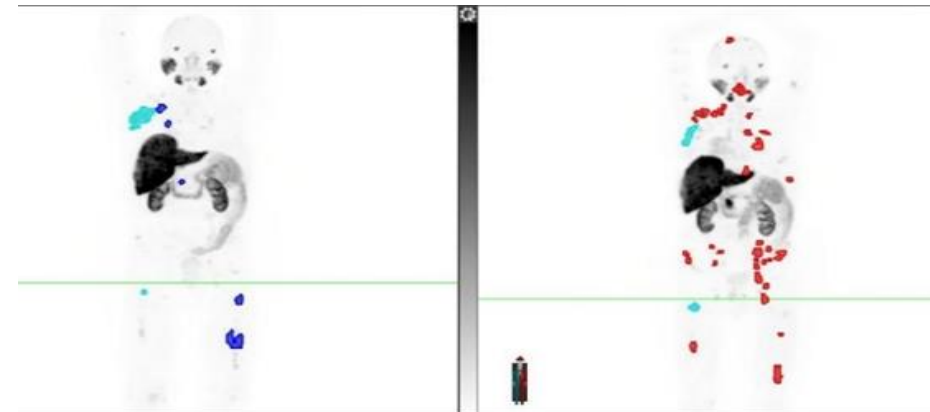




	PSMA Discordant	Concordant on PSMA	FDG Discordant	Concordant on FDG
SUVmax (SUV)	6.33	14.64	15.81	19.54
SUVmean (SUV)	4.1	5.78	5.71	7.65
Volume (ml)	6.11	104.17	15.4	107.07
Number of Lesions	3	4	5	4
Color of Contour	Blue	Cyan	Red	Cyan



	PSMA Discordant	Concordant on PSMA	FDG Discordant	Concordant on FDG
SUVmax (SUV)	21.91	12.8	10.86	19.54
SUVmean (SUV)	5.84	5.11	5.65	7.62
Volume (ml)	114.44	53.82	13.22	109.25
Number of Lesions	30	7	4	5
Color of Contour	Blue	Cyan	Red	Cyan



	PSMA-1 Discordant	Concordant on PSMA-1	PSMA-2 Discordant	Concordant on PSMA-2
SUVmax (SUV)	11.83	14.64	21.91	9.58
SUVmean (SUV)	5.34	5.89	5.73	4.96
Volume (ml)	41.47	68.81	139.79	28.47
Number of Lesions	5	2	35	2
Color of Contour	Blue	Cyan	Red	Cyan



Αρ. Ασθενή 2					
	FDG	PSMA	PSMA Post therapy	PSMA1-PSMA2 % increase	PSMA Before
Volume (ml)	5.3	307.9	803.5	160.96	20
SUVmax	48.8	45.3	39.2	-13.47	
SUVmean	10.1	8.1	6.7	-17.28	PSMA After
TLA (mean*ml)		2478.9	5391.6	117.50	55
TLG (mean*ml)	53.4				

Αρ. Ασθενή 2	PSMA Discordant	Concordant on PSMA	FDG Discordant	Concordant on FDG	PSMA-1 Discordant	Concordant on PSMA-1	PSMA-2 Discordant	Concordant on PSMA-2	PSMA-2 Discordant	Concordant on PSMA-2	FDG Discordant	Concordant on FDG
SUVmax	45.34	17.35	5.29	48.82	6.47	45.34	39.23	39.03	39.23	39.03	4.12	48.82
SUVmean	8.59	7.08	4.49	11.48	4.05	8.15	6.62	6.75	6.54	8.23	4.07	10.25
Vol. [ml]	250.11	8.19	1	4.25	7.02	400.86	271.17	532.29	720.48	82.98	0.13	5.16
Num of Lesions	52	2	2	2	35	31	217	22	237	2	2	3
Color of Contour	Blue	Cyan	Red	Cyan	Blue	Cyan	Red	Cyan	Blue	Cyan	Red	Cyan



Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	FDG-PSMA Concordant Lesion SUVmean Before - FDG- PSMA Concordant Lesion SUVmean After	-0.33923	2.51965	0.69882	-1.86184	1.18338	-0.485	12	0.636
Pair 2	PSMA-FDG Discordant Lesion SUVmean Before - PSMA-FDG Discordant Lesion SUVmean After	1.46400	2.54579	0.65732	0.05419	2.87381	2.227	14	0.043

Συμπέρασμα:

- Όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη FDG αλλά και FPSMA δεν έχουν ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA.
- Όσες βλάβες παρουσιάζουν πρόσληψη αποκλειστικά FPSMA έχουν ανταπόκριση στη θεραπεία με LuPSMA.

