**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**CINÉTICA E DOSIMETRIA DO [^{177}Lu -DOTA⁰, TYR³]OCTREOTATO EM PACIENTES
COM TUMORES CARCINOIDES**

ANA CLAUDIA MACHADO SILVA

**Tese apresentada como parte
dos requisitos para obtenção do Grau
de Doutor em Ciências na Área de
Tecnologia Nuclear - Aplicações**

**Orientador:
Prof. Dr. Carlos Henrique de Mesquita**

**São Paulo
2014**

AGRADECIMENTOS

A Deus pela força e saúde para trilhar esta jornada.

Ao Dr. Carlos Henrique de Mesquita, pela valorosa orientação e ensinamentos, apoio, estímulo, paciência e incentivo durante a execução deste trabalho.

Ao A.C. Camargo Câncer Center pela disponibilidade de seus equipamentos, ao setor de Medicina Nuclear em especial ao Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima, que tanto incentivou o desenvolvimento deste trabalho com seus valiosos conselhos e ensinamentos.

Ao Dr. Rubens Chojniak pelo apoio e amizade. A Paula Rosana Garcia Ferrareze minha gerente, pela liderança inovadora permitindo que eu crescesse profissionalmente.

Ao Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares e toda a comissão de pós-graduação.
Ao CTR e a Radiofarmácia.

A minha mãe, Maria de Lourdes Machado, pelo incentivo, apoio e amor ao longo da minha vida.

Aos colegas da Unidade de Terapia Radioisotópica (UTR) e Medicina Nuclear, aos médicos nucleares, as biomédicas e equipe da enfermagem pela imensa ajuda com os pacientes.

Aos pacientes que contribuíram realizando as imagens e permitiram que esse trabalho fosse concluído.

A Arnaldo Pereira dos Santos pelo incentivo e apoio.

A todos os professores e pesquisadores do Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares, pelos ensinamentos.

Ao meu marido, Adriano Soares da Silva, por sempre estar ao meu lado apoiando, confortando em momentos difíceis e compreender os momentos que estive distante para que esse trabalho fosse finalizado.

CINÉTICA E DOSIMETRIA DO [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]OCTREOTATO EM PACIENTES COM TUMORES CARCINOIDES

Ana Claudia Machado Silva

RESUMO

Tumores carcinoides (neoplasias bem diferenciadas) são tumores neuroendócrinos que podem surgir em diferentes locais anatômicos. Na população a prevalência dos tumores carcinoides é de aproximadamente 10 casos para um milhão de habitantes e sua incidência é maior na quinta e sexta década de vida. Este trabalho propõe um modelo cinético baseado na teoria da análise compartimental em humanos com tumores carcinoides que se submeterão ao tratamento com o radiofármaco [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]Octreotato. Imagens cintilográficas dinâmicas planares, obtidas imediatamente à injeção de 370 MBq (10 mCi) do radiofármaco, foram obtidas com o tomógrafo SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*). Por meio da seleção de regiões de interesse (ROI) os resultados foram digitalizados e aplicados ao modelo cinético aqui proposto. A primeira fase do estudo (atividade de 370 MBq) teve como objetivo conhecer os parâmetros cinéticos e subsequentemente, o paciente foi submetido ao protocolo de tratamento radioterápico, a critério médico, aos quatro ciclos de 7,4 GBq (200 mCi) do radiofármaco. Desta forma, foi possível estimar previamente as constantes cinéticas k_{ij} da biodistribuição do $^{177}\text{Lu-DOTATATO}$ no corpo, sendo k_{ij} a fração de transferência do i-ésimo compartimento (tecido ou órgão) para o j-ésimo compartimento a partir das ROI demarcadoras dos órgãos de maior captação, a saber: fígado, rins, região vascularizada e tumores carcinoides. A partir das constantes cinéticas k_{ij} a estimativa de dose absorvida em 26 órgãos foi estimada pelo método MIRD. Os resultados dosimétricos foram compatíveis com outras metodologias descritas na literatura. Para um paciente adulto de 73,6 kg, em termos médios seus rins (sem os protetores renais) recebem a maior intensidade de dose (2,39 mGy/MBq) seguido do fígado (0,70 mGy/MBq). Observou-se que tumores com aproximadamente 100g recebem dose da ordem de 0,52 mGy/MBq independentemente da posição a que se encontram no corpo. Este achado se deve à predominância do dano devido às partículas beta quando comparado à radiação gama que possui pouco rendimento de emissão no processo de decaimento do ^{177}Lu . Portanto, os parâmetros cinéticos que promovem a captação do ^{177}Lu nas células são os principais responsáveis pela composição da dose no tumor e demais órgãos.

KINETIC AND DOSIMETRY [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]OCTREOTATE IN PATIENTS WITH CARCINOID TUMORS

Ana Claudia Machado Silva

ABSTRACT

Carcinoid tumors (well differentiated neoplasms) are neuroendocrine tumors that may arise in different anatomical locations. The population prevalence of carcinoid tumors is approximately 10 cases per one million inhabitants. Its incidence is higher in the fifth and sixth decade of life. This paper proposes a kinetic model in humans with carcinoid tumors who will undergo treatment with the radiopharmaceutical [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]OCTREOTATE based on the theory of compartmental analysis. Dynamic planar scintigraphic images acquired immediately upon injection of 370 MBq (10 mCi) of the radiopharmaceutical were obtained with the SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) tomography. Samples from regions of interest (ROI) were used for the kinetic study applying the kinetic proposed model. The first phase of the study (activity 370 MBq) was aimed to evaluate the kinetic parameters. Subsequently, the patient underwent the [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]OCTREOTATE radiotherapy protocol, under the physician's prescription (up to four cycles of 7.4 GBq (200 mCi)). Thus, it was possible to previously estimate the kinetic constants k_{ij} relative to biodistribution of [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]OCTREOTATE in the body. The k_{ij} is the transfer fraction from the i^{th} compartment (a tissue or an organ) to the j^{th} compartment. Only few organs showed significant ROI radioactivity count level, among them: the liver, kidney, blood and carcinoid tumors. The MIRDO method and the kinetic constants k_{ij} were used to estimate the absorbed dose in 26 body organs. The absorbed dose $D(\text{mGy/MBq})$ was comparable to other methods described in the literature. For an adult patient of 73.6 kg, on average, the kidneys (without amino acid protectors) showed the highest dose (2.39 mGy/MBq) followed by liver (0.70 mGy / MBq) and tumor (0.52 mGy/MBq) with a tissue size of approximately 100 g. It was observed that tumors receive the same absorbed dose $D(\text{mGy/MBq})$ regardless their position in the body. This finding is due to the predominance of the tissue radiation damage of beta particles compared to gamma radiation that has little yield emission in the ^{177}Lu decay scheme. Therefore, the kinetic parameters k_{ij} that promote the uptake of ^{177}Lu in cells are primarily responsible for the absorbed D dose in the tumor and other organs.

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivos	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	2
2.1 Tumores carcinoides	2
2.2 Síndrome carcinoide.....	4
2.3 Diagnóstico	4
2.4 Métodos terapêuticos	7
2.5 Receptores de Somatostatina (SS)	9
2.6 Análogos da somatostatina.....	9
2.7 Quelantes.....	10
2.7.1 DOTA como quelante	11
2.8 O Lutécio-177 (^{177}Lu)	12
2.8.1 Beta emissores.....	14
2.9 Dosimetria	15
2.9.1 Dose Absorvida.....	15
2.10 Dosimetria das radiações na Medicina Nuclear	16
2.11 O Método do <i>Comitee on Medical Internal Radiation Dose</i> (MIRD)	18
2.11.1 O Método MIRD – Equações simplificadas	19
2.11.2 Unidades.....	22
2.12 Limitações do método MIRD.....	23
2.13 Dosimetria interna	25
2.14 Modelagem dos traçadores cinéticos	27
2.15 Traçadores	28
2.16 Compartimentos	29
2.17 Modelos compartimentais	30
2.17.1 - Sistemas de compartimentos	31
2.17.2 Constante de transferência ou transporte ou taxa fracional de transferência ou transporte	31
2.17.3 Coeficiente somador ou parâmetro sigma (s).....	32
3 MATERIAIS E MÉTODOS	33
3.1 Infraestrutura	33
3.2 Reagentes e equipamentos (Materiais).....	33

3.3	Protocolo para uso do radiofármaco	34
3.4	Aprovação das condutas experimentais por comitês de ética	35
3.5	Procedimentos	35
3.6	Peptídeos protetores renais.....	36
3.7	Protocolo para o tratamento do paciente.	37
3.8	Tratamento	37
3.9	Estudo prévio da distribuição cinética do radiotraçador	37
3.10	Modelo cinético adotado	39
3.11	Dados do decaimento do ¹⁷⁷ Lu utilizados nos cálculos de dosimetria MIRD	42
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	43
4.1	Análise das imagens	43
5	CONCLUSÕES	96
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Comparação dos tumores carcinoides com base na localização de origem.....	6
TABELA 2 - Estrutura de análogos sintéticos da somatostatina.....	10
TABELA 3 - Afinidade de análogos da somatostatina pelo receptor SSTR2.....	12
TABELA 4 - Abundância isotópica do Lutécio natural e seus produtos de ativação neutrônica.....	13
TABELA 5 - Atividade específica do ^{177}Lu obtida com diferentes intensidades de fluxos de nêutrons térmicos e com diferentes tempos de irradiação.....	14
TABELA 6 – Unidades usadas no MIRD para o calculo de dose.....	23
TABELA 7 - Dados antropométricos dos pacientes estudados.....	36
TABELA 8 - Composição das amostragens da cada ROI.....	40
TABELA 9 - Características das radiações e energias do ^{177}Lu consideradas nos cálculos dosimétricos pelo programa AnaComp.....	42
TABELA 10 - Constantes cinéticas fracionais de transferência $k_{i,j}$ calculadas para a biodistribuição do [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]octreotato referente ao paciente A.....	49
TABELA 11 - Constantes cinéticas representativas das amostragens das ROI para a biodistribuição do [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]octreotato referente ao paciente A.....	49
TABELA 12- Resultados das doses absorvidas (D) para diferentes tecidos calculados a partir dos dados experimentais das constantes $k_{i,j}$ utilizando o programa AnaComp®.Dados do paciente A.....	52
TABELA 13 - Constantes cinéticas fracionais de transferência $k_{i,j}$ calculadas para a biodistribuição do [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]octreotato referente ao paciente B.....	53
TABELA 14 - Constantes cinéticas representativas dos tamanhos das ROI para a biodistribuição do [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]octreotato referente ao paciente B.....	53
TABELA 15 - Resultados das doses absorvida (D) para diferentes tecidos calculados a partir dos dados experimentais das constantes $k_{i,j}$ utilizando o programa AnaComp®, . Dados do paciente B.....	56

TABELA 16 - Constantes cinéticas fracionais de transferência k_{ij} calculadas para a biodistribuição do [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{Tyr}^3$]octreotato referente ao paciente C.....	57
TABELA 17 - Constantes cinéticas representativas dos tamanhos das amostragens das ROI para a biodistribuição do [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{Tyr}^3$]octreotato referente ao paciente C.....	57
TABELA 18- Resultados das doses absorvidas (D) para diferentes tecidos calculados a partir dos dados experimentais das constantes k_{ij} utilizando o programa AnaComp®. Dados do paciente C	60
TABELA 19 - Constantes cinéticas fracionais de transferência k_{ij} calculadas para a biodistribuição do [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{Tyr}^3$]octreotato referente ao paciente D.....	61
TABELA 20- Constantes cinéticas representativas dos tamanhos das amostragens das ROI para a biodistribuição do [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{Tyr}^3$]octreotato referente ao paciente D.....	61
TABELA 21 - Resultados das doses absorvida (D) para diferentes tecidos calculados a partir dos dados experimentais das constantes k_{ij} utilizando o programa AnaComp®. Dados do paciente D.....	64
TABELA 22 - Valores médios ponderados (média ponderada das respectivas constantes cinéticas k_{ij} dos quatro pacientes estudados) calculadas para a biodistribuição do [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{Tyr}^3$]octreotato referentes aos pacientes A, B, C e D	65
TABELA 23 - Estimativa de dose absorvidas a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos k_{ij} dos quatro pacientes estudados – Radionuclídeo Lu-177 Fantom: Homem Adulto com 73,6 kg – MIRDoze para 1MBq (27,03µCi).....	69
TABELA 24 - Estimativa de doses absorvidas a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos k_{ij} dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo= Lu-177. Fantom= Homem Adulto com 73,6Kg. MIRDoze para 7,4 GBq (200mCi).....	70
TABELA 25 - Estimativa de doses absorvidas (D) a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos k_{ij} dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo Lu-177 Fantom: Adolescente com 15 anos com 56,8 kg – MIRDoze para 1 MBq (27,03µCi).....	71
TABELA 26 - Estimativa de dose absorvidas a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos k_{ij} dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo Lu-177 Fantom: Adolescente com 15 anos com 56,8 kg – MIRDoze para 7,4 GBq (200 mCi).....	72
TABELA 27 - Estimativa de doses absorvidas a partir dos parâmetros	

calculados pela média ponderada dos $k_{i,j}$ dos quatro pacientes estudados – Radionuclídeo Lu-177 Fantom: Criança com 10 anos com 33,2 kg – MIRDose para 1 MBq (27,03 μ Ci).....	73
TABELA 28 - Estimativa de doses absorvidas a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos $k_{i,j}$ dos quatro pacientes estudados – Radionuclídeo Lu-177 Fantom: Criança com 10 anos com 33,2 kg – MIRDose para 7,4 GBq (200 mCi).....	74
TABELA 29 - Estimativa de doses absorvidas a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos $k_{i,j}$ dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo= Lu-177 - Fantom= Criança com 5 anos e 33,2 kg. MIRDose para 1 MBq (27,03 μ Ci).....	75
TABELA 30 - Estimativa de doses absorvidas a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos $k_{i,j}$ dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo= Lu-177 - Fantom= Criança com 5 anos e 33,2 kg. MIRDose para 7,4 MBq (200 mCi).....	76
TABELA 31 - Estimativa de doses absorvidas a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos $k_{i,j}$ dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo= Lu-177 - Fantom= Criança com 1 anos e 9,72 kg. MIRDose para 1 MBq (27,3 μ Ci).....	77
TABELA 32 - Estimativa de doses absorvidas a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos $k_{i,j}$ dos quatro pacientes estudados. Radionuclideo= Lu-177 Fantom= Criança Recém Nascida com 3,6 kg. MIRDose para 1 MBq (27,03 μ Ci).....	78
TABELA 33 - Estimativa de doses absorvidas a partir de dados dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo= Lu-177. Fantom= Mulher Adulta e 56,8 kg. MIRDose para 1 MBq (27,03 μ Ci).....	79
TABELA 34 - Mudança de parâmetros cinéticos devido às diferenças de metabolismo em função da idade.....	80

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Estrutura química do DOTATATO.....	12
FIGURA 2 – Linguagem iconográfica para representar os modelos hidrodinâmicos e biocinéticos (a). Modelo hidrodinâmico (b) Modelo iconográfico usado na análise compartimental.....	30
FIGURA 3 – Tipos de sistemas de compartimentos mais usados.....	31
FIGURA 4 – Equipamentos de Tomografia por emissão de fóton único em equipamento SPECT-CT (Millenium Hawkeye – VG – General Electric Medical).....	34
FIGURA 5 – Modelo proposto para a cinética do [^{177}Lu -DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotato no ser humano. Os compartimentos são representados pelos círculos azuis.....	41
FIGURA 6 - Formato geral das imagens cintilográficas dinâmicas ressaltando as regiões escolhidas (ROI) e seus respectivos gráficos da taxa de contagem/segundo. Dados obtidos do software do sistema Entegra®. (A) sangue, (B) fígado, (C) tumores carcinoides, (D) abdomen inferior e (E) fonte de referência contendo [^{177}Lu -DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotato previamente mensurada em curiômetro Capintec.....	44
FIGURA 7 - Imagem cintilográfica com a seleção da ROI onde se encontra um tumor carcinoide. (B) Gráfico da taxa de contagem/segundo	45
FIGURA 8 - Imagem cintilográfica com ROI do fígado nas projeções anterior (A) e posterior (B) onde estão presentes as lesões carcinoides. (C e D) Respectivos gráficos da taxa de contagem/segundo.....	46
FIGURA 9 – (A) Imagens Cintilográficas da região renal mostrando a dinâmica de acumulação do radiofármaco (no caso 4 eventos). (B) respectivo gráfico da taxa de contagem/segundo	47
FIGURA 10 - Biodistribuição do [^{177}Lu -DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotato do paciente A. Resultados de atividade das ROI amostradas. Valores experimentais e estimados pelo programa AnaComp ®.....	50
FIGURA 11 - Gráfico teóricas do [^{177}Lu -DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotato para cada compartimento. Valores calculados a partir do modelo cinético da FIG. 5 para o paciente A.....	51
FIGURA 12 - Biodistribuição do [^{177}Lu -DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotato para o paciente B. Resultados de atividade das ROI amostradas. Valores experimentais e estimados pelo programa AnaComp®.....	54

FIGURA 13 - Concentrações teóricas do [^{177}Lu -DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotato nos diversos compartimentos. Valores calculados a partir do modelo cinético da FIG. 5 para o paciente B	55
FIGURA 14 - Biodistribuição do [^{177}Lu -DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotato do paciente C . Resultados de atividade das ROI amostradas. Valores experimentais e estimados pelo programa AnaComp.....	58
FIGURA 15- Concentrações teóricas do [^{177}Lu -DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotato nos diversos compartimentos. Valores calculados a partir do modelo cinético da FIG. 5 para o paciente C	59
FIGURA 16 - Biodistribuição do [^{177}Lu -DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotato do paciente D . Resultados de atividade das ROI amostradas. Valores experimentais e estimados pelo programa AnaComp.....	62
FIGURA 17 - Concentrações teóricas do [^{177}Lu -DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotato calculadas a partir do modelo cinético da Figura 5 para o paciente D	63
FIGURA 18 - Curvas de distribuição do [^{177}Lu -DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotato circulante nos compartimentos estudados utilizando as constantes cinéticas médias mostradas na Tabela 22.....	81
FIGURA 19 - Curvas de distribuição do [^{177}Lu -DOTA ⁰ ,Tyr ³]octreotato internalizado nos compartimentos estudados utilizando as constantes cinéticas médias mostradas na Tabela 22.....	82
FIGURA 20 – Adrenais – Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	83
FIGURA 21 – Cérebro – Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	84
FIGURA 22 – Mamas – Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	84
FIGURA 23 – Vesícula Biliar – Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	85
FIGURA 24 – Intestino Delgado – Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	85
FIGURA 25 – Estômago – Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	86
FIGURA 26 – Intestino Grosso Superior - Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	86
FIGURA 27 - Coração - Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	87

FIGURA 28 - Rins - Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	87
FIGURA 29 - Fígado - Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	88
FIGURA 30 - Pulmões - Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	88
FIGURA 31 - Músculo - Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	89
FIGURA 32 - Pâncreas - Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	89
FIGURA 33 – Médula Óssea - Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	90
FIGURA 34 - Osso Trabecular- Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	90
FIGURA 35 - Pele - Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	91
FIGURA 36 - Baço - Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	91
FIGURA 37 - Gônadas - Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	92
FIGURA 38 - Timo - Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	92
FIGURA 39 - Tireóide - Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	93
FIGURA 40 - Bexiga - Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	93
FIGURA 41 - Corpo Inteiro - Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).....	94
FIGURA 42 - Estimativa de dose em função da massa corpórea. As equações próximas de cada curva tem fundamentação na Teoria da Alometria.....	95
ANEXO A – Protocolo de Rotterdam para o Tratamento de Pacientes com Tumores Carcinóides.....	99

FIGURA B1 - Imagens cintilográficas do abdomen na projeção anterior (A) e posterior (B) e os respectivos gráficos de contagem/segundo em função do tempo amostral medido em minutos (C e D).....	100
FIGURA B2 - Imagem cintilográfica do fígado na projeção anterior (A) e o respectivo gráfico de contagem/segundo em função do tempo medido e minutos (B).....	101
FIGURA B3 - Imagem cintilográfica da lesão na projeção anterior (A) e com respectivo gráfico da taxa de contagem/segundo em função do tempo amostral medido em minutos (B).....	102
FIGURA B4 - Imagem cintilográfica da bexiga (ROI selecionado em verde) (A) e sua respectiva curva de acumulo contagem/segundo em função do tempo amostral medido em minutos (B).....	103

1 INTRODUÇÃO

A Medicina Nuclear possui uma área de diagnóstico por imagem com objetivo de avaliar a funcionalidade de órgãos, regiões ou sistemas e esta modalidade auxilia os procedimentos terapêuticos. Praticamente todos os tratamentos de câncer são acompanhados de análises das imagens tomográficas da Medicina Nuclear para avaliar os efeitos curativos ou paliativos dos procedimentos de tratamentos com o uso de quimioterápicos, radioterápicos ou de radiofármacos (Cherry *et al.*, 2012; Hironaka *et al.*, 2012).

Com o uso de radionuclídeos beta-emissores, como por exemplo, o ^{177}Lu -DOTATATE, novas aplicações de tratamento de tumores neuroendócrinos surgiram na literatura da oncologia (Khalil, 2011).

A biodistribuição e os aspectos dosimétricos destes radionuclídeos auxiliam a comunidade médica na otimização dos métodos diagnósticos e terapêuticos.

