

Subject: Solicitud Beca EMNIM ADACAP 2021

From: SEMNIM-ADACAP-Beca-2021 - To: webmaster@semnim.es, presidencia@semnim.es, vicepresidencia@semnim.es, secretaria@semnim.es, vicesecretaria@semnim.es, tesoreria@semnim.es, vicesecretaria@semnim.es, grupos.trabajo@semnim.es,

Nombre: BERTA

Apellidos: PEREZ LOPEZ

Correo-e: bertaperez@saludcastillayleon.es

Número de socio: 940

DNI: 76034388E

Servicio y Centro de Trabajos: SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

CVN (modelo oficial FECYT en pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/607834736d034.pdf>

Equipo investigador: nombres y filiación: Berta Pérez López. Lda. Especialista en Medicina Nuclear-Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Raquel Barquero Sanz. Jefa de Sección. Especialista en Radiofísica Hospitalaria-Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Ricardo Ruano Pérez. Jefe de Servicio de Medicina Nuclear-Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Carlos Andrés Rodríguez. Ldo. Especialista en Radiofísica Hospitalaria-Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Antonio Hurtado Romero. Residente de Radiofísica Hospitalaria-Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

María Mercedes Alonso Rodríguez. Lda. Especialista en Medicina Nuclear-Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

María Jesús González Soto. Lda. Especialista en Medicina Nuclear-Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Celia Oteruelo Sanz. Supervisora de Unidad de Enfermería. Medicina Nuclear y Oncología Radioterápica.

Ricardo Torres Cabrera. Jefe de Servicio de Protección Radiológica y Física Médica- Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Título del Proyecto: DOSIMETRÍA EN LA TERAPIA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS (TNE) TRATADOS CON 177LU -DOTATATE

Introducción: El tratamiento con el radiofármaco DOTATE – 177Lutecio es un tratamiento de nueva incorporación en tumores neuroendocrinos metastásicos en progresión. Estos pacientes son evaluados por un equipo multidisciplinar, en el que intervienen oncólogos, endocrinólogos, médicos nucleares (MN) y radiofísicos (RF). El Lu-177 emite una radiación beta de energía máxima 0.5 MeV que destruye localmente con una penetración tisular máxima de 2.2 mm y media de 0.67 mm. Su vida media es de 6,7 días. La administración 177Lu- DOTATE para tratamientos de tumores neuroendocrinos (TNE) se secuencia en varios (~4) ciclos cada ~8-11 semanas administrando una actividad de 7-7.4 GBq en cada sesión. Los factores limitantes para determinar el número de ciclos que pueden administrarse y la actividad total a administrar son la toxicidad renal y la toxicidad de médula ósea (MO) con valores de 20-25 Gy y 2 Gy, respectivamente, que son los órganos críticos de estos tratamientos.

Actualmente los tratamientos 177Lu-DOTATATE no poseen la suficiente precisión para que se conozcan “las dosis asociadas a la exposición en el volumen blanco de la terapia (T) que

deberán ser individualmente planificadas y verificadas, teniendo en cuenta también las dosis en otros órganos y tejidos que no son el blanco de la terapia (OAR) pero cuyas dosis absorbidas deben ser lo más bajas posibles y consistentes con el propósito terapéutico de la exposición” (RD 601/2019 y Directiva EURATOM 2013). El desconocimiento de la radiobiología asociada a los tratamientos 177Lu-DOTATATE hace que estas terapias se realicen mediante la administración de cantidades de actividad fijas como si se tratara de tratamientos de quimioterapia, lo que puede dar lugar a infratratamientos o sobretatamientos en nuestros pacientes.

