

Activiteitsberekeningen ^{90}Y ttrium

Berekeningen van de toegediende activiteit voor de radio-embolisatie van levertumoren.

Auteur: Sjors Koeman

Studentnummer: 12067970

Opleiding: Technische Natuurkunde

Datum inlevering: 3 juni 2016



Instituut Verbeeten

DE HAAGSE
HOGESCHOOL

Samenvatting

Achtergrond

⁹⁰Yttrium radio-embolisatie is een behandeling die wordt toegepast op de afdeling nucleaire geneeskunde. Het is een oncologische behandeling met als doel om tumorweefsel door middel van ioniserende straling te verwijderen. Het wordt toegepast bij patiënten met leverkanker, in de meeste gevallen als gevolg van uitzaaiingen. Via een katheter wordt er intra-arterieel (via de slagader) een radioactieve oplossing met ⁹⁰Yttrium toegediend. Voordat het ⁹⁰Yttrium toegediend kan worden, wordt het onschadelijke ^{99m}Technetium ingespoten. Aan de hand van de Technetium-scan kunnen volumina bepaald worden van de lever, de tumor(en) en de longen. Deze waarden worden gebruikt bij het berekenen van de benodigde ⁹⁰Yttrium-activiteit. Hier zijn vier methoden voor beschikbaar: de BSA₁-methode, de BSA₂-methode, de empirische methode (EMP-methode) en de partitie-methode.

Dit onderzoek wordt uitgevoerd in opdracht van de afdeling Klinische Fysica en Instrumentatie in het Instituut Verbeeten in Tilburg. De behandeling radio-embolisatie vindt plaats in het Elizabeth ziekenhuis op de afdeling angiografie (onderzoek naar de bloedvaten). Het ⁹⁰Yttrium wordt toegediend door een nucleair geneeskundige van het Instituut Verbeeten.

Probleemstelling

Het doel van dit onderzoek is om de verschillen tussen de vier berekenmethoden in kaart te brengen. De methoden komen uit literatuur en zijn tot stand gekomen na onderzoek in ziekenhuizen en universiteiten. Er zijn in totaal 12 patiënten in aanmerking gekomen voor de behandeling. Door de vier methoden toe te passen op alle 12 patiënten kan er bepaald hoe de methodes werken en waar ze gevoelig voor zijn en waar niet. De onderzoeksvraag luidt: wat is het verschil tussen de berekenmethoden en wat is de meest klinisch relevante methode?

Methode

Van alle 12 patiënten zijn volumina bepaald van de lever, de tumor(en) en de longen aan de hand van SPECT-CT scans. Er wordt hierbij software gebruikt die een 3D-beeld maakt van de ingetekende volumina. Het programma kan direct het volume berekenen van het ingetekende gebied is. De SPECT-data is gebruikt voor de bepaling van de verdeling van het ^{99m}Technetium. Het aantal counts in de longen en de lever is bepaald. Nadat alle waarden verzameld zijn, is per patiënt de toe te dienen activiteit berekend.

Resultaten

Uit de resultaten blijkt dat de variatie tussen de 12 patiënten erg groot is. Opvallende resultaten waren de lage T/N-ratio's wat leidde tot een hoge berekende activiteit voor de partitie-methode. Er is onderzocht hoe de twee BSA-methoden en de partitie-methode zich verhouden tot V_{lever} en V_{tumor} . Er is geconstateerd dat de BSA₁-, BSA₂- en de partitie-methode evenredig is met V_{lever} . Daarnaast is er onderzocht hoe de standaardwaarden en correcties van de BSA₁-, BSA₂- en de EMP-methode worden verkregen. Geconstateerd is dat de EMP-methode het meest fluctueert en de BSA₂-methode het minst.

Conclusie

Er kan geconcludeerd worden dat de EMP-methode vergeleken met de BSA-methoden de minst nauwkeurige methode is. De partitie-methode is een complexe methode waar veel gegevens voor nodig zijn. De T/N-ratio moet groter zijn dan 2, anders berekent de partitie-methode een te hoge ⁹⁰Y-activiteit ($> 3\text{GBq}$).

Doordat er geen gouden standaard is voor het effect van ⁹⁰Yttrium op (tumor)weefsel kan er niet geconcludeerd worden wat het meest klinisch relevante berekenmodel is.

Inhoudsopgave

1	Inleiding en onderzoeksomschrijving	4
1.1	Nucleaire geneeskunde	4
1.2	Radio-embolisatie	4
2	Kanker in de lever	6
2.1	Leveranatomie	6
2.2	Behandeling	7
3	Imaging-apparatuur	8
3.1	CT	8
3.2	Gammacamera	9
3.2.1	Detector gammacamera	10
3.2.2	SPECT-CT	11
3.3	PET-CT	12
4	Radio-embolisatie	14
4.1	Katheterisatie	14
4.2	Technetium-scan	15
4.3	^{90}Y -embolisatie	15
5	Rekenmethoden	17
5.1	BSA ₁ -methode	17
5.1.1	Partiële behandeling	18
5.1.2	Long-Shunt Fractie (LSF)	18
5.1.3	Totale BSA-formule	18
5.2	BSA ₂ -methode	18
5.3	Empirische methode	19
5.4	Partitie-methode	20
5.4.1	Dosisberekening in weefsel	20
5.4.2	T/N-ratio	21
5.4.3	Activiteitsverdeling	22
5.4.4	Dosis per orgaan	22
5.4.5	Afwijkend dosislimiet	23
6	Methode	24
6.1	Patiëntgegevens	24
6.2	Waarden verzamelen	24
6.2.1	Volumina bepalen	25
6.2.2	SPECT-data	26
6.3	Parameters	27
6.4	Voorbeeldberekening	27
6.4.1	BSA ₁	27
6.4.2	BSA ₂	28
6.4.3	EMP-methode	28
6.4.4	Partitie-methode	28
6.5	Responsiviteit methoden	29
6.6	Standaardactiviteit en correcties	29
7	Meetresultaten	30
7.1	Resultaten patiënten	30
7.2	Responsiviteit	32

8	Discussie	34
8.1	Analyse resultaten	34
8.1.1	Patiënten meerdere keren behandeld	34
8.1.2	T/N-ratio	34
8.1.3	Responsiviteit	34
8.1.4	Correctie op standaardactiviteit	35
8.2	Beperkingen onderzoek	35
8.3	Vervolg	35
9	Conclusie	36
A	Constructie tomografische foto's	39
B	Berekening formule 32	40
C	Toelichting BSA-methode	41
D	CT's patiënten 1-11	43
E	Matrix partitie-methode	46

1 Inleiding en onderzoeksomschrijving

Het Instituut Verbeeten is een oncologisch instituut gespecialiseerd in radiotherapie en nucleaire geneeskunde. Het Instituut Verbeeten heeft 3 vestigingen: Tilburg (hoofdlocatie), den Bosch en Breda. Dit verslag is gemaakt naar aanleiding van een afstudeeronderzoek in het Verbeeten Instituut in Tilburg. Op de afdeling Klinische Fysica en Instrumentatie is een onderzoek gedaan naar de radio-embolisatie van leverkanker.

1.1 Nucleaire geneeskunde

Op de afdeling nucleaire geneeskunde in het Instituut Verbeeten wordt zowel diagnostiek als therapie bedreven. Nucleair geneeskundigen zijn gespecialiseerd in het gebruik van radioactieve stoffen. Radioactieve stoffen worden gebruikt om het functioneren van organen in kaart te brengen en om tumorweefsel te detecteren. Het is hiermee mogelijk om een nauwkeurige diagnose te stellen voor een patiënt. Voorbeelden van diagnostische onderzoeken zijn: de botscan, schildklierscan, cardiologie (hartscan).

Dit onderzoek richt zich op de behandeling van levertumoren met radioactief materiaal. Radioactief materiaal heeft een destructieve werking op weefsel. Als het bekend is waar de tumor(en) zich bevinden wordt een plan gemaakt om het radioactieve materiaal in te spuiten. Door het materiaal zo dicht mogelijk rond de tumor te brengen wordt de schade aan gezond weefsel beperkt en kan de tumor inwendig bestraald worden. Dit is alleen mogelijk als de tumor daadwerkelijk bereikbaar is.