1.1 Objetivos

A presente pesquisa propõe apresentar um modelo dosimétrico para estimar a dose em pacientes submetidos às imagens dinâmicas com o $[^{177}\text{Lu}, \text{DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$. Os objetivos principais são:

- 1) Propor um modelo biocinético de distribuição para o radiofármaco $[^{177}\text{Lu}, \text{DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ para o ser humano a partir de dados de exames cintilográficos de pacientes com tumores carcinoides tratados com a terapia radionuclídica;
- 2) A partir do modelo biocinético adotado são determinadas as constantes de acúmulo (*uptake*) e eliminação (*washout*) do radiofármaco em tecidos ou órgãos, levando-se em consideração o tamanho, a localização e os parâmetros antromorfológicos dos pacientes;
- 3) Estimar a dose absorvida em 26 órgãos pela incorporação do $[^{177}\text{Lu}, \text{DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$, utilizando o modelo compartimental para o Humano proposto e do Método MIRD;
- 4) Estimar a dose recebida no tumor pela administração do $[^{177}\text{Lu}, \text{DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Nos últimos anos houve um aumento significativo no desenvolvimento de radiofármacos na terapia com radionuclídeos. Neste sentido, é importante desenvolver quimicamente um fármaco adequado capaz de conduzir o radionuclídeo ao seu alvo celular. O complexo fármaco-radionuclídeo deve possuir características adequadas aos tipos de lesões que serão tratadas. Em adição, deve-se considerar o tipo de radiação emitida e a dose adequada para a destruição do tumor.

A dose máxima no tecido tumoral e dose mínima em tecidos saudáveis é um dos principais objetivos das terapias que utilizam as radiações ionizantes. Para os pacientes que já se submeteram às terapias convencionais, a saber, quimioterapia e/ou radioterapia com feixes externos e não se obteve respostas significativas, a radioterapia com radiofármacos pode ser uma alternativa e, neste caso, conhecer os mecanismos de biodistribuição e compartimentalização dos radiofármacos contribui para melhorar o planejamento desta alternativa radioterápica.

2.1 Tumores carcinoides

Tumores carcinoides (neoplasias bem diferenciadas) são tumores neuroendócrinos que podem surgir em diferentes locais anatômicos (Caponero, 2008). Na população a prevalência dos tumores carcinoides é de aproximadamente 10 casos milhão de pessoas (Katz, 1996). Sua incidência é maior na quinta e sexta década de vida (Caponero, 2008).

Esses tumores tem a capacidade de captar, metabolizar e produzir uma grande variedade de amins e polipeptídios biologicamente ativos (Katz, 1996).

Os tumores carcinoides são classificados de acordo com o órgão em que se originam (Katz, 1996). São divididos em três grupos: *foregut*, *midgut* e *hidgut* de acordo com a embriogênese do órgão de origem, isto é:

- (a) **Foregut:** provenientes do trato digestivo, do trato respiratório, pâncreas, estômago, duodeno proximal;
- (b) **Midgut:** proveniente do trato digestivo médio que inclui o jejuno, o íleo, o apêndice e o colón ascendente e;

(c) **Hidgut:** quando se origina no trato digestivo distal que inclui o cólon transversal, o descendente e o reto com localização ao longo do tubo digestivo. De acordo com seu comportamento biológico são considerados benignos ou malignos. (Caponero, 2008; Essen *et al.*, 2007).

A malignidade só pode ser determinada se houver invasão ou metástases à distância (Doherty, 2008).

Esses tumores pertencem ao grupo de tumores neuroendócrinos classificados pelo seu comportamento biológico, patológico, padrões de crescimento, sintomatologia e tipo de tratamento (Oberg, 2002).

Aproximadamente 90% dos tumores carcinóides são encontrados no trato gastrointestinal e são classificados de acordo com sua origem embrionária com o intestino anterior, médio, posterior e relacionado ao seu comportamento clínico. O órgão de maior incidência dos tumores carcinóides é o aparelho digestivo e neste sua incidência destaca-se o apêndice (35 a 38%), o íleo terminal e o intestino delgado (20%) o reto e o estômago (10%) (Kwekkeboom *et al.*, 2003).

No estudo de Yao *et al.* (2008) é descrito um estudo epidemiológico sobre os fatores prognósticos dos tumores neuroendócrinos em 35.825 casos entre 1974 a 2004 nos Estados Unidos. A média de idade foi de 63 anos, do total de casos estudados, 14.844 (41%), foram do tipo *foregut*, 9.266 (26%) de *midgut*, 6.963 (19%) de *hindgut* e 4.752 (13%) com local do tumor primário desconhecido. Nas mulheres, os tumores neuroendócrinos se encontram com maior predominância no pulmão, estômago, apêndice ou ceco. Nos homens, os tumores neuroendócrinos mais comuns são encontrados no timo, duodeno, pâncreas, jejuno/íleo ou reto.

Estudos epidemiológicos mostraram que em 1974, para 100.000 habitantes, a incidência desses tumores neuroendócrinos foi de 1,09% e em 2004 passou para 5,25%. Esse aumento ocorreu devido à melhoria na classificação desses tumores devido ao uso da endoscopia na pesquisa de câncer (Yao, 2008).

2.2 Síndrome carcinoide

A síndrome carcinoide é atribuída à secreção de serotonina pelo tumor que é rapidamente metabolizada no fígado (Caponero, 2008).

Alguns produtos hormonais estão associados aos tumores carcinóides como, por exemplo, o subproduto ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA). Também podem ser secretados os peptídeos seguintes: prostaglandinas, citoquininas, cromograninas, substância P, somatostatina, gastrina, insulina e glucagon (Bower, 2006).

A serotonina (5HT) é produzida na célula tumoral a partir do 5-hidroxiptofano (5HTP) por meio da enzima dopadescarboxilase e convertida para o ácido 5 hidroxiindolacético (5HIAA) que é eliminado na urina. Dosar a concentração de 5HIAA na urina de 24 horas é um método auxiliar no diagnóstico dos tumores neuroendócrinos (Caponero, 2008).

As manifestações clínicas da síndrome carcinoide que ocorrem em estágios avançados da doença, incluem rubor facial, diarreia, brancospamos e hipotensão que ocorrem devido à liberação de serotonina na corrente sanguínea, acompanhada da liberação de histamina e taquicinina (Katz, 1996).

O eritema vasomotor facial e da porção superior do tronco ocorre entre 25 a 75% dos casos, enquanto que a diarreia ocorre de 30 a 80%. Valvulopatias pulmonares e de tricúspide estão presente entre 11 a 56% dos casos. A asma de 8 a 25% e as artropatias em menos de 10% (Caponero, 2008).

Os tumores carcinoides caracterizam-se por uma hiperexpressão dos receptores de somatostatina, particularmente os receptores SSTR2 e SSTR5 (Caponero, 2008).

2.3 Diagnóstico

A cintilografia de corpo inteiro utilizando a somatostatina ou octreotídeo marcado (Octreoscan®) possui sensibilidade que varia entre 75 a 95% para a localização do tumor primário e estadiamento a especificidade é de 100% para tumores neuroendócrinos. Para o estadiamento inclui-se a tomografia de tórax e abdômen que

são úteis para a visualização de metástases hepáticas e retroperitoniais (Caponero, 2008; Oberg, 2002).

A cintilografia com [^{111}In -DTPA]octreotide inclui a detecção e localização de uma variedade de tumores neuroendócrinos, suas metástases e o estadiamento dos tumores além de servir para o acompanhamento de pacientes já diagnosticados. (Kwekkeboom *et al.*, 2005; Kwekkeboom, *et al.*, 2010; Jong 2005).

Os tumores carcinoides brônquicos podem ser visualizados como nódulos na radiografia de tórax, e os tumores de cólon direito e ceco podem ser identificados por edema opaco (Caponero, 2008).

Os exames laboratoriais como hemograma, teste de função hepática e exame de urina tem a função de medir os níveis de 5HIAA (produto da excreção dos metabólitos produzidos pelos tumores carcinoides) resultantes da degradação da 5HT (5-hidroxitriptamina ou serotonina) (Bower, 2006).

Nas membranas celulares há uma grande variedade de receptores de proteínas, com grande afinidade por peptídeos reguladores, incluindo a somatostatina. Receptores da somatostatina são glicoproteínas integrais da membrana, que estão distribuídas em uma variedade de tecidos pelo corpo (Reubi, 2003).

As alterações nos receptores da somatostatina nestas doenças ocorrem em muitas neoplasias e podem ser exploradas por técnicas de imagens cintilográficas e tomográficas (Kwekkeboom *et al.*, 2003).

Metástases neuroendócrinas possuem aparência histológica homogênea e sem um foco primário óbvio, o que dificulta a precisa localização da origem das metástases (Oberg, 2002).

Clinicamente, a síndrome carcinoide é uma manifestação do avanço da doença (Doherty, 2008).

A sobrevida geral dos pacientes tratados em cinco anos é de aproximadamente 80% para tumores primários ressecados sem evidências de metástases regionais ou à distância. A sobrevida de pacientes que possuem doença locoregional é de aproximadamente 51% e 22% para doenças metastáticas. Já os pacientes com metástases hepáticas tem sobrevida entre de 10 a 23 meses (Caponero, 2008).

A taxa de sobrevida dos pacientes com diferentes tumores carcinoides depende do local e da extensão do tumor conforme TAB. 1 (Bower, 2006). Um dos principais determinantes da sobrevida é a presença de metástases no fígado. A probabilidade de achados invasivos, ou seja, doença metastática, e da redução da taxa de sobrevida é diretamente proporcional ao tamanho do tumor primário, lesões maiores que 2 cm apresentam potencial de metastização maiores (Doherty, 2008).

A síndrome carcinoide ocorre espontaneamente, ou está associada ao estresse, aos efeitos dos anestésicos, à quimioterapia ou ainda pelo efeito dos procedimentos das biopsias das metástases hepáticas, processos esses que desenvolvem o *flushing* (rubor facial), diarreia e dor abdominal (Doherty, 2008).

Sainz Esteban *et al.* (2011) mostraram o uso promissor na detecção de tumores neuroendócrinos metastizados com o uso do ^{68}Ga -DOTATATE usando a tomografia por emissão de pósitron (PET/CT) que apresenta melhor resposta comparativamente ao uso do ^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³]octreotato.

TABELA 1 – Comparação dos tumores carcinoides com base na localização de origem

	Intestino anterior	Intestino médio	Intestino posterior
Local	Trato respiratório, pâncreas, duodeno proximal	Jejuno, íleo, apêndice, divertículo de Meckle, cólon ascendente	Cólon transversal e descendente, reto
Produtos do tumor	%HT baixo, multihormonas	5HTP elevado, multihormonas	5HTP raramente, multihormonas
Sangue	5HTP, histamina, multihormonas, ACTH ocasionalmente	5HT, multihormonas, ACTH raramente	5HT ou ACTH raramente
Urina	5HTP, 5HT, 5HIAA, histamina	5HT, 5HIAA	Negativo
Síndrome Carcinoide	Atípica	Ocorre frequentemente com metástases	Raramente ocorre
Metástases ósseas	Comuns	Raras	Comuns

Fonte: Bower, 2006.

2.4 Métodos terapêuticos

Os antagonistas dos receptores de somatostatina ou análogos da somatostatina são as drogas de escolhas para os sintomas da síndrome carcinoide. Esses agentes atuam de diversas formas, incluindo a inibição da síntese da serotonina por agirem como antagonistas do receptor serotonina, bloqueando a ação do 5 HT nos tecidos alvos ou por inibirem a liberação de várias substâncias vasoativas (octreotídeo e interferon α) (Doherty, 2008; Reubi, 2003).

A somatostatina é formada por uma família de peptídeos cíclicos de 14 a 28 aminoácidos, presentes no sistema nervoso central, sistema hipotálamo-pituitário, trato gastrointestinal, pâncreas e o sistema imunológico. A somatostatina atua sobre algumas funções fisiológicas como a regulação de hormônios peptídeos (Reubi, 2003).

A somatostatina endógena reduz os sintomas da síndrome carcinóide dos pacientes com a síndrome carcinoide, porém tem uso limitado devido a sua curta meia-vida (2,5 a 3 min.). Com a disponibilidade de análogos sintéticos da somatostatina de longa duração, por exemplo, o octreotídeo e o lareontídeo ($T_{1/2} = 90$ min.) o tratamento pode ser administrado subcutaneamente de 6 a 12 horas (Doherty, 2008).

A cirurgia é o tratamento curativo indicado para os pacientes sem doença metastática à distância. Para tumores de apêndice e de reto com até um centímetro, recomenda-se a ressecção local. Já os tumores carcinoides maiores, de qualquer tamanho, merecem tratamento cirúrgico radical para assegurar margens livres de células neoplásicas e incluindo a retirada de linfonodos acometidos (Caponero, 2008; Garka, 2010).

As metástases hepáticas isoladas têm indicação cirúrgica com a mesma abordagem escolhida para o tumor primário com a finalidade de diminuir a probabilidade de nova metastatização (Caponero, 2008; Kwekkeboom *et al.*, 2008).

Como os tumores carcinoides tem crescimento lento, recomenda-se cirurgia de citorredução retirando-se o máximo possível da massa tumoral, na tentativa de aumentar a sobrevida do paciente (Kwekkeboom *et al.*, 2003; Caponero, 2008).

A administração do análogo da somatostatina (SS) octreotídeo e a embolização tumoral pela artéria hepática são empregados em alguns centros médicos. O transplante hepático têm indicação restrita. A eficácia de agentes quimioterápicos de forma isolada

ou combinada é baixa. As drogas mais efetivas são a estreptozocina, combinada ao 5-fluoracil ou a doxovubicina (Caponero, 2008; Claringbold *et al.*, 2011).

A radioterapia apresenta baixa resposta, sendo empregada no controle das metástases ósseas. Possui limitações técnicas de planejamento para tumores primários do tubo digestivo e para as metástases ósseas e hepáticas (Caponero, 2008; Kwekkeboom *et al* 2010; Gupta *et al.*, 2012).

Análogos da somatostatina como o octreotídeo e lareotídeo, controlam os sintomas e reduzem a secreção do 5HIAA. Esses análogos tem efeito tumoricida, estabilizando o crescimento da doença metastática e em alguns casos prolonga a sobrevida do paciente diminuindo o tamanho do tumor de 0 a 17% dos casos (Doherty, 2008; Reisine, 2005).

Entre 30 a 100% dos pacientes com doenças metastáticas foi relatado haver estabilização do tumor com tratamento de análogos da somatostatina (Doherty, 2008).

O uso de análogos da somatostatina radiomarcada iniciou na década de 90, como uma tentativa de tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos metastáticos inoperáveis (Kwekkeboom *et al.*, 2010; Kam *et al.*, 2012).

De acordo com Zaknun *et al.* (2013) e Larsson *et al.* (2012) o rim é o órgão limitador da dose usada nos procedimentos da terapia com radiopeptídeos marcados (*Peptide Receptor Radionuclide Therapy* – PRRT). A reabsorção tubular proximal do radiopeptídeo e sua subsequente retenção nos interstícios renais resultam em uma irradiação excessiva. Apesar do uso dos protetores renais, pode ocorrer um comprometimento da função renal após a PRRT, com subsequente redução do *clearance* da creatinina da ordem de 3,8%/ano.

Kunikowska *et al.*, (2013) considera que o critério da limitação de dose renal nos procedimentos da PRRT deva considerar a contribuição de novos nefroprotetores e análogos da somatostatina que poderão ser capazes de reduzir os efeitos da radiação nos rins. Entretanto, no atual estado da arte estas assertivas ainda não se concretizaram (Garka *et al.*, 2010; Guerriero *et al.*, 2013).

2.5 Receptores de Somatostatina (SS)

A somatostatina está presente em diversas regiões do nosso organismo, como o hipotálamo, córtex cerebral, trato gastrointestinal e pâncreas. No sistema nervoso central, a somatostatina inibe a liberação da dopamina noradrenalina, hormônio liberador de tirotropina, hormônio estimulador de tireoide (TSH) (Kwekkeboom *et al.*, 2000; Champaneria *et al.*, 2008; Jong *et al.*, 2009).

A somatostatina inibe a secreção intestinal endócrina e exócrina, incluindo o ácido gástrico, pepsina, gastrina, glucagon, secretina, colecistoquinina, bile e fluido colônico (Champaneria *et al.*, 2008).

Os receptores de somatostatina são encontrados em uma variedade de condições patológicas incluindo tumores neuroendócrinos e não neuroendócrinos, bem como nos tecidos que estão inflamados (Champaneria *et al.*, 2008; Kwekkeboom *et al.* 2010).

Tumores carcinoides, gastrinomas, tumores pituitários, endócrinos, pancreáticos e paragangliomas frequentemente elevada afinidade pelos receptores de somatostatina do tipo 2 (SSTR2), e tipo 4 (SSTR4), enquanto que adenocarcinomas intestinais têm elevada afinidade de receptores tipo 3 (SSTR3) ou 4 (SSTR4) (Krenning *et al.*, 1999; Champaneria *et al.*, 2008).

2.6 Análogos da somatostatina

O análogo da somatostatina octreotídeo (Sandostatin®) foi o primeiro agente bioterapêutico utilizado no tratamento de tumores carcinoides (Kwekkeboom *et al.*, 2010).

Todos os cinco receptores de somatostatina (SSTRs) são encontrados em vários tipos de tumores como os de mama e de pequenas células do pulmão. O peptídeo endógeno da somatostatina que é rapidamente degradado *in vivo* e com rápido *clearance* sanguíneo tem meia vida entre 2 a 4 minutos (Essen *et al.*, 2007; Sward *et al.*, 2010; Tesouro, *et al.* 2011). O rápido *clearance* é devido ao desenvolvimento de análogos que melhoram o tempo de circulação (Tesouro, *et al.* 2011). Devido à meia vida curta da somatostatina endógena, o principal foco das pesquisas entre os anos de 1982 a 2001,

foi sintetizar análogos com atividades fisiológicas mais longas e atuantes em todos os tipos e subtipos de receptores (SSTR 1 a 5) (Champaneria *et al.*, 2008).

O octreotídeo, lareotídeo e vapreotídeo com sua estrutura representada na TAB. 2 são todos octapeptídeos cíclicos resistentes à ação da peptidase com meia vida de 1,5h a 2h. Esses análogos da somatostatina são disponíveis atualmente e são caracterizados por possuírem alta afinidade com os receptores SSTR2 e SSTR5, com moderada afinidade para SSTR3 e baixa afinidade para SSTR1 e SSTR4 (Champaneria *et al.*, 2008; Konijnenberg *et al.*, 2007).

TABELA 2 - Estrutura de análogos sintéticos da somatostatina

Peptídeo	Estrutura de aminoácidos
Octreotídeo	D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr(ol)
Lareotídeo	B-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH ₂
Vapreotide	D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys-Trp-NH ₂
Tyr3-octreotato	D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr(OH)

Fonte; Champaneria *et al.*; 2008

O primeiro análogo da somatostatina disponível comercialmente foi sintetizado em 1982 e formulado para a administração subcutânea com afinidade 10 vezes maior para o SSTR2 em relação ao SSTR5 (Jong *et al.*, 2005; Champaneria *et al.*, 2008; Capello *et al.*, 2003).

2.7 Quelantes

Os análogos da somatostatina são capazes de selecionar o SSTR positivo (receptores ávidos pela somatostatina), entretanto nos tecidos eles não são capazes de internalizar nas células o radioisótopo para fim de liberar a dose de radiação e produzir o dano nas células do tumor (Champaneria *et al.*, 2008; Reubi, 2003).

Moléculas quelantes complexas e ligadas a um peptídeo terminal com o análogo da somatostatina são utilizadas para otimizar a ação do radioisótopo para destruir o tumor (Champaneria *et al.*, 2008, Reubi, 2000).

A adição de quelantes como o ácido dietilenotriamino pentacético (DTPA) e ácido oxaltetra-acético (DOTA) ao octreotídeo melhora o padrão de distribuição e desvia o caminho da excreção do sistema gastrointestinal para o sistema renal (Champaneria *et al.*, 2008; Reubi, 2003).

Nas cintilografias dos tumores neuroendócrinos é utilizado aproximadamente 200 MBq do octreotídeo marcado com o ^{111}In -DTPA (Octreoscan[®]) que é um emissor de radiação gama (Kaltsas *et al.*, 2005).

Uma das limitações do octreotídeo marcado com o ^{111}In quelado ao DTPA-D-Phe para propósitos terapêuticos é a afinidade moderada para os SSTR tipo 2 e afinidade desprezível para SSTR tipos 1,3, 4 e 5. O DTPA não é o quelante adequado para emissores de partículas beta (β) como o ^{90}Y e o ^{177}Lu (Oyen *et al.* 2007; Champaneria *et al.*, 2008). O agente quelante apropriado nesses radiometais é o macrocíclico DOTA (1,4, 7,10 tetraazaciclododecano D-phe-cys-tyr-D-trp-lys-thr-cys-thr) que forma o complexo com cátions 3^+ e 4^+ e apresenta (a) alta afinidade para os SSTR2, (b) moderada afinidade para o SSTR tipo 5 e (c) intermediária afinidade para o SSTR tipo 3 (Breeman *et al.*, 2001; Champaneria *et al.*, 2008; Kaltsas, 2005).

2.7.1 DOTA como quelante

DOTA(1,4,7,10 tetraazaciclododecano–1,4,7, 10 ácido tetracético) é importante nas aplicações clínicas ao formar complexos estáveis com uma variedade de cátions trivalentes dos radionuclídeos $^{66,67,68}\text{Ga}$, ^{90}Y , ^{111}In , ^{149}Pm e ^{177}Lu (Forrer *et al.*, 2005; Tesouro, 2011).

Na estrutura química do [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato, utilizada nos tratamentos de tumores carcinóides, também conhecida como ^{177}Lu -DOTATATO, o ^{177}Lu é introduzido na posição do terceiro resíduo tirosínico, conforme é mostrado na FIG. 1 (Kwekkeboom *et al.*, 2005; Kam *et al.*, 2012).

