

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”

Corso di Laurea in Fisica

Tesi di Laurea

Confronto dosimetrico di radiofarmaci per la terapia del carcinoma prostatico (PCa)

Relatore

Prof.ssa Laura De Nardo

Corelatore

Dott.ssa Laura Meléndez-Alafort

Laureando

Francesco Morosato

Anno Accademico 2019/2020

Sommario

In questo elaborato si fa una comparazione della dose di radiazioni ricevuta dai diversi organi di un modello umano in seguito alla somministrazione di tre diversi radiofarmaci usati per il trattamento del carcinoma prostatico, ^{177}Lu -PSMA-617, ^{177}Lu -iPSMA e ^{177}Lu -scFvD2B. Vengono inoltre valutate le dosi assorbite su micrometastasi di carcinoma umano (diametro da 500 a 10000 μm) in seguito a somministrazione dei suddetti radiofarmaci.

Inizialmente si presentano le caratteristiche fisiche del decadimento del ^{177}Lu . Si introduce la teoria della dosimetria e quali modelli sono stati applicati nell'analisi dati. Il confronto dei tre radiofarmaci è stato fatto usando i dati sperimentali di biodistribuzione ricavati dopo la somministrazione di ognuno dei radiofarmaci in topi, estrapolando dai dati iniziali la biodistribuzione nell'uomo, grazie a una relazione che tiene conto della differenza di massa tra gli organi umani e dei topi, ed utilizzando infine un software di calcolo dosimetrico che utilizza modelli di uomo e topo.

Indice

1	Introduzione	1
2	Il Lutezio	3
2.1	Metodi di produzione del Lu-177	3
3	Metodologia	7
3.1	Biodistribuzione animale	9
3.2	Modelli utilizzati nello studio	10
3.3	Attività cumulata	10
3.4	Calcolo della dose assorbita	11
4	Valutazione dosimetrica	15
4.1	Biodistribuzione	15
4.2	Dose assorbita	18
4.3	Discussione	19
5	Conclusioni	21
	Bibliografia	23

Capitolo 1

Introduzione

Il cancro alla prostata è il secondo cancro più comune tra gli uomini e nel 2018 ci sono stati 1 276 106 nuovi casi e 358 989 decessi nel mondo dovuti a questa tipologia di tumore. Queste cifre costituiscono rispettivamente il 7.1% dei nuovi casi di cancro e il 3.8% delle morti per cancro nella popolazione mondiale, mentre se si prende la popolazione maschile le rispettive percentuali aumentano a 13.5% e 6.7% come mostrato nella figura 1.1 [1].

I pazienti con una malattia localizzata presentano buone probabilità di sopravvivenza dopo una prostatectomia, ma quelli a cui sono state diagnosticate metastasi non possono usufruire di questa possibilità. Appare dunque evidente la necessità di sviluppare strumenti per la diagnostica sensibili e specifici che permettano la localizzazione del tumore ai primi stadi, come anche di monitorare i cambiamenti durante la terapia [2].

Fino a poco tempo fa l'imaging nucleare del cancro alla prostata e delle sue metastasi era effettuato tramite l'utilizzo di ^{11}C - e ^{18}F -colina per la tomografia a emissioni di positroni (PET). Tuttavia, il valore clinico di questi radiotraccianti è stato messo in discussione a causa della loro bassa specificità e sensibilità, poiché la colina era rilevata non solo nel tessuto maligno, ma anche nell'iperplasia

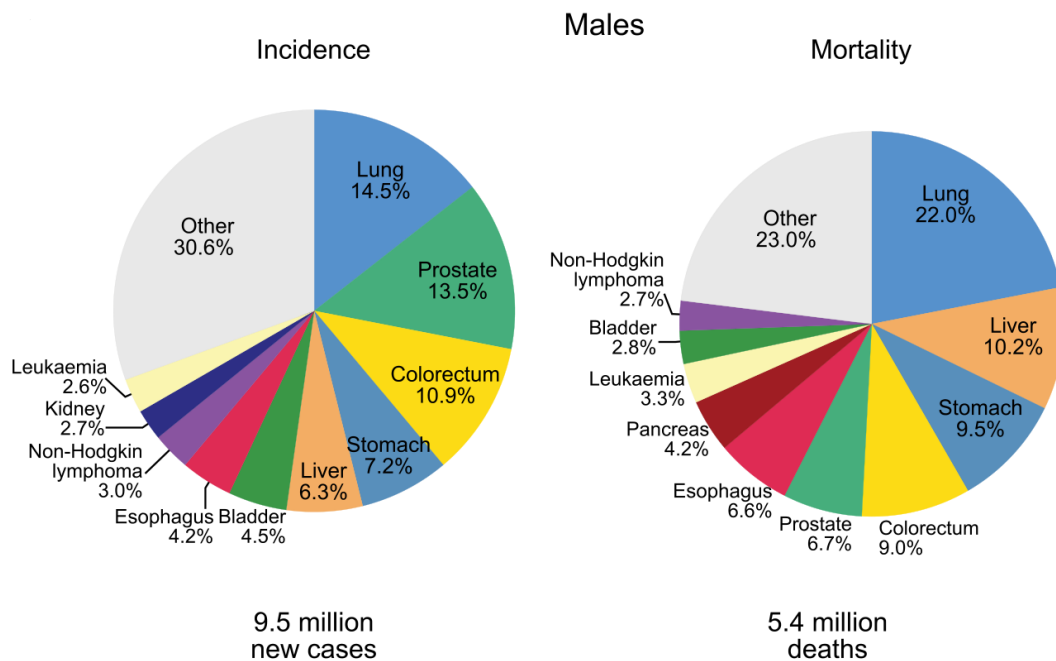


Figura 1.1: I grafici presentano la distribuzione dei nuovi casi e dei decessi nella popolazione maschile mondiale tra i 10 tipi di cancro più comuni nel 2018. Fonte: [1].

prostatica. Evidenze scientifiche hanno mostrato la maggior efficacia di una classe di radioleganti che individuano l'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA) [2, 3].

L'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA) è una proteina di transmembrana espressa in bassissimi livelli dalle cellule epiteliali della prostata, nel piccolo intestino, nei tuboli renali prossimali e nelle ghiandole salivari [4]. Tuttavia il 95 % dei casi di cancro alla prostata in stadio avanzato presentano una sovraespressione del PSMA sulle cellule cancerose [5]. Inoltre i livelli di espressione del PSMA sono direttamente correlati al numero delle metastasi e alla progressione del cancro alla prostata. Per questo il PSMA è un appropriato bersaglio molecolare per i radioleganti contenuti in specifici radiofarmaci e utilizzati sia nell'imaging sia nella radioterapia del cancro prostatico con metastasi [6].

Una classe di leganti che si è mostrata promettente nell'individuare il PSMA è basata su un suo inibitore, che ha naturalmente la capacità di legarsi alla porzione extracellulare di questa proteina. Ci sono molecole piccole come i peptidi Glu-ureido basati su un inibitore del PSMA sfruttate nei farmaci DOTA-PSMA-617 e iPSMA. Esistono anche radiofarmaci basati su molecole molto più grandi come gli anticorpi anti-PSMA e i suoi frammenti. In particolare in questa tesi si studierà il frammento scFv dell'anticorpo anti-PSMA D2B (scFvD2B), che avendo una dimensione ridotta rispetto all'anticorpo intero ha una penetrabilità migliore nei tessuti [7].

Inizialmente i leganti che avevano come bersaglio il PSMA sono stati utilizzati solo nella diagnostica tumorale, marcati con radionuclidi emettitori di positroni come il ^{68}Ga . Solo negli ultimi anni hanno iniziato ad essere impiegati per uso terapeutico contro i tumori e le loro metastasi, ad esempio marcandoli con radionuclidi emettitori β^- come il ^{177}Lu . Attualmente l'utilizzo clinico del PSMA è focalizzato principalmente nell'individuazione e nel trattamento del cancro prostatico. Nonostante ciò, minime espressioni di PSMA sono state riscontrate in una larga gamma di tumori solidi, inclusi il carcinoma al seno, i tumori ginecologici, tumori alla testa e al collo, il cancro coloretale, il glioblastoma e l'adenocarcinoma gastrico [3, 7].

I radioisotopi utilizzati nella medicina nucleare sono molteplici, e scelti in base alle loro caratteristiche di emissione. In particolare in questo elaborato i radiofarmaci sono marcati con il ^{177}Lu . Oggigiorno il ^{177}Lu viene considerato uno dei migliori radionuclidi teranostici per via delle sue eccellenti proprietà nucleari (vita media di 6.6475 giorni, emettitore β^- di particelle, con energia massima di 0.497 MeV, e di radiazione γ di 0.112 MeV e di 0.208 MeV, utile per la diagnostica per immagini) e di coordinazione con biomolecole chelanti [4, 8].

Capitolo 2

Il Lutezio

Il lutezio è l'ultimo elemento della serie dei lantanidi con 71 elettroni e con una configurazione elettronica $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^1 6s^2$. In genere esso perde i due elettroni dell'ultima shell e l'unico nella shell 5d, diventando un catione metallico +3, e perciò il suo stato di ossidazione più comune è +3. Questo porta l'atomo di Lu ad avere una forte tendenza a formare complessi (con numero di coordinazione di 8-9), che risultano molto stabili, con atomi fortemente donatori, come O, F^- e N. Questa proprietà è utile nella coordinazione del Lu con biomolecole chelanti, necessarie alla strutturazione dei radiofarmaci.

In natura il lutezio si presenta nella sua forma stabile ^{175}Lu (97.41%) insieme al suo radioisotopo ^{176}Lu (2.59%), che ha una vita media molto lunga ($T_{1/2} = 3.78 \times 10^{10}$ anni). Sono stati prodotti più di 50 isotopi del Lu con un numero di massa che varia da 150 a 184, inclusi 23 isomeri nucleari. Gli isotopi con la vita media più lunga sono il ^{174}Lu ($T_{1/2} = 3.31$ anni) e il ^{173}Lu ($T_{1/2} = 1.37$ anni). I rimanenti radionuclidi hanno una vita media inferiore ai 9 giorni. Tra i 18 stati metastabili del Lu ci sono $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ($T_{1/2} = 160.4$ giorni) e $^{174\text{m}}\text{Lu}$ ($T_{1/2} = 142$ giorni) [9].