In opdracht van de afdeling nucleaire geneeskunde van het Instituut Verbeeten wordt onderzoek gedaan naar de behandeling van tumoren in de lever.

1.2 Radio-embolisatie

Leverkanker komt in twee typen voor: primaire leverkanker (ontstaan in de lever) en secundaire leverkanker (uitzaaiingen). De meest voorkomende vorm van primaire leverkanker is HepatoCellulair Carcinoom (HCC). In Nederland komt deze vorm niet veel voor. Cijfers van de Nederlandse kankerregistratie [1] tonen aan dat er in 2015 549 patiënten met HCC waren opgenomen in de database. Ter vergelijking: in 2015 waren er 14.523 patiënten opgenomen met invasief mammacarcinoom (borstkanker).

Bij de behandeling van leverkanker wordt (in een later stadium) vaak gebruikt gemaakt van radio-embolisatie. Embolisatie is een medische handeling waarbij een bloedvat afgesloten wordt met hars-microsferen of glas-microsferen om de doorbloeding te blokkeren. Bij radio-embolisatie worden de microsferen 'gecoat' met radioactief materiaal. Via een katheter wordt de oplossing dicht op de tumor gebracht om zo efficiënt en gericht mogelijk te bestralen. Radio-embolisatie is mogelijk met het radio-nucliden $^{166}\text{Holmium}$ en $^{90}\text{Yttrium}$.

In dit verslag wordt onderzoek gedaan naar de radio-embolisatie met $^{90}\text{Yttrium}$ (^{90}Y). Het onderzoek is gericht op de dosimetrie van ^{90}Y harsmicrosferen. Deze microsferen worden ook wel SIR-spheres genoemd, SIR staat voor Selective Internal Radiation. Voor radio-embolisatie kunnen ook glasmicrosferen gebruikt worden, dit worden Theraspheres genoemd. Het Verbeeten heeft gekozen voor de SIR-spheres in verband met de lage activiteit per bolletje.

Radio-embolisatie bestaat uit twee verschillende onderdelen: de $^{99\text{m}}\text{Technetiumscan}$ (Tc-scan) en de toediening van ^{90}Y . De Tc-scan is een scan waarbij $^{99\text{m}}\text{Technetium}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) wordt ingespoten. Dit is een gamma-straler die niet veel schade toebrengt aan het weefsel door de lage γ -energie en de korte halveringstijd. Met behulp van Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) kan de verdeling van het radioactieve technetium waargenomen

worden. Met behulp van deze scan wordt de grootte en afmeting van het tumorweefsel bepaald. ^{90}Y kan ook zichtbaar worden gemaakt met Positron Emission Tomography (PET). De werking van de SPECT en de PET zal in dit verslag uitgebreid worden uitgelegd.

Omdat ^{90}Y veel schade kan aanrichten aan weefsel is het belangrijk om de juiste activiteit te gebruiken. Er zijn vier berekenmethoden ontworpen om de dosis te berekenen: twee BSA-methoden (Body Surface Area), de empirische methode (EMP-methode) en de partitie-methode.

De methoden worden toegepast op twaalf patiënten die in de periode van september 2013 t/m april 2016 zijn behandeld met ^{90}Y . De uitkomsten worden met elkaar vergeleken en beoordeeld. De onderzoeksvraag luidt: wat is het verschil tussen de vier berekenmethoden en wat is de meest klinisch relevante methode?

2 Kanker in de lever

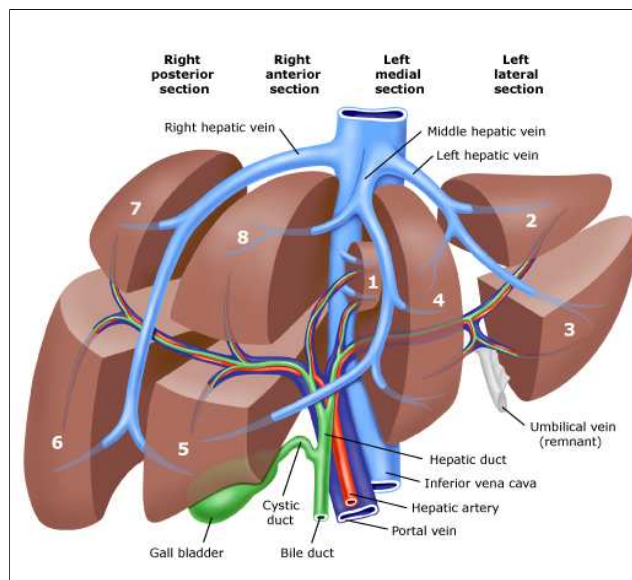
Primaire leverkanker ontstaat meestal als een complicatie van leverziekten als cirrose (vertekening lever) of hepatitis (leverontsteking). Bij de meeste patiënten die behandeld zijn met ^{90}Y is het tumorweefsel ontstaan als gevolg van uitzaaiingen, ook wel metastasen genoemd. Metastasen ontstaan doordat kankercellen van een primaire tumor in het bloed of in de lymfe terecht komen. Doordat de lever een grote bloedafnemer is, is de kans groot dat deze kankercellen in de lever terecht komen.

2.1 Leveranatomie

De lever (figuur 1) bevindt zich rechtsboven in de buikholte tussen het middenrif (diafragma) en de maag. De lever heeft een donkerrode, bruinachtige kleur en heeft een massieve structuur. Het bloed voor de lever wordt geleverd vanuit de leverslagader (hepatica arteria communis in figuur 1) en de poortader (vena portae hepatis in figuur 1). De leverslagader voorziet de lever van zuurstof en de poortader transporteert voedingsrijk bloed. 70% Van het bloed voor de gehele lever wordt door de poortader geleverd. De lever bestaat uit acht segmenten en wordt door middel van een vlies verdeeld in twee kwabben: de linker leverkwab en de rechter leverkwab. De linker leverkwab bestaat uit de segmenten 1, 2, 3 en 4 (zie figuur 1). De rechter leverkwab neemt ongeveer 2/3 deel in van de totale lever en de linkerkwab 1/3 deel.

De lever heeft twee hoofdfuncties: het regelt de chemische waarden van het bloed en het produceert gal. Gal helpt om vetten af te breken en af te voeren naar het darmkanaal. De lever produceert ook eiwitten voor het bloedplasma en cholesterol. Het slaat ijzer, suikers, vetten en bepaalde vitamines op.[2]

Als tumorweefsel gaat groeien in de lever maakt het bloedvaatjes aan. De lever heeft zuurstofrijk bloed nodig dus maakt het bloedvaatjes aan richting de leverslagader. Door radioactief materiaal in de leverslagader te spuiten wordt al het tumorweefsel bereikt en is het zeker dat ca. 70 % van het gezonde leverweefsel niet bestraald wordt.[3]



Figuur 1: anatomie van de lever met aangegeven secties [4]

2.2 Behandeling

Er zijn verschillende behandelingen mogelijk voor leverkanker. Een patiënt krijgt vaak een combinatie van behandelingen toegeschreven. Hieronder zijn de mogelijke behandelingen onder elkaar gezet :

- Chirurgie
- Chemotherapie
- Radiotherapie (externe bestraling en inwendige bestraling)
- RF Ablatie (Radiofrequentie ablatie)

Bij veel tumoren is de combinatie tussen chemotherapie, chirurgie en radiotherapie het meest effectief. Chirurgie en radiotherapie zijn methoden om de grootste tumoren te behandelen, terwijl chemotherapie goed werkt voor de behandeling van metastasen.[5]

De arts maakt een keuze tussen een combinatie van behandelingen. Dit is afhankelijk van de conditie van de patiënt en de tumoren. Als de patiënt te oud is of een secundaire ziekte heeft kunnen bijwerkingen een grote impact hebben op het lichaam. Bijwerkingen kunnen zijn: vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid etc.[6] De grootte, het aantal en de positie van de tumor speelt ook een belangrijke rol in het bepalen van de behandelcombinatie. Als het niet mogelijk is om de tumor operatief te verwijderen moet er voor een ander behandeling gekozen worden.