FIGURA 1 – Estrutura química do DOTATATO

Todos os cinco receptores de somatostatina (SSTR) são encontrados em vários tipos de tumores como, por exemplo, os de mama e pulmonares. Na TAB. 3 são mostradas as afinidades de análogos da somatostatina apenas para receptor SSTR2 (Tesauro, 2011).

TABELA 3 - Afinidade de análogos da somatostatina pelo receptor SSTR2

Peptídeos	Perfis de afinidade (IC ₅₀) para o receptor SSTR2
Somatostatina-28	2,7 ± 0,3
Octreotídeo	2,0 ± 0,7
DTPA- octreotídeo	12,0 ± 2,0
DTPA- octreotídeo – ¹¹¹In	22,0 ± 4,0
DOTA-octreotídeo	14,0 ± 3,0
DTPA-Tyr3-octreotato	3,0 ± 1,0
DOTA-Tyr3-octreotídeo	14,0 ± 3,0
DOTA-Tyr3-octreotato	1,5 ± 0,4
DOTA-Tyr3-octreotídeo- ⁹⁰Y	1,6 ± 0,4

Fonte: Tesauro, 2011.

2.8 O Lutécio-177 (¹⁷⁷Lu)

Os critérios de maior importância na escolha de radionuclídeos para uso terapêutico são: as características de decaimento, a fácil produção e a abundância química. A meia

vida física do radionuclídeo deve ser compatível com a meia vida biológica do radiofármaco. A emissão de energia da partícula deve ser compatível com o volume da lesão a ser irradiada e resultar na mínima dose liberada aos tecidos adjacentes (Pillai *et al.*, 2003; Banerjee *et al.*, 2003; Dewaraja *et al.*, 2012).

O ^{177}Lu pertence ao grupo de isótopos da família das terras raras. É um radionuclídeo promissor em terapias. Possui meia vida de 6,71 dias, emite partícula beta com energia máxima de 498 keV. O ^{177}Lu é efetivo na destruição de pequenos tumores e metástases entre 1,2 e 3,0 mm, emite também raios gama de baixa energia de 208 keV e de 113 keV com abundância de 10% e 6% respectivamente (Dvorakova *et al.*, 2008; Chinol e Pagnelli, 2010; Forrer *et al.*, 2008; Kunikowska *et al.*, 2013).

Existem duas formas de produção do ^{177}Lu , a produção direta e indireta. A produção direta é realizada com: a) separação radioquímica dos isótopos Ytérbio e Lutécio. b) por captura de nêutrons pela reação nuclear usando alvos naturais ou utilizando óxido de Lutécio enriquecido com mais de 90%, para aumentar a atividade específica do produto marcado. Na produção indireta irradiam-se alvos de óxido de Ytérbio natural ou enriquecido produzindo por decaimento da partícula emissora beta (Dvorakova *et al.*, 2008, Lebedev *et al.*, 2000).

Na TAB. 4 são mostrados a abundância isotópica natural do Lu e (n, γ) dos seus produtos de ativação.

TABELA 4 - Abundância isotópica do Lutécio natural e seus produtos de ativação neutrônica

Isótopo	Abundância Natural (%)	Secção de choque para a reação (n, γ) (barns)	Produto de ativação radionuclídeo e características
^{175}Lu	97,4	7	^{176}Lu (estável)
		16,4	$^{176\text{m}}\text{Lu}$ (β^- , 3,7h)
			^{176}Hf (estável)
^{176}Lu	2,6	2100	^{177}Lu (β^- , 6,71d)
			^{177}Hf (estável)
			$^{177\text{m}}\text{Lu}$ (β^- , 160,5d)
	Abundancia relativamente baixa	7	^{177}Hf (estável)

Fonte: (Pillai *et al.*, 2003)

O ^{177}Lu possui a maior secção de choque (2100 barns) entre os radionuclídeos usados na radioterapia com radiofármacos (Pillai *et al.*, 2003).

Conforme demonstrado no trabalho de Das *et al.*(2007) a alta atividade específica é obtida por um controle da intensidade do fluxo de nêutrons e do tempo de irradiação, conforme demonstrado na TAB. 5.

TABELA 5 - Atividade Específica do ^{177}Lu obtida com diferentes intensidades de fluxos de nêutrons térmicos e com diferentes tempos de irradiação.

Fluxo de Nêutrons (n/cm ² /s)	Tempo de Irradiação (dias)	Atividade Obtida (GBq/mg) ¹ (mCi/mg) ²	Atividade Teórica (GBq/mg) ¹ (mCi/mg) ²
1,4x10 ¹³	7	85,9 + 3,8 2322 + 102	31,3 846
3,0x10 ¹³	7	171,5 + 9,9 4635 + 269	67,1 1814
3,0x10 ¹³	14	276 + 9,4 7460 + 253	99,8 2696
6,75x10 ¹³	7	407 + 28,9 11000 + 782	151 4081
6,75x10 ¹³	14	656,8 + 54,60 17750 + 1476	237 6406
1,0x10 ¹⁴	21	857,8 + 24,3 23185 + 658	319 8622

Fonte: (Das *et al.* – 2007)

2.8.1 Beta emissores

Radioisótopos beta emissores são utilizados com finalidades terapêuticas na Medicina Nuclear e na Radioterapia. Os mais utilizados são o ^{131}I e o ^{90}Y , porém outros beta emissores, por exemplo, o ^{177}Lu , ^{188}Re , ^{166}Ho , estão sendo introduzidos para o uso terapêutico. O decaimento beta (beta negativo) ocorre quando um núcleo com número atômico Z e massa A é transformado em outro nuclídeo com número atômico Z+1 e massa A e resulta na emissão de uma partícula beta e um antineutrino (Speer, 2011, Gupta, 2012).

A energia cinética da partícula beta é caracterizada por um valor máximo, no caso do ^{177}Lu este possui $E_{\beta\text{max}}$ igual a 0,497 MeV. Entretanto, a percentagem de partículas beta emitidas com o valor máximo é muito pequena. Na realidade, a energia máxima de emissão é compartilhada com outra partícula: o antineutrino. No espectro de

emissão da partícula beta de um radionuclídeo, a energia de maior frequência corresponde a aproximadamente $1/3$ da $E_{\beta\text{max}}$. Portanto, para o ^{177}Lu , a maioria das partículas beta é emitida com aproximadamente 0,166 MeV e, conseqüentemente, a diferença entre $0,497 - 0,166 = 0,331$ MeV corresponde à energia de emissão do antineutrino. (Speer, 2011; Forrer *et al.* 2005). O antineutrino não tem nenhuma contribuição para a radioterapia.

As partículas beta são pouco penetrantes. O parâmetro ϕ expressa o efeito do alcance da partícula beta. Quando o tamanho do volume alvo, por exemplo, uma célula, é da mesma ordem do alcance máximo da emissão da partícula beta o parâmetro $\phi = 1$ e se uma fração significativa da energia escapa do volume do alvo o parâmetro $\phi < 1$ (Speer, 2011, Jones, 2013).

2.9 Dosimetria

A Comissão Internacional de Unidades e Medidas de Radiação (ICRU – *International Commission on Radiation Units & Measurements*) define grandezas básicas e grandezas operacionais; organiza, padroniza as grandezas usadas para caracterização da radioatividade e dos campos de radiação, quanto à descrição dos mesmos com a matéria e a quantificação dos efeitos. A Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP – *International Commission on Radiological Protection*) é responsável pela definição das grandezas relacionadas com a radioproteção (Sherer *et al.*, 2011, Marcato, 2012).

2.9.1 Dose Absorvida

Dose absorvida D é uma grandeza dosimétrica, definida pela razão da energia E depositada em 1 kg de qualquer material. Mais precisamente, a dose absorvida em um ponto, é definida como o quociente $d\epsilon$ por dm , onde $d\epsilon$ é a energia média depositada pela radiação em um volume elementar de matéria de massa dm . Sendo um material de densidade ρ ionizado durante um período de tempo pela radiação e dm a massa, logo a

grandeza dosimétrica ‘dose absorvida’ é expressa pela equação (1): (Mattson & Soderberg, 2013; Cantone & Hoeschen, 2011; Martin 2012)

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (1)$$

No Sistema Internacional (SI) a unidade da dose absorvida é o joule por quilograma (J/kg) denominada gray (Gy). $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J.kg}^{-1}$

2.10 Dosimetria das radiações na Medicina Nuclear

O MIRD (Medical Internal Radiation Dosimetry) e a ICRP influenciaram o desenvolvimento da dosimetria das radiações em Medicina Nuclear. No entanto, o foco das duas instituições é diferenciado. A ICRP enfatiza a proteção radiológica para os trabalhadores que são ocupacionalmente expostos às radiações ionizantes e mantém seus conceitos e sugestões por meio de inúmeras publicações. Por outro lado, o MIRD foi inicialmente criado para atender os aspectos dosimétricos dos pacientes da medicina nuclear (McParland, 2010, Noz, 2007).

Dentre as publicações da ICRP ressalta-se a de número 53 a qual descreve a taxa de dose absorvida (mGy/MBq) para os principais radiofármacos e radionuclídeos de uso médico (ICRP 1987, 1998, 2008a). Outra contribuição da ICRP foi ao campo da dosimetria das radiações em Medicina Nuclear por meio da introdução e refinamento dos parâmetros antropométricos do homem e mulher referencial, e de vários modelos matemáticos antropomórficos com dimensões morfológicas intermediárias ao do homem referência (ICRP 1975) (McParland, 2010).

O cálculo de dose absorvida em tecidos teve início com três artigos publicados por Marinelli e colaboradores em 1948, e mais tarde o método que era utilizado na braquiterapia com fontes de ^{226}Ra foi adaptado para a distribuição interna de radionuclídeos (Howell *et al.*, 1999).

Outra contribuição importante de Marinelli e colaboradores ocorreu em 1964 e 1965 em dois artigos publicado, esses autores definiram a fração absorvida como a fração de

energia emitida pela fonte de raios gama que é absorvida em um volume específico de tecido (Howell *et al.*, 1999; Stabin, 2008).

Estimulado pelo trabalho de Ellet, Loevinger e Berman reconheceram que as equações da dosimetria interna poderiam ser formuladas em termos gerais independente das características particulares das radiações (Howell *et al.*, 1999).

Em 1968, o Comitê de Dosimetria Interna das Radiações usadas na Medicina foi formado por Ellet, Loevinger e Berman. O documento original foi publicado como MIRD Pamphlet 1 o qual descreveu o esquema de cálculo da dosimetria interna (McParland, 2010). Tanto a ICRP como o MIRD utilizam soluções numéricas de equações diferenciais de primeira ordem para definir a relação da atividade em função do tempo. Em termos gráficos o MIRD utilizou-se modelos de compartimentos para representar os órgãos e tecidos de interesse (McParland, 2010). Este comitê descreveu métodos de transportes de radionuclídeos e modelos matemáticos do corpo humano usando simulações pelo Método de Monte Carlo e confirmados experimentalmente com o uso de microdosímetros. O modelo matemático usado para simular a morfologia do homem padrão (no sistema MIRD-5) é descrito na Publicação 23 da ICRP (Stabin, 2008; Howell *et al.*, 1999).

A ICRP e o sistema MIRD desenvolveram em paralelo, algoritmos para estimar a dose interna. A sofisticação e exatidão dos parâmetros dosimétricos da radiação evoluíram devido à variedade de fatores, que foram sendo incluídos, a saber: (Howell *et al.*, 1999):

1- A substituição de radionuclídeos naturais por radionuclídeos artificiais produzidos em reatores nucleares e aceleradores de partículas e com a evolução dos processos de radiomarcagem (Howell *et al.*, 1999);

2- A melhoria dos sistemas de detecção e da sua eletrônica associada e mais recentemente da tecnologia dos tomógrafos por emissão. (Howell *et al.*, 1999);

3- O desenvolvimento de modelos (simuladores) matemáticos mais sofisticados para representar a anatomia humana por meio de cálculos mais precisos e exatos para a biodistribuição de radiofármacos e, conseqüentemente, de melhor estimativa da dose absorvida (Howell *et al.*, 1999);

4- A contribuição da tecnologia dos computadores digitais, que permitiu detalhar os cálculos de transporte das radiações e da deposição de energia nos tecidos (Howell *et al.*, 1999).

2.11 O Método do *Comitee on Medical Internal Radiation Dose* (MIRD)

Para calcular a dose absorvida é necessário identificar: (1) a distribuição biológica, (2) as propriedades físicas do radionuclídeo, (3) os métodos que combinam dados biológicos e físicos, (4) o número total de transições nucleares que ocorrem (taxa de transição e taxa de decaimento) e (5) o tempo que o radionuclídeo permanece no órgão (Loevinger *et al.*, 1991, Stabin, 2007).

O método MIRD é utilizado para calcular a dose em 26 órgãos particularizados. Neste método a dose em cada órgão é devida à radiação emitida do próprio órgão e dos demais tecidos. Na nomenclatura do MIRD denominam-se órgãos fontes àqueles que emitem radiação e órgãos alvos àqueles que sofrem a ação dessas radiações. Nesse modelo, o mesmo órgão pode ser simultaneamente órgão fonte e órgão alvo (Loevinger *et al.*, 1991).

O primeiro passo para conhecer os parâmetros biocinéticos utilizados no protocolo MIRD é estimar a variação da concentração do radionuclídeo, em função do tempo nos órgãos fonte. Comumente, a biocinética de distribuição é inferida das informações compiladas de estudos feitos com animais. Em seguida, procura-se extrapolar os parâmetros biocinéticos obtidos nos experimentos com animais para o ser humano usando a Teoria da Alometria (Loevinger *et al.*, 1999; Stabin, 2007; Lima, 2012). Se os resultados experimentais e os valores de extrapolação forem consistentes, pode-se liberar o uso do material radioativo em seres humanos.

Após a obtenção dos dados biocinéticos, a fração da energia emitida do órgão fonte liberada no órgão alvo é calculada (i) por meio de simulações pelo Método de Monte Carlo e (ii) comparada com medidas experimentais por meio de simuladores do corpo humano e com dosímetros distribuídos nos diferentes órgãos simuladores (Loevinger *et al.*, 1999; Siegel *et al.*, 1999).

A dose é calculada levando-se em conta o parâmetro $S_{A,F}$ que é a soma de todos os modos de decaimento para a fração de dose absorvida. A dose total em cada órgão-alvo é determinada pela soma das contribuições de dose de todos os órgãos-fonte (Loevinger, *et al.*, 1999, Stabin, 2007).

Embora os simuladores humanos utilizados no MIRD tenham sido desenvolvidos para simular adultos e crianças idealizados, pacientes individuais raramente corresponderão ao formato, tamanho e composição do tecido do ser humano padrão (Loevinger, 1999, *et al.*, Stabin, 2008).

2.11.1 O Método MIRD – Equações simplificadas

Nas equações simplificadas é considerado que o radiofármaco emite somente um tipo de radiação e que a emissão de radiação limita-se a um órgão fonte. Para os radioisótopos que possuem processos de decaimento complexos, com a emissão de várias radiações, calcula-se a contribuição de dose para cada uma das energias emitidas e, em seguida, faz-se a soma de todas as contribuições. O cálculo da dose absorvida D , para uma determinada energia é dado pela equação (2),

$$\frac{D}{A_0} = \tau S \quad (2)$$

Sendo, D a dose absorvida no órgão alvo, A_0 a atividade administrada, τ o tempo de residência e S a dose absorvida no alvo j por unidade de atividade acumulada no órgão fonte i . Os valores de S são tabulados (Snyder, 1978; Stabin, 2008) para vários órgãos fontes em função dos diferentes órgãos alvos, isto é: (Loevinger *et al.*, 1999)

$$\text{Órgão Fonte}_{(i)} \longrightarrow S_{(j,i)} \longrightarrow \text{Órgão Alvo}_{(j)}$$

Os radiofármacos de maior interesse em Medicina Nuclear são emissores de fótons gama e de partículas beta ou alfa. Estas radiações geram em suas interações uma cascata de íons e emissão de elétrons que são frenados e dissipam suas energias cinéticas no meio material. Ambas as possibilidades, pares elétrons-lacunas, são consideradas em uma única fórmula, então ambas são assumidas como partículas. Sendo E a energia de cada partícula e n o número total de partículas emitidas por transição nuclear, então nE

representa a energia total emitida por transição nuclear (Loevinger *et al.* , 1999; Simpkin, 1999).

Se a atividade $\tilde{A}$ (taxa de transições nucleares) no órgão fonte e considerando todas as transições durante um intervalo de tempo de interesse, ou seja, a atividade acumulada, representada pelo símbolo $\tilde{A}$, então o produto: (Loevinger, Budinger & Watson , 1999):

$$\tilde{A} \cdot n \cdot E \quad (3)$$

representa as energias das radiações emitidas pela atividade da fonte durante um intervalo de tempo (equação 3).

A atividade acumulada no órgão **h** ($\tilde{A}_h$) é a soma ou acúmulo, para todas as transições nucleares, durante um intervalo de tempo de interesse. O número de transições nucleares por unidade de tempo é a atividade $\tilde{A}_h$, que é definida pela equação (4) (Loevinger *et al.*, 1991):

$$\tilde{A}_h = \int_0^{\infty} A_h(t) dt^* \quad (4)$$

*Em outro contexto (trabalhista), substitui-se o ∞ por 50 (anos) tendo-se em conta que um trabalhador terá que ter idade ≥ 18 anos e após 50 anos o trabalhador terá ~ 70 anos, quando os efeitos hereditários e somáticos provenientes de uma incorporação de radioisótopo ocorrida há 50 anos não terá maiores consequências.

Na Teoria da Análise Compartimental a função $A_h(t)$ corresponde a uma soma de exponenciais, e assim:

$$A_h(t) = \sum_b A_b e^{-(\lambda + \lambda_b)t} \quad (5)$$

sendo λ a constante de decaimento físico do radioisótopo, e λ_b a constante de eliminação biológica (Loevinger *et al.*, 1991, Stabin 2008).

Das equações (4) e (5) pode-se inferir a equação (6):

$$\tilde{A}_h = \sum_b \frac{A_b}{\lambda + \lambda_b} \quad (6)$$

A radiação é emitida em todas as direções, isto é, isotropicamente. Porém, somente uma fração φ será absorvida pelo órgão alvo, dependendo do tamanho, formato do alvo e da distância entre eles. Portanto, a equação (3) pode ser representada pela equação (7):

$$\tilde{A} \cdot n \cdot E \cdot \varphi \quad (7)$$

A equação (4) representa a energia absorvida no alvo durante um intervalo de tempo de interesse. Se a dose de radiação absorvida é igual à energia da radiação absorvida por unidade de massa, então a intensidade de dose absorvida no alvo é dada pela equação (8):

$$D = \frac{\tilde{A} \cdot n \cdot E \cdot \varphi}{m} \quad (8)$$

sendo m , a massa do alvo.

A energia total emitida por transição nuclear é representada pelo símbolo Δ na equação (9).

$$\Delta = n \cdot E \quad (9)$$

Então a dose absorvida será:

$$D = \frac{\tilde{A} \cdot \Delta \varphi}{m} \quad (10)$$

A equação (10) pode ser simplificada para definir a fração absorvida específica, ϕ como a fração absorvida por unidade de massa:

$$\Phi = \frac{\varphi}{m} \quad (11)$$

Tem-se então:

$$D = \tilde{A} \cdot \Delta \cdot \Phi \quad (12)$$

Para simplificar convenientemente S representa o produto de Δ por Φ , então:

$$S = \Delta \cdot \Phi \quad (13)$$

Na maioria dos cálculos usando o modelo antropomórfico MIRD usa-se os valores tabulados de S . Os valores de S são tabelados para vários pares de órgãos, para os 117 radionuclídeos, (Loevinger *et al.*, 1991).

Então a dose absorvida no órgão alvo pode ser expressa como:

$$D = \tilde{A} \cdot S \quad (14)$$

D é a dose absorvida no alvo por unidade de atividade acumulada $\tilde{A}$ na fonte e representada na equação (16).

Expressando a dose em termos da dose por atividade administrada, define-se o tempo de residência no órgão fonte como:

$$\tau = \frac{\tilde{A}}{A_0} \quad (15)$$

A_0 é a atividade administrada.

A dose média no alvo, por unidade de atividade administrada é calculada pela equação (16):

$$\bar{D} = A_0 \cdot \sum \tau S \quad (16)$$

Considerando que um radioisótopo integrante de um radiofármaco pode emitir vários tipos de radiações no seu processo de desintegração, por exemplo, raios gama, partículas beta, raios X característicos entre outras radiações (TAB. 11, para o ^{177}Lu), as equações anteriormente descritas necessitam considerar o efeito das radiações múltiplas. Neste caso, programas computacionais como o AnaComp e o SAAM II executam a tarefa dos cálculos pertinentes. (Mesquita, 2008; SAAM II, 2007)

2.11.2 Unidades

As unidades de medida utilizadas no método MIRD estão representadas na TAB. 6.

TABELA 6 – Unidades usadas no MIRD para cálculo de dose

Grandeza Física	Símbolo MIRD	Sistema Internacional (Unidade)	Símbolo
Atividade	A	becquerel	Bq
Atividade Acumulada	$\tilde{A}$	becquerel/segundo	Bq/s
Dose Absorvida	D	Gray	Gy
Energia Média emitida por transição nuclear	Δ	(gray-quilograma)/(becquerel·segundo)	Gy kg/Bq s
Tempo de residência	T	segundo	s
Energia por partícula	E	joule elétron volt	J eV
Transição por partícula	N		
Fração Absorvida	Φ		
Massa do órgão	M	Quilograma	Kg
Meia-vida física	$T_{1/2}$	segundo	s
Meia-vida biológica	T_b	segundo	S
Constante de decaimento físico	λ	segundo ⁻¹	s ⁻¹
Constante de eliminação biológica	λ_b	segundo ⁻¹	s ⁻¹

2.12 Limitações do método MIRD

Existem algumas limitações do método MIRD para a aproximação do cálculo da dose absorvida, pois os valores de fração absorvida Φ são baseados em modelos anatômicos humanos que assumem relações específicas no formato, tamanho e localização de vários órgãos (Cherry *et al.*, 2012; Stabin *et al.*, 2008).