Sin embargo, en la actualidad y para las terapias 177Lu-DOTATATE habituales en España, los cálculos de dosis absorbidas están basados en estudios de biodistribución y en procedimientos con cuantificación en imagen. La biodistribución de los trazadores radiactivos debe ser analizada de forma separada para cada paciente porque depende de un número de parámetros específicos del mismo, como lesiones, sexo, tamaño del paciente, cantidad de grasa corporal, así como de la naturaleza y extensión de la patología. Por lo que consideramos necesario establecer los parámetros de calibración, adquisición, reconstrucción, obtención de los coeficientes de recuperación y análisis de imágenes óptimos que nos permitan determinar con la suficiente exactitud la dosis absorbida tanto en las lesiones TNE como en riñón y médula ósea empleando para dicho cálculo los estudios gammagráficos planares y tomográficos SPECT/TC realizados en los maniqués (primero) y tras la administración infusión de 177Lu-DOTATATE en cada paciente (después). La dosis en tumor se correlaciona

con la respuesta tumoral, siendo esta exitosa si en la primera dosis se alcanzan más de 20 Gyv por lo tanto el objetivo terapéutico es administrar la mayor cantidad posible de Lu-177 en el tumor sin exceder los límites de toxicidad, es decir dosis absorbida renal total acumulada inferior a 23-29 Gy y de dosis absorbida total acumulada en MO inferior a 2 Gy. Por lo tanto, la exactitud de la dosimetría renal y de MO es crítica en la eficacia y los resultados de la terapia.

Para ello es fundamental conocer con exactitud la dosis de radiación recibida tanto por las lesiones como por los órganos críticos sanos. En la actualidad, los cálculos dosimétricos para lesiones y riñón se realizan según la siguiente fórmula indicada por el comité MIRD: Dosis (Gy) = TIA×S donde, TIA es la “time integrated activity” captada en la lesión/órgano blanco de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE; D es la dosis absorbida deseada (Gy); y S se conoce como el factor S y es un factor de dosis que convierte TIA en dosis absorbida. Así mismo, a partir de la estimación de la evolución temporal de la actividad en sangre se puede aplicar un modelo compartimental que considera la contribución a la dosis en MO de radiaciones penetrantes (gamma) y no penetrantes (beta) con dos regiones fuente en donde se capta actividad el cuerpo completo y la propia MO.

Para poder determinar la distribución del radiofármaco en el paciente y su evolución temporal en los distintos órganos de interés donde se produzca una captación significativa se adquieren una serie de imágenes con gammacámara planar y SPECT/TC a las 24, 48, 120 y 168 horas posteriores al tratamiento. Ello es posible porque el Lu-177 también emite radiaciones gamma de 123 y 208 keV que permiten obtener imágenes con gammacámara. En estos tratamientos sucede que la pobre resolución espacial de estos equipos GC (10-20 mm) resulta en una deficiente definición de los volúmenes de interés VOI lo que debe subsanarse con técnicas de imagen para determinar los Coeficientes de recuperación (RC). Para la determinación de la

dosis en MO es necesario también realizar adquisiciones de cuerpo completo con gammacámara y muestras de sangre que se extraen a los 10 min, 2h, 6h, 24h, 96h y 168h post-administración del tratamiento, y medirse en un contador de pozo así como medir la exposición externa del paciente con un monitor ambiental. Los valores de actividad captada acumulada tanto en lesión, riñón como en médula ósea se convolucionan con factores de dosis obtenidos con modelos antropomórficos o estimados con el método de Monte Carlo.

Finalmente, de acuerdo a la normativa actual, Real Decreto 601/2019 es obligatoria una dosimetría individualizada con la suficiente precisión para cada paciente que asegure la optimización de cualquier tratamiento de radioterapia así como la protección radiológica del paciente durante el tratamiento.

Objetivos: A. Generales:

1. Realización de dosimetría interna en el empleo de los radiofármacos con intención terapéutica que permita realizar las prescripciones en base a las dosis impartidas en las regiones tumorales y órganos de riesgo.
2. Desarrollo e implementación de una metodología dosimétrica dirigida específica para el paciente en la terapia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE de tumores neuroendocrinos TNE.
3. Evaluar las necesidades y establecer las bases mínimas de recursos necesarios para el desarrollo de la dosimetría interna en la práctica asistencial de MN.
4. Dar cumplimiento a la normativa nacional e internacional sobre dosimetría individualizada en terapias no estándar.