# Βελτιστοποίηση κατά την επιλογή ασθενών



2

- “For all medical exposure of patients for radiotherapeutic purposes, exposures of target volumes shall be individually planned and their delivery appropriately verified taking into account that doses to non-target volumes and tissues shall be as low as reasonably achievable (ALARA) and consistent with the intended radiotherapeutic purpose of the exposure. ”
- Within Chapter II (Definitions) Article 4 (81) the definition is explicitly given that “radiotherapeutic” means pertaining to radiotherapy, including nuclear medicine for therapeutic purposes.’.

ICRP report 140 states that:

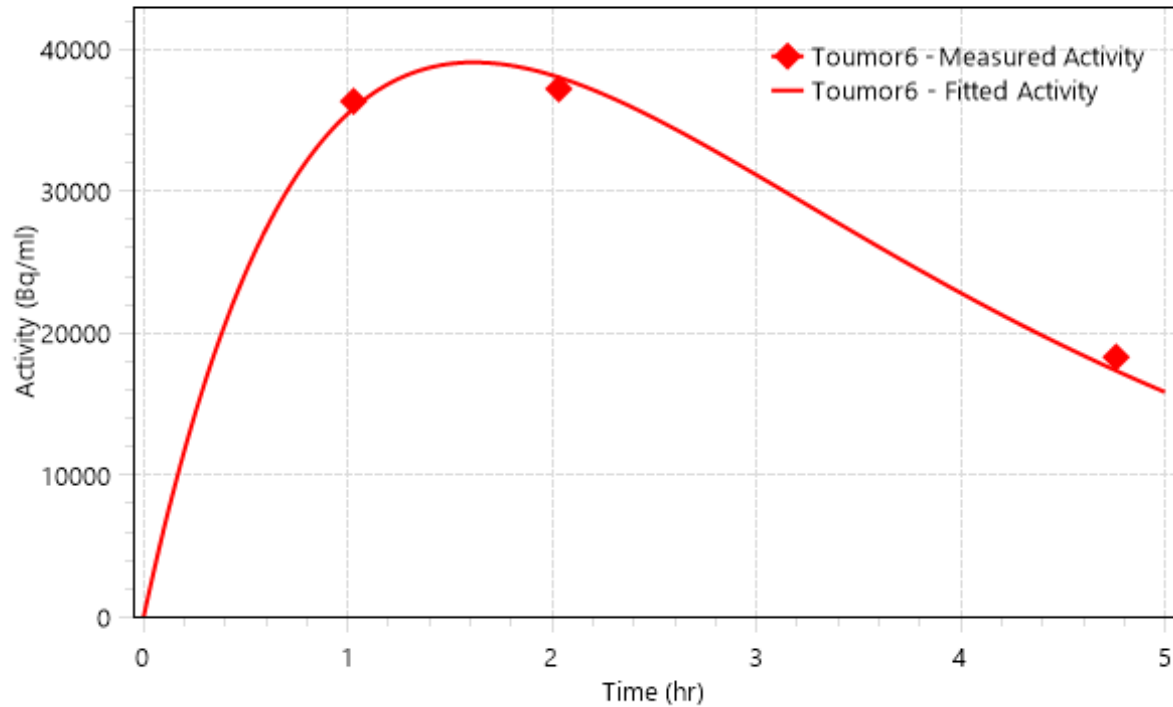
- *‘Individual absorbed dose estimates should be performed for treatment planning and for post administration verification of doses to tumours and normal tissues.’.*



# Time – Activity – Curves

## Curve fitting

Time Activity Curve



$$A(t) = A_1 \left[ e^{-(\lambda_1 + \lambda_{phys})t} - e^{-(\lambda_2 + \lambda_{phys})t} \right]$$