Modelos mais realistas do corpo humano foram obtidos a partir de dados das imagens médicas e modelos computacionais que continuam em constante desenvolvimento para propósitos dosimétricos (Cherry *et al.*, 2012).

No método MIRD é assumido que o radioisótopo se distribui uniformemente em toda a massa m do órgão fonte, pois o fator ϕ (e consequentemente S) que tem origem a partir de cálculos geométricos, pressupondo-se que a distribuição do radioisótopo seja

uniforme no órgão. A quebra desta premissa poderá levar a inexatidão da dose absorvida D . (Cherry *et al.*, 2012).

A fração absorvida Φ , atividade acumulada e a massa contribuem para as incertezas de cálculo de dose interna, pois a massa utilizada nestes cálculos é baseada em indivíduos com morfologia padronizada, conhecido como homem padrão. Em outros termos, os modelos antropomórficos ou simuladores matemáticos correspondem a aproximações idealizadas para representar os órgãos de indivíduos de dimensões padronizadas (Stabin, 2008).

O cálculo da atividade acumulada $\tilde{A}$ também tem suas limitações. $\tilde{A}$ depende de fatores biológicos (λ (tempo^{-1})) os quais variam entre os indivíduos de mesma dimensão. Além disso, alguns valores de natureza biológica, quando não disponíveis na literatura para seres humanos, podem ter sido determinados a partir de animais de experimentação e extrapolados para o homem. Neste caso, as incertezas podem ser significativas. Este tipo de erro é mais comum no advento de novos radiofármacos. (Cherry *et al.*, 2012).

Quando um novo radiofármaco é aprovado para uso em seres humanos os dados biocinéticos podem ser obtidos, porém variam entre pessoas saudáveis e doentes devido aos efeitos fisiopatológicos na absorção, *clearance* e excreção do radiofármaco (Cremonesi *et al.*, 2006; Cherry *et al.*, 2012; Stabin, 2007).

De acordo com Cremonesi *et al.* (2010) os parâmetros biocinéticos sofrem variações após cada ciclo na terapia com radiopeptídeos protetores (PRRT), pois a alta taxa de dose no tumor e em alguns órgãos críticos altera sua funcionalidade.

Quando um radioisótopo decai em outro nuclídeo também radioativo, este poderá ter uma biocinética diferente do radioisótopo pai. Entretanto, por hipótese o sistema MIRD pressupõe que o radioisótopo filho tenha o mesmo comportamento cinético do radioisótopo pai. Por essas razões, a Publicação do ICRP 53 (1998) recomenda que a estimativa de dose para os radiofármacos seja considerada em grau de incerteza da ordem de 60%.

Apesar destas limitações o método MIRD é uma ferramenta útil para comparações das doses absorvidas calculadas para vários órgãos em pacientes submetidos aos

procedimentos da Medicina Nuclear. O modelo MIRD é uma ferramenta importante para a aprovação de novos radiofármacos (Cherry *et al.*, 2012; Stabin, 2012).

A escolha adequada do radiofármaco é crucial para o planejamento radioterápico e o radioisótopo a ser carregado pelo fármaco deve ser escolhido criteriosamente, baseado no volume tumoral e afinidade com os componentes do tecido alvo (Cremonesi *et al.*, 2010).

Estimar a dose de radiação para cada paciente é importante para proteger os tecidos saudáveis como os rins, o fígado, o intestino e a medula óssea. Com esta premissa, procura-se maximizar a dose liberada no tumor e minimizar a dose nos órgãos críticos. O uso de doses fixas pode não ser eficiente aos diferentes pacientes. Em uma fração dos pacientes a mesma quantidade de radiofármaco poderá ser insuficiente e, por outro lado, para outra fração a dose poderá ser excessiva. Conhecer os parâmetros biocinéticos individualmente pode contribuir para a otimização do procedimento de uma PRRT (Chinol, 2006).

2.13 Dosimetria interna

A dosimetria interna das radiações tem como objetivo estimar a dose de radiação que é recebida por um indivíduo ocasionada pela incorporação intencional ou acidental de substâncias radioativas (McParland, 2010; Stabin, 2008).

Nos procedimentos para diagnosticar e nos protocolos das terapias usadas na Medicina Nuclear, a Dosimetria Interna também é fundamental para estimar o impacto dosimétrico da administração dos radiofármacos aos pacientes. Com os conhecimentos da Dosimetria Interna faz-se o uso com maior segurança da administração do radiofármaco ao paciente (McParland, 2010; Stabin, 2008). Em princípio, todo novo radiofármaco deve ter seus estudos dosimétricos pré-estabelecidos antes de seu uso rotineiro.

Nos estudos precursores dos agentes terapêuticos, por exemplo, na utilização de produtos radiomarcados em anticorpos monoclonais, em peptídeos e em outras moléculas, é necessário conhecer a atividade a ser administrada para cada paciente. O conhecimento da dose absorvida (Gy) é fundamental nesta fase do estudo. Neste caso a atividade administrada deve ser otimizada para maximizar a eficácia do tratamento e

minimizar os riscos decorrentes dos efeitos da radiotoxicidade (Chinol, 2006). Neste sentido, encontra-se na literatura vários limites de tolerância de dose para diversos órgãos (Kwekkeboom *et al.* 2008, Bodei *et al.*, 2008).

Cremonesi e col. (2011) destacam que a dosimetria individualizada é uma garantia para melhorar os resultados, porém deve-se ter em mente a viabilidade e confiabilidade dos resultados, quando se dispõe somente de instrumentos com baixa precisão de medida.

De acordo com Hofman & Hicks (2014), alguns laboratórios de Medicina Nuclear optam por personalizar e ajustar a atividade a ser administrada para cada paciente. Dependendo do estadiamento do tumor carcinóide, deve-se selecionar o tipo de radiofármaco, o número e o intervalo dos ciclos de tratamento (frequência da PRRT). Alguns autores (Seregini *et al.*, 2014) sugerem o uso de uma combinação de radiofármacos intercalados nos ciclos de tratamento como o ^{90}Y e ^{177}Lu .

Os radiofármacos usados nas aplicações diagnósticas e terapêuticas em humanos são seletivamente escolhidos em função de sua alta afinidade com o tecido tumoral e baixa afinidade com os tecidos saudáveis. O acúmulo do radiofármaco no tumor envolve um processo competitivo com outros tecidos, com a velocidade de metabolização e do *clearance* renal, dentre outros fatores (Giussani & Hoeschen, 2013; Stabin, 2008). É devido a esses aspectos que se alcançam maiores contrastes das imagens e do poder de destruição exercido pelo radiofármaco.

As regiões do corpo contendo o radiofármaco tornam-se uma fonte emissora de radiação e que na terminologia MIRD é denominada de região ou órgão fonte. A região fonte contendo gama emissores pode irradiar os tecidos vizinhos e distantes (órgãos alvos). Ao contrário, quando o fármaco é marcado com isótopos beta ou alfa emissores puros (isótopos que não emitem a radiação gama), neste caso, o órgão fonte é o próprio órgão alvo, pois as radiações beta e alfa têm alcance curto na matéria e não são capazes de ultrapassar os próprios limites da região de concentração (Giussani & Hoeschen, 2013; Cremonesi *et al.*, 2011).

A coleta de dados depende do radiofármaco utilizado, do tempo de aquisição, e da atividade injetada. Pequenas quantidades do radiofármaco necessitam maior tempo de

aquisição das imagens para obter os dados de contagens com segurança estatística satisfatória (Stabin, 2008; Siegel *et al.*, 1998).

Nos estudos biocinéticos, para a determinação da curva da atividade versus tempo na região contendo o órgão fonte é comum dispor de imagens planares obtidas em diferentes tempos após a injeção do radiofármaco. Nas imagens planares, é possível desenhar a região de interesse (ROI) e obter o número de contagens por segundo em uma parte específica da imagem (Cremonesi, 2010; Stabin, 2007; Siegel, 1998).

Seregni *et al.* (2014) usando dados obtidos de imagens planares estudaram sobre a dosimetria interna do [^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³]octreotato. Segundo esses autores, a dose absorvida específica para os rins, em 5,7% dos pacientes, foi de 0,34 a 0,96 Gy/GBq, enquanto que em 2,7% dos pacientes a dose absorvida foi de 1,93 Gy/GBq. Consideram que o limite de tolerância da dose para os rins é de aproximadamente 40 Gy em pacientes saudáveis e 28 Gy em pacientes com comorbidade (paciente acometido com uma ou mais doenças), como a diabetes, a hipertensão e com alguma terapia citotóxica prévia. Doses na medula óssea calculadas a partir de medidas no sangue foram relatadas como 0,1 a 0,3 Gy por ciclo com [^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³]octreotato em 6,08% dos pacientes. Este mesmo trabalho levanta a hipótese de que a combinação de radiofármacos marcados com ^{90}Y e ^{177}Lu leva a melhor eficácia de remissão dos tumores sem aumentar da toxicidade nos rins.

A absorção renal é devida principalmente a absorção do análogo da somatostatina radiomarcada nas células tubulares renais após a filtração glomerular. O [^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³]octreotato possui uma melhor relação de absorção tumor/rins se comparado com o [^{111}In -DTPA⁰]octreotídeo e ^{90}Y -DOTATOC (Cremonesi, 2006).

2.14 Modelagem dos traçadores cinéticos

A distribuição de um radiotraçador no corpo varia com o tempo e depende de inúmeros componentes como a absorção do traçador, extração do sistema vascular, as ligações com os receptores da superfície celular, difusão, transporte para dentro da célula. Depende ainda dos processos metabólicos, da eliminação do tecido e da excreção do corpo (Cherry *et al.*, 2012; Erlandsson, 2011).

O tempo é um parâmetro importante nos estudos de Medicina Nuclear, principalmente por se ter em conta que os exames da Medicina Nuclear são capazes de avaliar a funcionalidade dos órgãos. Na maioria das vezes a avaliação do órgão é realizada por meio de imagens que refletem a concentração de um determinado radiofármaco no órgão de interesse no decorrer do tempo. Outra hipótese, se a imagem obtida mostrar alta concentração do radiofármaco implicará em alto funcionamento do órgão e vice-versa (Cherry *et al.*, 2012; Erlandsson, 2011).

Por meio de imagens e amostragens sanguíneas Kashyap e col. (2013) demonstraram que a farmacocinética do análogo da somatostatina na terapia PRRT se divide em duas fases, a saber:

1) a absorção no tumor e nos órgãos ricos em receptores SSTR2 ocorre nas primeiras horas após a injeção do radiofármaco.” Esta fase é marcada pelo rápido *clearance* da corrente sanguínea, que dura cerca de 20 minutos. A rápida remoção sanguínea é atribuída à rápida captação pelo tumor, fígado e baço;

2) a excreção renal ocorre ao mesmo tempo da absorção do radiofármaco pelos outros tecidos, e com taxa de absorção de 6 a 9 vezes mais lenta que o *clearance* sanguíneo. Por esta razão, o tempo ideal para o início da infusão do protetor renal é de aproximadamente 30 minutos antes da administração do radiofármaco, devendo-se mantê-la durante a administração do radiofármaco e por mais 30 minutos após o término da infusão.

2.15 Traçadores

Um traçador é um composto capaz de seguir ou ter um comportamento físico químico similar a de uma substância de interesse, revelando os processos fisiológicos ou bioquímicos que se pretende estudar. Uma das características de um traçador é que a sua quantidade não deve interferir com o sistema estudado. Sua quantificação deve seguir uma metodologia confiável (Cherry *et al.*, 2012).

2.16 Compartimentos

Um compartimento é um volume ou espaço no qual o traçador torna-se uniformemente distribuído, com gradiente de concentração não significativo, ou seja, ele se distribue isotropicamente no volume desejado. (Cherry *et al.*, 2012).

Um compartimento pode ser fechado ou aberto para um traçador. Um compartimento fechado é aquele no qual o traçador não pode escapar, enquanto um compartimento aberto é aquele no qual o traçador pode escapar para outro compartimento ou para o exterior (Cherry *et al.* 2012; Marcato, 2012).

A taxa de transferência de um compartimento para outro é proporcional à sua concentração no compartimento de origem. A taxa de transferência é uma constante independente do tempo, ou seja, obedece a uma equação diferencial de primeira ordem (Cherry *et al.*, 2012).

O fluxo é a quantidade da substância de interesse que atravessa uma superfície na unidade de tempo (mg/min ou mol/min, ml/min.), podendo se referir ao transporte de uma substância entre diferentes compartimentos (Cherry *et al.*, 2012).

$$\text{Fluxo} = k \cdot \text{quantidade de substância no compartimento}$$

Em geral um modelo compartimental é descrito por um sistema de equações diferenciais de primeira ordem, conforme equação (17) (Mesquita, 2008)

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = \sum_{j=1, \dots, N} (k_{j,i}C_j(t) - k_{i,j}C_i(t)) \quad (17)$$

Sendo i e j a identificação dos compartimentos, N é o número total de compartimentos no modelo, C_i e C_j compartimentos do modelo adotado, $k_{i,j}$ a fração do conteúdo do compartimento C_i que se transfere na unidade de tempo para o compartimento C_j , $k_{j,i}$ a fração do compartimento C_j que retorna ao compartimento C_i (Mesquita, 2008).

O termo “estado estacionário” refere-se à condição na qual para um determinado processo, seja invariável no tempo. Quando o intervalo de tempo da medida for pequeno comparado com a duração do processo que esta sendo medido, pode-se assumir o estado

estacionário, mesmo que a longo prazo o processo não seja estacionário. (Erlandsson,2011).

Em Medicina Nuclear geralmente os dados se referem à quantidade de radiotraçador presente em uma determinada região do corpo. Esta medida é realizada por amostragens de regiões de interesse (ROI) das imagens obtidas em função do tempo. (Cherry *et al.*, 2012).

2.17 Modelos compartimentais

A análise compartimental é uma ferramenta matemática e iconográfica útil para propor modelos, que geram equações e auxiliam na interpretação de dados cinéticos. Tem aplicações principalmente nos estudos de biologia, fisiologia, farmacologia, física e engenharia (Mesquita, 2008).

A partir das equações geradas do modelo proposto são elaboradas previsões sobre o fenômeno estudado. A validação do modelo é confirmada pela exatidão entre os dados experimentais e aqueles gerados pelas equações do modelo. Se os valores teóricos discordarem dos dados experimentais, o modelo deverá ser reavaliado e redesenhado. Esse processo de análise é praticado há séculos pelas ciências físicas e tem sido mais recentemente, utilizado pelas ciências biológicas (Mesquita, 2008).

Na arquitetura dos modelos compartimentais há um conjunto de conceitos associados com símbolos matemáticos e iconográficos que estão apresentados na FIG. 2.

FIGURA 2 -Linguagem iconográfica para representar os modelos hidrodinâmicos e biocinéticos. (a) Modelo hidrodinâmico e (b) modelo iconográfico usado na Análise Compartimental (Mesquita ,2008).

2.17.1 - Sistemas de compartimentos

Sistemas compartimentais são definidos por um conjunto de dois ou mais compartimentos que se comunicam, e nos quais a substância de estudo está uniformemente distribuída. O sistema de compartimentos representa o modelo para a explicação do fenômeno. Quando todos os parâmetros do sistema estão determinados, pode-se construir uma teoria compartimental para explicar o fenômeno estudado (Mesquita, 2008).

Os tipos de sistemas de compartimento mais usados são: o mamilar, o catenário (ou catenulados) e os mistos, conforme esquematizados na FIG. 3.

Sistema mamilar: Sistema compartimentado contendo um compartimento central envolvido por $(n-1)$ compartimentos periféricos conectados exclusivamente com o compartimento central.

Sistemas catenários ou catenulados: sistema no qual os compartimentos formam uma cadeia ou corrente. A sua característica principal é que cada compartimento somente se comunica com o anterior e o posterior.

FIGURA 3 – Tipos de sistemas de compartimentos mais usados. (Mesquita,2008)

2.17.2 Constante de transferência ou transporte ou taxa fracional de transferência ou transporte

Nos sistemas lineares k_{ij} não depende do tempo "t" caso contrário o sistema será denominado de não linear. Numericamente é calculado pela razão do fluxo de transferência R_{ij} pelo conteúdo (*pool*) do compartimento C_i , isto é, $k_{ij} = R_{ij}/C_i$ (Mesquita, 2008).

2.17.3 Coeficiente somador ou parâmetro sigma (s)

Trata-se de um coeficiente de proporcionalidade, ou seja, um operador que representa a composição da amostra, isto é, a combinação linear de um ou mais compartimentos. Nos experimentos reais ao tomarmos amostras de um mesmo compartimento físico, como por exemplo, o plasma, a amostra poderá conter duas formas fisiológicas ou químicas distintas neste compartimento (espaço) plasmático. Se por alguma limitação técnica essas espécies não puderem ser separadas então é necessário considerar esse efeito na modelagem considerando a mistura no parâmetro sigma. (Mesquita, 2008)

Seu símbolo matemático é representado por $s_{k,i}$ que expressa a proporção do compartimento “ i ” que é vista na amostra de nº “ k ”. Trata-se de um parâmetro adimensional. Na esquematização do modelo compartimental o coeficiente somador ou amostragem é representado por um triângulo ligado com linhas a um ou mais compartimentos. No centro, um número que indica a ordem da amostragem ou a coletânea de dados (Mesquita, 2008).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho aborda (i) a análise cinética da captação do [^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³]octreotato pelos tecidos do corpo em humanos e (ii) nos tumores carcinóides e (iii) a dose radioativa produzida pela introdução do [^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³]octreotato no corpo.

3.1 Infraestrutura

O estudo foi desenvolvido na (1) Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center- Setor de Medicina Nuclear e (2) na Unidade de Terapia Radioisotópica UTR no Centro de Tecnologias das Radiações (CTR-IPEN) e (3) na Diretoria de Radiofarmácia (DIRF-IPEN), instituições que possuem toda a infraestrutura que possibilitaram a realização desse estudo.

3.2 Reagentes e equipamentos (Materiais)

- Radiofármaco [^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³]octreotato produzido pelo Centro de Radiofarmácia (CR) do IPEN-CNEN contendo 0,25 μmol de [DOTA⁰, Tyr³]octreotato;
- Solução de aminoácidos: Lisina (2,5%) e Arginina (Peptídeos Protetores) em 1000 ml de soro fisiológico.
- Solução salina, seringas e agulhas estéreis e descartáveis;
- Medidores de atividade radioativa marca Capintec ® modelos CRC 7 e CRC 15;
- Suporte com cilindro de chumbo para blindagem do recipiente contendo o radiofármaco [^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³]octreotato;
- Imagens cintilográficas obtidas no equipamento de tomografia por emissão de fóton único em equipamento SPECT-CT (Millenium Hawkeye VG – General Electric Medical) com dois detectores equipados com cristal de NaI (Tl) (Iodeto de Sódio ativado com Tálcio) com espessura de 1,58 centímetros (5/8 polegadas) com colimador tipo MEGP (Média Energia para Propósitos Gerais) mostrada na FIG. 4;
- Software Anacomp® para análise compartimental e cálculo de dose absorvida nos órgãos e tecidos usando os simuladores matemáticos antropomórficos do MIRD.

FIGURA 4 – Equipamento de Tomografia por emissão de fóton único em equipamento SPECT-CT (Millenium Hawkeye VG – General Eletric Medical)

3.3 Protocolo para uso do radiofármaco

Para este estudo o [^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³]octreotato marcado com o ^{177}Lu pelo Centro de Radiofarmácia do IPEN-CNEN/SP.

A síntese do radiofármaco [^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³]octreotato foi elaborada de acordo com a descrição do programa de cooperação técnica, coordenada pela Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA), denominado “ *Comparative Evaluations of Therapeutic Radiopharmaceuticals*”.

Foi utilizado o seguinte protocolo: o $^{177}\text{Lu}^{3+}$ com atividade maior que 50 Ci/mg adquirido da Nordion do Canadá, o meio da reação é a solução de HCl, 0,05N, com ascorbato de sódio e ácido getísico, ou tampão acetato 0,4M, pH 4,5 à temperatura entre 80 – 100°C por tempo de 1800 segundos e adicionando 10µg de [DOTA⁰, Tyr³]octreotato. (IAEA, nº20)

3.4 Aprovação das condutas experimentais por comitês de ética

O presente estudo faz parte de um projeto mais amplo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação Antonio Prudente sob numero 856/06 com o título: Análise dos Resultados do Tratamento de Tumores Carcinóides Metastáticos com o uso [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato.

A aprovação específica deste estudo pelo Comitê de Ética de Fundação Antonio Prudente sob nº 1353/10 com o título: Analise Compartimental e Aspectos Dosimétricos Aplicados ao [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato em Pacientes com Tumores Carcinóides.

A metodologia do presente estudo não interferiu no tratamento dos pacientes. Todos os procedimentos adotados foram organizados com o objetivo de causar o menor impacto possível ao tempo de procedimento e conforto dos pacientes.

Na Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center o estudo foi conduzido de acordo com protocolo adotado em Rotterdam (Anexo A) para o tratamento de tumores carcinóides .