B. Específicos

1. Establecer los parámetros de calibración, adquisición, reconstrucción, obtención de los coeficientes de recuperación y análisis de imágenes óptimos para determinar con la suficiente exactitud la dosis absorbida tanto en las lesiones TNE como en riñón y médula ósea.
2. Desarrollo y calibración de coeficientes de recuperación RC con maniquí body IEC en imagen SPECT/CT con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.
3. Determinar las dosis a nivel de voxel y de la actividad integrada en el tiempo (TIA), a nivel de voxel, en lesiones, riñones y/o órganos de riesgo a partir de la imagen SPECT.
4. Desarrollo de modelos de dosimetría de médula ósea para radionucleidos emisores de partículas beta que se puedan ajustar a la reserva real de la médula ósea del paciente y a la captación en las lesiones óseas.
5. Medición de muestras de sangre para la determinación de dosimetría en MO.

6. Determinación de las dosis absorbidas mediante la convolución de los valores obtenidos de TIA en cada lesión macroscópica o a nivel de voxel con los factores S tabulados para esferas uniformes o a nivel de voxel según el esquema MIRD.

7. Proyectar los resultados dosimétricos en lesiones y riñones de cada ciclo en el siguiente, determinando la necesidad de ajustar la actividad a administrar en el siguiente ciclo.

8. Difusión de los resultados para dosimetría clínica y posibilidad de aplicar los mismos de forma prospectiva en los futuros tratamientos.

Metodología: 1.PACIENTES

Se considerarán como candidatas al tratamiento con ^{177}Lu - DOTATATE aquellos pacientes con tumores neuroendocrinos metastásicos que se encuentren en progresión de su enfermedad. Todos los pacientes serán evaluados por un equipo multidisciplinar.

Para conocer la idoneidad de la prescripción del tratamiento es preciso contar con un estudio previo que claramente ponga de manifiesto la expresión de receptores de somatostatina por parte del tumor primario (si no se ha extirpado previamente) y de las metástasis. Este estudio es una gammagrafía realizada con análogos de somatostatina (^{111}In -Octreoscan o ^{68}Ga -Dotatoc).

2.DOSIMETRIA DE LESIONES Y ORGANOS DE RIESGO

La cuantificación precisa de actividad de lesiones y riñones en la imagen SPECT-CT obtenida con colimador de media energía ME requiere la correcta corrección de los factores que influyen en la formación de la imagen y que se pueden resumir en:

- Corrección de atenuación
- Corrección de “scatter”
- Corrección por dispersión geométrica
- Corrección por respuesta del detector-colimador (CDR)
- Corrección por volumen parcial
- Corrección por tiempo muerto

La corrección de atenuación en las imágenes SPECT se realizará con los algoritmos incluidos en los equipos híbridos SPECT-CT, que utilizan los valores Hounsfield de cada voxel obtenidos por el estudio CT para efectuar dicha corrección, teniendo en cuenta la energía del fotón utilizado como fotopico (photopeak acquisition window). La corrección de scatter se realizará con el método de la triple ventana en adquisiciones SPECT con las ventanas recomendadas según MIRD. Se tendrá en cuenta la bibliografía disponible que describe una inter-comparación entre centros para obtener métodos de reconstrucción de diferentes gammacámaras para Lu-177.

La corrección geométrica y por CDR se realizará con los algoritmos incluidos en los equipos híbridos SYMBIA-T2 y GE-870 DR.

La corrección por volumen parcial se realizará utilizando el método del umbral bajo el máximo analizando las diferentes publicaciones al respecto. Una vez reconstruida la imagen SPECT con estas correcciones, la actividad en cada voxel se determinará dividiendo la tasa de cuentas en cada región con captación por la sensibilidad Q (habitualmente se expresa en cps/MBq). Para poder determinar esta, se efectuarán medidas de calibración con los maniqués de referencia. La evolución temporal de la actividad en cada región se ajustará a una mono-exponencial decreciente mediante Excel o SIGMAPLOT para poder determinar TIA.