Tra gli isotopi del lutezio il più utile in radioterapia è il ^{177}Lu , grazie alle sue desiderabili proprietà fisiche. Il ^{177}Lu ha vita media $T_{1/2} = 6.6475$ giorni, e decade β^- con una energia massima di 490 keV (che è sufficientemente bassa da non danneggiare i tessuti sani che non sono nelle vicinanze del radionuclide, ma abbastanza alta da ottenere l'effetto terapeutico) e un range massimo $< 2\text{mm}$. Come si può vedere nel suo schema di decadimento nella figura 2.1, emette in particolare due fotoni con energia di 208.4 keV (intensità 10.41%) e 112.9 keV (intensità 6.23%), che grazie alla loro abbondanza ed energia, sono idonei ad essere rilevati con l'imaging nucleare (SPECT). Nello studio di farmaci sperimentali la possibilità di poter ottenere una scintigrafia consente di valutare il comportamento del radiofarmaco nel localizzare i siti tumorali e studiare la sua farmacocinetica. Questo aiuta a stimare le dosi di radiazioni assorbite dal tumore e dagli organi sani. Perciò le caratteristiche fisiche favorevoli e la possibilità di legarlo a diversi agenti chelanti, lo rendono adatto all'uso come radionuclide terapeutico per la cura di piccoli tumori e metastasi [9-11].

2.1 Metodi di produzione del Lu-177

La capacità di produrre ^{177}Lu ad alti livelli di attività con una qualità accettabile e un costo sostenibile è un fattore fondamentale per l'utilizzo del lutezio in medicina. Inoltre è possibile trasportare questo isotopo ai centri di medicina nucleare anche se molto distanti, senza doverlo produrre in loco, grazie alla sua lunga emivita.

Il ^{177}Lu può essere prodotto in reattori nucleari già esistenti, sfruttando l'attivazione neutronica ottenuta con il bombardamento di neutroni. Esistono due possibili modi di procedere: la via diretta e la via indiretta.

La **via diretta** si basa sulla cattura neutronica da parte del ^{176}Lu , ovvero $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ con una sezione d'urto di $\sigma \sim 2065 b$. I vantaggi della via diretta sono una sezione d'urto molto alta e

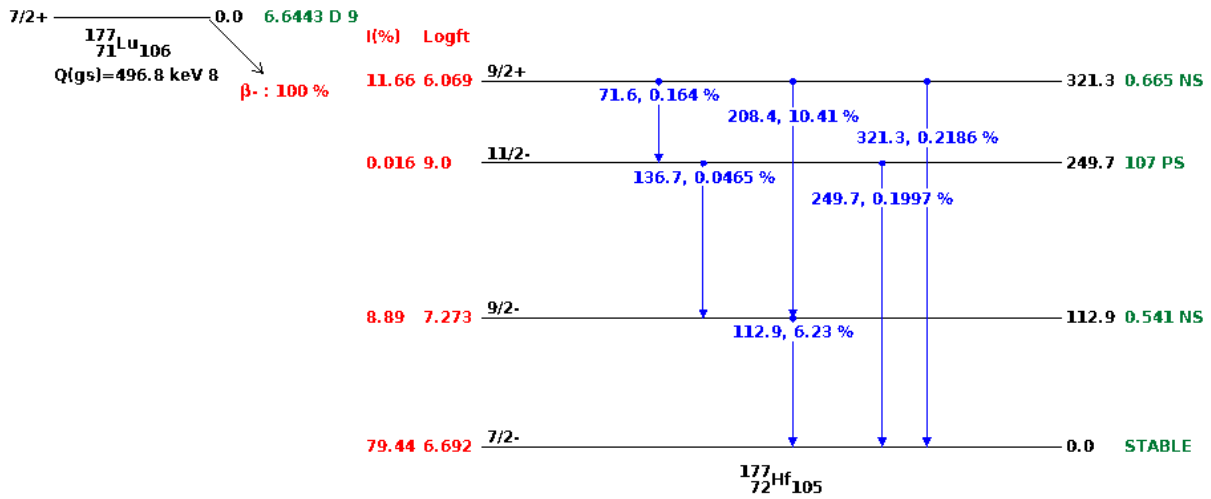
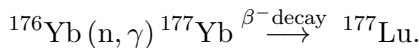


Figura 2.1: Schema di decadimento del ^{177}Lu . Fonte [12].

l’ottenimento di livelli di attività elevati tramite l’uso di flussi di neutroni medio-alti ($> 1 \times 10^{14} \text{ n}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$), che bombardano una targhetta arricchita di ^{176}Lu . Lo svantaggio della via diretta è che produce anche una piccola quantità di ^{177m}Lu con livelli di attività che sono più elevati tanto è maggiore il flusso di neutroni e la durata dell’irraggiamento. Questa impurità isotopica si va ad accumulare negli stessi tessuti in cui andrebbe a localizzarsi il radiofarmaco, andando ad aumentare la dose assorbita dal tessuto.

La **via indiretta** si basa sulla cattura di un neutrone da parte del ^{176}Yb , che produce ^{177}Yb con una vita media corta $T_{1/2} = 1.9 \text{ h}$ che decade β^- . Si ottiene ^{177}Lu No Carrier Added, ovvero senza isotopi stabili dello stesso elemento (ovvero ^{175}Lu e ^{176}Lu), che viene poi separato chimicamente dal ^{176}Yb (anche il giorno successivo).



Il più grande vantaggio di questo metodo rispetto la via diretta è la produzione di ^{177}Lu privo dell’impurità ^{177m}Lu . Gli svantaggi di questa via sono legati alla bassa sezione d’urto di cattura neutronica, come si vede in figura 2.2, è solo di $\sigma = 2.85 \text{ b}$, e quindi la quantità di ^{177}Lu prodotto in questo modo è significativamente inferiore rispetto alla via diretta a parità di tempo. Perciò la terghetta di Yb_2O_3 arricchita deve essere irradiata in reattori nucleari capaci di sostenere un alto flusso di neutroni termici o epitermici, e per molte settimane, poiché la saturazione nella produzione di ^{177}Lu avviene in 5-6 vite medie di ^{177}Lu . La produzione attraverso la via indiretta aumenterebbe significativamente il costo del ^{177}Lu , poiché la produzione involve l’uso di una targhetta arricchita, di flussi ad alta energia di neutroni in azione per tempi elevati, insieme alla necessità di elaborati processi chimici per separare il ^{177}Lu dalla targhetta rispetto quelli effettuati nella via diretta. L’unica opzione di una produzione di ^{177}Lu sostenibile sarebbe dunque una produzione su larga scala, in cui gli svantaggi sarebbero attenuati, poiché gli alti costi verrebbero compensati [9].

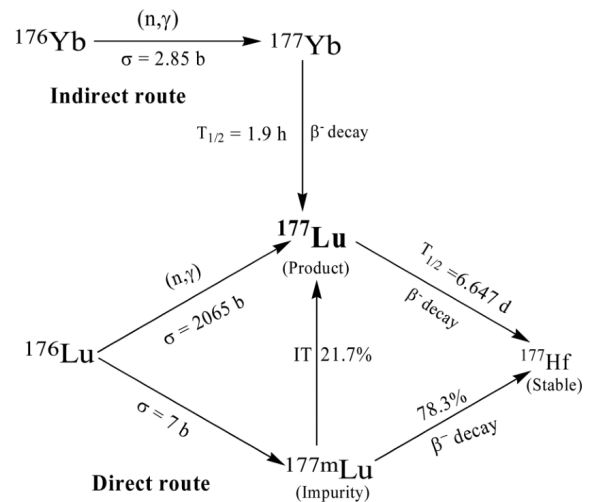
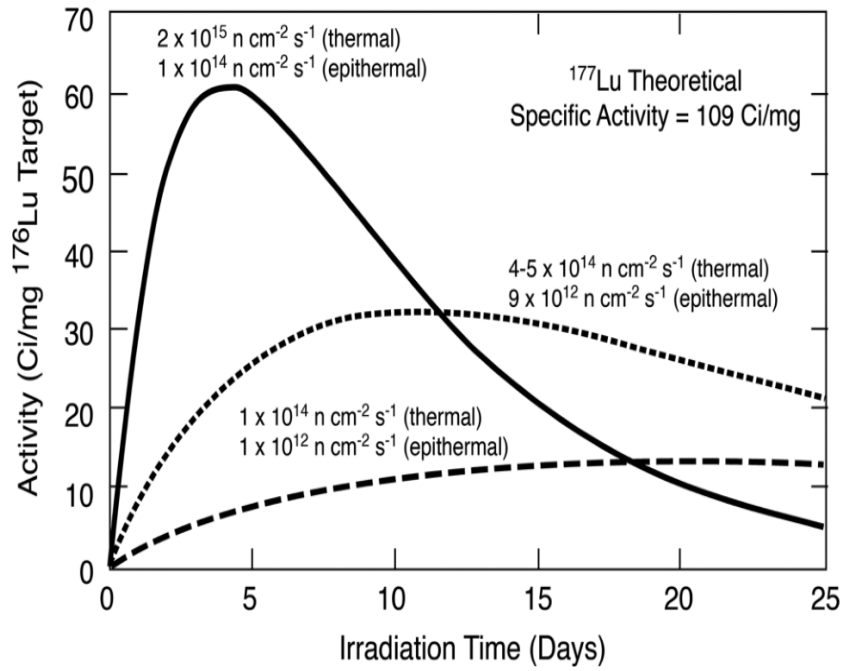
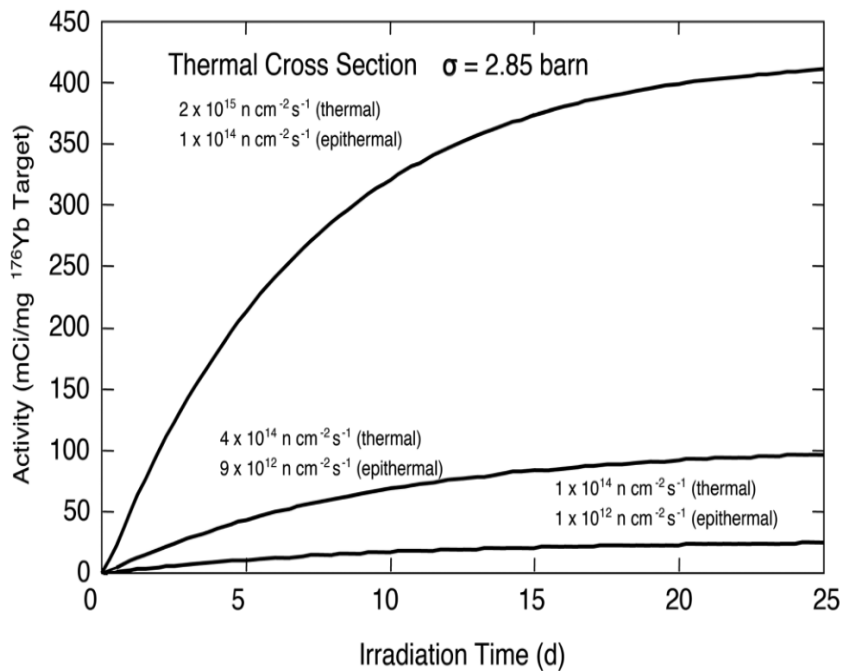