Radio-embolisatie wordt pas uitgevoerd nadat er chirurgisch is ingegrepen of na dat de patiënt chemotherapie of radiotherapie heeft gehad.

3 Imaging-apparatuur

Om een diagnose te stellen van de grootte, afmetingen en positie van de levertumor(en) zijn er verschillende apparaten beschikbaar. Doordat de apparatuur steeds nauwkeuriger kan meten en beter onderscheid kan maken in weefsel kan de behandeling beter en nauwkeuriger uitgevoerd worden. In dit hoofdstuk wordt de werking van imaging-apparatuur uitgelegd.

3.1 CT

Een van de meest gebruikte diagnostische technieken is de Computer Tomografie (CT). Tomografie is de techniek waar 2-dimensionale doorsneden (slices) worden gemaakt van een 3-dimensionaal object. Hierdoor kunnen organen goed onderscheiden worden en kan tumorweefsel sneller gedetecteerd worden. Door gebruik te maken van interpolatietechnieken kunnen de doorsneden als het ware aan elkaar geplakt worden en kan er een 3D-beeld gemaakt worden van de patiënt.

De CT-scanner bestaat uit de behuizing, de gantry, waar een röntgenbron roteert om het object (de patiënt). Tijdens de scan schuift de patiënt door de gantry. In een CT-scanner wordt röntgenstraling opgewekt en door de patiënt gestuurd. De doorgelaten straling wordt opgevangen door een röntgendetector die tegenover de röntgenbron gepositioneerd is.



Figuur 2: lightspeed VCT-scanner van General Electric [7]

Bij het maken van een CT-scan draait een röntgenbron, met daar tegenover de detector, met hoge snelheid om de patiënt heen. Doordat röntgenstraling wordt geabsorbeerd door weefsel meet de detector minder straling in het verlengde van weefsel. Botten absorberen de meeste röntgenstraling en lucht het minst. Dit signaal wordt elektronisch omgezet in grijswaarden, ook wel hounsfield units (HU) genoemd.

Aan de hand van de HU's kan er onderscheid gemaakt worden tussen verschillende weefsels. Er is als standaard bepaald dat lucht een HU van -1000 heeft, dit is de donkerste grijswaarde: zwart. Hieronder staat een tabel waarin afgelezen kan worden welke HU's overeenkomen met welk soort weefsel/orgaan[8]:

Tabel 1: Hounsfield units[8]

Weefsel/Orgaan	HU
Lucht	-1000
Longen	-500
Vet	-100 tot -50
Water	0
Hersenvocht	15
Nieren	30
Bloed	30 tot 45
Spieren	10 tot 40
Lever	40 tot 60
Zacht weefsel en contrast	100 tot 300
Botten	700 tot 3000

De HU's worden berekend met de volgende formule[9]:

$$HU = \frac{\mu_x - \mu_{\text{water}}}{\mu_{\text{water}} - \mu_{\text{lucht}}} \quad (1)$$

waarin:

HU	=	Hounsfield Unit	()
μ_x	=	Dichtheid van weefsel x	(kg/m ³)
μ_{water}	=	Dichtheid water	(kg/m ³)
μ_{lucht}	=	Dichtheid lucht	(kg/m ³)

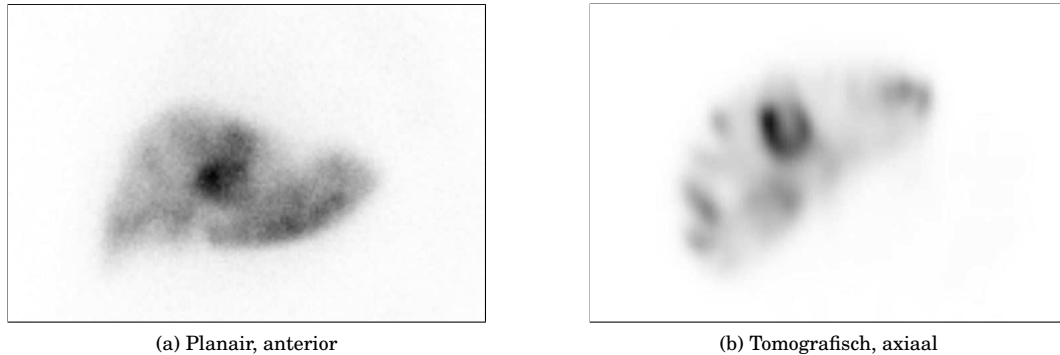
Het voordeel van een CT-scanner is dat het, door gebruikt te maken van computertomografie, een dwarsdoorsnede kan maken van het lichaam. Hierdoor kan de diepte en positie van de organen en tumorweefsel bepaald worden. In bijlage A is uitgelegd hoe de constructie van een CT-scan digitaal wordt gemaakt.

3.2 Gammacamera

Een gammacamera kan gebruikt worden om radioactiviteit waar te nemen in het lichaam. Om het functioneren van organen in kaart te brengen of om de locatie van tumorweefsel te bepalen worden radioactieve stoffen in het lichaam gebracht. Deze radioactieve stoffen zenden meestal gammastraling uit (in alle richtingen) die gedetecteerd kan worden in een scintillatiedetector.

Er kan een planaire afbeelding (vlakke afbeelding) gemaakt worden en een tomografisch beeld. Bij het maken van een planair beeld worden twee foto's gemaakt: één van voren en één van achter. De camera registreert alle gammastraling die uit het lichaam komt. Zo kan de activiteit gemeten worden die terecht is gekomen in een bepaald orgaan. Het voordeel van een planaire afbeelding is dat het in korte tijd is gemaakt en al snel een reproduceerbaar resultaat geeft. Het nadeel is dat er niet ingeschat kan worden hoe diep de tumor zit. Planaire afbeeldingen worden vaak gemaakt van de longen, dit onderzoek heet een longscintigrafie. [10]

In onderstaande figuur zijn de twee soorten scintigrafie naast elkaar gezet. Figuur 3a is een weergave van een planaire scintigrafie-afbeelding van de lever. Dit is een 2D afbeelding die is gemaakt in de frontale richting (vanaf de voorkant). In figuur 3b is een tomografisch beeld te zien van de lever, dit is een snede uit het centrum van de lever. Dit is een 3D afbeelding gemaakt in de axiale richting (vanaf boven). In deze afbeelding is duidelijk te zien hoe diep in de lever de tumor zich bevindt.



Figuur 3: links: planaire SPECT opname lever, rechts 3D-SPECT lever

De techniek die wordt gebruikt voor het maken van het tomografische beeld van figuur 3b heet SPECT. SPECT wordt meestal gebruikt in combinatie met een CT-scanner. Dan kan het SPECT-beeld gecombineerd worden met het CT-beeld waardoor de lokalisering van tumorweefsel gemakkelijker is. De werking van de SPECT wordt in hoofdstuk 3.2.2 behandeld.

3.2.1 Detector gammacamera

In de detector wordt de straling afkomstig van het radioactieve materiaal in het orgaan geregistreerd en omgezet in elektrische pulsen. De detector bestaat uit (van buiten naar binnen) een collimator, scintillatiemateriaal en fotomultiplier buizen. De fotonen vallen eerst op de collimator die ervoor zorgt dat verstrooide fotonen tegengehouden worden (deze zorgen namelijk voor een niet-realistische weergave van de afkomst van het foton).