As imagens cintilográficas dos pacientes foram feitas utilizando o ^{111}In – Octreotide para a visualização dos sítios de detecção e determinação da viabilidade do tratamento com o radiofármaco [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato .

3.5 Procedimentos

Foram selecionados quatro pacientes para compor este trabalho com as características antropométricas descritas na TAB. 7. Os pacientes são originários do protocolo de tratamento com o uso do [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato.

TABELA 7 – Dados antropométricos dos pacientes estudados.

Paciente	Sexo	Idade (Anos)	Massa Corpórea (kg)	Altura (cm)	Índice de Massa Corpórea (kg/cm ²)
A	M	67	77	162	29.3
B	F	32	63	158	25.2
C	M	54	74	166	26.9
D	F	64	66	161	25.5

3.6 Peptídeos protetores renais

Na primeira fase, isto é, no estudo dinâmico cintilográfico os pacientes receberam a dose de 370 MBq (10 mCi) de [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³]octreotato que corresponde a 1/20 da dose terapêutica (7.4GBq). Nesta fase, com a finalidade de não provocar alterações fisiológicas, não foi ministrada os peptídeos protetores renais respaldado na justificativa de que a dose nesta fase diagnóstica corresponde a somente 5% da dose de uma das quatro doses terapêuticas que o paciente é submetido ao tratamento de sua moléstia.

Na fase terapêutica, os pacientes receberam infusão intravenosa de aminoácidos (1000 ml) correspondente à combinação de Lisina (2,5%) e Arginina (2,5%) diluídas em soro fisiológico (0,9%) com pH de 7,4 para a proteção renal. A osmolaridade da solução é de 400 mili-osmol/L com 25 g de Lisina e 25 g de Arginina.

Essa solução de aminoácidos é capaz de reduzir a exposição renal e permite que altas doses da radiação atinjam preferencialmente os tumores. Este procedimento tem como fundamento a descrição de Jamar *et al.* 2012 e Essen *et al.*, 2006 que demonstraram que as exposições renais são significativamente menores com as infusões prévias de Lisina e Arginina, e a dose e a absorção (*uptake*) nos tumores permaneceram inalteradas por esse procedimento de infusão nefro-protetora.

A coadministração de aminoácidos Lisina e Arginina inibe a reabsorção tubular proximal do radiopeptídeo e assim é capaz de reduzir a absorção renal para 40% em

relação aos pacientes que não recebem estes aminoácidos, oferecendo significativa nefroproteção (Bodei *et al.*, 2008; Rolleman *et al.*, 2010).

3.7 Protocolo para o tratamento do paciente.

Aos pacientes submetidos ao tratamento com o [^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³]octreotato, foram fornecidas e seguidas as seguintes orientações:

- O paciente não necessita de jejum;
- Deve estar devidamente hidratado;
- O paciente deve manter todos os seus medicamentos, exceto o análogo da somatostatina.

3.8 Tratamento

Após o estudo cinético os pacientes foram submetidos à PRRT conforme esquema seguinte: Após 30 minutos da infusão dos peptídeos protetores é infundido endovenosamente aproximadamente 7,4 GBq (200 mCi) do [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato por 30 minutos. A infusão dos peptídeos nefroprotetores ocorre durante 4 horas com fluxo de 250 ml/h.

3.9 Estudo prévio da distribuição cinética do radiotraçador

Para a análise cinética os dados numéricos da captação em diferentes tecidos foram obtidos por meio das imagens cintilográficas planares, amostradas a cada segundo ao longo de 30 minutos (imagens dinâmicas). Foram utilizados os recursos seguintes:

- As imagens cintilográficas dinâmicas foram obtidas em tempo real no decorrer da distribuição do radiotraçador no corpo do paciente estudado
- Uma fonte de referência contendo [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato com atividade entre 1,85 MBq a 2,22 MBq, foi previamente medida em curiometro da Capintec modelo CRC15. A fonte de referência é posicionada ao lado do corpo do paciente com a finalidade de conhecer a eficiência dos detectores.

- A aquisição dos dados foi efetuada nas regiões espectrais dos fotopico de 113 keV (3%) e 208 keV (11%) do ^{177}Lu .
- Foi adotada a abertura de janela de 15% para o pico de energia de 208 keV e 20% para o pico de energia 113 keV (Nijs *et al.*, 2014).
- Utilizou-se o colimador da GE[®] modelo MEPG (Média Energia Propósitos Gerais)
- Para a tomada de dados dos tecidos a resolução das imagens dinâmicas continham 128 x 128 pixéis.
- No final da análise cinética é efetuada uma imagem de corpo inteiro com resolução matricial de 256 x 1024 pixéis.

No processamento das imagens utilizou-se os recursos de *software* disponíveis na plataforma ENTEGRA[®]. Este programa é integrado ao equipamento SPECT-CT MILLENIUM VG da empresa GE[®].

Foram selecionadas as regiões de interesse (ROI) relacionadas a cada região dos tecidos que apresentaram maior nível de captação do traçador [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato. Essas seleções foram feitas, com auxílio do médico nuclear, procurando-se centrar a ROI, na região de maior concentração do radiofármaco em cada tecido. Após dispor das curvas cinéticas (radioatividade em função do tempo) nas regiões selecionadas (ROI), os dados foram processados (ajustados por regressão não linear) às equações do modelo compartimental mostrado na FIG. 5.

As curvas cinéticas foram levantadas levando-se em consideração os seguintes critérios: As regiões de interesse (ROI) as quais foram desenhadas longe de grandes vasos e artérias, regiões não significativas ao estudo e também em locais com alta concentração de receptores de somatostatina.

Para a análise dos dados das imagens cintilográficas foi utilizado o programa computacional AnaComp[®] desenvolvido por Mesquita, (2008). O programa AnaComp é um código computacional projetado para o cálculo de dados cinéticos e dosimétricos MIRD (Marcato, 2012; Lima, 2012). Dentre os seus recursos, permite a simulação e o ajuste de dados, fazendo uso de uma ferramenta que separa as sobreposições dos tecidos. O modelo compartimental considerou tanto os aspectos dos compartimentos físicos (órgãos e tecidos) e como dos compartimentos químicos (transformações químicas do radiofármaco).

Nas imagens planares há sobreposição entre diferentes regiões (órgãos). Na Análise Compartmental, as sobreposições de regiões devem ser consideradas. Para o presente estudo o modelo proposto para explicar a biodistribuição cinética é apresentado na FIG. 5.

3.10 Modelo cinético adotado

O modelo cinético adotado é mostrado na FIG. 5, o compartimento n° 1 representa a atividade do traçador injetado. Adotou-se por observação experimental que o tempo total de injeção demora aproximadamente 10 segundos. Levando-se em conta, que há atraso para que o traçador se distribua uniformemente no espaço vascular, foi assumido que a fração injetada é representativa de uma função exponencial (tempo de injeção e tempo de distribuição no sangue) representada pelo compartimento n° 1 e pela constante de transferência $k_{1,2}$. O compartimento n° 2 representa o sangue. Tem a característica de um compartimento central de distribuição (compartimento mamilar). Dentre os compartimentos que apresentaram maior nível de captação (a) o fígado (compartimento n° 3 e 4) e (b) os rins (compartimentos n° 5 e 6) foram os que se destacaram na cintilografia planar. O compartimento n° 7 que representa a bexiga que por hipótese, foi adotado que é esvaziada a cada duas horas. O compartimento n° 8 representa os demais tecidos de distribuição do traçador radioativo. Os compartimentos n° 9 e 10 representam o tecido tumoral. No tocante ao fígado, rins e tecido tumoral foram divididos em subcompartimentos pressupondo que seus respectivos espaços (compartimentos 3, 5 e 9) encontram-se uma população de receptores de somatostatina (SSTR2) que se liga ao $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ e que tem a capacidade de internalizar o traçador no respectivo tecido. Esta hipótese é corroborada pelos trabalhos de Capello *et al.*, (2003) e Kletting *et al.*, (2012). Em complemento a esta hipótese foi assumido também que a reação de acoplamento entre substrato e receptor:

seja uma reação de pseudo primeira ordem, pressupondo-se que o número de receptores seja muito maior do que as moléculas do traçador, isto é, a concentração de

$$\text{SSTR2} \gg [^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}.$$

No modelo da FIG. 5, as medidas amostrais são representadas por um triângulo ▲, por exemplo, a segunda amostra refere-se à ROI centrada no fígado. Os dados desta ROI correspondem a uma fração $s_{2,2}$ do espaço sanguíneo + fração $s_{2,3}$ do complexo

que permeia o espaço do fígado + fração $s_{2,4}$ do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3] \text{octreotato}$ internalizado no fígado. Analogamente, as amostragens das ROI centradas no sangue, rins e no tumor são representadas pelas frações de sobreposição seguintes:

Sangue	Rins	Tumor [localizado no Fígado]
▲ ₁ = $s_{1,2} + s_{1,8}$	▲ ₃ = $s_{3,2} + s_{3,5} + s_{3,6} + s_{3,8}$	▲ ₄ = $s_{4,2} + s_{4,8} + s_{4,9} + s_{4,10} + [s_{4,3} + s_{4,4}]$

As frações $s_{i,j}$ foram definidas em termos das áreas de cada ROI. A TAB. 8 ilustra um exemplo típico.

TABELA 8 – Composição das amostragens de cada ROI ▲

(Exemplo típico)

▲	k_i	k_j		Valor ¹	Tecido
S	1	2	=	100/6098	Sangue
S	1	8	=	100/6098	
S	2	2	=	0,1*98/6098	Fígado
S	2	3	=	98/543	
S	2	4	=	98/543	
S	2	8	=	98/6098	
S	3	2	=	0,02*436/6098	Rins
S	3	5	=	436/436	
S	3	6	=	436/436	
S	3	8	=	436/6098	
S	4	9	=	106/106	Tumor
S	4	10	=	106/106	
S	4	2	=	106/6098	
S	4	8	=	106/6098	

¹ Áreas das ROI medidas em número de pixels.

100 → ROI na região de amostragem do sangue

98 → ROI na região de amostragem do fígado

6098 → ROI total do corpo

543 → ROI total do fígado

436 → ROI total dos dois rins

106 → ROI total do tumor

0,1 → 10% da volemia no fígado (ICRP 23, 1975)

0,02 → 2% da volemia nos rins (ICRP 23, 1975)

FIGURA 5 - Modelo proposto para a cinética da biodistribuição do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ no ser humano. Os compartimentos são representados pelos círculos azuis.

As constantes $k_{3,4}$, $k_{5,6}$ e $k_{9,10}$ são associadas às afinidades dos receptores SSTR e a capacidade de internalizar o $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ nas células dos respectivos tecidos (fígado, rins e tumor).

3.11 Dados do decaimento do ^{177}Lu utilizados nos cálculos de dosimetria MIRD

Nos cálculos aplicados ao Método MIRD foram consideradas todas as energias do processo de decaimento do ^{177}Lu levando-se em conta os respectivos rendimentos das transições para cada tipo de radiação (TAB.9).

TABELA 9 - Características das radiações e energias do ^{177}Lu consideradas nos cálculos dosimétricos do programa AnaComp®.

PARTÍCULAS BETA					
	Rendimento	Energia Média	Energia Máxima		
	(%)	(Mev)	(Mev)		
1°	12,3	0,0473	0,176		
2°	9,0	0,1113	0,384		
3°	79,7	0,1489	0,497		
4°	0,0460	0,0782	0,247		
ELÉTRONS					
	Rendimento	Energia		Rendimento	Energia
	(%)	(Mev)		(%)	(Mev)
1°	8,80	0,00618	5°	7,018	0,102
2°	0,116	0,00629	6°	1,735	0,110
3°	0,274	0,0448	7°	0,4983	0,112
4°	5,244	0,0476	8°	0,594	0,143
			9°	0,100	0,197
RADIAÇÃO GAMA ou RAIOS X					
	Rendimento	Energia		Rendimento	Energia
	(%)	(Mev)		(%)	(Mev)
1°	3,256	0,00799	6°	6,38	0,113
2°	1,629	0,0546	7°	11,0	0,208
3°	2,854	0,0558	8°	0,212	0,2497
4°	1,197	0,0632	9°	0,219	0,323
5°	0,161	0,0716	10°	0,0506	0,137

Fonte: Mesquita 2008

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A aquisição das imagens cintilográficas com o equipamento SPECT/CT MILLENIUM VG são os resultados iniciais deste trabalho. Nas figuras 6 a 9, são mostradas algumas imagens cintilográficas utilizadas neste estudo.

Nas tabelas 12, 15, 18 e 21, encontram-se os valores das constantes de transferência k_{ij} (min^{-1}) ± 1 DP e o correspondente erro percentual, estimados a partir dos dados cinéticos das ROI ao longo de 30 minutos e processados pelo programa AnaComp®.

Os resultados de contagens/segundo nas ROI e seus respectivos valores calculados a partir do modelo da FIG. 5 são apresentados, para cada paciente, por órgãos ou por tecido, expressos por contagens e atividade injetada mostradas nas tabelas. 13, 16, 19 e 22.

Os resultados gerados pelo programa Anacomp® foram compilados e apresentados da seguinte forma: (i) constantes fracionais de transferência entre compartimentos ($k_{i,j}$), (ii) fração de composição das ROIs e (iii) valores de dose nos 26 tecidos definidos pelo MIRD.

As constantes cinéticas foram expressas em min^{-1} por serem as unidades de tempo compatíveis com a duração das medidas cintilográficas.

4.1 Análise das imagens

A FIG. 6 ilustra os formatos de apresentação dos resultados fornecidos pelo software Entegra ® (instalado no próprio equipamento SPETC-CT). Foram selecionadas as regiões de interesse e gerados os gráficos das contagens em função do tempo (min). A região corpórea do paciente, da qual foi tomada a imagem é o abdomen onde estão presentes os tumores carcinoides.

FIGURA 6 - Formato geral das imagens cintilográficas dinâmicas ressaltando as regiões escolhidas (ROI) e seus respectivos gráficos da taxa de contagem/segundo. Dados obtidos do software do sistema Entegra®. (A) sangue, (B) fígado, (C) tumores carcinoides, (D) abdomen inferior e (E) fonte de referência contendo [^{177}Lu -DOTA 0 ,Tyr 3]octreotato previamente mensurada em curiômetro Capintec.

FIGURA 7 – (A) Imagem cintilográfica com a seleção da ROI onde se encontra um tumor carcinoide. (B) Gráfico da taxa de contagem/segundo.

FIGURA 8 - Imagens cintilográficas com a seleção da ROI do fígado nas projeções anterior(A) e posterior (B) onde estão presentes as lesões carcinoides. (C e D) Respetivos gráficos da taxa de contagem/segundo.

FIGURA 9 – (A) Imagens cintilográficas da região renal mostrando a dinâmica de acumulação do radiofármaco (no caso 4 eventos). (B) Respectivo gráfico da taxa de contagem/segundo.

As constantes cinéticas (1) de transferência fracional $k_{ij}(\text{min}^{-1}) \pm$ Desvio-padrão (DP) e Erro padrão(%), (2) os parâmetros representativos do tamanho das ROI de amostragem (parâmetros Sigmas), (3) os gráficos comparativos entre os valores experimentais das ROI e os respectivos valores calculados a partir da aplicação do modelo cinético mostrado na FIG. 5 e finalmente (4) os gráficos teóricos da concentração relativa de cada compartimento, calculadas pelo programa Anacomp aplicados à biodistribuição do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ dos quatro pacientes encontram-se nas FIG. 10, 12, 14 e 16.

As figuras numeradas 10, 12, 14 e 16 representam os resultados teóricos das amostragens das regiões de interesse obtidas dos órgãos captantes do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$, as quais apresentam perfis semelhantes aos das curvas experimentais

mostradas nas figuras numeradas de 6 a 9 e B1, B2, B3 e B4 do ANEXO B, validando assim o modelo mostrado na FIG. 5.

A partir da Análise Compartmental obtém-se uma série de outras informações capazes de permitir a compreensão dos fenômenos biológicos associados ao radiofármaco, dentre eles a verdadeira capacidade de acumulação do radiofármaco para cada tecido (FIG. 11, 13, 15 e 17). Depreende-se destas figuras que cada tecido contém dois componentes. O primeiro está relacionado com o radiofármaco circulante e que ao se combinar com os receptores da Somatostatina, presentes nos tecidos, promovem uma ligação do tipo $R + S \rightleftharpoons RS$.

O complexo **RS** (Receptor de Somatostatina e o **R**adiofármaco) é capaz de internalizar o radiofármaco na célula e lá permanecer por longo tempo e sendo o agente de dano da radiação na célula.

Observa-se pelas figuras 11, 13, 15 e 17 das concentrações teóricas que a ligação do complexo **RS** ocorre em tempo relativamente rápido ($\cong 1$ a 2 minutos) e que após a formação do complexo o radiofármaco é rapidamente internalizado nas células. Praticamente, dez minutos após a administração do radiofármaco, a sua concentração nos tecidos já se encontra praticamente no nível de platô. Esses achados corroboram a informação de que a captação do radiofármaco pode ser amostrada em curto espaço de tempo no ambiente da instrumentação de análise (SPECT) e que não submete ao paciente o desconforto de longos períodos para a obtenção das imagens.

Nas tabelas 10, 13, 16 e 19 encontram-se os valores das constantes cinéticas de transferências ou transporte k_{ij} do radiofármaco aos tecidos. Após o processo iterativo (método dos mínimos quadrados não lineares) que dá origem aos seus valores, o programa AnaComp® calcula, na última iteração a incerteza, também denominada de erro assintótico. A partir dos valores das incertezas Δk_{ij} em cada parâmetro é calculada a média ponderada dos valores de k_{ij} e sua incerteza Δk_{ij} como mostradas na TAB. 22. Nesta tabela, encontram-se os valores dos parâmetros cinéticos representativos da biodistribuição do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ em pacientes humanos. A partir dos parâmetros cinéticos ponderados, pode-se inferir inúmeras informações dosimétricas e da cinética do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$, como por exemplo as estimativas de doses (mGy/MBq e mSv/MBq).

TABELA 10 - Constantes cinéticas fracionais de transferências $k_{i,j}$ calculadas para a biodistribuição do [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato referente ao paciente A.

Constantes cinéticas	Valor (min ⁻¹)	DP* (min ⁻¹)	Erro (%)
k7,0	= 1/(2*60)		
k1,2	5,286 ±	0,0227	0,43
k3,2	0,456 ±	0,0090	1,98
k5,2	4,32E-04 ±	8,17E-04	189,17
k9,2	0,215 ±	0,0032	1,50
k2,3	57,39 ±	0,0006	0,00
k3,4	0,536 ±	0,0009	0,17
k2,5	5,015 ±	0,0036	0,07
k5,6	0,851 ±	0,0007	0,08
k5,7	0,606 ±	0,0121	2,00
k2,8	7,584 ±	0,0006	0,01
k2,9	2,509 ±	0,0034	0,14
k9,10	0,603 ±	0,0100	1,66

*Desvio padrão

TABELA 11 - Constantes cinéticas representativas dos tamanhos das amostragens das ROI para a biodistribuição do [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato referente ao paciente A.

Parâmetro Sigma (Δ)	ROI (Fração do tecido amostral)	ROI (% do tecido amostral)
s1,2	0,0164	1,6
s1,8	0,0164	1,6
s2,2	0,0002	0,2
s2,3	0,1842	18,4
s2,4	0,1842	18,4
s2,8	0,0200	1,6
s3,2	0,0014	0,1
s3,5	1,0000	100,0
s3,6	1,0000	100,0
s3,8	0,0715	7,1
s4,2	0,0174	1,7
s4,3	0,0000	0,0
s4,4	0,0000	0,0
s4,8	0,0174	1,7
s4,9	1,0000	100,0

FIGURA 10 - Biodistribuição do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ do paciente A. Resultados de atividade medida para as ROI amostradas. Valores experimentais e estimados pelo programa AnaComp®.

FIGURA 11- Gráfico teórico do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{Tyr}^3]\text{octreotate}$ para cada compartimento. Valores calculados a partir do modelo cinético mostrada na FIG. 5 para o paciente A.

TABELA 12 - Resultados das doses absorvida (D) para diferentes tecidos calculados a partir dos dados experimentais das constantes k_{ij} utilizando o programa AnaComp® [Mesquita, 2008]. Dados do paciente A.

Órgãos	Dose Absorvida D (mGy/MBq)
Adrenais	0,00074
Cérebro	0,00003
Mamas	0,00013
Vesícula Biliar	0,00152
Intestino Grosso Inf.	0,00602
Intestino Delgado	0,00237
Estomago	0,00045
Intestino Grosso Super	0,00187
Coração	0,00035
Rins	0,02463
Fígado	0,09785
Pulmões	0,00030
Músculo	0,00147
Ovários	0,00549
Pâncreas	0,00070
Medula Óssea	0,00097
Osso Superficial	0,00111
Pele	0,00049
Baço	0,00027
Timo	0,00011
Tiróide	0,00004
Bexiga	2,13481
Útero	0,01279
Corpo Inteiro	0,00515 (mSv/MBq)

TABELA 13 - Constantes cinéticas fracionais de transferência $k_{i,j}$ calculadas para a biodistribuição do [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato referente ao paciente **B**

Constantes cinéticas	Valor (min ⁻¹)	DP* (min ⁻¹)	Erro (%)
k7,0	= 1/(2*60)'	=	
k1,2	1,590	± 1,45E-02	0,92
k3,2	4,420	± 1,66E-02	0,38
k5,2	4,32E-6	± 2,63E-02	6,09E05
k9,2	2,870	± 7,43E-02	2,59
k2,3	2,100	± 1,96E-02	0,93
k3,4	6,980	± 8.63E-02	1,24
k2,5	4,160	± 1,46E-01	3,52
k5,6	0,500	± 1.33E-02	2,64
k5,7	1,350	± 5.93E-03	0,44
k2,8	15,60	± 1,34E-02	0,09
k2,9	6,330	± 1,99E-02	0,32
k9,10	3,450	± 2,56E-02	0,74
I1	305,2	± 9,16E-02	

* Desvio padrão

TABELA 14 - Constantes cinéticas representativas dos tamanhos da ROI para a biodistribuição do [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato referentes ao paciente **B**.