Figura 2.2: Via di produzione diretta e indiretta del ^{177}Lu . Fonte [9]

Infine il ^{177}Lu può essere prodotto con l’utilizzo di ciclotroni, ma non è economicamente vantaggioso, dato che produce un decimo dell’attività ottenuta tramite la via indiretta. Perciò questa opzione non viene affrontata in questo elaborato [9].



(a) Produzione stimata del ^{177}Lu con la via diretta, tramite irraggiamento di ^{176}Lu arricchito (100%) a differenti flussi di neutroni termici ed epitermici. Fonte [9].



(b) Produzione stimata di ^{177}Lu attraverso la via indiretta irraggiando ^{176}Yb arricchito in reattori con diversi flussi di neutroni termici ed epitermici [9].

Figura 2.3: Grafici che illustrano la produzione di ^{177}Lu in funzione del tempo a diversi flussi di neutroni

Capitolo 3

Metodo per il calcolo delle dosi assorbite in seguito a somministrazione di radiofarmaci

Quando un radiofarmaco viene somministrato non solo si concentra nelle cellule tumorali, ma anche in tessuti sani, perciò è necessario riuscire a quantificare la quantità di radiazione e danno biologico che riceve ogni tessuto.

Principali grandezze dosimetriche

Per capire e calcolare il danno biologico sono state sviluppate una serie di grandezze fisiche di cui la principale è la *Dose assorbita* (D) che rappresenta la quantità di energia ceduta dalla radiazione ionizzante in un certo materiale per unità di massa:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (3.1)$$

dove dE è l'energia media impartita da una radiazione ionizzante alla materia in un volume elementare di massa dm . La sua unità di misura è il Gray (Gy) dove $1 \text{ Gy} = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}}$.

La *Dose equivalente* ($H_{T,R}$) è una grandezza che tiene conto della diversa efficacia biologica dei vari tipi di radiazione, infatti è definita:

$$H_{T,R} = \omega_R D_{T,R} \quad (3.2)$$

dove $D_{T,R}$ è la dose media assorbita dal tessuto T dovuta a una radiazione di tipo R, e ω_R è un fattore di peso adimensionale della radiazione di tipo R, (ad esempio per i fotoni e gli elettroni di qualsiasi energia si ha $\omega_R = 1$, mentre per le particelle α si ha $\omega_R = 20$), la sua unità di misura è il Sievert (Sv) dove $1 \text{ Sv} = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}}$.

La Dose Efficace (E) è definita:

$$E = \sum_T H_T \times w_T \quad (3.3)$$

dove H_T è definito nell'equazione 3.2 e w_T sono dei fattori adimensionali assegnati a ogni organo, che esprimono la radiosensibilità relativa dell'organo nell'esprimere difetti genetici o tumori. La dose efficace E è importante quando si considerano irraggiamenti parziali o non uniformi sul corpo umano, poiché la dose equivalente H non tiene conto della diversità di tessuto colpito, ma solo del tipo di radiazione. L'unità di misura di E è il Sievert (Sv). La Dose Efficace E rappresenta la dose equivalente H che, se ricevuta uniformemente in tutto il corpo, genera lo stesso rischio totale dell'irraggiamento non

uniforme studiato. Perciò permette ad esempio di comparare due radiofarmaci che hanno distribuzione e permanenza nel corpo differenti.

Dosimetria interna

Per valutare la dose assorbita dovuta all'introduzione di sostanze radioattive nel corpo umano è necessario innanzitutto conoscere l'attività¹ presente in ciascuna regione sorgente A_{r_s} .

Tuttavia non tutte le particelle ionizzanti emesse dalla sostanza radioattiva depositano tutta la loro energia nel tessuto sotto esame, per esempio i fotoni, essendo poco interagenti, possono uscire dalla zona di interesse.

L'equazione per il *Tasso di dose assorbita* (\dot{D}_{r_t}) per una regione target (r_t) e più regioni sorgenti di radioattività (r_s) che contribuiscono a irraggiare la regione target, è data dalla seguente relazione:

$$\dot{D}_{r_t} = \frac{k \sum_{r_s} (A_{r_s}(t) \sum_i n_i E_i \phi_i(r_t \leftarrow r_s))}{m_{r_t}} \quad (3.4)$$

dove \dot{D}_{r_t} è il tasso di dose assorbita che ha unità di misura $\frac{Gy}{s}$, n_i è il numero di radiazioni con energia E_i emesse per decadimento, E_i è l'energia della i -esima radiazione (MeV), $\phi_i(r_t \leftarrow r_s)$ è la frazione di energia emessa dalla i -esima radiazione generata in una regione sorgente (r_s) e assorbita dalla regione target (r_t), la somma è su tutte le i -radiazioni della regione sorgente r_s , m_{r_t} è la massa della regione target r_t (kg), e k è la costante di proporzionalità ($Gy \text{ kg MBq}^{-1} \text{ s}^{-1}$).

In genere non si è interessati al tasso di dose assorbita \dot{D}_{r_t} , ma a una stima della dose totale assorbita dalla regione target in un intervallo di tempo a seguito di una somministrazione di una certa attività, ovvero alla *Dose assorbita cumulata*. Per calcolarla bisogna fare l'integrale nel tempo dell'equazione 3.4. In questa equazione l'attività A_{r_s} ha una dipendenza dal tempo, e in genere è l'unica quantità ad avere una dipendenza temporale, perciò il risultato dell'integrale è il prodotto di tutti i fattori costanti nell'equazione e dell'integrale della curva tempo-attività.

A prescindere della forma della curva tempo-attività, l'integrale della curva restituisce l'*Attività cumulata* (\tilde{A}_{r_s}) nella regione sorgente. Visto che l'attività (decadimenti per unità di tempo) è moltiplicata per l'intervallo di tempo, l'attività cumulata \tilde{A}_{r_s} (Bq s) è il numero di decadimenti avvenuti nella regione sorgente nell'intervallo di tempo integrato N_{r_s} .

$$\tilde{A}_{r_s} = \int_0^{\infty} A_{r_s}(t) dt = A_0 \int_0^{\infty} f_{r_s}(t) dt = N_{r_s}$$

L'attività nella regione sorgente $A_{r_s}(t)$ è vista come prodotto di A_0 , attività somministrata inizialmente a $t=0$, e $f_{r_s}(t)$, funzione di distribuzione frazionale per la regione sorgente r_s , che rappresenta la frazione di attività A_0 presente nella regione sorgente r_s al tempo t . In molti casi la funzione $f_{r_s}(t)$ è modellizzata come somma di funzioni esponenziali

$$f_{r_s}(t) = f_1 e^{-(\lambda_1 + \lambda_p)t} + f_2 e^{-(\lambda_2 + \lambda_p)t} + \dots + f_N e^{-(\lambda_N + \lambda_p)t} \quad (3.5)$$

dove $f_1 \dots f_N$ rappresentano la frazione di attività nella regione sorgente r_s , $\lambda_1 \dots \lambda_N$ rappresentano le costanti di eliminazione biologica per la regione sorgente e λ_p rappresenta la costante di decadimento del nuclide di interesse.

La fase di assorbimento (uptake phase) dell'attività in una regione sorgente r_s è rappresentato da un valore *negativo* di f_i , mentre la fase di eliminazione (elimination phase) dell'attività dalla regione sorgente r_s è rappresentato da un valore *positivo* di f_i . La fase di mantenimento (retention phase) dell'attività della regione sorgente r_s è spesso modellizzata da una funzione esponenziale, ma può essere descritta anche da altre funzioni, ad esempio una retta, come fatto anche nella sezione 3.3.

¹L'*Attività* (A) di un radionuclide è il numero di decadimenti nell'unità di tempo di una data quantità di materiale radioattivo. La sua unità di misura è il Becquerel (Bq) dove $1 \text{ Bq} = 1 \frac{\text{decay}}{\text{s}}$.

Con questo l'equazione della dose assorbita cumulata non sarà altro che

$$D_{r_t} = \frac{k \sum_{r_s} (\tilde{A}_{r_s} \sum_i n_i E_i \phi_i (r_t \leftarrow r_s))}{m_{r_t}} \quad (3.6)$$

Negli anni ci sono stati diversi modi di raggruppare i diversi coefficienti all'interno dell'equazione 3.6. Tra i tanti modi c'è quello definito dalla Radiation Dose Assessment Resource (RADAR), in cui si definisce l'equazione per la dose cumulata assorbita D_{r_t} come

$$D_{r_t} = \sum_{r_s} N_{r_s} \times DF_{r_s} \quad (3.7)$$

in cui N_{r_s} è il numero di decadimenti avvenuto in una regione sorgente, mentre DF (Dose Factor) definito come:

$$DF_{r_s} = \frac{k \sum_i n_i E_i \phi_i (r_t \leftarrow r_s)}{m_{r_s}} \quad (3.8)$$

è dove tutti gli altri fattori sono condensati, perciò è specifico per ogni isotopo e ogni configurazione di sorgente e target. DF ha come unità di misura $Gy Bq^{-1} s^{-1}$ ed è la dose media assorbita per unità di attività cumulata, ovvero dose media assorbita per decadimento. L'equazione 3.7 è quella con la forma più semplice, visto che si passa immediatamente dal numero di decadimenti di una regione sorgente N_{r_s} alla dose assorbita cumulata, grazie ai valori tabulati dei diversi DF per diversi modelli di essere umano e animale [13].