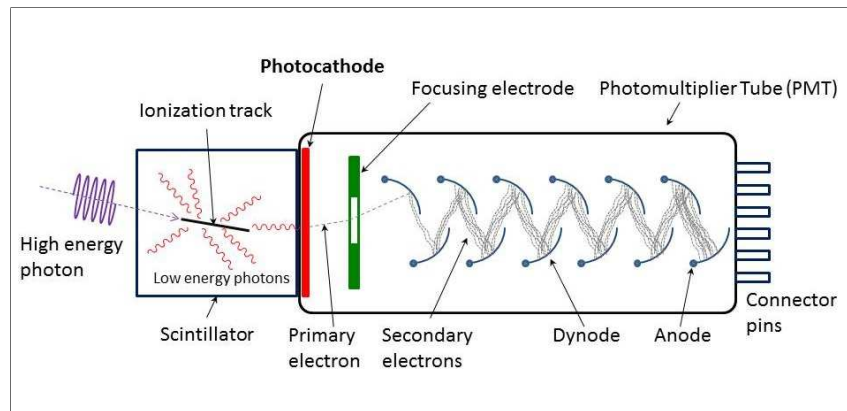
Collimator

De meest gebruikte collimator, de parallelle collimator, bestaat uit een loodplaat waarin loodrecht gaatjes zijn uitgespaard. Hierdoor worden alleen de deeltjes doorgelaten die loodrecht op de detector invallen. Er worden dus ook veel deeltjes tegengehouden, dit gaat ten koste van de resolutie van de detector. Er kan gebruik worden gemaakt van verschillende collimatoren. Variatie kan gemaakt worden in de dikte van de loodplaat, de diameter van de gaatjes en de dikte van de schotjes tussen de uitsparingen. Deze parameters hebben invloed op het scheidend vermogen en de gevoeligheid van de detector. Bij een lage invalshoek (dikke loodplaat, kleine diameter gaatjes, dikke schotjes) zal het scheidend vermogen hoog zijn, maar de gevoeligheid erg laag. Dit zou dan gecompenseerd moeten worden door de meettijd te verhogen of de activiteit te verhogen.

Scintillatiekristal

De fotonen die doorgelaten zijn door de collimator worden vervolgens geabsorbeerd door het scintillatiekristal (zie scintillator, figuur 4). Het materiaal dat gebruikt wordt is meestal Natrium-Jodide (NaI) gedoteerd met Thallium. Als fotonen invallen op dit materiaal kan het in aangeslagen toestand raken, dit betekent dat het een overschot aan energie heeft ten opzichte van de grondtoestand. Het materiaal vervalt vervolgens in de grondtoestand onder uitzending van een lichtflitsje met de energie karakteristiek aan de energie van de gam-

mastraling. De verdeling van de lichtflitsjes komt overeen met de activiteitsverdeling in de patiënt.



Figuur 4: Schematische weergave van de kop van de gammacamera; links: scintillatieteller, rechts: fotomultiplier buis[11]

Fotomultiplier buis

De fotonen komen vervolgens terecht in de fotomultiplier buis (figuur 4). De fotomultiplier buis bestaat uit een fotokathode, een aantal dynodes en een anode. De fotomultiplier buis versterkt niet fotonen (zoals de naam doet vermoeden) maar elektronen. Het foton uit de scintillator botst tegen het metaal van de fotokathode. De elektronen in dit metaal worden vastgehouden door de aantrekkende kracht van het atoom. Om een elektron vrij te maken moet er energie aan het elektron overgedragen worden. De energie die nodig is om het elektron te laten ontsnappen wordt de uittreearbeid (W_0) genoemd. De fotonen moeten dus een energie hebben van W_0 of groter. Het verschijnsel dat plaatsvindt bij het vrijmaken van een elektron wordt het foto-elektrisch effect genoemd. Als een foton botst met het metaal draagt het al zijn energie over aan het elektron en houdt het op met bestaan.

Het elektron dat ontstaan is bij het foto-elektrisch effect heeft een bepaalde energie. Het kan zijn dat deze energie zo laag is dat het niet gemeten kan worden. Het 'signaal' moet dus versterkt worden. Hiervoor zijn er een aantal dynodes achter elkaar gezet waar trapsgewijs een groeiend potentiaalverschil over staat. Door dit potentiaalverschil wordt het elektron versneld richting de dynode. Het elektron krijgt door de snelheid een kinetische energie. Als het vervolgens botst op de tweede dynode kan het elektron andere elektronen los slaan uit het dynodemateriaal. Dit verschijnsel wordt secundaire emissie genoemd. Hieruit volgt dat er meerdere elektronen versneld worden richting de tweede dynode. Dit herhaalt zich een aantal keer totdat de elektronen op de anode terecht komen. De vermenigvuldiging kan wel 10^6 elektronen opleveren. Dit signaal kan vervolgens gemeten worden.

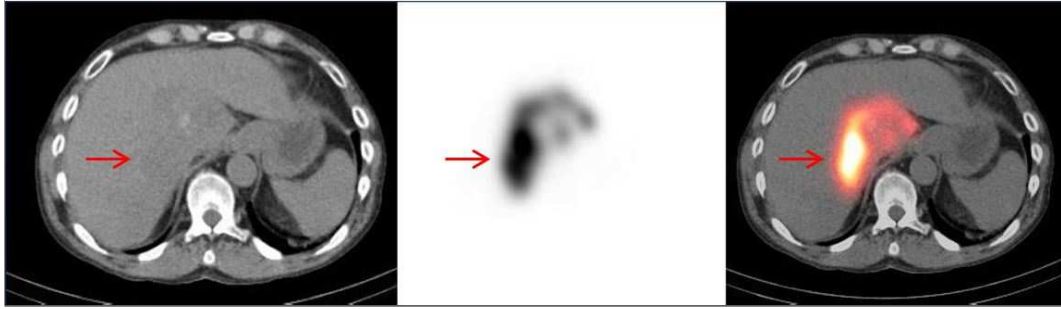
3.2.2 SPECT-CT

De SPECT-CT bestaat uit twee modules: de Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) en de CT (zie kopje 3.1). De SPECT is in principe een gammacamera bestaande uit twee koppen met detectoren. Deze koppen draaien in stappen om de patiënt heen en meten de straling die uit het lichaam van de patiënt komt. Zo kan er door middel van de tomografie een 3D-beeld gemaakt worden.

Achter de twee koppen is een CT-scanner geplaatst. Er wordt dus 'tegelijkertijd' een CT-scan gemaakt van de patiënt zodat de patiënt op beide scans dezelfde houding heeft. Door de SPECT-scan en de CT-scan met elkaar te combineren kan de anatomie beter gelokaliseerd worden.

Het radioactieve materiaal, dat in de vloeistofvorm in het lichaam (via de bloedvaten) wordt gebracht concentreert zich in het (bot)weefsel waar behandeld moet worden. Het radioactieve materiaal wordt bevestigd aan een tracer. Door de tracer in te spuiten of in te nemen concentreert het zich op een bepaalde plek. De tracer wordt hierdoor zichtbaar op de SPECT als radioactief materiaal aan wordt gekoppeld. Een voorbeeld hiervan is de jodiumslok.

In figuur 5 is te zien hoe de tumor door middel van een SPECT-scan zichtbaar gemaakt wordt:



Figuur 5: v.l.n.r: CT-scan, SPECT-scan, SPECT-CT. De rode pijl geeft de tumor aan[12]

3.3 PET-CT

De PET-CT is een soortgelijk apparaat als de SPECT-CT, maar detecteert een ander soort deeltjes; namelijk positronen. PET staat voor Positronen Emissie Tomografie. Een PET-scanner bestaat uit een ring aan scintillatiedetectoren om de patiënt heen. Een PET-scanner lijkt van buiten veel op een CT-scanner.

Een voorbeeld van een radionuclide dat vaak gebruikt wordt bij een PET-onderzoek is ^{18}F , met als tracer FDG (fludeoxyglucose). ^{18}F vervalt volgens β^+ -verval naar ^{18}O [13]:



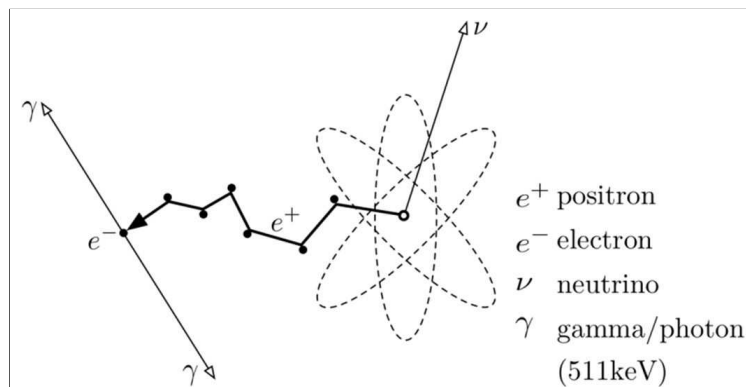
Bij het verval van ^{18}F ontstaat dus een positron. Dit positron botst na enkele millimeters met een elektron. Bij deze botsing annihileren het positron en het elektron. Dit betekent dat beide deeltjes ‘vernietigd’ worden en om worden gezet in energie. Dit zijn twee fotonen met elk een energie van 511 keV. Dit is namelijk de rustenergie van een elektron en een positron. Hierbij ontstaan twee fotonen die in tegengestelde richting verder reizen. Dit komt door het behoud van impuls [14]. Dit wordt als volgt weergegeven:

$$p_{e^+} + p_{e^-} = 2 \cdot p_\gamma \quad (3)$$

Hierin is p de impuls, die ook als volgt geschreven kan worden:

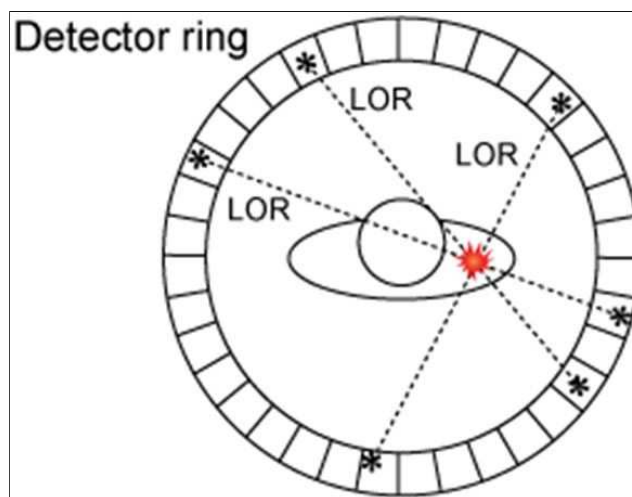
$$p_{e^+} + p_{e^-} = m_{e^+}v_{e^+} + m_{e^-}v_{e^-} = 2 \cdot m_\gamma v_\gamma \quad (4)$$

De impuls van een foton is vele malen groter dan die van een elektron of een positron. Dit komt door de hoge snelheid waarmee een foton reist. Doordat de fotonen een tegengestelde richting ($180^\circ \pm 0,25$) krijgen wordt de gesommeerde snelheid v_γ ongeveer gelijk aan nul (zie figuur 6).



Figuur 6: Schematische weergave annihilatie [15]

De fotonen bereiken de gammadetector bijna tegelijkertijd. Als de fotonen onderweg niet verstrooien, bereiken beide fotonen de detectoren die tegenover elkaar liggen. De rechtstreekse weg die de fotonen afleggen door de patiënt heen wordt de Line Of Responce (LOR) genoemd (zie figuur 7). Naarmate er een aantal LOR's gevormd zijn kan de afkomst bepaald worden van annihilatie.



Figuur 7: Fotonen bereiken de detectoren na annihilatie. [17]

Een tweede methode is de Time-Of-Flight methode. Doordat de padlengte van de fotonen verschillen komt het ene foton eerder aan dan het andere. De snelheid van een foton is bekend ($3,0 \cdot 10^8$ m/s), dus kan de afstand worden berekend die het heeft afgelegd. Hierdoor kan er nauwkeurig bepaald worden wat de plaats van annihilatie is. Het verschil in tijd is in de ordegröte van 10^{-9} seconden.[16]

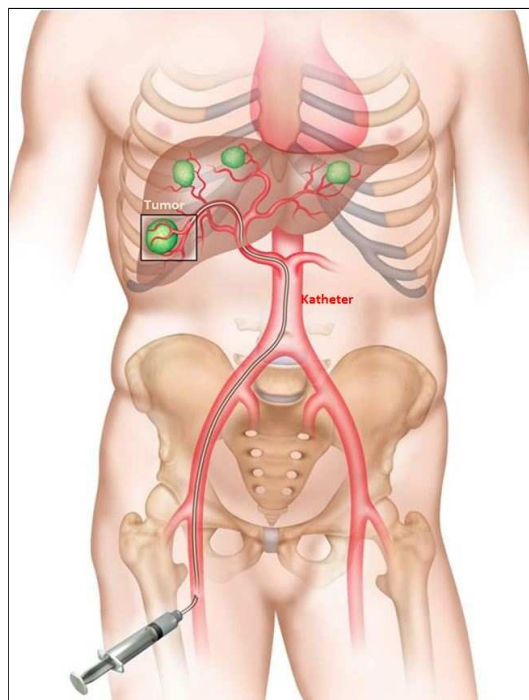
4 Radio-embolisatie

De behandeling radio-embolisatie is een nucleair geneeskundige behandeling, maar wordt op de radiologie-afdeling uitgevoerd. Het wordt gebruikt om primaire of secundaire levertumoren inwendig te bestralen. Patiënten die niet meer geopereerd kunnen worden en/of niet meer reageren op chemotherapie komen voor deze behandeling in aanmerking. Bij deze behandeling wordt gebruik gemaakt van radioactieve deeltjes die DNA-schade kunnen aanbrengen aan weefsel, wat leidt tot het afsterven van (tumor)weefsel.

Embolisatie betekent het dichtmaken of afsluiten van een bloedvat. Radio-embolisatie is dus een combinatie van inwendig bestralen en het emboliseren van bloedvaten. Radio-embolisatie wordt ook wel selectieve interne radiatie therapie (SIRT)[18] genoemd en bestaat uit twee delen: een Technetium-scan (^{99m}Tc -scan) en de feitelijke behandeling (radio-embolisatie) met ^{90}Y trium (^{90}Y). Zowel de ^{99m}Tc als de ^{90}Y worden intra-arterieel ingebracht.

4.1 Katheterisatie

In figuur 8 is een weergave van de behandeling te zien. Via een katheter die in de dijslagader (arteria femoralis) wordt ingebracht wordt de oplossing in de lever geïnjecteerd. De katheter is een flexibel slangetje dat in de slagader ingebracht wordt. Deze wordt opgevoerd door de aorta tot in de leverslagader (arteria hepatica communis). Bij zowel de Tc-scan als bij de ^{90}Y -behandeling wordt dezelfde katheterisatietechniek gebruikt. Het is belangrijk dat de plaats van injectie in de lever bij beide ingrepen hetzelfde is. Dan kunnen beide resultaten het beste met elkaar vergeleken worden.



Figuur 8: katheterisatie van de lever [19]

4.2 Technetium-scan

De Tc-scan wordt gebruikt om de locatie en de vloeistofopname van de tumor(en) te bepalen. De Tc-scan dient als een simulatie voor de behandeling met ^{90}Y . Aan de hand van de bepaalde grootte en locatie van de tumor(en) kan de ^{90}Y -activiteit bepaald worden die geïnjecteerd moet worden.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ is een laagenergetische γ -straler, met een halfwaardetijd van 6 uur. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ brengt niet veel schade toe aan het weefsel maar kan wel gemakkelijk gedetecteerd worden met een gammacamera (SPECT-CT, zie hoofdstuk 3.2.2). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ is een metastabiël isotoop, dit betekent dat het isotoop voor een deel instabiël is. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ vervalt door isomere transitie naar de stabiele toestand van technetium[20]:



Het technetium wordt opgelost in een waterige oplossing van albumine, dit is een eiwit. Technetiumdeeltjes binden zich aan het albumine met een grootte van ca. 10-40 μm . Deze deeltjes worden macroaggregaten (MAA, macro-aggregated albumin) genoemd, de vloeistof wordt daarom $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA genoemd. De macroaggregaten lopen vast in de kleinste haarvaatjes van de tumor, hier blijft het geruime tijd vastzitten. Na verloop van tijd sterft het albumine af en verdwijnt het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ uit de bloedvaatjes rond de tumor. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA wordt in verband met de halfwaardetijd kort voor injecteren bereid. Om te voorkomen dat het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA verspreidt naar andere delen van het lichaam moet de scan kort na het injecteren plaatsvinden.