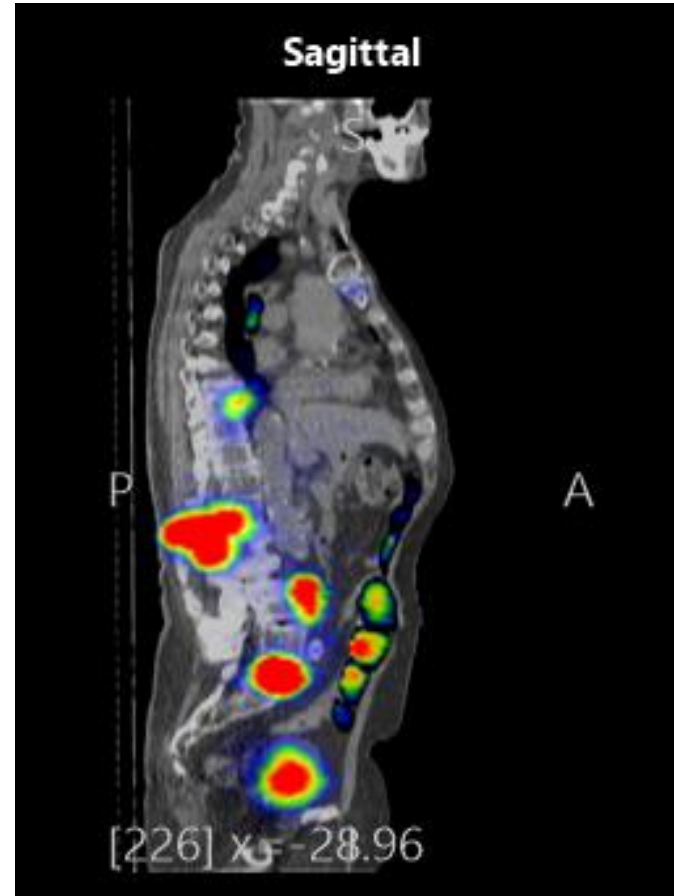
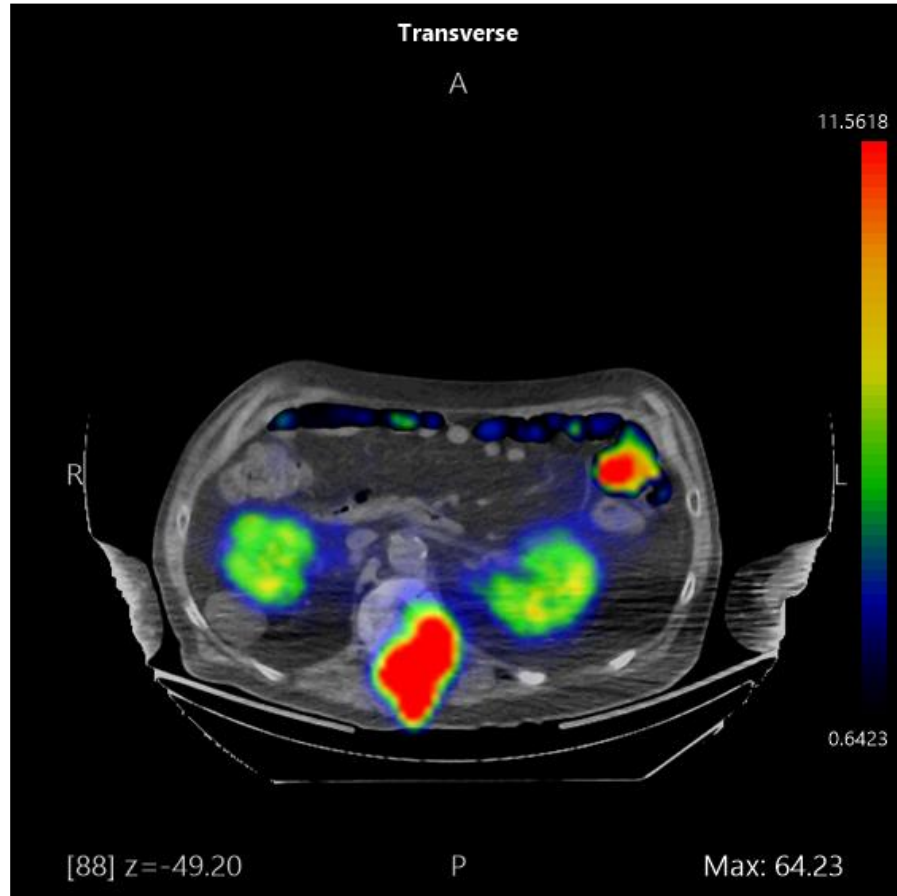
Fitting Function:	Uptake with $A(0)=0$
$\lambda_{phys}$	0.3789795 / hr
$A_1$	179.81 kBq/ml
$\lambda_1$	0.0725887 / hr
$\lambda_2$	0.3711010 / hr