Parâmetro Sigma (Δ)	ROI (Fração do tecido amostral)	ROI (% do tecido amostral)
s1,2	0,016	1,6
s1,8	0,016	1,6
s2,2	0,002	0,2
s2,3	0,184	18,4
s2,4	0,184	18,4
s2,8	0,016	1,6
s3,2	0,001	0,1
s3,5	1,000	100,0
s3,6	1,000	100,0
s3,8	0,071	7,1
s4,2	0,017	1,7
s4,3	0,000	0,0
s4,4	0,000	0,0
s4,8	0,017	1,7
s4,9	1,000	100

FIGURA 12 - Biodistribuição do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ do paciente **B**. Resultados de atividade das ROI amostradas. Valores experimentais e estimados pelo programa AnaComp (Mesquita, 2008).

FIGURA 13 Concentrações teóricas do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ nos diversos compartimentos. Valores calculados a partir do modelo cinético mostrada na FIG. 5 para o paciente **B**.

TABELA 15 - Resultados das doses absorvidas (D) para diferentes tecidos calculados a partir dos dados experimentais das constantes k_{ij} utilizando o programa AnaComp®. (Mesquita, 2008). Dados do paciente **B**.

Órgão	Dose Absorvida D
	(mGy/MBq)
Adrenais	0,00257
Cérebro	0,00267
Mamas	0,00533
Vesícula Biliar	0,01492
Intestino Grosso Inf.	0,00797
Intestino Delgado	0,00417
Estômago	0,00681
Intestino Grosso Super.	0,00309
Coração	1,30724
Rins	0,03296
Fígado	0,00297
Pulmões	0,00571
Músculo	0,01388
Pâncreas	0,00553
Medula Óssea	0,00521
Osso Superficial	0,00351
Pele	0,00558
Baço	0,01046
Gônadas	0,01046
Timo	0,00273
Tiróide	0,00264
Bexiga	4,30515
Corpo Inteiro	0,01516
	(mSv/MBq)

TABELA 16 - Constantes cinéticas fracionais de transferência k_{ij} calculadas para a biodistribuição do [^{177}Lu -DOTA 0 ,Tyr 3]octreotato referente ao paciente C.

Constantes Cinéticas	Valor (min $^{-1}$)	DP* (min $^{-1}$)	Erro (%)
k7,0	1/(2*60)		
k1,2	2,199 $\pm$	0,0614	2,79
k3,2	0,011 $\pm$	0,3443	3089,34
k5,2	0,001 $\pm$	0,2987	23012,31
k9,2	7.999 $\pm$	1,931	24,14
k2,3	12.21 $\pm$	0,2893	2,37
k3,4	6E-06 $\pm$	0,0020	34325,22
k2,5	16.64 $\pm$	0,0138	0,08
k5,6	6.00E-10 $\pm$	0,0013	
k5,7	0,002 $\pm$	0,0280	1296,03
k2,8	132,7 $\pm$	0,0011	0,00
k2,9	10,26 $\pm$	0,4662	4,54
k9,10	8,34 $\pm$	0,4949	5,93

* Desvio padrão

TABELA 17 - Constantes cinéticas representativas dos tamanhos das amostragens da ROI para a biodistribuição do [^{177}Lu -DOTA 0 ,Tyr 3]octreotato referente ao paciente C.

Parâmetro Sigma (Δ)	ROI (Fração do tecido amostral)	ROI (% do tecido amostral)
s1,2	0,0196	2,0
s1,8	0,0120	2,0
s2,2	0,0020	0.2
s2,3	0,2300	23,0
s2,4	0,2300	23,0
s2,8	0,0191	1,9
s3,2	6,3E-04	0,1
s3,5	0,5000	50,0
s3,6	0,5000	50,0
s3,8	0,0310	3,2
s4,2	0,0384	3,8
s4,3	0,4633	46,3
s4,4	0,4633	46,3
s4,8	0,0384	3,8
s4,9	1,0000	100
s4,10	1,0000	100

FIGURA 14 - Biodistribuição do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ do paciente C. Resultados de atividade das ROI amostradas. Valores experimentais e estimados pelo programa AnaComp.

FIGURA 15 Concentrações teóricas do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ nos diversos compartimentos. Valores calculados a partir do modelo cinético mostrado na FIG. 5 para o paciente C.

TABELA 18 - Resultados das doses absorvidas para diferentes tecidos calculados a partir dos dados experimentais das constantes $k_{i,j}$ utilizando o programa AnaComp®(Mesquita, 2008). Dados do paciente C.

Órgão	Dose Absorvida (D) (mGy/MBq)
Adrenais	0,02764
Cérebro	0,00055
Mamas	0,00234
V.Biliar	0,02394
I.G.Inf	0,00247
Intestino Delgado	0,00819
Estomago	0,00924
I.G.Super	0,00910
Coração	0,00689
Rins	7,76458
Fígado	1,37999
Pulmões	0,00637
Músculo	0,00447
Pâncreas	0,01948
Medula Óssea	0,00611
Osso Superficial	0,00662
Pele	0,00216
Baço	0,01856
Gônadas	0,00339
Timo	0,00212
Tiróide	0,00085
Bexiga	0,04703
Útero	0,00303
Corpo Inteiro	0,05830 (mSv/MBq)

TABELA 19 - Constantes cinéticas fracionais de transferências $k_{i,j}$ calculadas para a biodistribuição do [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato referente ao paciente **D**.

Constantes Cinéticas	Valor (min⁻¹)		DP* (min⁻¹)	Erro (%)
k7,0	1/(2*60)			
k1,2	0,5766	±	0,0368	6,4
k3,2	7,9400	±	144,20	1816,9
k5,2	5,36E-05	±	13,830	2.6E+07
k9,2	2,94E-06	±	0,1981	6746198
k2,3	2149,0	±	4,655	0,2
k3,4	0,5223	±	0,6091	116,6
k2,5	435,20	±	0,0506	0,01
k5,6	0,0110	±	0,0026	25,7
k5,7	0,0189	±	0,0037	19,5
k2,8	3,4900	±	0,0037	0,11
k2,9	179,80	±	5,100	2,8
k9,10	19468	±	3398739	17457,9

* Desvio padrão

TABELA 20 - Constantes cinéticas representativas dos tamanhos das ROI para a biodistribuição do [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato referente ao paciente **D**.

Parâmetro Sigma (Δ)	ROI (Fração do tecido amostral)	ROI (% do tecido amostral)
s1,2	0,4303	43,0
s1,8	0,4303	43,0
s2,2	0,0301	3,0
s2,3	0,2070	21,0
s2,4	0,2070	21,0
s2,8	0,3010	30,0
s3,2	0,0058	0,6
s3,5	0,2500	25,0
s3,6	0,2500	25,0
s3,8	0,2920	3,2
s4,2	0,4170	3,8
s4,3	0,0058	46,3
s4,4	0,0058	46,3
s4,8	0,0058	3,8
s4,9	1,0000	100
s4,10	1,0000	100

FIGURA 16 - Biodistribuição do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ do paciente **D**. Resultados de atividade das ROI amostradas. Valores experimentais e estimados pelo programa AnaComp.

FIGURA 17 - Concentrações teóricas do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ calculados a partir do modelo cinético da FIGURA 5 para o paciente D .

TABELA 21 - Resultados das doses absorvidas (D) para diferentes tecidos calculados a partir dos dados experimentais das constantes k_{ij} utilizando o programa AnaComp® (Mesquita, 2008). Dados do paciente **D**.

Órgão	Dose Absorvida (D) (mGy/MBq)
Intestino Grosso Inf	0,00762
Intestino Delgado	0,01865
Estomago	0,02122
Intestino GrossoSuper.	0,19230
Coração	0,00887
Rins	24,7167
Fígado	0,99596
Pulmões	0,00763
Músculo	0,00931
Pâncreas	0,04286
Medula Óssea	0,01473
Osso Superficial	0,01324
Pele	0,00382
Baço	0,05245
Gônadas	0,00246
Timo	0,00221
Tiróide	0,00048
Bexiga	1,14326
Corpo Inteiro	0,11635 (mSv/MBq)

TABELA 22 – Valores médios ponderados (média ponderada das respectivas constantes cinéticas $k_{i,j}$ dos quatro pacientes estudados) calculadas para a biodistribuição do [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato referentes aos pacientes **A,B,C** e **D**.

Constante Cinética	Média Ponderada (min ⁻¹)		DP [♦] Ponderado (min ⁻¹)	CV [◇] (%)
k _{1,2}	2,21	±	0,89	40%
k _{3,2}	0,22	±	0,65	294%
k _{5,2}	0,0012	±	6,50E-04	55%
k _{9,2}	7,10	±	1,40	20%
k _{2,3}	11,66	±	2,20	19%
k _{3,4}	1,32	±	1,23	93%
k _{2,5}	5,23	±	2,45	47%
k _{5,6}	0,41	±	0,13	31%
k _{5,7}	0,31	±	0,26	85%
k _{2,8}	19,82	±	16,48	83%
k _{2,9}	5,77	±	3,10	54%
k _{9,10}	6,89	±	2,07	30%
k _{7,0}	1/(2*60)*			

♦Desvio padrão

◇Coeficiente de variação

*Supondo que o paciente esvazie a bexiga a cada duas horas.

A reunião de dados das figuras de 20 a 41 foram utilizadas para a construção de um único gráfico mostrado na FIG. 42. Onde se observa que os órgãos que recebem o maior impacto radiológico são os rins e o fígado. Os demais órgãos possuem valores de dose absorvida inferiores.

As tabelas de números 23, 25, 27, 29, 31, 32 e 33 mostram as estimativas de doses que diferentes pacientes receberiam ao incorporarem 1 MBq (27,03 μ Ci) de [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato, em função de suas massas corpóreas. Nesta mesma linha de uso das constantes k_{ij} obtém-se as curvas cinéticas teóricas (FIG. 18 e 19).

No trabalho conduzido por Bodei e col. (2008) foi mostrado que as doses absorvidas acumuladas nos rins foram de 8 a 37 Gy nos ciclos de PRRT, com atividade acumulada média de 25,2 a 26,4 GBq. Porém, como fator de segurança, deve-se considerar individualmente tanto a função da medula óssea como a presença de fatores de risco para a toxicidade renal. Biologicamente, é mais seguro dividir a atividade total da PRRT em ciclos com atividades menores.

As estimativas de dose em tumores com aproximadamente 100 g e localizados na região do fígado ou da tireoide são mostradas na FIG. 42 e nas tabelas 23 a 33. Conclui-se que a dose nos tumores carcinoides produzida pelo [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato praticamente não depende da sua posição no corpo. A intensidade da dose absorvida nos tumores carcinoides depende fundamentalmente de sua capacidade de incorporar o [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato. Em outros termos, a dose nos tumores carcinóides dependerá basicamente das constantes cinéticas $k_{2,9}$, $k_{9,2}$ e $k_{9,10}$ mostradas no modelo da FIG. 5 e numericamente nas tabelas 10, 13, 16, e 19 (pacientes individualizados) e na TAB. 24 (valores calculados pela média ponderada). Estas três constantes estão relacionadas com a quantidade de receptores de somatostatina tipo 2 (*pool* de SSTR2), com sua afinidade de ligação com o [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato (relação entre $k_{2,9 \times (\text{pool SSTR2})} / k_{9,2}$) e finalmente, com a sua capacidade de introduzir o [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato para o interior das células tumorais (constante $k_{9,10}$). As doses absorvidas para diferentes tecidos calculadas a partir dos dados experimentais das constantes k_{ij} (TAB. 10, 13, 16 e 19), utilizando o programa AnaComp® para os 4 pacientes estudados, estão representadas nas TAB. 12, 15, 18 e 21.

A explicação para a independência da dose absorvida (mGy/MBq) do [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato nos tumores carcinoides em relação a sua posição no corpo é

devida ao processo de decaimento do radioisótopo ^{177}Lu (TAB. 9). Este é um radioisótopo que apresenta alto rendimento de emissão de partículas beta ($\approx 80\%$) com energia média de 0,149 MeV (energia máxima = 0,497 MeV). No esquema de decaimento do ^{177}Lu , a radiação gama de energia de 0,208 MeV é predominante tendo rendimento de produção relativamente pequeno (11%). Nestas condições é previsto que a radiação beta é a principal componente de dano por radiação, pois possui maior poder de ionização por distância percorrida (parâmetro LET (Kwekkeboom *et al.*, 2011)). O alcance máximo das partículas beta nos tecidos moles é da ordem 2 mm (Kwekkeboom *et al.*, 2008; Valkema *et al.*, 2005) o que terá um efeito mais destruidor nas células se comparado com o alcance da ordem de vários centímetros da radiação gama de energia com de 0,208 MeV do ^{177}Lu . Portanto, a partícula beta será capaz de causar muito mais danos com menor chance de reparos às células, comparativamente à radiação gama. Na linguagem do sistema MIRD (Snyder, Ford & Warner, 1978) cada órgão que acumula o material radiativo de ^{177}Lu é considerado como órgão fonte e a radiação emitida do seu interior poderá atingir a si próprio e aos demais órgãos alvos. Nestes termos, a partícula beta por não ter capacidade de alcançar grandes distâncias, praticamente tem o comportamento mais destrutivo, isto é, destrói essencialmente o próprio órgão onde está instalada. Já a radiação gama teria capacidade de causar danos no próprio órgão e atingir órgãos alvos mais distantes. Mas, no caso do ^{177}Lu este tipo de radiação está em menor proporção comparativamente à radiação beta (80% contra 11%) e assim justifica-se o a independência da dose absorvida nos tumores que incorporam [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato.

Comparando-se a eficiência tumoricida dos quimioterápicos e do radiofármaco poder-se-ia tecer os seguintes comentários: De um modo geral, os quimioterápicos atuam de modo a inviabilizar o crescimento celular por meio de danos no DNA. Como há vários tecidos que possuem velocidade de crescimento muito mais rápida do que os próprios tumores, por exemplo, o epitélio intestinal, a medula óssea a pele e seus anexos (pelos) estes tecidos são as primeiras vítimas dos quimioterápicos. Observando os dados mostrados nas tabelas 24, 26, 28, 30 (doses terapêuticas) esses tecidos levam doses de 0,036 Gy/7,4GBq, 0,032 Gy/7,4GBq e 0,018 Gy/7,4GBq, respectivamente. Para esses níveis de doses, os efeitos colaterais (vômitos, alopecia e depressão hematopoética) são relativamente menores comparados aos efeitos dos quimioterápicos nesses mesmos tecidos. Por outro lado, em tumores contendo aproximadamente 100 g, a dose estimada

será aproximadamente de 4 Gy. Na prática da oncologia radioterápica prevê-se que para ocorrer a morte dos tumores são necessários doses da ordem de 60 a 80 Gy (Hall, 2012).

De acordo com a TAB. 24 e FIG. 42 a dose nos tumores carcionóides, aqui estudados, é da ordem de ≈ 4 Gy/7,4GBq (dose média para um ciclo da PRRT ou aproximadamente 16 Gy nas quatro seções de PRRT). Este valor é respaldado pela literatura que descreve valores da ordem de 5,34 Gy/7,4GBq. Entretanto, esse valor fica abaixo do necessário (60 a 80 Gy) para eliminar o tumor. O protocolo de tratamento do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ prevê até quatro ciclos de administração do radiofármaco em intervalos de até oito semanas entre um e outro ciclo. Supondo que a resposta cinética do tumor ($k_{2,9}$, $k_{9,2}$ e $k_{9,10}$) não sofra alterações entre cada ciclo da PRRT, após o quarto ciclo o tumor deverá ter recebido aproximadamente 16 Gy, cujo valor é muito menor do que o necessário para eliminar o tumor definitivamente. Entretanto, após o quarto ciclo o tumor poderá ter sua atividade diminuída e assim dar algum tempo de sobrevida ao paciente.

Danthala e col. (2014) relataram que 25% dos pacientes tratados com 7,4 Gbq tiveram um benefício mínimo, 32,5% tiveram uma resposta parcial ao tratamento e 22,5% tiveram a doença estabilizada. A progressão da doença foi observada em 20% dos pacientes, incluindo 15% deles que morreram durante ou após o período de tratamento. A sobrevida média estimada para os pacientes que receberam um ou dois ciclos de $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ foi de 8,3 meses em comparação com uma média estimada de 45,6 meses naqueles que receberam mais de dois ciclos de $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$.

Kwekkeboom e col.(2011) descreveram sobre o benefício de vários anos de sobrevida em pacientes que responderam ao tratamento com $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$. Seus pacientes foram tratados com atividade cumulativa de 27,8 a 29,6 GBq distribuídas em até quatro ciclos de tratamento, limitando-se a dose absorvida acumulada de modo a não ultrapassar 23 Gy nos rins ou 2 Gy na medula óssea.

A radioatividade no sangue equivale à radioatividade na medula óssea, no entanto a radioatividade no resto do corpo e nos órgãos fontes e no tumor contribui significativamente para a dose absorvida da radiação na medula óssea. No entanto, a dose absorvida na medula óssea após tratamento com $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ mostrou consideráveis variações entre pacientes. Para o $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ a

contribuição dos órgãos fontes situados distantes do tumor (ou demais órgãos alvos) foi desprezível para a dose na medula óssea. Essas evidências implicam que (i) a otimização e (ii) a previsão individualizada da dose absorvida nos rins e na medula óssea por paciente é aconselhável (Forrer *et al.*, 2009).

TABELA 23 – Estimativa das doses absorvidas (D) a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos k_{ij} dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo= Lu-177, Fantom= Homem Adulto com 73,6 kg. MIRDose para 1 MBq (27,03 μ Ci)

Órgão ou Tecido	Dose Absorvida (mGy/MBq)
Adrenais	0,01113
Cerebro	0,00174
Mamas	0,00248
Vesícula Biliar	0,01252
Intestino Grosso Inf	0,00238
Intestino Delgado	0,00439
Estomago	0,00493
Intestino Grosso Sup.	0,00500
Coração	0,00444
Rins	2,38782
Fígado	0,70456
Pulmões	0,00407
Músculo	0,00316
Pâncreas	0,00890
Medula Óssea	0,00416
Ossos Trabecular	0,00392
Pele	0,00232
Baço	0,00738
Testículo	0,00181
Timo	0,00242
Tiroide	0,00188
Bexiga	0,01780
Tumor Região Fígado*	0,50599
Tumor Região Tireóide*	0,54081
Corpo Inteiro	0,02281 (mSv/MBq)

*Assumindo tumor com massa de 100g

TABELA 24 – Estimativa das doses absorvidas (D) a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos $k_{i,j}$ dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo= Lu-177. Fantom= Homem Adulto com 73,6kg. MIRDose para 7,4 GBq (200 mCi)

Órgão ou Tecido	Dose Absorvida (Gy/7,4 GBq)
Adrenais	0,08
Cerebro	0,01
Mamas	0,02
Vesícula Biliar	0,09
Intestino Grosso.Inf	0,02
I.Delgad	0,03
Estomago	0,04
Intestino Grosso Sup	0,04
Coração	0,03
Rins	17,67
Fígado	5,21
Pulmões	0,03
Musculo	0,02
Pâncreas	0,07
Medula Óssea	0,03
Ossos Trabecular	0,03
Pele	0,02
Baço	0,05
Testículo	0,01
Timo	0,02
Tiroide	0,01
Bexiga	0,13
Tumor Região Fígado	3,74
Tumor Região Tireóide	4,00
Corpo Inteiro	0,17 (Sv/7,4 GBq)

*Assumindo tumor com massa de 100g

TABELA 25 – Estimativa das doses absorvidas (D) a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos $k_{i,j}$ dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo= Lu-177. Fantom= Adolescente com 15 anos e 56,8 kg. MIRDose para 1 MBq (27,03 μ Ci)

Órgão ou Tecidos	Dose Absorvida (mGy/MBq)
Adrenais	0,01410
Cerebro	0,00225
Mamas	0,00320
Vesícula Biliar	0,01451
Intestino Grosso Inferior	0,00312
Intestino Delgado	0,00566
Estômago	0,00625
Intestino Grosso Sup	0,00630
Coração	0,00574
Rins	2,82984
Fígado	0,85601
Pulmões	0,00539
Músculo	0,00405
Pâncreas	0,01101
Medula Ossea	0,00514
Ossos Trabecular	0,00505
Pele	0,00295
Baço	0,00926
Testículo	0,00237
Timo	0,00314
Tireoide	0,00245
Bexiga	0,02349
Tumor Região Fígado*	0,50599
Tumor Região Tireoide*	0,54081
Corpo Inteiro	0,02945
	(mSv/MBq)

*Assumindo tumor com massa de 100g

TABELA 26 – Estimativa das doses absorvidas a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos $k_{i,j}$ dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo= Lu-177. Fantom= Adolescente com 15 anos e 56,8 kg. MIRDose para 7,4 GBq (200 mCi)