De technetiumscan wordt voor verschillende doeleinden gemaakt. Ten eerste om het tumorweefsel te lokaliseren. Als het tumorweefsel zich alleen in de linker of rechter leverkwab bevindt kan er gericht bestraald worden. Dit kan door het ^{90}Y alleen in de linker leverkwab te injecteren. Hierdoor raakt er minder gezond weefsel beschadigd. Ten tweede dient de technetiumscan als een simulatie of testinjectie voordat het ^{90}Y ingebracht wordt. Als het SPECT-beeld over het CT-beeld wordt gelegd kan de distributie van de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA duidelijk worden weergegeven. Ten derde wordt er bepaald hoe groot de Long-Shunt Fractie is (LSF). Niet al de macro-aggregaten komen terecht in de lever. Er zal altijd een deel zijn dat terecht komt in omliggende organen. Het grootste deel dat niet in de lever terecht komt, komt in de longen terecht. De LSF wordt gemeten met een planaire scan. De γ -straling afkomstig van het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA wordt gemeten in de longen en de lever. De verhouding tussen de activiteit in de longen en de activiteit in de lever kan hieruit berekend worden.

4.3 ^{90}Y -embolisatie

De ^{90}Y -behandeling wordt ongeveer twee á drie weken na de Tc-scan gedaan. ^{90}Y is een bèta-straler en vervalt naar Zirkonium onder uitzending van een elektron en een anti-neutrino[21]:



De halfwaardetijd van ^{90}Y bedraagt 64,1 uur. Bij elk verval komt een energie vrij van 2,28 MeV.

Het doel van de behandeling is om zoveel mogelijk ^{90}Y in en rond de tumor(en) te positioneren. Doordat ^{90}Y schade aanbrengt aan alle soorten weefsel moet weefselschade aan gezond weefsel zo veel mogelijk beperkt worden. Tumorweefsel maakt snel en gemakkelijk bloedvaatjes aan. Hierdoor stroomt er in verhouding meer bloed door de tumor dan door het normale leverweefsel. Als ^{90}Y in de bloedvaten wordt geïnjecteerd zal het overgrote deel terecht komen in het tumorweefsel. Tevens kan er selectief behandeld worden door de anatomie

van de lever (zie hoofdstuk 2.1). Helaas komt niet al het ^{90}Y terecht in de lever, veel bloedvaten vertakken vanaf de lever naar de longen. Er zal dus een deel radioactief materiaal in de longen terecht komen. Hier moet dus rekening mee worden gehouden in de berekeningen.

^{90}Y wordt gelabeld aan kleine harsbolletjes met een diameter van 20-60 μm . Dit zorgt ervoor dat het ^{90}Y vast komt te zitten in de haarvaatjes en het een periode kan stralen. Dit leidt tot het afsterven van (tumor)weefsel.

Als de arts toestemming heeft gegeven voor de ^{90}Y radio-embolisatie (het kan zijn dat de patiënt toch niet geschikt is voor radio-embolisatie) kan het ^{90}Y besteld worden. De bereiding van ^{90}Y wordt gedaan door de fabrikant (SIRTeX medical Ltd.), in Australië. Binnen 24 uur wordt een activiteit van 3 GBq ^{90}Y bezorgd op locatie. De geïnjecteerde activiteit kan dus nooit hoger zijn dan 3 GBq. Als de benodigde activiteit berekend is aan de hand van de berekenmethoden kan de benodigde activiteit worden geëxtraheerd.

5 Rekenmethoden

In dit hoofdstuk worden de rekenmethoden toegelicht om de totale activiteit te bepalen die bereid moet worden voor injectie. Deze berekeningen worden gedaan aan de hand van verschillende waarden van de patiënt.

5.1 BSA₁-methode

De fabrikant (SIRTeX medical products) heeft een formule opgesteld die aan de hand van het lichaamsoppervlak van de patiënt berekent hoeveel activiteit er geïnjecteerd moet worden [22]. Het Body Surface Area (BSA), het buitenoppervlak van het met huid bekleedde lichaam, kan gebruikt worden voor het bepalen van de benodigde activiteit in de lever. Het BSA wordt bepaald met de formule van dubois & dubois [23]:

$$BSA (m^2) = 0,20247 (m/kg) \cdot lengte^{0,725} (m) \cdot gewicht^{0,425} (kg) \quad (7)$$

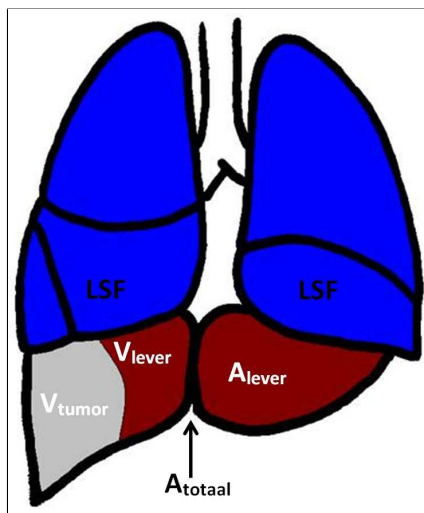
De formule voor BSA₁ is een empirisch bepaalde formule. Dit betekent dat er uit patiëntonderzoek (proefondervindelijk) is gebleken dat het BSA een goede maat is voor de juiste hoeveelheid activiteit in een levertumor. De standaard activiteit wordt als volgt berekend:

$$A_{\text{lever}} (GBq) = BSA - 0,2 + \frac{m_{\text{tumor}}}{m_{\text{lever}}} \quad (8)$$

waarin:

A_{lever}	=	Activiteit ^{90}Y in de lever	(GBq)
BSA	=	Body Surface Area	(m ²)
m_{tumor}	=	Massa levertumor(en)	(kg)
m_{lever}	=	Massa totale lever (incl. tumorweefsel)	(kg)

Om te verduidelijken hoe de activiteit ^{90}Y zich verdeelt over de lever en de longen wordt in figuur 9 een schematische weergave van deze verdeling getoond.



Figuur 9: Schematische weergave verdeling ^{90}Y tussen de lever en de longen. A_{totaal} is de totaal geïnjecteerde activiteit ^{90}Y . A_{lever} is de totale activiteit die terecht komt in de lever; dit is afhankelijk van de grootte van de tumor en de normale lever. LSF staat voor de Long-Shunt Factor, dit is het percentage dat terecht komt in de longen. A_{totaal} deelt zich op in verschillende delen: de tumor, het normale leverweefsel en de longen.

5.1.1 Partiële behandeling

Formule 8 laat nog niet de volledige berekening zien van de totale activiteit. Het is alleen te gebruiken bij de behandeling van de gehele lever. Als de tumor zich alleen bevindt in de linker- of rechter leverkwab wordt er vaak (om gezond weefsel te sparen) partieel behandeld. Hier moet de activiteit voor gecorrigeerd worden door de activiteit van formule 8 te vermenigvuldigen met de volume fractie (VF):

$$A_{\text{behandelde lever}} (\text{GBq}) = \left(\text{BSA} - 0,2 + \frac{m_{\text{tumor}}}{m_{\text{lever}}} \right) \cdot \frac{A_{\text{Behandeld gebied}}}{A_{\text{Totale lever}}} \quad (9)$$

5.1.2 Long-Shunt Fractie (LSF)

De Long-Shunt Fractie (LSF) is gedefinieerd als de fractie van de totale injectie die in de longen terecht komt. De LSF wordt bepaald aan de hand van de planaire scan die gemaakt is na toediening van de $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$. De counts worden in twee planaire scans (voor- en achteraan- zicht) gemeten waardoor de straling in de longen en in de lever gemeten kan worden.