3.1 Biodistribuzione animale

I dati di biodistribuzione dei topi sono stati ottenuti sperimentalmente dalla Dott. Laura Meléndez Alafor. Per ottenerli sono state iniettate cellule del cancro prostatico umano (in particolare la linea cellulare LNCaP) in via endovenosa nella coda di "nude mice" di 5/6 settimane.

Normalmente le cellule vengono iniettate nella spalla del topo, ma in questo caso si è scelta questa procedura per far sì che le cellule tumorali si bloccassero negli alveoli polmonari del topo. In questo modo nei polmoni del roditore si formano tanti micro-tumori, invece di un unico tumore più grande. Il motivo di questa scelta è che il tumore ingrandendosi favorisce lo sviluppo di una neovascolarizzazione per alimentarsi e continuare a espandersi. Tuttavia, questo può inficiare la validità dello studio riguardo la capacità del farmaco di localizzare il tumore, dato che, anche se non ne fosse in grado, il flusso sanguigno lo trasporterebbe al tumore in grande quantità, mentre con micro-tumori questo non avviene, e lo studio risulta più significativo.

Dopo una settimana dall'inoculazione delle cellule cancerose, è stato iniettato a ogni topo per via endovenosa nella coda un radiofarmaco tra ^{177}Lu -PSMA-617, ^{177}Lu -iPSMA e ^{177}Lu -PSMA-scFvD2B con un dosaggio di 3.7 MBq (A_0) in 0.1 ml di soluzione. Per ottenere la biodistribuzione del radiofarmaco sono stati sacrificati 3 topi per radiofarmaco a intervalli di 0.5 h, 3 h, 24 h, 96 h e 192 h dalla somministrazione. Si è misurata la radioattività di ogni organo come la percentuale del dosaggio iniziale del radiofarmaco per grammo di tessuto [%ID/g (unità di misura $\frac{MBq}{MBqg}$)], e in seguito i dati ottenuti sono stati "decay corrected", ovvero moltiplicati per $e^{\lambda_P t}$, con λ_P costante di decadimento del radionuclide definita come $\lambda = \ln 2 / T_{1/2}$ ($T_{1/2}$ vita media del radionuclide, con $T_{1/2} (^{177}\text{Lu}) = 6.6475 d$), e t è il tempo trascorso dalla somministrazione dell'attività iniziale A_0 . In questo modo si ottengono i valori che si sarebbero misurati se la radioattività fosse stata costante e non ci fossero stati decadimenti [14]. Questa correzione si fa per ottenere dei dati che rappresentino la cinetica dei radiofarmaci somministrati, ovvero di come il corpo metabolizza ed elimina il radiofarmaco, in pratica si sta moltiplicando per $e^{\lambda_P t}$ la funzione 3.5. In un secondo momento si reinserisce l'informazione del decadimento radioattivo.

La concentrazione nei micro-tumori è stata misurata in vivo sui topi tramite imaging SPECT a intervalli di 3 h, 24 h, 48 h, 72 h, 120 h e 192 h dalla somministrazione del radiofarmaco. Questo perché

non è possibile pesare i micro-tumori e ottenere la stessa tipologia di dati precedenti. Dall'imaging nucleare è stato calcolato il SUV (Standardized Uptake Value) per ogni tumore, con l'ipotesi che il tumore abbia la densità dell'acqua $\frac{g}{cm^3}$. Dato che si tratta di uno studio animale il SUV è interpretato come %ID/g e quindi ha unità di misura [MBq/MBqg] [15,16]. In fine i valori di SUV sono stati "decay corrected" come spiegato precedentemente.

3.2 Modelli utilizzati nello studio

Come modello animale si è usato il modello di topo di 25g utilizzato da OLINDA/EXP 2.0. I dati sperimentali di [%ID/g] relativi ai diversi organi, sono stati moltiplicati per le masse degli organi del modello di topo, ottenendo così dei dati [%ID/organo] che sono adimensionali.

Oltre a uno studio sul modello animale, si è interessati all'estrapolazione dei dati da questo modello al modello umano, stimando la concentrazione dei radiofarmaci nei tessuti umani dalle concentrazioni %ID/organo dei tessuti animali, per poi ottenere una prima approssimazione della dose assorbita dagli organi umani. L'estrapolazione dei dati per modelli umani non è una scienza esatta, e il successo di queste estrapolazioni per vari radiofarmaci varia molto, a causa di differenti metabolismi, anatomia e biodistribuzione dei radiofarmaci tra uomini e animali. Per questo se possibile è sempre meglio analizzare la biodistribuzione di un radiofarmaco in un uomo, ma questo spesso non è possibile per farmaci sperimentali. Per questo si applicano vari metodi per compiere le estrapolazioni, e ognuno cerca di compensare una di queste differenze tra uomini e animali sopra elencate.

Il metodo usato in questo elaborato è il *Relative Mass organ Scaling* o *Metodo delle masse*. In questo metodo i dati del modello animale devono essere riportati come %ID/organo e con la conoscenza delle masse degli organi umani, animali e di tutto il corpo, si può mettere in atto la seguente estrapolazione. Si assume che la concentrazione di radiofarmaco espressa in %ID/organo nei tessuti umani sia direttamente proporzionale a quella negli organi animali tramite il fattore k_{me} [13,17]:

$$\% \text{ID/organo}_{\text{Umano}} = k_{me} \% \text{ID/organo}_{\text{Animale}} \quad (3.9)$$

dove k_{me} è definito come:

$$k_{me} = \frac{\left[\frac{\text{Massa organo}}{\text{Massa corpo}} \right]_{\text{Umano}}}{\left[\frac{\text{Massa organo}}{\text{Massa corpo}} \right]_{\text{Animale}}} \quad (3.10)$$

Le masse usate per il modello umano sono quelle descritte dall'ICRP nella sua pubblicazione N.89 [18]. In particolare avendo il valore %ID/organo per l'intero intestino del topo, e non diviso nelle sue sottoparti, si è assunto che la concentrazione in questo fosse uniformemente distribuita, e con questo valore complessivo si sono calcolate le concentrazioni per le sottoparti dell'intestino umano. Inoltre nel ICRP N.89 non c'è la massa del sangue umano o dei topi, ma si usa il valore del contenuto del cuore.

3.3 Calcolo dell'attività cumulata \tilde{A}_{r_s}

Un passo necessario per passare dall'equazione 3.4 all'equazione 3.6 è il calcolo dell'attività cumulata di un organo sorgente \tilde{A}_{r_s} . Il metodo migliore per calcolare \tilde{A}_{r_s} è fittare i dati %ID/organo e SUV con una somma di funzioni esponenziali, e poi integrare da 0 a ∞ la curva. La curva scelta da utilizzare nel fit è:

$$g_{r_s}(t) = Ae^{-at} + Be^{-bt} + Ce^{-ct} \quad (3.11)$$

sul modello della equazione 3.5, e descrive l'azione biologica di diffusione ed eliminazione dell'attività, come descritto nella sezione 3. I coefficienti A, B e C rappresentano la frazione di attività rispettivamente durante l'uptake, elimination e retention phase, mentre a, b, e c sono le costanti di eliminazione biologica, dato che i dati sono decay corrected.

Solo per l'analisi dei SUV del micro-tumore del radiofarmaco $^{177}\text{Lu-scFvD2B}$ la fase di retention è stata modellizzata con una retta, e la curva utilizzata nel fit è:

$$g_{r_s}(t) = Ae^{-at} + Be^{-bt} + Ct + c. \quad (3.12)$$

Imponendo le condizioni iniziali per il sangue che al tempo $t = 0$ si abbia $\%ID/organico = 100$, dato che il farmaco è introdotto in via endovenosa, mentre per tutti gli altri tessuti che al tempo $t = 0$ si abbia $\%ID/organico = 0$ e $\%ID/g = 0$ per i micro-tumori, si sono fittati i dati con la funzione g_{r_s} , e si sono trovati i valori dei parametri tramite il programma Cokimo [19].

In un secondo momento, identificata la funzione g_{r_s} per ogni tessuto, è stata reinserita l'informazione del decadimento radioattivo (essendo i dati iniziali decay corrected) moltiplicando g_{r_s} per $e^{-\lambda_P t}$, con λ_P costante di decadimento del ^{177}Lu . Basando l'analisi su dati ($\%ID/organico$ e $\%ID/g$ dei micro-tumori), che sono normalizzati all'attività somministrata inizialmente A_0 , quando si calcola l'integrale non si trova l'attività cumulata \tilde{A}_{r_s} , ma l'attività cumulata normalizzata all'attività iniziale A_0 (per grammo nel caso dei micro-tumori). Con queste informazioni si è potuto calcolare

$$\frac{\tilde{A}_{r_s}}{A_0} = \int_0^\infty f_{r_s}(t) dt = \int_0^\infty g_{r_s}(t) e^{-\lambda_P t} dt.$$

Nel caso della funzione del fit 3.11 si è ottenuto

$$\frac{N_{r_s}}{A_0} = \left(\frac{A}{a + \lambda_P} + \frac{B}{b + \lambda_P} + \frac{C}{c + \lambda_P} \right) \frac{1}{100}$$

nel caso della funzione del fit 3.12 si è ottenuto

$$\frac{N_{r_s}}{A_0} = \left(\frac{A}{a + \lambda_P} + \frac{B}{b + \lambda_P} + \frac{C}{(\lambda_P)^2} + \frac{c}{\lambda_P} \right) \frac{1}{100}.$$

I valori dell'integrale sono stati ulteriormente divisi per 100, poiché i dati iniziali ($\%ID/organico$ e $\%ID/g$) sono delle percentuali, ed è necessaria questa operazione per ottenere N_{r_s}/A_0 , numero totale di decadimenti nella regione sorgente r_s per unità di attività inizialmente iniettata A_0 (per grammo se riferito ai micro-tumori).