Órgão ou Tecido	Dose Absorvida (Gy/7,4 GBq)
Adrenais	0,74
Cerebro	0,15
Mamas	0,15
Vesícula Biliar	0,81
Intestino Grosso Inferior	0,15
Intestino Delgado	0,30
Estômago	0,37
Intestino Grosso Superior	0,37
Coração	0,30
Rins	154,96
Fígado	46,84
Pulmões	0,30
Musculo	0,22
Pâncreas	0,59
Medula Óssea	0,30
Osso Trabecular	0,30
Pele	0,15
Baço	0,52
Testículo	0,15
Timo	0,15
Tiroide	0,15
Bexiga	1,26
Tumor Região Fígado	3,74
Tumor Região Tireóide	4,00
Corpo Inteiro	0,22 (Sv/7,4 GBq)

*Assumindo tumor com massa de 100g

TABELA 27 – Estimativa das doses absorvidas a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos k_{ij} dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo= Lu-177
Fantom= Criança com 10 anos e 33,2 kg. MIRDose para 1 MBq (27,03 μ Ci)

Órgão ou Tecido	Dose Absorvida (mGy/MBq)
Adrenais	0,02152
Cerebro	0,00385
Mamas	0,00561
Vesicula Biliar	0,01965
Intestino Grosso Inf	0,00539
Intestino Delgado	0,00970
Estômago	0,01065
Intestino Grosso Sup	0,01071
Coração	0,00911
Rins	3,95045
Fígado	1,18367
Pulmões	0,00826
Músculo	0,00638
Ovários	0,00622
Pancreas	0,01730
Medula Óssea	0,00808
Osso Trabecular	0,00786
Pele	0,00491
Baço	0,01476
Testículo	0,00408
Timo	0,00510
Tiroide	0,00421
Bexiga	0,03680
Útero	0,00605
Tumor Região Fígado	0,50599
Tumor Região Tireóide	0,54081
Corpo Inteiro	0,04974 (mSv/MBq)

*Assumindo tumor com massa de 100g

TABELA 28 – Estimativa das doses absorvidas a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos $k_{i,j}$ dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo= Lu-177. Fantom= Criança com 10 anos e 33,2 kg. MIRDose para 7,4 GBq (200 mCi)

Órgão ou Tecido	Dose Absorvida (Gy/7,4 GBq)
Adrenais	0,16
Cerebro	0,03
Mamas	0,04
Vesícula Biliar	0,14
Intestino Grosso Inf.	0,04
Intestino Delgado	0,07
Estômago	0,08
Intestino Grosso Sup.	0,08
Coração	0,07
Rins	29,23
Fígado	8,76
Pulmões	0,06
Músculo	0,05
Ovários	0,05
Pâncreas	0,13
Medula Óssea	0,06
Osso Trabecular	0,06
Pele	0,04
Baço	0,11
Testículo	0,03
Timo	0,04
Tiroide	0,03
Bexiga	0,27
Útero	0,04
Tumor Região Fígado	3,74
Tumor Região Tireóide	4,00
Corpo Inteiro	1,23 (mSv/MBq)

*Assumindo tumor com massa de 100g

TABELA 29 – Estimativa das doses absorvidas a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos k_{ij} dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo= Lu-177. Fantom= Criança com 5 anos e 33,2 kg. MIRDose para 1 MBq (27,03 μ Ci)

Órgãos ou Tecidos	Dose
	Absorvida D (mGy/MBq)
Adrenais	0,03107
Cerebro	0,00645
Mamas	0,00914
Vesícula Biliar	0,03155
Intestino Grosso Inf.	0,00933
Intestino Delgado	0,01560
Estômago	0,01680
Intestino Grosso Sup.	0,01767
Coração	0,01405
Rins	5,76817
Fígado	1,64457
Pulmões	0,01293
Músculo	0,01014
Ovários	0,01073
Pâncreas	0,02620
Medula Óssea	0,01237
Osso Trabecular	0,01229
Pele	0,00803
Baço	0,02243
Testículo	0,00691
Timo	0,00842
Tiroide	0,00723
Bexiga	0,05942
Útero	0,01034
Tumor Região Fígado	0,51066
Tumor Região Tireóide	0,57738
Corpo Inteiro	0,0825
	(mSv/MBq)

*Assumindo tumor com massa de 100g

TABELA 30 – Estimativa das doses absorvidas a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos $k_{i,j}$ dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo= Lu-177. Fantom= Criança com 5 anos e 33,2 kg. MIRDose para 7,4 MBq (200 mCi)

Órgão ou Tecido	Dose Absorvida D (Gy/MBq)
Adrenais	0,40
Cerebro	0,10
Mamas	0,13
Vesícula Biliar	0,41
Intestino Grosso Inf.	0,13
Intestino Delgado	0,21
Estômago	0,22
Intestino Grosso Sup.	0,23
Coração	0,19
Rins	77,08
Fígado	22,12
Pulmões	0,18
Músculo	0,15
Ovários	0,15
Pâncreas	0,33
Medula Óssea	0,16
Osso Trabecular	0,19
Pele	0,12
Baço	0,28
Testículo	0,11
Timo	0,12
Tiroide	0,11
Bexiga	0,86
Útero	0,15
Tumor Região Fígado	3,78
Tumor Região Tireóide	4,27
	1,23
Corpo Inteiro	(Sv/MBq)

*Assumindo tumor com massa de 100g

TABELA 31 – Estimativa das doses absorvidas a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos $k_{i,j}$ dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo= Lu-177. Fantom= Criança com 1 anos e 9,72 kg. MIRDose para 1 MBq (27,3 μ Ci)

Órgão ou Tecido	Dose Absorvida D (mGy/MBq)
Adrenais	0,05398
Cerebro	0,01302
Mamas	0,01807
Vesícula Biliar	0,05485
Intestino Grosso Inf.	0,01780
Intestino Delgado	0,02829
Estômago	0,02965
Intestino Grosso Sup.	0,03156
Coração	0,02588
Rins	10,41576
Fígado	2,98877
Pulmões	0,02416
Músculo	0,01972
Ovários	0,02094
Pâncreas	0,04413
Medula Óssea	0,02217
Osso Trabecular	0,02526
Pele	0,01608
Baço	0,03830
Testículo	0,01434
Timo	0,01614
Tiroide	0,01451
Bexiga	0,11649
Útero	0,01997
Tumor Região Fígado	0,52113
Tumor Região Tireóide	0,62643
Corpo Inteiro	0,16700 (mSv/MBq)

*Assumindo tumor com massa de 100g

TABELA 32 – Estimativa das doses absorvidas a partir dos parâmetros calculados pela média ponderada dos k_{ij} dos quatro pacientes estudados. Radionuclídeo= ^{177}Lu ; Fantom=Criança Recém Nascida com 3,6 kg. MIRDose para 1 MBq (27,03 μCi)

Órgão ou Tecido	Dose Absorvida D (mGy/MBq)
Adrenais	0,11181
Cerebro	0,03476
Mamas	0,04519
Vesícula Biliar	0,10822
Intestino Grosso Inf.	0,04512
Intestino Delgado	0,06514
Estômago	0,06739
Intestino Grosso Sup.	0,06956
Coração	0,05876
Rins	28,09939
Fígado	6,77744
Pulmões	0,05650
Músculo	0,04834
Ovários	0,05142
Pâncreas	0,09106
Medula Óssea	0,05315
Ossos Trabecular	0,05980
Pele	0,04180
Baço	0,08183
Testículo	0,03771
Timo	0,04138
Tiroide	0,03815
Bexiga	0,30590
Útero	0,05011
Tumor Região Fígado	0,50599
Tumor Região Tireóide	0,54081
Corpo Todo	0,4420 (mSv/MBq)

*Assumindo tumor com massa de 100g

TABELA 33– Estimativa das doses absorvidas a partir de dados dos quatro pacientes voluntários estudados. Radionuclídeo= Lu-177. Fantom= **Mulher Adulta e 56,8 kg.** MIRDose para 1 MBq (27,03 μ Ci).

Órgãos ou Tecidos	Dose Absorvida D (mGy/MBq)
Adrenais	0,00108
Cerebro	0,00076
Mamas	0,00078
Vesícula Biliar	0,00109
Intestino Grosso Inf.	0,00081
Intestino Delgado	0,00088
Estômago	0,00089
Intestino Grosso Sup.	0,00089
Coração	0,00087
Rins	0,07271
Fígado	0,02055
Pulmões	0,00085
Músculo	0,00081
Ovários	0,00083
Pâncreas	0,00101
Medula Óssea	0,00101
Osso Trabecular	0,00085
Pele	0,00076
Baço	0,00096
Gônadas	0,00077
Timo	0,00080
Tiroide	0,00078
Bexiga	0,00081
Útero	0,00082
Tumor Região Fígado	0,55325
Tumor Região Tireóide	0,67990
Corpo Todo	0,00143
	(mSv/MBq)

*Assumindo tumor com massa de 100g

As constantes de transferência k_{ij} para indivíduos com idade abaixo de 10 anos são diferenciadas pois crianças possuem metabolismo mais acelerado. Neste trabalho foi assumido que o tempo de residência T_R dos compartimentos do intestino possui os valores mostrados na TAB. 34. Desses valores calcularam-se as respectivas constantes de transferência k_{ij} , de acordo com a fórmula (18)

$$k_{i,j} = \frac{\ln(2)}{T_R} \approx \frac{0,693}{T_R} \quad (18)$$

TABELA 34 – Mudança de parâmetros cinéticos devido às diferenças de metabolismo em função da idade

IDADE (anos)	Órgão	Tempo de Residência T_R (horas)	Constante de Transferência k_{ij} (horas⁻¹)
Recém Nascido	Estômago	0,50	1,38629
	Intestino Delgado	0,78	0,88865
	Intestino Grosso Superior	2,54	0,27289
	Intestino Grosso Inferior	4,68	0,14811
1	Estômago	0,50	1,38629
	Intestino Delgado	0,78	0,88865
	Intestino Grosso Superior	2,54	0,27289
	Intestino Grosso Inferior	4,68	0,14811
5	Estômago	1,00	0,69315
	Intestino Delgado	3,10	0,22360
	Intestino Grosso Superior	10,20	0,06790
	Intestino Grosso Inferior	18,80	0,03687

FIGURA 18 – Curvas de distribuição do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ circulante nos compartimentos estudados utilizando as constantes cinéticas médias mostradas na TABELA 22.

FIGURA 19 – Curvas de distribuição do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ internalizado nos compartimentos estudados utilizando as constantes cinéticas médias mostradas na TABELA 22.

Os valores intermediários de dose podem ser estimados a partir da Teoria da Alometria (Boxenbaum, 1984, Lima, 2012). Esta teoria, também chamada de escala biológica, pressupõe que as mudanças dos parâmetros fisiológicos dos organismos, em relação ao tamanho do corpo, obedecem a equação alométrica (19)

$$Y = a \cdot M^b \quad (19)$$

sendo Y a variável fisiológica que no presente trabalho representa a dose absorvida (mGy/MBq), M é a massa corporal medida em kg, a é a intersecção da reta de extrapolação com o eixo Y e b um expoente relacionado com os efeitos do tamanho do corpo ou órgão considerado (Boxenbaum, 1984, Lima, 2012).

Nas figuras numeradas de 20 a 41 são mostradas as curvas de interpolação dosimétricas para os 26 órgãos usados no sistema MIRD (Snyder *et al.*, 1978). O modelo alométrico (dose *versus* massa corpórea) apresenta $R^2 \approx 1$, mostrando relação significativa entre a dose absorvida em cada órgão e a massa corpórea. Como se infere do parâmetro estatístico $R^2 \approx 1$, o modelo alométrico satisfaz com alto grau de ajuste os dados de dose em cada um dos órgãos em relação à massa corpórea. O comportamento de todas as curvas mostram que a dose para os corpos com pequena massa corporal são sujeitos a maior intensidade da dose absorvida (mGy/MBq).

FIGURA 20 – Adrenais: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corporal (kg)

FIGURA 21 – Cérebro: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg)

FIGURA 22 – Mamas: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg)

FIGURA 23 – Vesícula Biliar: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg)

FIGURA 24 – Intestino Delgado: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg)

FIGURA 25 – Estômago: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg)

FIGURA 26 – Intestino Grosso Superior: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg)

FIGURA 27 – Coração: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg)

FIGURA 28 – Rins: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg)

FIGURA 29 – Fígado: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg)

FIGURA 30 – Pulmões: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg)

FIGURA 31 – Músculos: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg)

FIGURA 32 – Pâncreas: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg)

FIGURA 33 – Medula Óssea: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg)

FIGURA 34 – Osso Trabecular: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg)

FIGURA 35 – Pele: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg)

FIGURA 36 – Baço: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).

FIGURA 37 – Gônadas: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).

FIGURA 38 – Timo: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).

FIGURA 39 – Tireóide: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).

FIGURA 40 – Bexiga: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).

FIGURA 41 – Corpo Inteiro: Dose absorvida (mGy/MBq) em função da massa corpórea (kg).

As figuras 20 a 41 representam valores obtidos por interpolação da dose absorvida (mGy/MBq) para diferentes dimensões morfológicas em função de suas massas corpóreas. Dessas figuras conclui-se que a função potência definida pela equação (21), função básica da alometria, representa um bom critério para estimar a dose que um paciente de massa corpórea M (kg) irá receber em cada órgão ou tecido ao ser submetido à incorporação de 1MBq de [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{,Tyr}^3$]octreotato.

No presente estudo, os dados aqui relatados referem-se à amostragem obtidas de pacientes que se submeteram previamente a realização de imagens cintilográficas dinâmicas utilizando a atividade de 370 MBq, isto é, 20 vezes menor do que a dose terapêutica de cada uma das quatro seções de PRRT com 7,4 GBq de [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{,Tyr}^3$]octreotato. Nesse caso, optou-se por não proteger os rins por meio de infusão de 25 g de Lisina e 25 g de Arginina diluídos em um litro de soro fisiológico e infundido durante 4 h intravenosamente pelo menos 30 minutos antes da administração do radiofármaco, conforme procedimento descrito por Kashyap e col. (2013). Deste modo, quando os rins não são protegidos por este procedimento, haverá maior captação do radiofármaco e como corolário a dose prevista nos rins será maior. Assim, explica-se a diferença de dose renal entre este trabalho (17,67 Gy/7,4GBq, TAB. 26) e o descrito por Sandström e col (2013) (9,08 Gy/7,4GBq) quando se compara a dose nos rins estimada para cada secção de PRRT com 7,4 GBq de [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{,Tyr}^3$]octreotato.

FIGURA 42 – Estimativas de dose em função da massa corpórea. As equações próximas de cada curva tem fundamentação na Teoria da Alometria (Boxenbaum, 1984, Lima, 2012, Marcato, 2012).

5 CONCLUSÕES

O modelo proposto para o $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ aplicado aos seres humanos com tumores carcinoides apresenta concordância com os dados experimentais e permite estimar a dose absorvida $D(\text{mGy/MBq})$ comparável com outras estimativas descritas na literatura.

A cinética de captação e de concentração do $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ nos tecidos alcança níveis de patamar em aproximadamente 5 minutos conferindo a este método a capacidade de definir os parâmetros cinéticos (taxas de transferências k_{ij}) em curto espaço de tempo. Este fato permite que a cinética do radiofármaco seja devidamente conhecida previamente para cada paciente e possa ser determinada com uma pequena dose diagnóstica de radiotraçador ($\approx 370 \text{ MBq}$) antes da dose terapêutica ($\approx 7,4 \text{ GBq}$).

A dose absorvida D (mGy/MBq) no tumor praticamente não difere seu valor em função da posição anatômica a que está instalado. Em termos médios, um tumor com aproximadamente 100 g recebe dose absorvida D , da ordem de $0,52 \text{ mGy/MBq}$, não importante em qual parte do corpo esteja instalado. A explicação para esta evidência é que os danos celulares da radiação do ^{177}Lu têm como principal componente a radiação beta. Esta possui relativamente pouco alcance na matéria e no processo de decaimento radioativo do ^{177}Lu possui alto rendimento de produção ($\sim 80\%$) comparativamente à radiação gama (6,4 e 11%).

O mecanismo de internalização do radiofármaco marcado com ^{177}Lu envolve a ligação do radiofármaco aos receptores da somatostatina tipo 2 (SSTR2) que estão presentes em quantidade expressiva nos tumores carcinoides. Do modelo proposto pode-se estimar a especificidade da ligação receptor SSTR2 $\rightleftharpoons$ Radiofármaco por meio da razão $\frac{k_{2,9}}{k_{9,2}} \times (\text{Pool SSTR2}) \approx$.

A estimativa de dose absorvida nos tumores, com aproximadamente 100g, em um paciente com massa corpórea de 73,6 kg, em cada ciclo de tratamento radioterápico com 7,4 GBq (200 mCi) é de $\approx 3,75 \text{ Gy}$ ($0.6609 \times 73,6^{-0,062}$, FIG. 42). Se o tumor responder aos outros ciclos com a mesma característica biocinética, pode-se prever que o mesmo

receberá ≈ 16 Gy. Por outro lado, o fígado receberá dose absorvida D da ordem de ≈ 5 Gy e os rins, sem uso de protetores renais ≈ 18 Gy. Pressupondo que um tumor seja destruído com ≈ 80 Gy conclui-se que o tratamento com $[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotato}$ terá mais provavelmente a finalidade paliativa.

Com a associação da metodologia MIRD e o modelo cinético adotado pode-se estimar a dose absorvida para qualquer um dos 26 órgãos por meio da interpolação alométrica: $y = a \cdot M(\text{kg})^b$. Todos os ajustes matemáticos para os resultados considerados para os 26 órgãos apresentaram valores excelentes de $R^2 \geq 0,9907$. Portanto, a Teoria Alométrica permite estimar a dose absorvida D para os 26 órgãos com boa exatidão para qualquer massa corpórea $M(\text{kg})$, desde um recém-nascido (3,6 kg) até um adulto (73,6 kg). Dessa maneira, a alometria pode fundamentar justificativas usadas para estudos experimentais em humanos diante de Comitês de Ética.

ANEXO A

PROTOCOLO DE ROTTERDAM PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM TUMORES CARCINOIDES

ANEXO B – IMAGENS CINTILOGRÁFICAS COM SELEÇÃO DAS ROI

FIGURA B1 - Imagens cintilográficas do abdômen na projeção anterior (A) e posterior (B) e os respectivos gráficos de contagem/segundo em função do tempo amostral medido em minutos (C e D).

FIGURA B2 - Imagem cintilográfica do fígado na projeção anterior (A), e o respectivo gráfico com a taxa de contagem/segundo em função do tempo amostral medido em minutos (B).

FIGURA B3 – Imagem cintilográfica da lesão na projeção anterior (A), e com respectivo gráfico da taxa de contagem/segundo em função do tempo amostral medido em minutos (B).

FIGURA B4 – Imagem cintilográfica da bexiga (ROI selecionado em verde) (A) com sua respectiva curva de acumulo contagem/segundo em função do tempo amostral medido em minutos (B).

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BANERJEE, S.; DAS T.; CHAKRABORTY, S.; SAMUEL G.; KORDE, A.; SRIVASTAVA, S.; VENKATESH, M.; PILLAI, M.R.A. ^{177}Lu -DOTA-lareotide: A novel tracer as a targeted agent for tumor therapy, *Nuclear Medicine and Biology*, v. 31, p. 753-759, 2003.
- BODEI, L.; CREMONESI, M.; FERRARI, M.; PACIFICI, M.; GRANA, C. M.; BARTOLOMEI, M.; BAIO, S. M.; SANSOVINI, M.M.; PAGANELLI, G. Long term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -DATATOC and ^{177}Lu -DOTATATE: the role associated risk factors, *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, v. 35, p. 1847-1856, p. 2008.
- BOWER, M.; WAXMAN, J. *Tipos de cancro: tumores carcinoides*. In: _____. Compendio de oncologia. Lisboa: Piaget, p. 153-5, 2006.
- BOXENBAUM H. Interspecies pharmacokinetics scaling and the evolutionary-comparative paradigm. *Drugs Metabolism Reviews*, v. 15(5-6), p. 1071-121, 1984.
- BREEMAN, W. A. P.; JONG, M.; KWEKKEBOOM, D. J.; VALKEMA, R.; BAKKER, W. H.; KOOJI, P. P. M.; VISSER, T. J.; KRENNING, E. P. Somatostatin receptor-mediated imaging and therapy: basic science, current knowledge, limitations and future perspectives, *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, v. 28, p. 1421- 1429, 2001.
- CANTONE, M.C.; HOESCHEN, C. *Radiation Physics for Nuclear Medicine*. Chapter 13 Biokinetic Models for Radiopharmaceuticals Augusto Giussani e Helena Usuijarvi. Springer – London p. 233 – 255, 2011.
- CAPELLO, A.; KRENNING, E P.; BREEMAN, W. A. P.; BERNARD, B F., KONIJNENBERG, M. W.; JONG, M. Tyr^3 -Octreotide and Tyr^3 -Octreotate Radiolabeled with ^{177}Lu or ^{90}Y : Peptide Receptor Radionuclide Therapy Results In Vitro – *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, v. 18 p. 761 – 768, 2003.
- CAPONERO R. *Tumores carcinóides*. In: Guimaraes JLM, Rosa DD. Rotinas em oncologia. Porto Alegre: Artmed, p. 397-404, 2008
- CHAMPANERIA, M.C., MODLIN, I.M.; LATICH, I.; BORNSCHEIN, J.; DROZDOV, I.; KIDD, M. Somatostatin analogue therapy. In KAUFMAN HL, WADLER S, ANTMAN K. *Molecular targeting in oncology*. New Jersey. Human Press, p. 585-637, 2008.
- CHERRY, S.R.; SORENSON, J.A.; PHELPS, M.E. *Physics in Nuclear Medicine*, Elsevier, 4^a ed., PA, cap. 21, p. 379-405, 2012
- CHINOL, M.; PAGANELLI, G. *Radionuclide Peptide Cancer Therapy*. Taylor & Francis. cap 13. Radiation Dosimetry Methods for Therapy. p. 239-261, 2006

CLARINGBOLD, P. G.; BRAYSHA, W. P. A.; PRICE, R. A.; TURNER, J. H. Phase II study radiopeptide ^{177}Lu -octreotate and capecitabine therapy of progressive disseminated neuroendocrine tumours, *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, v.38, p. 302 – 311, 2011.