AUC	Decays/ml
Trapezoidal	6.47E+008
Analytical	5.70E+008

# Προθεραπευτική Δοσιμετρία ασθενών

## Μεταθεραπευτική Επιβεβαίωση Δόσης

Monte Carlo simulations (Voxel based)

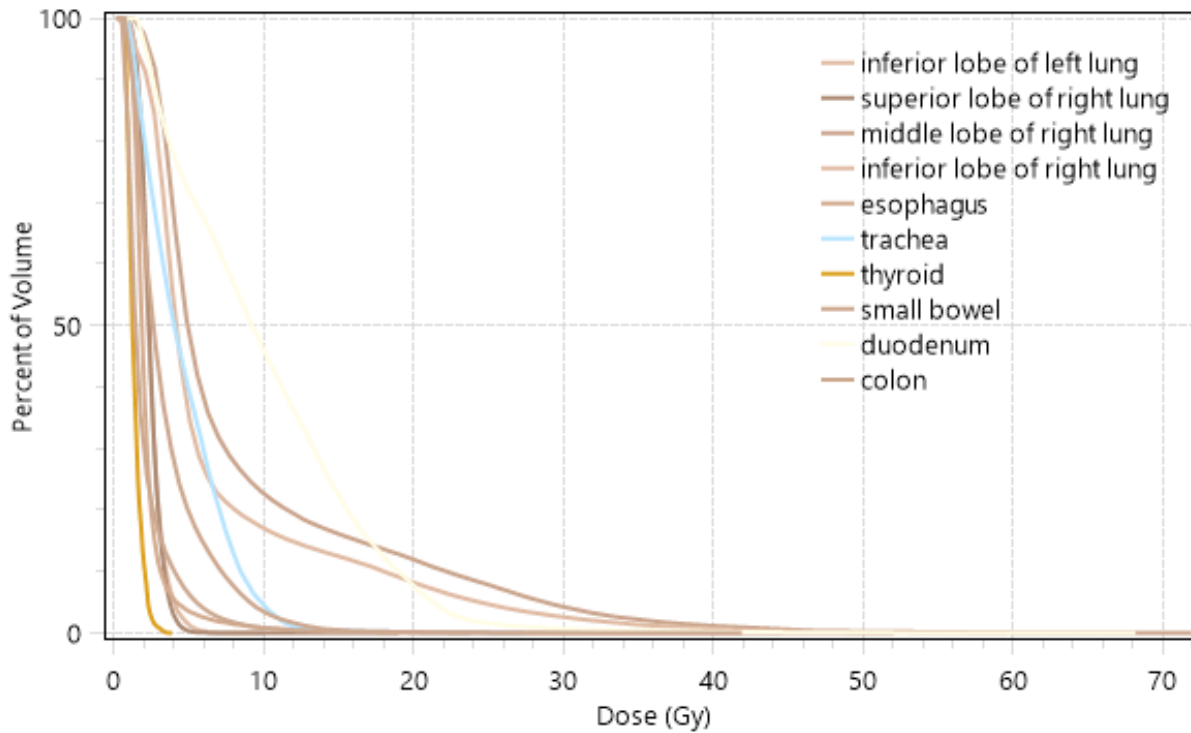




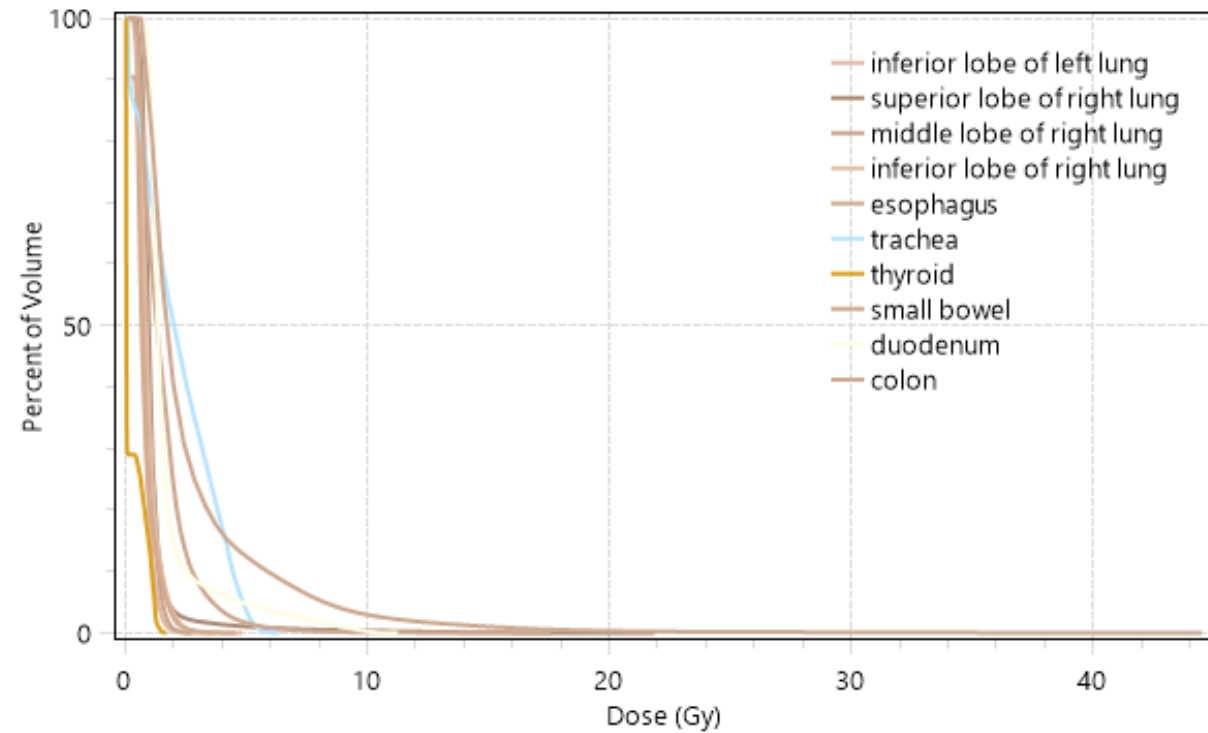
Dose Volume Histogram: Προθεραπευτική προβολή δόσης