Doordat niet alle straling de detector bereikt (doordat bloedvaten op verschillende diepten zitten) moet het geometrische gemiddelde berekend worden van posterior (achter) en anterior (voor) aanzicht. In formulevorm wordt LSF als volgt uitgedrukt:

$$\text{LSF} = \frac{\sqrt{N_{\text{long ant}} \cdot N_{\text{long post}}}}{\sqrt{N_{\text{long ant}} \cdot N_{\text{long post}}} + \sqrt{N_{\text{lever ant}} \cdot N_{\text{lever post}}}} \quad (10)$$

waarin:

$N_{\text{long ant}}$	=	Aantal counts longen anterior	()
$N_{\text{long post}}$	=	Aantal counts longen posterior	()
$N_{\text{lever ant}}$	=	Aantal counts lever anterior	()
$N_{\text{lever post}}$	=	Aantal counts lever posterior	()

LSF kan als vermenigvuldigingsfactor in formule 9 worden geïmplementeerd. LSF is het gedeelte dat in de longen terecht komt, het gedeelte dat overblijft komt in de lever terecht, hiervoor moet dus gecorrigeerd worden. Dit gedeelte is (1-LSF).

$$A_{\text{Behandeld gebied}} (\text{GBq}) = \left(\text{BSA} - 0,2 + \frac{m_{\text{tumor}}}{m_{\text{lever}}} \right) \cdot \frac{A_{\text{Behandeld gebied}}}{A_{\text{Totale lever}}} \cdot (1 - \text{LSF}) \quad (11)$$

5.1.3 Totale BSA-formule

De verhouding tussen m_{tumor} en m_{lever} is gelijk aan de verhouding tussen de volumes van de lever en de tumor. Dit komt omdat 1 liter leverweefsel een massa heeft van 1 kg. Hierdoor kan formule 11 als volgt geschreven worden:

$$A_{\text{totaal}} (\text{GBq}) = \left(\text{BSA} - 0,2 + \frac{V_{\text{tumor}}}{V_{\text{lever}}} \right) \cdot \frac{A_{\text{Behandeld gebied}}}{A_{\text{Totale lever}}} \cdot (1 - \text{LSF}) \quad (12)$$

5.2 BSA₂-methode

De tweede BSA-methode [24] berekent de activiteit net zoals BSA₁ met behulp van het BSA (formule 7). Het verschil is dat de BSA₂-methode de activiteit apart berekent in de linker en

de rechter leverkwab. Eerst wordt de activiteit zonder reductie berekend voor de linker en de rechter leverkwab:

$$A_{\text{linker kwab}} = \left(\text{BSA} - 0,2 + \frac{V_{\text{tumor,linker kwab}}}{V_{\text{totaal,linker kwab}}} \right) \cdot \frac{V_{\text{totaal,linker kwab}}}{V_{\text{totaal,lever}}} \quad (13)$$

$$A_{\text{rechter kwab}} = \left(\text{BSA} - 0,2 + \frac{V_{\text{tumor,rechter kwab}}}{V_{\text{totaal,rechter kwab}}} \right) \cdot \frac{V_{\text{totaal,rechter kwab}}}{V_{\text{totaal,lever}}} \quad (14)$$

Voor de totale activiteit worden formule 13 en 14 bij elkaar opgeteld.

Vervolgens zijn er een aantal regels opgesteld die de activiteit reduceren met 30%. Deze staan hieronder opgesomd:

- Levervolume < 1200 ml
- Tumorfractie > 65%
- Tumorfractie < 10%

De tumorfractie (TF) wordt als volgt berekend:

$$\text{TF} = \frac{V_{\text{tumor}}}{V_{\text{lever}}} \cdot 100\% \quad (15)$$

Uit de literatuur [22] blijkt dat de longen een maximale dosis mogen ontvangen van 30 Gy. Met onderstaande formule, die later in dit hoofdstuk (5.4) wordt uitgelegd, wordt de dosis in de longen berekend:

$$D_{\text{longen}}(\text{Gy}) = \frac{49,38 \cdot A_{\text{totaal}}(\text{GBq})}{m_{\text{longen}}(\text{kg})} \quad (16)$$

Formule 16 kan berekend worden voor de activiteit in de linker en in de rechter leverkwab. Als de dosis hoger is dan 25 Gy, kan de behandeling niet door gaan.

5.3 Empirische methode

Het AAPM (American Association of Physicists in Medicine) heeft een model [25] opgesteld dat aan de hand van de grootte van de tumor ten opzichte van de lever (tumour involvement) een standaard activiteit geeft. Dit is de empirische methode (EMP-methode).

Tumour involvement wordt ook wel tumorfractie (TF) genoemd en wordt berekend met formule 15. De Volume Fractie (VF) wordt als volgt berekend:

$$\text{VT} = \frac{V_{\text{behandeld gebied}}}{V_{\text{lever}}} \quad (17)$$

Deze activiteit wordt vervolgens gecorrigeerd voor de Long-Shunt Fractie (LSF) en voor de volume fractie (VF). De laatste twee zijn vermenigvuldigingsfactoren: voor de LSF wordt de Lung-Shunt Modifier (LSM) gebruikt en voor de VF de Liver-Partition Modifier (LPM). Deze waarden worden bepaald aan de hand van de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA scans. In formulevorm ziet dit er als volgt uit:

$$A_{\text{liver}}(\text{GBq}) = \text{Standaard dosis}(\text{GBq}) \cdot \text{LSM} \cdot \text{LPM} \quad (18)$$

In tabel 2 zijn de voorwaarden en correctiefactoren opgesomd die gebruikt kunnen worden per patiënt:

Tabel 2: EMP-methode volgens het AAPM [25]

Grootte tumor t.o.v. lever	Standaard dosis Y-90 (GBq)
>50%	3,0
25%-50%	2,5
<25%	2,0
Long-Shunt Fractie (LSF)	Lung-shunt modifier (LSM)
<10%	1,0
10%-15%	0,8
15%-20%	0,6
>20%	Contra-indicatie
Volume fractie (VF)	Liver-partition modifier (LPM)
Gehele lever	1,0
Rechter leverkwab	0,7
Linker leverkwab	0,3

5.4 Partitie-methode

De laatste berekenmethode is de partitie-methode. De partitie-methode is een complexe methode, waar veel berekeningen aan te pas komen. De activiteitsberekening wordt gedaan aan de hand van de maximale dosis per orgaan. In de verdeling van het ^{99m}Tc zijn drie organen betrokken: de normale lever, het tumorweefsel en de longen (zie figuur 9). Deze drie organen krijgen bij toediening allemaal een dosis toegediend. De partitie-methode berekent de activiteit die de maximale dosis in normale lever en longen niet overschrijdt.

De eenheid van dosis is Gray, dit staat voor de hoeveelheid energie die opgenomen wordt door één kilogram materie. Gray is dus gelijk aan J/kg. Gezond leverweefsel mag een maximale dosis van 80 Gy krijgen, voor patiënten met cirrose is dit 70 Gy. De longen mogen een maximale dosis van 25 Gy ontvangen.[22] De totale activiteit verspreidt zich in het lichaam over de drie partities:

$$A_{\text{totaal}} = A_{\text{normale lever}} + A_{\text{tumor}} + A_{\text{long}} \quad (19)$$

5.4.1 Dosisberekening in weefsel

Als een radioactief materiaal in weefsel terecht komt, levert dit een dosis op. Deze dosis is afhankelijk van de bron en het doel. De bron is het radioactieve materiaal en het doel is het weefsel. Het AAPM heeft een model [25] gepubliceerd dat een formule opstelt voor de dosisberekening per partitie. De doses in de normale lever, longen en tumorweefsel kunnen hiermee berekend worden. Het dosistempo $\dot{D}$ in normaal weefsel wordt met de volgende formule berekend:

$$\dot{D} = k \cdot \frac{A}{m} \cdot \langle E \rangle \quad (20)$$

Hierin is k een dimensieloze constante die er voor zorgt dat de activiteit in GBq omgezet wordt in Bq. Er wordt aangenomen dat alle bèta-straling wordt geabsorbeerd in het weefsel en er geen sprake is van brehmstrahlung (remstraling[26]). Gedurende de tijd dat de radioactieve

waarin:

$\dot{D}$	=	dosistempo	(Gy/s)
k	=	constante	()
A	=	activiteit	(GBq)
m	=	massa orgaan	(kg)
$\langle E \rangle$	=	gemiddelde energie per verval	(J/des)

oplossing zich in het weefsel bevindt neemt het aantal desintegraties per seconde af. De dosis verhoudt zich als volgt met het dosistempo:

$$D = \dot{D} \cdot t \quad (21)$$

Voor de totale dosis die door het weefsel wordt geabsorbeerd moet het teltempo geïntegreerd worden van $t=0$ tot $t=\infty$: [25]

$$D = \int_0^{\infty} \dot{D} \cdot dt = \frac{k \langle E \rangle A_0}{m} \int_0^{\infty} e^{-\ln(2)t/T_{1/2}} dt = k \frac{A_0}{m} \langle E \rangle \frac{T_{1/2}}{\ln 2} \quad (22)$$