3.4 Calcolo della dose assorbita

In questo elaborato per il calcolo della dose assorbita dai modelli umani e animali si è usato il software OLINDA/EXM 2.0 (Acronimo di Organ Level INternal Dose Assessment/EXponential Modeling) sviluppato dai membri della RADAR. Il programma calcola la dose assorbita dagli organi del corpo dovuta alla somministrazione sistemica di radiofarmaci. Inoltre il programma è in grado di fare un'analisi di regressione sui dati biocinetici forniti dall'utente per supportarlo in questi calcoli [20]. L'utente seleziona il radionuclide di interesse, tra più di 1000 a disposizione, seleziona il modello a cui applicare il calcolo tra quelli a disposizione (adulti, bambini, donne in gravidanza, 3 topi, 5 ratti e 2 cani) [20] e inserisce i dati biocinetici del radioisotopo studiato, cioè il numero di disintegrazioni per unità di attività somministrata in ogni organo sorgente r_s . Questi ultimi dati si possono trovare in letteratura per alcuni radiofarmaci. In alternativa, se si hanno i valori sperimentali dell'attività al variare del tempo negli organi sorgente, nella sezione EXM del programma si può fare un'analisi cinetica, fittando una somma di esponenziali sui dati. Successivamente il software calcola l'area sottostante alla curva per ottenere i dati necessari al calcolo della dose assorbita. Dopo aver inserito tutti i dati necessari, il programma restituisce $\hat{H}(r_t) = \frac{H_{r_t}}{A_0}$ la dose equivalente H per unità di attività somministrata (per le varie componenti α , β e γ e il totale), insieme alla dose efficace E per unità di attività somministrata $\hat{E} = \frac{E}{A_0}$, calcolata basandosi sui fattori stilati nel ICRP 103.

Questo è possibile perché nel software sono registrati tutti gli schemi di decadimento dei nuclidi, e il modello selezionato è associato a tutti i valori DF degli organi del modello per ogni tipo di radiazione emessa dal decadimento dello specifico nuclide (α , β e γ). I modelli nella seconda edizione

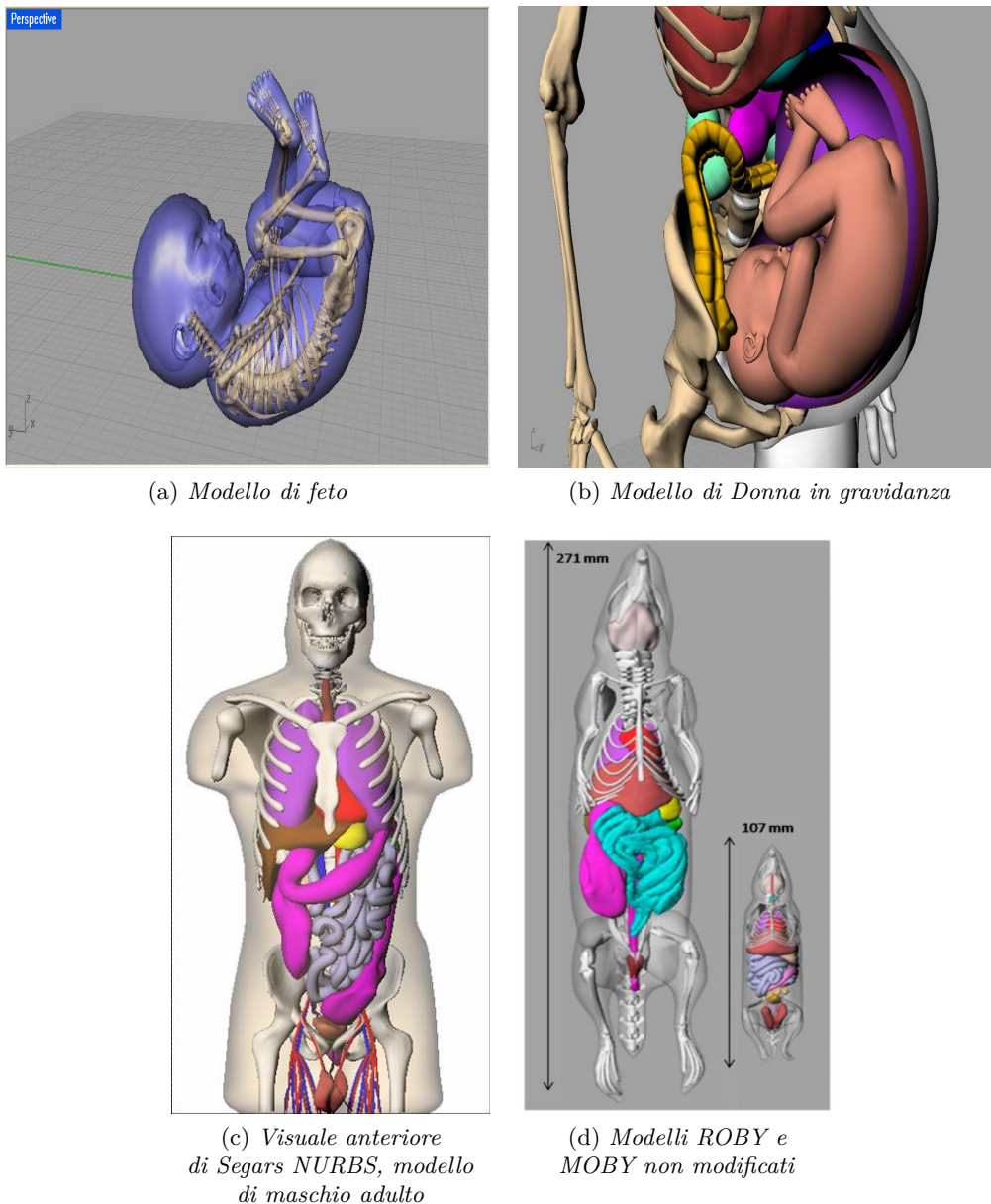


Figura 3.1: Esempio di modelli in OLINDA/EXP 2.0. Fonte [21,22]

del programma sono stati implementati e adeguati alla standardizzazione delle masse degli organi umani pubblicati da ICRP nella loro 89 pubblicazione [18], così da avere modelli più fedeli possibile ai pazienti e agli animali di laboratorio, rendendo realistica la simulazione. Un esempio di modelli sono in figura 3.1.

La Dose Assorbita dai micro-tumori è stata calcolata applicando l'equazione 3.7, utilizzando i N_{r_s}/A_0 per i tre farmaci ottenuti in questo elaborato, mentre i valori DF sono stati presi dall'articolo [23], in cui sono chiamati S-value, ma il significato è lo stesso. Nell'articolo i micro-tumori vengono modellizzati con sfere di diametro da 10 a $10000\mu m$ con la densità dell'acqua, che sono le stesse ipotesi fatte per il calcolo dei SUV (%ID/g). I valori degli S-value per il diametro di $1563.19\mu m$ e $2673.01\mu m$ (rispettivo volume di $2mm^3$ e $10mm^3$) sono stati ricavati entrambi dall'interpolazione degli S-value presenti in letteratura usando come funzione interpolante la somma di tre esponenziali e una retta. Gli S-value sono riportati in tabella 3.1 e mostrati in figura 3.2.

Diametro [μm]	Volume [mm^3]	S-value [Gy]	Dose per 1 decadimento in ogni μm^3 [Gy]
10000.00	523.33	4.30×10^{-11}	22.50
5000.00	65.42	3.29×10^{-10}	21.52
2673.01	10.00	2.01×10^{-9}	20.06
2000.00	4.19	4.54×10^{-9}	19.01
1563.19	2.00	8.86×10^{-9}	17.71
1000.00	0.52	2.94×10^{-8}	15.39
500.00	0.065	1.69×10^{-7}	11.06
200.00	4.19×10^{-3}	1.48×10^{-6}	6.20
100.00	5.23×10^{-4}	6.93×10^{-6}	3.63
50.00	6.54×10^{-5}	3.18×10^{-5}	2.08
20.00	4.19×10^{-6}	2.33×10^{-4}	0.98
10.00	5.23×10^{-7}	1.11×10^{-3}	0.58

Tabella 3.1: S-value e Dose assorbita per 1 decadimento di ^{177}Lu per μm^3 presi da letteratura [23], tranne i valori per i diametri di 2673.01 μm e 1563.19 μm che sono stati ottenuti dall'interpolazione dei dati di letteratura.

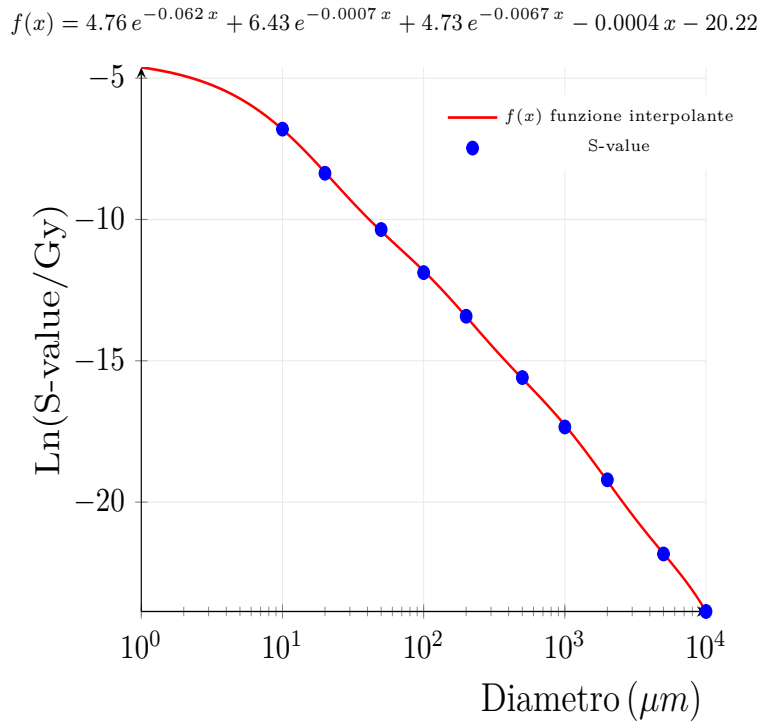


Figura 3.2: S-value presi da letteratura [23] e interpolati per ricavare il valore relativo a 2673.01 μm e 1563.19 μm di diametro

Capitolo 4

Valutazione dosimetrica

4.1 Biodistribuzione dei radiofarmaci

Dopo aver raccolto i dati sperimentali [%ID/g] come spiegato nella sezione 3.1, si è osservato in quali tessuti la radioattività fosse maggiore, e sono stati scelti come organi sorgente il sangue, i polmoni, il fegato, i reni, la milza e l'intestino. I dati sperimentali della concentrazione dei radiofarmaci sono riportati nelle tabelle 4.1, 4.2 e 4.3. I SUV (%ID/g) dei micro-tumori sono riportati nella tabella 4.4.