Dose Volume Histogram: Μεταθεραπευτική Επιβεβαίωση Δόσης

## Cumulative DVH



## Cumulative DVH





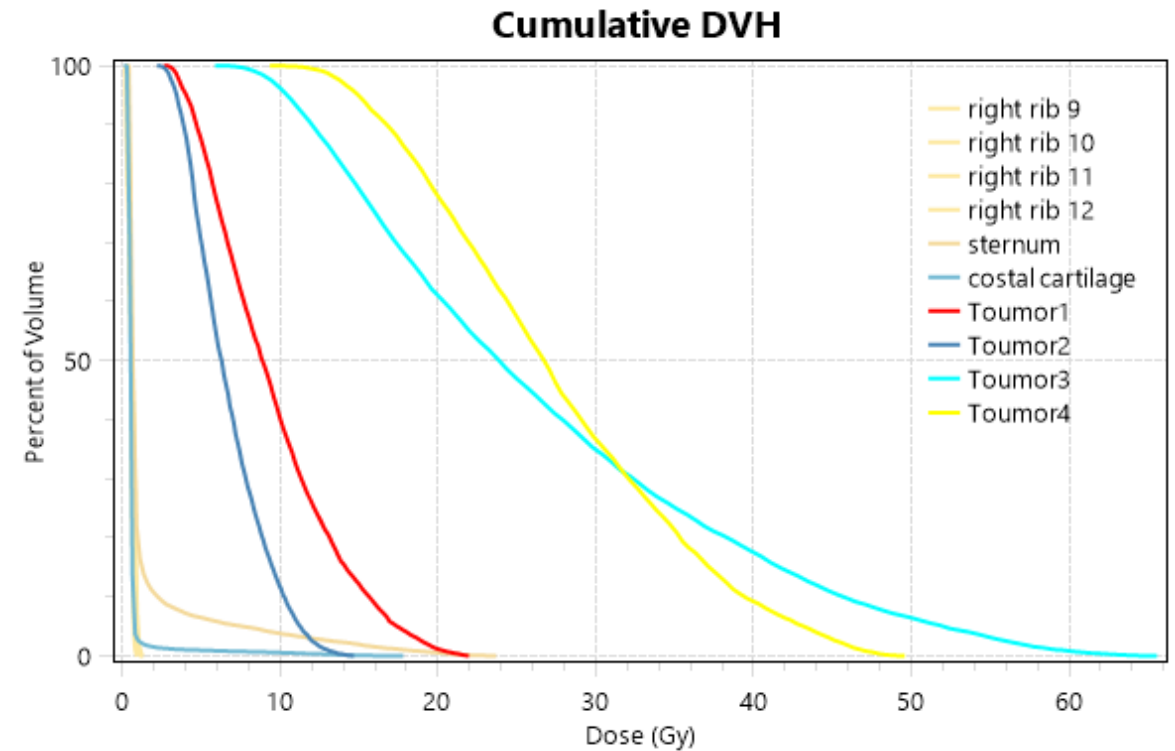
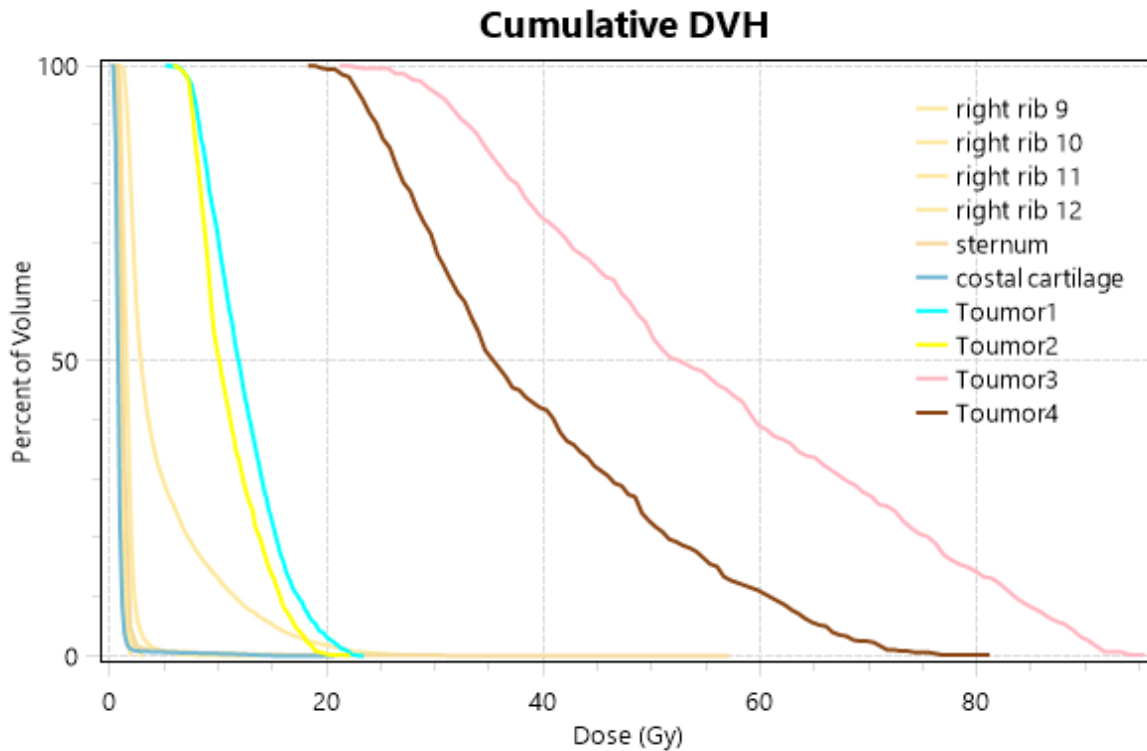
# Προθεραπευτική Δοσιμετρία ασθενών

vs

# Μεταθεραπευτική Επιβεβαίωση Δόσης

Dose Volume Histogram: Προθεραπευτική προβολή δόσης

Dose Volume Histogram: Μεταθεραπευτική Επιβεβαίωση Δόσης



Name	Pre- Therapy Dose Projection				Therapy dosimetry			
	Min (Gy)	Max (Gy)	Mean (Gy)	StdDev (Gy)	Min (Gy)	Max (Gy)	Mean (Gy)	StdDev (Gy)
right rib 11	0.3	3	1.1	0.4	0.1	0.9	0.5	0.2
right rib 12	0.5	2	1	0.3	0.3	1.2	0.6	0.2
sternum	0.2	20.2	0.8	1.5	0.2	23.7	1.3	3.1
costal cartilage	9.92E-02	20.7	0.6	0.9	8.52E-02	17.8	0.4	1.1
Toumor1	5.1	23.4	12.2	3.5	2.6	21.9	9.3	4.1
Toumor2	5.8	22.2	10.8	3.1	2.2	14.7	6.6	2.4