Factores S para lesiones y riñones

Para la estimación de dosis en lesiones y riñones se utilizarán tanto los factores S a nivel de esfera uniforme o modelos antropomórficos como los valores a nivel de voxel publicados por Lanconelli et al (Phys in Med and Biol, 2012, Vol 57 517-533). Para poder convolucionar la distribución de actividad obtenida con SPECT en cada voxel de cada lesión con los valores de los factores S a nivel de voxel se desarrollarán PLUGGING

MACRO's códigos de libre distribución, por ejemplo ImageJ ó 3D Slicer, pudiendo así obtener las dosis correspondientes mediante las expresiones de Bolch et al (MIRD 17, J Nucl Med 1999; 40:11S-36S):

Dosimetría de médula ósea

Será una dosimetría basada en medidas de la actividad en sangre y en medidas de tasa de dosis de cuerpo total. La dosis absorbida en la médula ósea, D_{MO} , se calcula siguiendo el método MIRD para cuerpo total para radiación penetrante (gamma y bremsstrahlung) y médula ósea para radiación no penetrante (beta) según la expresión: $D_{MO} = T_{IAMO} \times S_{MO \rightarrow MO} + T_{IARC} \times S_{MO \rightarrow RC}$ donde T_{IAMO} es la actividad acumulada en la médula ósea, T_{IARC} es la actividad acumulada en el resto del cuerpo, $S_{MO \rightarrow MO}$ es el factor S para la médula ósea del paciente y $S_{MO \rightarrow RC}$ es el factor S del resto del cuerpo del paciente a la médula ósea. La actividad acumulada en médula ósea puede calcularse a partir de la concentración de actividad en sangre, la masa de la médula ósea del paciente y el cociente de la concentración de actividad de médula ósea y sangre (R_{MBLR}). Para el caso del ^{177}Lu -DOTATATE, $R_{MBLR}=1$. Para obtener la evolución temporal de actividad en sangre (ASANGRE) se realizarán extracciones de sangre en los instantes 10 min, 2h, 6h, 24h, 48h, 96h y 168h tras la administración del tratamiento en cada ciclo. Para medir estas ASANGRE se debe previamente calibrar el contador de pozo con una actividad de calibración de ^{177}Lu (ALu) determinando un factor de calibración CF_{pozo} (habitualmente se expresa en cps/MBq). Para poder determinar este, se seguirá la metodología sugerida en la bibliografía (Minguez P et al, Medical Physics 43, 5279 (2016) dividiendo el valor de la tasa de cuentas medida en el contador entre dicha ALu. De cada extracción de sangre se cogirá 1 cm³ y se medirán las cuentas, durante el mismo tiempo que se haya medido para el factor de calibración, t_{dq} . La concentración de actividad en sangre vendrá dada por: $ASANGRE = (CSANGRE/t_{dq}) / (CF_{\text{pozo}} \times 1 \text{ cm}^3)$ La actividad acumulada en el resto del cuerpo ARC se obtendrá a partir de: $T_{IARC} = T_{IACT} - T_{IAMO}$ donde T_{IACT} es la actividad acumulada en el cuerpo total. Para obtener la actividad en el cuerpo total en diferentes instantes de tiempo, $ACT(t)$, se medirá la tasa de dosis a 1m del paciente con un monitor ambiental de exposición externa, cada 2-3 h el día de la administración, y al menos

una vez al día en los días en los que el paciente acude a la realización de las imágenes en la gammacámara. El factor $S_{MO \rightarrow MO}$ puede obtenerse a partir del producto de su valor en hombre/mujer standard por el cociente de la masa del hombre/mujer standard entre la masa del paciente. Paciente: $S_{MO \rightarrow MO} = S_{MO \rightarrow MO}^{\text{standard}} \times \text{masa}^{\text{standard}} / \text{masa}^{\text{paciente}}$ donde $S_{MO \rightarrow MO}^{\text{standard}}$ es el factor S para la médula ósea en hombre/mujer standard. El factor $S_{MO \rightarrow RC}$ puede obtenerse a partir de: $S_{MO \rightarrow RC} = [(S_{MO \rightarrow CT}^{\text{standard}} \times \text{masa}^{\text{CT}} / \text{masa}^{\text{RC}}) + (S_{MO \rightarrow MO}^{\text{standard}} \times \text{masa}^{\text{MO}} / \text{masa}^{\text{RC}})] \times \text{masa}^{\text{standard}} / \text{masa}^{\text{paciente}}$ donde $S_{MO \rightarrow CT}^{\text{standard}}$ es el factor S del cuerpo total a la médula ósea en hombre/mujer estándar. Todos los valores del factor S que se necesitan para hombre/mujer standard pueden obtenerse del programa OLINDA.