Dopo aver adattato i dati sperimentali al modello umano e animale, sono stati fittati. Con i parametri ottenuti si è calcolato N_{r_s}/A_0 per ogni organo sorgente e per ogni farmaco, come spiegato nella sezione 3.3, e i risultati ottenuti sono riportati in tabella 4.5 sia per il modello animale sia per il modello umano. Si osserva che i reni, il fegato e polmoni in genere presentano il valore di N_{r_s}/A_0 più alto. La biocinetica del fegato e dei reni del modello umano per i diversi radiofarmaci è riportata nella figura 4.1. inoltre si riporta la biocinetica dei micro-tumori nei topi in figura 4.2.

Il numero di conteggi N_{r_s}/A_0 nei micro-tumori del topo per ogni radiofarmaco è riportato in tabella 4.6. Si può notare che il numero di conteggi dovuto al farmaco $^{177}\text{Lu-scFvD2B}$ è più del triplo di quelli dovuti agli altri due farmaci. Tuttavia come si può osservare dalla figura 4.2 per il radiofarmaco $^{177}\text{Lu-scFvD2B}$ la sua concentrazione nel micro-tumore non smette mai di aumentare. Osservando che la concentrazione del radiofarmaco nel sangue alla 192^a ora è bassa, si può supporre che la concentrazione di radiofarmaco nel micro-tumore non aumenti più nel tempo avendo raggiunto il massimo valore. Per modellizzare questa ipotesi si è assunto che la concentrazione nel micro-tumore dopo la 192^a sia costante, e che agisca solo il decadimento radioattivo. Calcolando con queste ipotesi N_{r_s} nel micro-tumore si trova 6.98h, valore più basso di quello trovato in precedenza. Risulta quindi importante studiare come questa ipotesi varia la dose assorbita dal micro-tumore.

$^{177}\text{Lu-PSMA-617}$	Tempo trascorso dall'iniezione				
	0.5h	3h	24h	96h	192h
<i>Organo</i>	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g
<i>Sangue</i>	2.9 ± 0.4	0.5 ± 0.1	0.12 ± 0.01	0.01 ± 0.01	0.001 ± 0.001
<i>Polmoni</i>	4.7 ± 0.7	4.1 ± 0.5	1.9 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.07 ± 0.01
<i>Fegato</i>	3.3 ± 0.5	2.5 ± 0.3	0.57 ± 0.05	0.041 ± 0.006	0.001 ± 0.001
<i>Milza</i>	6 ± 3	3 ± 2	2.5 ± 0.7	1.0 ± 0.1	0.1 ± 0.1
<i>Reni</i>	23 ± 14	15 ± 2	8 ± 1	4.20 ± 0.07	1.20 ± 0.03
<i>Intestino</i>	1.06 ± 0.4	1.1 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.024 ± 0.006	0.000 ± 0.001

Tabella 4.1: Biodistribuzione [%I.D/g] nel topo del $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$.

¹⁷⁷ Lu-iPSMA	Tempo trascorso dall'iniezione				
	0.5h	3h	24h	96h	192h
Organo	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g
<i>Sangue</i>	2.7 ± 0.2	0.56 ± 0.05	0.11 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.0007 ± 0.0001
<i>Polmoni</i>	5 ± 2	3.0 ± 0.2	2 ± 0.3	0.6 ± 0.1	0.01 ± 0.01
<i>Fegato</i>	3.9 ± 0.5	2.6 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.05 ± 0.01	0.000 ± 0.001
<i>Milza</i>	5 ± 5	4 ± 2	2.8 ± 0.9	1.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1
<i>Reni</i>	21.2 ± 13.1	13.0 ± 4.4	9.5 ± 1.6	4.1 ± 0.1	0.9 ± 0.1
<i>Intestino</i>	1.8 ± 0.1	1.6 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.02 ± 0.01	0.000 ± 0.001

Tabella 4.2: Biodistribuzione [%ID/g] nel topo del ¹⁷⁷Lu-iPSMA.

¹⁷⁷ Lu-scFvD2B	Tempo trascorso dall'iniezione				
	0.5h	3h	24h	96h	192h
Organo	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g	%ID/g
<i>Sangue</i>	8 ± 1	0.1 ± 0.1	0.23 ± 0.04	0.16 ± 0.01	0.102 ± 0.001
<i>Polmoni</i>	0.1 ± 0.2	0.06 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.029 ± 0.001	0.018 ± 0.001
<i>Fegato</i>	9.7 ± 0.8	5.6 ± 0.3	2.8 ± 0.3	1.33 ± 0.04	0.49 ± 0.04
<i>Milza</i>	0.183 ± 0.004	0.126 ± 0.001	0.058 ± 0.001	0.021 ± 0.002	0.0021 ± 0.0002
<i>Reni</i>	1.9 ± 0.4	1.6 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.27 ± 0.02
<i>Intestino</i>	5.7 ± 0.8	4.7 ± 0.7	1.7 ± 0.3	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.1

Tabella 4.3: Biodistribuzione [%ID/g] nel topo del ¹⁷⁷Lu-scFvD2B.

Tumore indotto LNCap	Tempo trascorso dall'iniezione					
	3h	24h	48h	72h	120h	192h
Legando	SUV	SUV	SUV	SUV	SUV	SUV
–scFvD2B	1.6 ± 0.1	2.0 ± 0.2	2.4 ± 0.1	2.6 ± 0.3	2.9 ± 0.3	3.6 ± 0.4
–iPSMA	2.3 ± 0.6	2.6 ± 0.3	2.0 ± 0.2	1.7 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.68 ± 0.08
–PSMA – 617	2.3 ± 0.3	2.1 ± 0.4	1.8 ± 0.2	1.6 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.7 ± 0.1

Tabella 4.4: Concentrazione dei tre radiofarmaci espressa dai SUV (%ID/g) nel modello di topo

Organo	Modello di topo			Organo	Modello di maschio adulto		
	PSMA-617	iPSMA	scFvD2B		PSMA-617	iPSMA	scFvD2B
	$\left[\frac{MBq\ h}{MBq}\right]$	$\left[\frac{MBq\ h}{MBq}\right]$	$\left[\frac{MBq\ h}{MBq}\right]$		$\left[\frac{MBq\ h}{MBq}\right]$	$\left[\frac{MBq\ h}{MBq}\right]$	$\left[\frac{MBq\ h}{MBq}\right]$
<i>Sangue</i>	0.247	0.242	0.361	<i>Sangue</i>	0.076	0.080	0.102
<i>Polmoni</i>	0.226	0.211	0.345	<i>Polmoni</i>	0.582	0.556	0.907
<i>Fegato</i>	0.746	0.720	1.529	<i>Fegato</i>	0.250	0.254	0.533
<i>Milza</i>	0.193	0.220	0.463	<i>Milza</i>	0.095	0.108	0.229
<i>Reni</i>	2.276	2.340	3.788	<i>Reni</i>	0.770	0.795	1.286
<i>Intestino</i>	0.477	0.682	0.889	<i>Int. tenue</i>	0.032	0.046	0.062
				<i>Colon dx</i>	0.014	0.020	0.027
				<i>Colon sx</i>	0.007	0.010	0.013
				<i>Retto</i>	0.007	0.010	0.013

Tabella 4.5: Numero di disintegrazioni per unità di attività somministrata A_0 in ogni organo sorgente nel modello animale e umano per i tre radiofarmaci esaminati.

Numero di disintegrazioni per grammo di tumore				
	-PSMA-617	-iPSMA	-scFvD2B	-scFvD2B*
	$\left[\frac{MBq\ h}{MBq\ g}\right]$	$\left[\frac{MBq\ h}{MBq\ g}\right]$	$\left[\frac{MBq\ h}{MBq\ g}\right]$	$\left[\frac{MBq\ h}{MBq\ g}\right]$
<i>Tumore</i>	2.341	2.479	9.073	6.981

Tabella 4.6: Sono riportati il numero di disintegrazioni per grammo nei micro-tumori per ogni radiofarmaco. Il valore del scFvD2B* è stato ricavato assumendo che dopo la 192^a ora la concentrazione nel micro-tumore rimanesse costante.