CREMONESI, M.; BOTTA, F.; DIA, A.; FERRARI, M.; BODEI, L.; CICCIO, C.; ROSSI A.; BARTOLOMEI, M.; MEI, R.; SEVERI, S. M.; SALVATORI, PEDROLI, G.; PAGANELLI G. Dosimetry for treatment with radiolabelled somatostatin analogues. A review, *Quarterly Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging* v. 54 p. 37 – 51, 2010.

CREMONESI, M.; FERRARI, M.; BODEI, L.; TOSI, G.; PAGANELLI, G. Dosimetry in peptide radionuclide receptor therapy: *A Review Journal Nuclear Medicine* v. 47 p. 1467 – 1475, 2006.

CREMONESI, M.; FERRARI, M.; DI DIA, A.; BOTTA, F.; CICCIO, C.; BODEI, L.; PAGANELLI, G.; Recent issues on dosimetry and radiobiology for peptide receptor radionuclide therapy. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, v. 55, p 155-67, 2011.

DANTHALA, M.; KALLUR, K.G.; PARSHANT, G.R.; RAJKUMAR, K.; RAO, M.R., ^{177}Lu -DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours: 5 years experience from a tertiary cancer care centre in India. *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, v. p. 2014.

DAS, T.; CHAKRABORTY, S.; BNERJEE, S.; VENKATESH, M.; On the preparation of a therapeutic dose of ^{177}Lu -labeled DOTA-TATE using indigenously produced ^{177}Lu in medium flux reactor *Applied Radiation and Isotopes* v. 65, p. 301-308, 2007.

DEWARAJA, Y.K.; FREY, E.C.; SGOUROS, G.; BRILL, A.B.; ROBERSON, P.; ZANZOICO, P.B.; LJUNGBERG, M. MIRD Pamphlet n° 23: Quantitative spect for patient-specific 3-dimensional *Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy*. v. 53, p. 1310-1325, 2012.

DOHERTY, G.M. *Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome*. In DeVita Jr V, LAWRENCE, T.S.; ROSENBERG, A.S. DEVITA, HELLMAN, ROSENBERG, S. cancer: principles & practice of oncology. 8^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 1721-35, 2008.

DVORAKOVA, Z.; HENKELMANN R.; LIN. X.; TULER, A.; GERSTENBERG, H. Production of ^{177}Lu at the new research FRM-II: irradiation yield of $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$. *Applied Radiation Isotopes*. v. 66, p. 147 -151, 2008.

ERLANDSSON, K.; Tracer Kinetic Modeling: Basics and Concepts In KHALIL, M.M. 1^a ed. *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. London, UK, p. 333-351, 2011.

ESSEN, M.; KRENNING, E. P.; BAKKER, W. H.; HERDER, W W.; AKEN, M. O.; KWEKKEBOOM, D.J. Peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -octreotate in patients with foregut carcinoid tumors of bronchial, gastric and thymic origin,

European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging, v. 34 p. 1219 – 1227, 2007.

ESSEN, M.; KRENNING, E. P.; JONG, M.; VALKEMA, R.; KWEKKEBOOM, D. J.; Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patient with somatostatin receptor positive tumours – *Acta Oncologica* v. 46, p. 723 – 734, 2007.

ESSEN, J. P.; KRENNING, E. P.; TEUNISSEN, J. J. M.; KOOJI, P. P. M.; GAMEREN, A. L. H.; BAKKER, W. H.; KWEKKEBOOM, D.J. Comparison of (^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³)octreotate and (^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³)octreotide: which peptide is preferable for PRRT? *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, v.33 p. 1346 – 1351, 2006.

FORRER, F.; KRENNING, E. P.; KOOJI, P. P.; BERNARD, B. F.; KONIJNENBERG, BAKKER, W. H.; TEUNISSEN, J. J. M.; JONG, M.; LOM, K.; HERDER, W. W.; KWEKKEBOOM, D.J. Bone Marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with (^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³)octreotate *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, v. 36 p. 1138 – 1146, 2009.

FORRER, F.; UUSIJARVI, H.; STORCH, D.; MAECKE, H.R.; BRAND, J. M. Treatment with ^{177}Lu -DOTATOC of patients with relapse of neuroendocrine tumors after treatment with ^{90}Y -DOTATOC, *Journal of Nuclear Medicine*, v. 46, p. 1310 – 1316, 2005.

GARKA, V. M.; NICKEL, M.; GLEISNER, K.S.; LJUNGBERG, M.; OHLSSON, T.; WINGARDH, K.; STRAND, S.E.; TENNVALL, J. ^{177}Lu [DOTA⁰, Tyr³]Octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours: analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy, *Cancer*, v.15, p. 1084-1092, 2010.

GIUSSANI, A.; HOESCHEN, C. *Imaging in Nuclear Medicine*, Germany Springer, 2013.

GUERRIERO, F.; FERRARI, M. E.; BOTTA, F.; FIORONI, F.; GRASSI, E.; VERSARI, A.; SARNELLI, A.; PACILIO, M.; AMATO, E.; STRIGARI, L.; BODEI, L.; PAGANELLI, G.; IORI, M.; PEDROLI, G.; CREMONESI, M. Kidney Dosimetry in ^{177}Lu and ^{90}Y Peptide receptor radionuclide therapy: influence of image timing, time-activity integration method, and risk factors, *Biomedical Research International*, v. 2013, p.1 -12, 2013.

GUPTA, S K.; SINGLA, S.; BAL, C. Renal and Hematological Toxicity in Patients of Neuroendocrine Tumors after peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -DOTATATE, v. p. 1-7, 2012.

GUPTA, T.K.; *Radiation, Ionization and Detection in Nuclear Medicine*, Berlin, Springer 2013.

HALL E.J; GIACCIA A.J. *Radiobiology for the Radiologist*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 7 ed., 2012

HIRONAKA, F.H.; SAPIENZA, M.T.; ONO, C.R.; LIMA, M.S.; BUCHIPIGUEL, C.A.; *Medicina Nuclear – Princípios e Aplicações*, São Paulo, Atheneu, 2012.

HOFMAN M.S.; HICKS R.J. Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: standardized and randomized, or personalized? *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*. v.41 p.211–213, 2014.

HOWELL, R.W.; WESSEL, S. B.W.; LOEVINGER, R. The Mird Perspective 1999. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 40, p.3S – 10S, 1999.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Practical Guidance on Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRNT) for Neuroendocrine Tumours*. 2013 (IAEA HUMANS HEALTH SERIES N° 20).

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP-23) *Report of the task group reference man* – Publication 23, Pergamon Press, Oxford, 1975

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP-53) *Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals* – Publication 53, Pergamon Press, Oxford, 1988.

JAMAR, F.; BARONE, R.; MATHIEU, I.; WALRAND, S.; LABAR, D.; CARLIER, P.; CAMPS, J.; SCHAN, H.; CHENT, T.L.; SMITH, M.C.; BOUTERFA, H.; VALKEMA, R.; KRENNING, E.P.; KVOLS, L.K.; PAUWELS, S. ⁸⁶Y DOTA0-D-Phe 1-Tyr3-Octreotide (SMT487) – a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid coinfusion – *European Journal of Nuclear Medicine*, v. 30, p. 510-518, 2007.

JONES, D.W.; HOGG, P. SEERAM, E. *Practical SPECT/CT in Nuclear Medicine* London Springer, 2013.

JONG, M.; BREEMAN, W. A. P.; VALKEMA, R.; BERNARD, B. F.; KRENNING, E P.; Combination radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu-and ⁹⁰Y-labeled somatostatin analogs, *Journal of Nuclear Medicine*, v. 46, p. 13S – 17S, 2005.

JONG, M.; BREEMAN, W.A.P.; KWEKKEBOOM, D.J.; VALKEMA, R.; KRENNING, E.P. Tumour Imaging and therapy using radiolabeled somatostatina analogues, *Accounts of Chemical Research*. v. 42, p. 873-880, 2009.

KALTSAS, G.A.; PAPADOGIAS, D.; MAKRAS, P.; GROSSMAN, A.B.; Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatina analogues, *Endocrine Related Cancer*, v. 12, p. 683-699, 2005.

KAM, B. L. R.; TEUNISSEN, J. J. M.; KRENNING, E. P.; HERDER, W. W.; KHAN, S.; VLIET, E. I.; KWEKKEBOOM, D. J. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, v. 39 p. S103 – S112, 2012.

KASHYAP R.; JACKSON P.; HOFMAN M.S.; BEAUREGARD P.E.J.M.; ZANINO

D.; HICKS R.J. Rapid blood clearance and lack of long-term renal toxicity of ^{177}Lu -DOTATATE enables shortening of renoprotective amino acid infusion. *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*. v. 40, p. 1853–1860, 2013.

KATZ A. Cancer endocrine: carcinomas neuroendocrinos. In: Murad AM. Katz A. *Oncologia: bases clínicas do tratamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 289-92, 1996.

KHALIL, M.M.; *Basics Science of Nuclear Medicine*, 1^a ed. Berlim, 2011.

KLETTING, P.; MULLER, B.; ERENTOK, B.; SCHAMALIJOHANN, J.; BEHRENDT, F.F.; RESKE, S.N.; MOTTAGHY, F.M.; GLATTING, G. Differences in predicted and actually absorbed doses in peptide receptor radionuclide therapy. *Medical Physics*, v. 39, n. 9, p 5708 – 5717, 2012.

KONIJNENBERG, M.; MELIS, M.; VALKEMA, R.; KRENNING, E.; JONG, M. Radiation dose distribution in human kidneys by octreotides in peptide receptor radionuclide therapy. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 48 p. 134 – 142, 2007.

KRENNING, E. P.; JONG, M.; KOOJI, P. P. M.; BREEMAN, W. A. P.; BAKKER, W. H.; HERDER, W. W.; EIJCK, C. H. J.; KWEKKEBOOM, D. J.; JAMAR, F.; PAUWELS, S.; VALKEMA, R. Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor and radionuclide therapy, *Annals of Oncology* v. 10, p. S23 – S29, 1999.

KUNIKOWSKA, J.; BAJERA A.; SAWICKA M.; CZWARNOWSKI P.; PAWLOWICZ B.; AKSAMIT D.; PAWLAK D.; KROLICKI L. Different technical possibilities of post-therapeutic tandem $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE *Imaging Nuclear Medicine Review*, v. 16, p. 70 – 74, 2013.

KUNIKOWSKA, J.; KROLICKI, L.; STASZCZAK, A.S.; PAWLAK, D.; DYDEJCZYK, A.H.; MIKOLAJCZAK, R.; Nephroticity after PRRT – still a serious clinical problem? Renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -DOTATATE and $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, v. 64, p. 13-20, 2013.

KWEKKEBOOM, D.J; KAM B.; ESSEN, M.V.; TEUNISSEN, J.J.M.; EIJCK, C.H.J.V.; VALKEMA, R.; JONG, M.; HERDER, W.W.; KRENNING, E.P. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine Related Cancer* . v 16, p. 53-73, 2010.

KWEKKEBOOM, D. J.; BAKKER, W. H.; KAM, B. L.; TEUNISSEN, J. J. M.; KOOJI, P. P. M.; HERDER, W. W.; FEELDERS, R. A.; EIJCK, C. H. J.; JONG, M.; SRINIVASAN, A.; ERION, J. L.; KRENNING, E. P. Treatment of patients with gastroentero-pancreatic (GEP) tumours with novel radiolabelled somatostatin analogue (^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³) octreotate – *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging* v. 30, p. 417-422, 2003.

KWEKKEBOOM, D. J.; HERDER, W. W.; KAM, B. L.; EIJCK, C. H.; ESSEN, M.; KOOJI, P. P.; FEELDERS, R. A.; AKEN, M. O.; KRENNING, E. P. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog (^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³) Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival, *Journal of Clinical Oncology*, v. 26 p. 2124 – 2130, 2008.

KWEKKEBOOM, D. J.; KRENNING, E. P.; JONG, M. Peptide receptor imaging and therapy, *Journal of Nuclear Medicine*, v. 41, p. 1704 – 1713, 2000.

KWEKKEBOOM, D. J.; MUELLER-BRAND, J.; PAGANELLI, G.; ANTHONY, L. B.; PAUWELS, S. A.; KVOLS, L. K.; O'DORISIO, T. M.; VALKEMA, R.; BODEI, L.; CHINOL, M.; MAECKE, H. R.; KRENNING, E. P. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs, *Journal of Nuclear Medicine*, v. 46, p. 62S – 66S, 2005.

KWEKKEBOOM, D. J.; TEUNISSEN, J. J.; BAKKER, W. H.; KOOJI, P. P.; HERDER, W. W.; FEELDERS, R. A.; EIJCK, C. H.; ESSE, J. P.; KAM, B. L.; KRENNING, E. P. Radiolabeled Somatostatin Analog [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumours, *Journal of Clinical Oncology* v. 23, p. 2754 - 2762, 2005.

LARSSON, M.; BERNHARD, T. P.; SVENSSON, J. B.; WANGBERG, B.; AHLMAN, H.; FOSSELL A. E. Estimation of absorbed dose to the kidney in patients after treatment with ^{177}Lu -octreotate: comparison between methods based on planar scintigraphy, *EJNMMI Research*, v. 49 p.1-13, 2012.

LEBEDEV, N.A.; NOVGORODOV, A.F.; MISIAK, R.; BROCKMANN, J.; ROSCH, F.; Radiochemical separation of no-carrier-added ^{177}Lu as produced via the $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} - ^{177}\text{Lu}$ process, *Applied Radiation and Isotopes*, v. 53, p. 421-425, 2000.

LIMA, M. F., Proposição de modelos cinéticos e alométricos para a dosimetria de radiofármacos marcados com lantanídeos. 2012. Tese (Doutorado) .Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

LOEVINGER, R.; BUDINGER, T.F.; WATSON E.E.; *MIRD Primer for absorbed dose calculations*, The Society of Nuclear Medicine, NY, 1991.

LOMBARDI, M.H. *Radiation Safety in Nuclear Medicine*, 2º ed. Taylor & Francis, Boca Raton , Florida, 2007.

MARCATO, L.A., Dosimetria Interna para o [^{14}C] – colesterol em humanos. 2012. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

MARTIN, A.; HARBISON, S.; BEACH, K.; COLE, P. *An Introduction to radiation protection*, London, UK, 6 º ed., 2012.

MATTSSON, S.; SODERBERG M. *Radiation Protection in Nuclear Medicine*, London Springer 2013.

McPARLAND, B.J. *Nuclear Medicine Radiation Dosimetry : Advanced Theoretical Principles*, Springer, Verlag, 2010.

MESQUITA, C.H. *Manual e Software AnaComp, versão 3.1*, impressão em 25 de novembro de 2008.

NIJS, R.; LAGERBURG, V.; KLAUSEN, T.L.; HOLM, S. Improving quantitative dosimetry in ^{177}Lu -DOTATE SPECT by energy window-based scatter corrections. *Nuclear Medicine Communications*, p. 1-12, 2014

NOZ, M.E.; MAGUIRE, G.Q.JR. *Radiation Protection in the Health Sciences*, MA , USA World Scientific Publishing , 2^a ed., 2007.

OBERG, K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment, *Current Opinion of Oncology* ., v. 14, p. 38-45, 2002

OYEN, W J G., BODEI, L., GIAMMARILE, F., MAECKE, H. R., TENNVAL, J., LUSTER, M., BRANS, B. Targetes therapy in nuclear medicine-current status and future prospects, *Annals of Oncology* , v. 18 p. 1782 – 1792, 2007.

PILLAI, M.R.A.; CHAKRABORTY, S.; MEERA, T.D.; RAMAMOORTHY, N. Production logistics of ^{177}Lu for radionuclide therapy. *Applied Radiation of Isotope*. v. 43, p. 109-118, 2003.

REISINE, T.; BELL, G.I. Biology of Somatostatin Receptors, *Endocrine Reviews*, v 16, p. 427-442, 1995.

REUBI, J.C. Peptide Receptors as Molecular Targets for Cancer Diagnosis and Therapy, *Endocrine Reviews*; v. 24(4), p. 389-427, 2003.

REUBI, J.C.; SCHAR, J.C.; WASER, B.; WENGER, S.; HEPPELER, A.; SCHMITT, J.S.; MACKE, H.R. Affinity profiles for human somatostatina receptor subtypes SST1-SSTR5 of somatostatina radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use; *European Journal of Nuclear Medicine*., v. 27, p. 273-282, 2000.

ROLLEMAN, E. J.; MELIS, M.; VALKEMA, R.; BOERMAN, O. C.; KRENNING, E. P.; JONG, M. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues, *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, v. 37 p. 1018 – 1031, 2010.

SAAM II. Simulation Analysis and Modeling Software for Kinetic Analysis. University of Washington, Seattle WA. 2007.

SAINZ-ESTEBAN, A.; PRASAD, V.; SCHUCHARDT, C.; ZACHERT, C.; CARRIL, J. M.; BAUM R, P. Comparison of sequential planar ^{177}Lu -DOTA-TATE dosimetry scans with ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT images in patients with metastasized neuroendocrine tumors undergoing peptide receptor radionuclide therapy, *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, v. 39, p.501-511, 2012.

SANDSTRÖM, M.; GARSKE-ROMÁN, U., GRANBERG, D.; JOHANSSON, S.; WIDSTRÖM, C.; ERIKSSON, B.; SUNDIN, A.; LUNDQVIST, H.; AND LUBBERINK, M. Individualized Dosimetry of Kidney and Bone Marrow in Patients Undergoing ^{177}Lu -DOTA-Octreotate Treatment . *Journal of Nuclear Medicine*., v. 54 p. 33-41, 2013.

SEREGNI, E.; MACCAURO, M.; CHIESA, C. L.; MARIANI, C.; PASCALI, V.; MAZZAFERRO, F.; DEBRAUD, R.; BUZZONI, M.; MILIONE, A.; LORENZONI, A.; BOGNI, A.; COLIVA, S.; LOVULLO, E.; BOMBARDIERI. Treatment with tandem [^{90}Y]DOTA-TATE and [^{177}Lu]DOTA-TATE of neuroendocrine tumours refractory to conventional therapy. *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, v. 41 p. 223–230, 2014.

SHERER, M.A.S.S.; VISCONTI, P.; RITENOUR, E.R. *Radiation Protection in medical radiography*, MO, Mosby Elsevier, 6^a ed., 2011.

SIEGEL, J.A.; THOMAS, S.R.; STUBBS, J.B.; STABIN, M.G.; HAYS, M.T.; KORAL, K.F.; ROBERTSON, J.S.; HOWELL, R.W.; WESSELS, B.W.; FISHER, D.R.; WEBER, D.A.; BRILL, A.B. MIRD Pamphlet n° 16: Techniques for quantitative radiopharmaceuticals biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 40, p. 37S-61S, 1998.

SIMPKIN, D.J.; Radiation Interaction and Internal Dosimetry in Nuclear Medicine, *Radiographics*, v. 19, p. 155-167, 1999.

SNYDER, W.S.; FORD M.R.; WARNER G.G. *MIRD Pamphlet n°5 revised, estimates of specific absorbed fractions for photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom*. Society of Nuclear Medicine, 1978.
SPEER, T.W., *Targeted Radionuclide Therapy*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011.

STABIN M.G.; *Radiation protection and Dosimetry – An introduction to Health Physics*, Tennessee, 2007.

STABIN M.G.; Uncertainties in Internal Dose Calculations for Radiopharmaceuticals, *Journal of Nuclear Medicine*, v. 49, p. 853-860, 2008.

SWARD, C.; BERNHARDT, P.; AHLMAN, H.; WANGBERG, B.; FORSSEL, L.; ARONSON, E.F.; LARSSON, M.; SVENSSON, J.; NORLUND, R.R.; KOLBY, L. (^{177}Lu -DOTA⁰-Tyr³)-Octreotate treatment in patients with disseminated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the value of measuring absorbed dose to the kidney – *World Journal of Surgery*, v. 34, p. 1368 – 1372, 2010.

TESAURO D.; MORISCO A.; ACCADO A.; PALUMBO R.; MORELLI E.; Peptide-labeled supramolecular aggregates as selective doxorubicin carriers for delivery to tumor cells, *Biopolymers*, v. 96, p. 88-96, 2011.

VALKEMA, R.; PAUWELS, S. A.; KVOL, S. L. K.; KWEKKEBOOM, D. J.; JAMAR, F.; JONG, M.; BARONE, R.; WALRAND, S.; KOOJI, P. P.; BAKER, W. H.; LASHER, J.; KRENNING, E.P. Long – term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with ^{90}Y -DOTA⁰, Tyr³ – octetide and ^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³ – Octetate. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 46 p. 83S-91S, 2005.

YAO J.C.; HASSAN M.; PHAN A.; DAGOHIOY C.; LEARY C.; MARES JE; ABDALLA E.K One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United

States. *Journal of Clinical Oncology*, v 26, p. 3063-72, 2008.

ZAKNUM J.J.;BODEI L.; BRAND J.M.; PAVEL M.E.;BAUM R.P.;HORSCH D.;
O'DORISIO M.S.; ODORISIO T.M.;HOWE J.R.;CREMONESI M.;
KWEKKEBOOM D.J.; The Joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on
peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *European
Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, v. 40, p. 800–816, 2013.