3. CONTROL RADIOLÓGICO

Al tratarse de procedimientos terapéuticos con radiación, deben tenerse en cuenta también los controles radiológicos de personas durante el procedimiento, así como la gestión de los residuos radiactivos que se generen los mismos.

4. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto cuenta con la aprobación del Comité Ético Asistencial del HCUV.

Resultados preliminares (si los hubiera): No disponemos de resultados preliminares

Potencial impacto de los futuros hallazgos: La investigación se centra en puros aspectos traslacionales al estar orientada hacia una mejora de la práctica clínica y la salud pública, que en el tema que nos ocupa, surge de forma preeminente: los tratamientos no pueden ser efectivos si adolecen de carencias o defectos de dosificación y registros inadecuados de los resultados, tanto en cuanto a controles de la enfermedad como de los efectos secundarios y esto es lo que subyace y se persigue en nuestro proyecto.

Además, en los pacientes tratados con ^{177}Lu -DOTATATE permite evaluar las dosis absorbidas y cuantificar con exactitud la dosis de radiación recibida tanto en las lesiones TNE como en los órganos sanos. Así mismo, dado que el procedimiento se repite en cuatro ciclos, las estimaciones dosimétricas en lesiones diana y órganos críticos (riñones y médula ósea) permiten determinar la actividad terapéutica a administrar en los ciclos posteriores tras la administración en cada uno de ellos.

Monitorizar la respuesta terapéutica de cada paciente, incide directamente en la seguridad del paciente y la prevención de incidentes, estima "cuantitativamente" la eficacia del tratamiento, estableciendo una dosis absorbida mínima en el tumor y una dosis máxima tolerada en tejido, permitiendo la implementación de la terapia individualizada.

Creemos que este proyecto contribuye al fomento de la investigación en radiofármacos terapéuticos y aumenta el conocimiento de la radiobiología clínica en estudios con radionucleidos, correlacionando los cálculos con los efectos observados post-terapia.

Como beneficio adicional cabe destacar que a nivel normativo, asegura el cumplimiento en nuestro país del Real Decreto 601/2019 y de la Directiva Comunitaria EURATOM 2013

Carta del Jefe de Servicio (pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/607834736d6d2.pdf>

Presupuesto: Para este proyecto de investigación contamos con la participación altruista del personal de Medicina Nuclear y de Radiofísica. En el presupuesto incluimos un aspecto de humanización que incluimos en todos los proyectos de manera que el paciente se beneficie de forma directa de los estudios de investigación (que muchas veces implican procedimientos largos y acudir en repetidas ocasiones al hospital). Para la recogida de datos y análisis de los mismos pensamos que va a ser preciso la incorporación de un experto de estadística que nos facilite la valoración de los resultados. En cuanto al último apartado de difusión, contemplamos los gastos de publicación en revista de impacto, incluido la posible contratación de traductor del texto.

- Material de enfermería e inmobiliario para mejorar la humanización del paciente durante el proceso terapéutico..... 2.000 euros

- Material informático para recogida de datos..... 2.000 euros

- Asesoramiento estadístico y procesamiento de datos 2.000 euros

- Difusión de resultados en congresos, publicaciones, revistas internacionales..... 2.000 euros

¿Ha solicitado o disfruta de alguna otra beca o ayuda?: No

En caso afirmativo, ¿cuál es la cuantía de la misma? (€): 0

Fecha: 15 abril, 2021

Time: 14:41

Page URL: <https://semnim.es/formulario-de-solicitud-de-la-beca-semnim-adacap-2021/>

User Agent: Mozilla/5.0 (Windows NT 6.1; Win64; x64) AppleWebKit/537.36 (KHTML, like Gecko)

Chrome/89.0.4389.128 Safari/537.36

Remote IP: 193.146.73.30

Powered by: Elementor