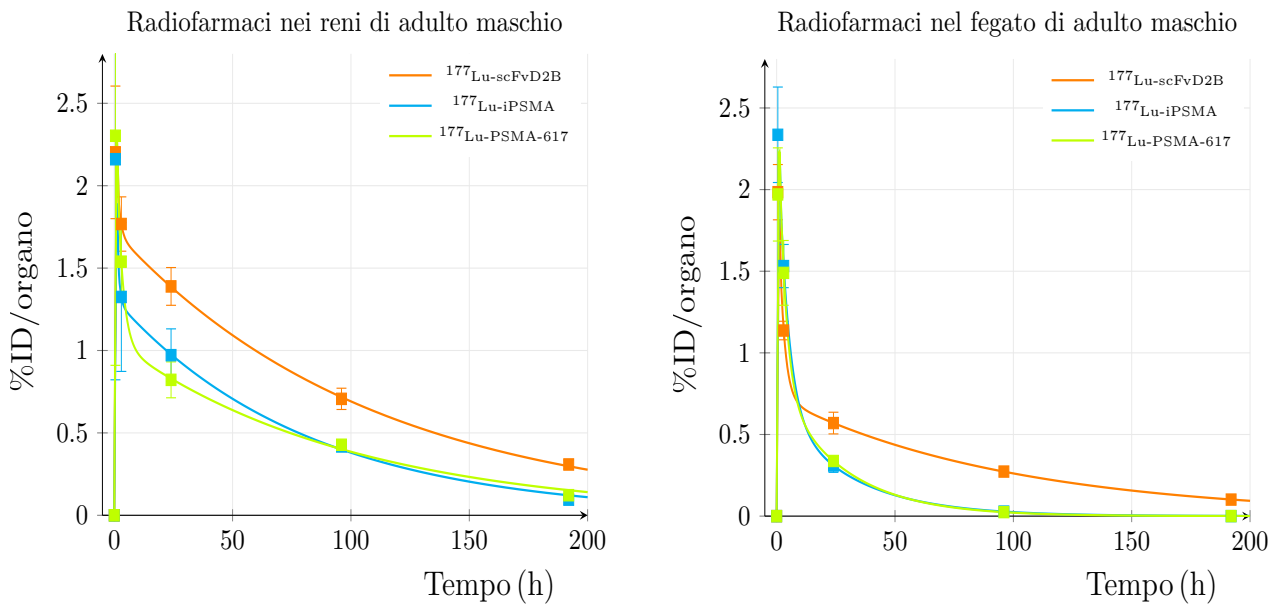


Figura 4.1: Biocinetica dei radiofarmaci nei reni e nel fegato del modello umano

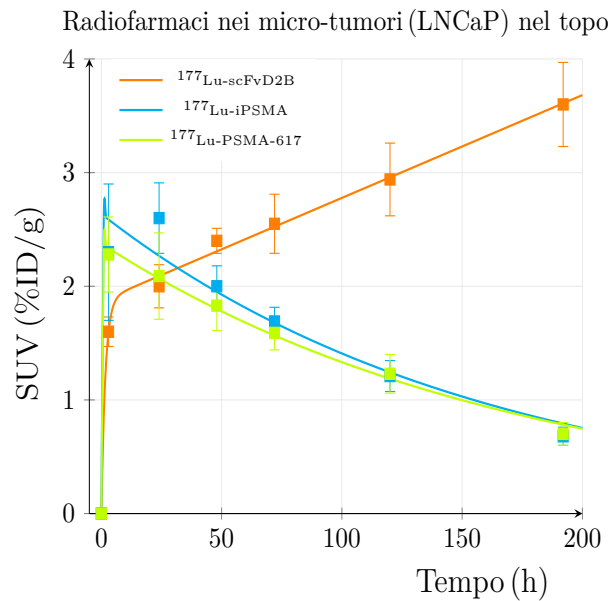


Figura 4.2: Biocinetica dei radiofarmaci nei tumori dei topi

Dose equivalente \hat{H} in modello di topo			
Legando	$^{177}\text{Lu-PSMA-617}$	$^{177}\text{Lu-iPSMA}$	$^{177}\text{Lu-scFvD2B}$
Target organo	[mSv/MBq]	[mSv/MBq]	[mSv/MBq]
<i>Cervello</i>	0.02	0.02	0.04
<i>Intestino crasso</i>	1.64	1.83	2.82
<i>Intestino tenue</i>	24.00	34.10	44.60
<i>Parete dello stomaco</i>	3.65	3.74	7.41
<i>Cuore</i>	93.00	91.00	136.00
<i>Reni</i>	616.00	633.00	1030.00
<i>Fegato</i>	36.90	35.70	75.10
<i>Polmoni</i>	173.00	163.00	266.00
<i>Pancreas</i>	5.91	6.22	10.50
<i>Scheletro</i>	1.19	1.13	1.91
<i>Milza</i>	142.00	161.00	338.00
<i>Testicoli</i>	0.03	0.03	0.05
<i>Tiroide</i>	0.05	0.05	0.09
<i>Vescica urinaria</i>	0.06	0.07	0.11
<i>Corpo completo</i>	14.80	15.70	26.20

Tabella 4.7: Dose equivalente \hat{H} dovuta ai tre radiofarmaci nel topo, calcolata tramite il software OLINDA 2.0

4.2 Dose Assorbita

In questo elaborato il calcolo della dose assorbita dagli organi per il modello animale e umano è stato affidato al software OLINDA/EXP 2.0. Come descritto nella sezione 3.4 è stato inserito N_{r_s}/A_0 numero di disintegrazioni normalizzato ad A_0 avvenute negli organi sorgente e il programma ha restituito per il modello animale \hat{H} per ogni organo e per tutto il corpo, mentre per il modello umano anche \hat{E} . In tabella 4.7 sono riportati i risultati dei calcoli dosimetrici per i topi, da cui si osserva che gli organi che hanno ricevuto una dose equivalente maggiore sono i reni, la milza e i polmoni. Si osserva che per tutti e tre i farmaci, essendoci una dose equivalente elevata nei reni, che rispecchia l'uptake analizzato in precedenza, la via principale del loro smaltimento è attraverso l'apparato urinario. Inoltre si nota che in generale la dose equivalente agli organi causata dal $^{177}\text{Lu-scFvD2B}$ è in media più elevata che per gli altri due farmaci, a volte il doppio.

I valori calcolati della dose assorbita per MBq di attività iniettata dai micro-tumori con un diametro da $500\ \mu\text{m}$ a $10000\ \mu\text{m}$ per i tre radiofarmaci sono mostrati in figura 4.3. Come si osserva in figura la dose assorbita \hat{D} decresce al decrescere del diametro del micro-tumore per tutti e tre i radiofarmaci. Questo perchè, mentre le dimensione dei micro-tumori diventano confrontabili, se non inferiori, al range medio degli elettroni emessi, sempre meno energia viene depositata al loro interno e viene depositata nel tessuto circostante. Mentre i micro-tumori trattati con $^{177}\text{Lu-iPSMA}$ e $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ hanno una dose assorbita simile, la dose assorbita causata dal $^{177}\text{Lu-scFvD2B}$ è molto maggiore rispetto a quella provocata dagli altri due radiofarmaci. Questo avviene sia con l'ipotesi che dopo la 192^{a} ora la concentrazione del $^{177}\text{Lu-scFvD2B}$ sia costante nel tumore, sia senza.

In tabella 4.8 sono riportate le dosi equivalente totali \hat{H} per diversi organi ottenuti con il modello umano per i diversi radiofarmaci, e la dose efficace \hat{E} . Anche nel modello umano i reni sono l'organo critico avendo una dose equivalente \hat{H} maggiore. Si conferma anche nel modello umano che la dose equivalente agli organi causata dal $^{177}\text{Lu-scFvD2B}$ è in media più elevata che per gli altri due farmaci, trend confermato anche dalla Dose Efficace.

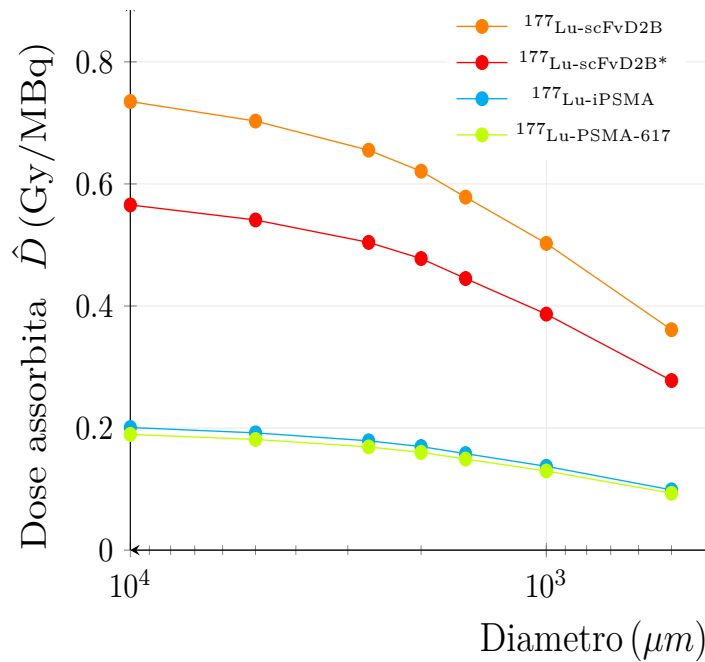


Figura 4.3: Dose assorbita \hat{D} dai micro-tumori di vari diametri per i tre radiofarmaci. -scFvD2B* indica i valori calcolati con l'ipotesi che la concentrazione del radiofarmaco sia costante dopo la 192^a ora.

4.3 Discussione dei risultati

Osservando le dosi equivalenti, i reni si identificano come organo critico, poiché sia nel modello animale sia nel modello umano sono l'organo con la maggiore dose equivalente \hat{H} . Tuttavia i dati di letteratura ottenuti su pazienti a cui era stato somministrato $^{177}\text{Lu-iPSMA}$ e $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ [4,24] indicano dosi ai reni significativamente più alte rispetto a quelle ottenute nella nostra analisi sul modello umano. Tale discrepanza potrebbe essere ricercata nell'estrapolazione dei dati dal modello animale a essere umano. Bisogna tuttavia considerare che il PSMA è altamente espresso nei reni dei topi, diversamente dai reni umani da cui è espresso solo moderatamente [5], quindi in base all'estrapolazione ci si aspetterebbe una sovrastima della dose ai reni piuttosto che una sottostima.

Nelle misure su topo non è stato possibile valutare la percentuale di radiofarmaco escreta dal corpo e quindi l'attività cumulata negli organi "remaining" è stata considerata nulla e questo potrebbe aver portato ad una sottostima delle dosi. Infine nelle misure su topo non è stato possibile misurare la concentrazione dei radiofarmaci nelle ghiandole salivari e lacrimali del topo, in quanto di dimensioni molto ridotte. Misure su pazienti hanno tuttavia dimostrato che tale tipo di radiofarmaci si accumulano abbondantemente in tali organi ed è quindi necessario riuscire a valutare la dose assorbita da essi.

Tali motivazioni ci inducono a concentrarci sul modello animale per valutare preliminarmente il rapporto rischi-benefici dovuto alla somministrazione dei tre diversi radiofarmaci.