# Βελτιστοποίηση κατά το εξιτήριο ασθενών



2



## Κάρτα Οδηγιών ακτινοπροστασίας

<p>1. Είναι σημαντικό να έχετε μαζί σας αυτή την κάρτα, μέχρι την ημερομηνία που αναγράφεται μέσα.</p> <p>2. Παρακαλώ επικοινωνήστε με το κέντρο μας σε περίπτωση εμετού, ακράτειας ούρων εντός 24 ωρών από την θεραπεία.</p> <p><b>Προς κάθε ενδιαφερόμενο:</b></p> <p>Ο ασθενής θα παίρνει εξιτήριο έχοντας ισοδύναμη δόση κάτω από το όριο των 3.5 <math>\mu\text{Sv/h}</math> σε απόσταση 2 μέτρων. Πάραυτα δεν υπάρχει κίνδυνος για την υγεία του περιβάλλοντος του ασθενή.</p> <p><b>Υπογραφή Ιατρικού Φυσικού</b></p> <p>.....</p>	 <p><b>ΚΑΡΤΑ ΟΔΗΓΩΝ</b></p> <p>Επώνυμο: .....</p> <p>Όνομα: .....</p> <p>Διεύθυνση: .....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>Αρ. Μητρώου: .....</p>	<p><b>ΓΕΡΜΑΝΙΚΟ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ</b></p> <p>Τηλ: 0035725208129</p> <p>Αυτή την κάρτα πρέπει να την έχετε συνεχώς μαζί σας μέχρι τις: .....</p> <p>Ραδιονουκλίδιο: .....</p> <p>Ενεργότητα: .....MBq/GBq στις: .....</p> <p><b>ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Δημόσιες συγκοινωνίες / Μέσα Μαζικής Μεταφοράς:</b> Μην ταξιδεύετε περισσότερο από μια ώρα μέχρι τις: .....</li><li>• <b>Εργασία:</b> Εκτός εργασίας μέχρι τις: .....</li><li>• <b>Χώροι Ψυχαγωγίας (π.χ. εστιατόρια, θέατρα, κινηματογράφοι, κτλ.)</b> Εκτός μέχρι τις: .....</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Οικία:</b> Αποφύγετε την στενή επαφή με άλλα άτομα. Να κοιμάστε σε ξεχωριστό κρεβάτι από τον/την σύντροφό σας και να τηρείτε τους κανόνες υγιεινής μέχρι τις: .....</li><li>• <b>Παιδιά και εγκυμονούσες:</b> Αποφύγετε την στενή επαφή με παιδιά κάτω των 5 ετών και με εγκυμονούσες μέχρι τις: .....</li><li>• <b>Άλλες πληροφορίες / σχόλια:</b> ..... ..... ..... ..... .....</li></ul>
---	---	---	--



## Περίπτωση βρεφών και μικρών παιδιών

G.O.C. Medical Physics

### Radionuclide Therapy

Patient Name & Surname

Infants / Toddlers  
12

Select Therapy / Isotope

Numbers of Dose Rate measurements  Mono-Exponential

Administered Activity (MBq)

Dose Rate(μSv/h)	Time post Administration (hours)
5.6500	4
2	24
1.1000	42

Fitted Equation and Parameters  
(with 95% confidence bounds):

$y = a \cdot \exp(b \cdot x)$   
 $a = 6.811462$   $b = -0.047975$

Can resume contact with toddler/infant 8.1098 days post administration

**Results:**

The estimated residual Activity in the Patient is: 1450.4 MBq  
 The estimated effective halflife of this patient is: 14.4 hours or 0.6 days

Estimated Days needed for patient to be free of restrictions: 0.8 days  
 Estimated Days needed for patient to be free to spend time with partner: 0 days

Grossly-estimated Days needed for patient to be free of restrictions: 2.3 days  
 Grossly-estimated Days needed for patient to be free to spend time with partner: 1.3 days

**Dose Rate vs Time**

**Dose Rate on the surface of the patient vs Time**

**Integrated area**

Calculate

Print

Reset

Exit

Bunul

# Ευχαριστούμε για την προσοχή σας

Παναγιώτης Χατζηθεοδώρου  
Panayiotis.Hadjitheodorou@goc.com.cy

Κυριακή Κύρου  
Kyriaki.Kyrou@goc.com.cy