Come si osserva dalla tabella 4.9 per ottenere la stessa dose assorbita dal tumore bisogna somministrare un'attività più di 3 volte maggiore di $^{177}\text{Lu-iPSMA}$ e $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ rispetto al $^{177}\text{Lu-scFvD2B}$. Ne risulta che, anche se a parità di attività iniettata la dose ai reni è maggiore per il $^{177}\text{Lu-scFvD2B}$, a parità di dose assorbita dai tumori il danno biologico ai reni è in realtà inferiore per questo radiofarmaco rispetto agli altri due. Inoltre si osserva che nel caso fosse corretta l'ipotesi che la concentrazione del radiofarmaco $^{177}\text{Lu-scFvD2B}$ è costante dopo la 192^a ora, si dovrebbe somministrare un dosaggio aggiuntivo del radiofarmaco di solo 0.3 volte quello iniziale per ottenere la dose assorbita ottenuta senza tale ipotesi, e comunque si otterrebbe una dose assorbita dai micro-tumori quasi tre volte maggiore rispetto i radiofarmaci $^{177}\text{Lu-iPSMA}$ e $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$.

Dose Equivalente \hat{H} ed Efficace \hat{E} in modello di maschio adulto			
<i>Legando</i>	-PSMA-617	-iPSMA	-scFvD2B
<i>Organo bersaglio</i>	[mSv/MBq]	[mSv/MBq]	[mSv/MBq]
<i>Ghiandole surrenali</i>	0.003	0.004	0.006
<i>Cervello</i>	0.00001	0.00001	0.00001
<i>Esofago</i>	0.0006	0.0006	0.0011
<i>Occhi</i>	0.00001	0.00001	0.00001
<i>Parete della cistifellea</i>	0.0008	0.0008	0.0014
<i>Colon sinistro</i>	0.005	0.006	0.009
<i>Intestino tenue</i>	0.004	0.006	0.008
<i>Parete dello stomaco</i>	0.001	0.001	0.001
<i>Colon destro</i>	0.004	0.006	0.008
<i>Retto</i>	0.004	0.006	0.008
<i>Parete del cuore</i>	0.007	0.008	0.010
<i>Reni</i>	0.22	0.22	0.36
<i>Fegato</i>	0.013	0.013	0.027
<i>Polmoni</i>	0.042	0.040	0.065
<i>Pancreas</i>	0.0006	0.0006	0.0011
<i>Prostata</i>	0.0001	0.0001	0.0002
<i>Ghiandole salivari</i>	0.00003	0.00003	0.00005
<i>Midollo osseo</i>	0.0003	0.0003	0.0004
<i>Cellule osteogeniche</i>	0.0003	0.0003	0.0006
<i>Milza</i>	0.056	0.063	0.133
<i>Testicoli</i>	0.00001	0.00001	0.00001
<i>Timo</i>	0.0005	0.0005	0.0007
<i>Tiroide</i>	0.0003	0.0003	0.0005
<i>Parete della vescica urinaria</i>	0.00005	0.00006	0.00009
<i>Corpo completo</i>	0.002	0.002	0.004
<i>Dose efficace</i>	0.009	0.009	0.015

Tabella 4.8: Dose equivalente \hat{H} ed efficace \hat{E} dovuta ai tre radiofarmaci nel modello umano, calcolata tramite il software OLINDA 2.0.

Confronto tra radiofarmaci		
Radiofarmaco	$\frac{A_{0_i}}{A_{0_{scFvD2B}}}$	$\frac{\hat{H}_{RENI_i}}{\hat{H}_{RENI_{scFvD2B}}}$
$^{177}\text{Lu} - scFvD2B$	1.00	1.00
$^{177}\text{Lu} - scFvD2B^*$	1.30	1.30
$^{177}\text{Lu} - iPSMA$	3.66	2.25
$^{177}\text{Lu} - PSMA - 617$	3.88	2.32

Tabella 4.9: Nella prima colonna si trova il nome del radiofarmaco, nella seconda si trova quante volte deve essere maggiore il dosaggio del radiofarmaco per ottenere una dose assorbita dal tumore pari a quella dovuta al $^{177}\text{Lu-scFvD2B}$, il valore è stato trovato facendo il rapporto della dose assorbita dal micro-tumore trattato con $^{177}\text{Lu-scFvD2B}$ e la dose assorbita dai micro-tumori dovuta ai radiofarmaci nella prima colonna. Nella terza colonna si ha di quante volte è maggiore la dose equivalente ai reni per i vari radiofarmaci, rispetto a quella provocata dalla somministrazione di $^{177}\text{Lu-scFvD2B}$, per ottenere una dose assorbita dai micro-tumori pari a quella del micro-tumore trattato con il $^{177}\text{Lu-scFvD2B}$. -scFvD2B* indica i valori calcolati con l'ipotesi che la concentrazione del radiofarmaco sia costante dopo la 192^a ora.

Capitolo 5

Conclusioni

Dal confronto dosimetrico di tre radiofarmaci, $^{177}\text{Lu-scFvD2B}$, $^{177}\text{Lu-iPSMA}$ e $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$, è risultato che il frammento di anticorpo -scFvD2B sembra avere proprietà promettenti rispetto agli altri due radiofarmaci: mostra una migliore capacità di riconoscimento dei siti tumorali e una maggiore permanenza in quest'ultimi, provocando un danno biologico ai tessuti sani inferiore a parità di dose assorbita dai tumori. Nonostante questo sia solo un'analisi preliminare, basata essenzialmente su studi condotti su modello animale, tali risultati suggeriscono di continuare la sperimentazione riguardante il frammento di anticorpo -scFvD2B.

Bibliografia

- [1] F. Bray et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*, 68:394–424, 2018.
- [2] C. A. Umbricht et al. [^{44}Sc]-PSMA-617 for radiotheragnostics in tandem with [^{177}Lu]-PSMA-617—preclinical investigation in comparison with [^{68}Ga]-PSMA-11 and [^{68}Ga]-PSMA-617. *EJNMMI Research*, 2017.
- [3] B. Frigerio et al. Anti-PSMA ^{124}I -scFvD2B as a new immuno-pet tool for prostate cancer: pre-clinical proof of principle. *Journal of Experimental Clinic Cancer Research*, Vol.36:326, 2019. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1325-6>.
- [4] A. Khawar et al. Prediction of normal organ absorbed doses for [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 using [^{44}Sc]Sc-PSMA-617 pharmacokinetics in patients with metastatic castration resistant prostate carcinoma. *Clinical Nuclear Medicine*, Vol. 43 (No.7):486–491, 2018.
- [5] T. Hernandez-Jiménez et al. [^{177}Lu]Lu-DOTA-HYNIC-Lys(nal)-Urea-Glu: synthesis and assessment of the ability to target the prostate specific membrane antigen. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 318:2059–2066, 2018.
- [6] G. Ferro-Flores et al. Clinical translation of PSMA inhibitor for ^{99m}Tc -based SPECT. *Nuclear Medicine and Biology*, 48:36–44, 2017.
- [7] B. Frigerio et al. Full preclinical validation of the ^{123}I -labeled anti-PSMA antibody fragment scfvd2b for prostate cancer imaging. *Oncotarget*, Vol.8 (No.7):10919–10930, 2017.
- [8] M. Luna-Gutiérrez et al. Freeze-dried multi-dose kits for the fast preparation of [^{177}Lu]-[Tyr 3]-octreotide and [^{177}Lu]-PSMA(inhibitor) under GMP conditions. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 314:2181–2188, 2017.
- [9] M. R. A. Pillai Sharmila Banerjee and F. F. (Russ) Knapp. Lutetium-177 Therapeutic Radiopharmaceuticals: Linking Chemistry, Radiochemistry, and Practical Applications. *Chemical review*, 115:29342974, 2015. DOI: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr500171e>.
- [10] L. Emmett et al. Lutetium- ^{177}Lu PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *Journal of Medical Radiation Science*, 64:52–60, 2017. DOI:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmrs.227>.
- [11] M. R. A. Pillai and F. F. (Russ) Knapp. Evolving important role of lutetium-177 for therapeutic nuclear medicine. *Current Radiopharmaceuticals*, 8:78–85, 2015.
- [12] F.G. Kondev et al. Nuclear data sheets for a=177. *Nuclear Data Sheets*, 159, 2019. Data extracted from the NUDAT database, version 2.8, URL:<https://www.nndc.bnl.gov/nudat2/decaysearchdirect.jsp?nuc=177LU&unc=nds> (date URL 8/3/2020) <https://doi.org/10.1016/j.nds.2019.100514>.
- [13] Michael G. Stabin. *Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry*. Springer, New York, 2008.

- [14] Xiaoyi Jiang Mohammad Dawood and Klaus Schäfers. *Correction Techniques in Emission Tomography*. CRC Press, 2012.
- [15] Vesa Oikonen. Standardized uptake value (SUV). http://www.turkupertcentre.net/petanalysis/model_suv.html (URL date 10/03/2020).
- [16] Joseph A. Thie. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *The Journal of Nuclear Medicine*, vol. 45 no. 9:1431–1434, 2004.
- [17] Richard B. Sparks Audrey T. S.-Stelson, Michael G. Stabin. *Sixth international radiopharmaceutical dosimetry symposium: Proceedings of a Conference Held in Gatlinburg, Tennessee, May 7-10*. 1996.
- [18] ICRP. ICRP publication 89. basic anatomical and physiological data for use in radiological protection reference values. *Annals of the ICRP*, 32 (3-4), 2002.
- [19] L. Meléndez-Alafort et al. Development of a five-compartmental model and software for pharmacokinetic studies. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences* ().
- [20] RADAR. The OLINDA/EXM Personal Computer Code. <http://www.doseinfo-radar.com/OLINDA.html>(URL date 08/03/2020).
- [21] WP Stabin MG nd Segars MA Keenan and MJ Fernald. RADAR realistic animal model series for dose assessment. *Journal of Nuclear Medicine*, 51.3, 2010.
- [22] RADAR. RADAR-Available Phantoms. <http://www.doseinfo-radar.com/RADARphan.html> (URL date 08/03/2020).
- [23] E. Hindié et al. Dose deposits from ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{111}In , and ^{161}Tb in micrometastasis of various sizes: implication for radiopharmaceutical therapy. *Journal of Nuclear Medicine*, 57 (5):759–64, 2016.
- [24] C. Santos-Cuevas et al. [^{177}Lu]lu-dota-hynic-lys(nal)-urea-glu: Biokinetics, dosimetry, and evaluation in patients with advanced prostate cancer. *Wiley Hindawi*, 2018.