Hierin is $T_{1/2}$ de halfwaardetijd van ^{90}Y . In formule 22 zijn de waarden van k , $\langle E \rangle$, $T_{1/2}$ en $\ln 2$ constant. De bèta-energie afkomstig van het verval van ^{90}Y bedraagt 0,9267 MeV per desintegratie (des). De gemiddelde energie $\langle E \rangle$ wordt als volgt berekend:

$$\langle E \rangle = \frac{0,9267 \text{ MeV}}{\text{des}} \cdot \frac{1,6022 \cdot 10^{-13} \text{ J}}{\text{MeV}} = \frac{1,485 \cdot 10^{-13} \text{ J}}{\text{des}} \quad (23)$$

Doordat de activiteit (het aantal desintegraties per seconde) afneemt neemt de energie per seconde af met een factor $(T_{1/2} / \ln 2)$ [14]. De halfwaardetijd van $^{90}\text{Yttrium}$ bedraagt 2,6684 dagen [27]. Deze factor wordt als volgt berekend:

$$t = \frac{T_{1/2}}{\ln 2} = \frac{2,6684 \text{ dag} \cdot 86400 \text{ s/dag}}{\ln 2} = 3,3261 \cdot 10^5 \text{ s} \quad (24)$$

Bovenstaande factor heeft de eenheid seconden. t , in seconden, wordt vermenigvuldigd met de activiteit in Becquerel, dit betekent dat er een factor 10^9 overblijft. Dit is de vermenigvuldigingsfactor k . De dosis wordt als volgt geschreven:

$$D(\text{Gy}) = \frac{\langle E \rangle (\text{J/des})}{m(\text{kg})} \cdot 10^9 \cdot A(\text{Bq}) \cdot t(\text{s}) \quad (25)$$

De grootheden k , $\langle E \rangle$ en t zijn constant en worden uitgedrukt in c :

$$c = k \cdot \langle E \rangle \cdot t = 10^9 \cdot \frac{1,485 \cdot 10^{-13} \text{ J}}{\text{des}} \cdot 3,3261 \cdot 10^5 \text{ s} = 49,38 \text{ J/GBq} \quad (26)$$

De dosis D kan met de volgende formule berekend worden:

$$D_{\text{orgaan}}(\text{Gy}) = 49,38 \cdot \frac{A_{\text{orgaan}}(\text{GBq})}{m_{\text{orgaan}}(\text{kg})} \quad (27)$$

5.4.2 T/N-ratio

De activiteit in de normale lever is het verschil tussen de activiteit in de lever (A_{lever}) en de activiteit in de tumor (A_{tumor}). Om de dosis in de normale lever en het tumorweefsel te berekenen moet eerst bepaald worden hoe de activiteit zich verdeelt tussen de twee organen. De verhouding tussen de dosis in de tumor en de dosis in de normale lever wordt de T/N-ratio genoemd (Tumor/Normaal). Deze is als volgt uitgedrukt:

$$\text{T/N-ratio} = \frac{D_{\text{tumor}}}{D_{\text{normale lever}}} = \frac{49,38 \cdot A_{\text{tumor}}/m_{\text{tumor}}}{49,38 \cdot A_{\text{normale lever}}/m_{\text{normale lever}}} = \frac{A_{\text{tumor}}}{m_{\text{tumor}}} \cdot \frac{m_{\text{normale lever}}}{A_{\text{normale lever}}} \quad (28)$$

5.4.3 Activiteitsverdeling

Per orgaan kan berekend worden hoeveel (Gray aan) dosis het orgaan krijgt bij een toediening van 1 GBq aan ^{90}Y . Dit wordt de activiteitsverdeling genoemd. De activiteitsverdeling kan als volgt berekend worden:

$$D : A_{\text{orgaan}} = 49,38 \cdot \frac{D_{\text{orgaan}}}{A_{\text{Totaal}}} \quad (29)$$

Formule 27 laat de verhouding zien tussen de dosis in een orgaan en de activiteit. Formule 27 kan gebruikt worden om de activiteitsverdeling te bepalen:

$$D : A_{\text{orgaan}} = 49,38 \cdot \frac{1}{m_{\text{orgaan}}(\text{kg})} \quad (30)$$

Van de totale activiteit gaat een fractie naar de longen, deze fractie is gelijk aan LSF. De activiteitsverdeling in de longen is dus:

$$D : A_{\text{longen}} = 49,38 \cdot \frac{\text{LSF}}{m_{\text{longen}}} \quad (31)$$

De activiteitsverdeling in de normale lever wordt berekend door een aantal algebraïsche stappen, deze zijn opgenomen in bijlage B. Van de totale activiteit komt een fractie in de lever terecht, dit is gelijk aan (1-LSF). Deze activiteit komt zowel terecht in de normale lever als in de tumorweefsel. De formule ziet er als volgt uit:

$$D : A_{\text{normale lever}} = 49,38 \cdot \frac{(1 - \text{LSF})}{m_{\text{normale lever}} + (T/N \cdot m_{\text{tumor}})} \quad (32)$$

Het tumorweefsel ontvangt een factor (T/N) meer aan dosis dus moet de activiteitsverdeling met deze factor vermenigvuldigd worden:

$$D : A_{\text{tumor}} = T/N \cdot (D : A_{\text{normale lever}}) \quad (33)$$

5.4.4 Dosis per orgaan

De dosis in het tumorweefsel moet zo hoog mogelijk zijn, maar hoe hoger de dosis in de tumor hoe hoger ook de dosis in de normale lever en de longen. Deze mogen respectievelijk maximaal 80 Gy en 30 Gy zijn [3]. De doses in de normale lever en de longen worden berekend aan de hand van de gewenste dosis in de tumor. Dit is 80 of 120 Gy.

Voor de dosis in de longen wordt formule 34 gebruikt:

$$D_{\text{longen}} = 49,38 \cdot \frac{\frac{D_{\text{tumor}}}{D : A_{\text{tumor}}} \cdot \text{LSF}}{m_{\text{longen}}} \quad (34)$$

De dosis in de normale lever wordt met formule 35 berekend:

$$D_{\text{normale lever}} = 49,38 \cdot \frac{\frac{D_{\text{tumor}}}{D : A_{\text{tumor}}} \cdot (1 - \text{LSF})}{m_{\text{normale lever}} + (T/N \cdot m_{\text{tumor}})} \quad (35)$$

De uiteindelijke ^{90}Y -activiteit wordt, mits het dosislimiet van de longen of de normale lever niet overschreden wordt, met de volgende formule berekend:

$$A_{Y-90} = \frac{D_{\text{tumor}}}{D : A_{\text{tumor}}} \quad (36)$$

5.4.5 Afwijkend dosislimiet

Als het dosislimiet van de longen of de normale lever wél overschreden wordt moet de tumordosis D_{tumor} aangepast worden. Als het dosislimiet in de longen overschreden wordt, wordt formule 34 gebruikt om $D_{\text{tumor,aangepast}}$ te berekenen:

$$D_{\text{tumor,aangepast}} = \frac{D_{\text{longen}} \cdot D : A_{\text{tumor}}}{49,38 \cdot D_{\text{tumor}} \cdot \text{LSF} \cdot m_{\text{longen}}} \quad (37)$$

Hierin is D_{longen} gelijk aan 30 Gy. $D_{\text{tumor,aangepast}}$ kan vervolgens gebruikt worden in formule 36 om de ^{90}Y -activiteit te berekenen.

Als het dosislimiet van de normale lever overschreden wordt, wordt formule 35 gebruikt om $D_{\text{tumor,aangepast}}$ te berekenen:

$$D_{\text{tumor,aangepast}} = \frac{D_{\text{normale lever}} \cdot D : A_{\text{tumor}}}{49,38 \cdot D_{\text{tumor}} \cdot (1 - \text{LSF}) \cdot (m_{\text{normale lever}} + (\text{T/N}) \cdot m_{\text{lever}})} \quad (38)$$

In bijlage E is een matrix weergegeven die gebruikt kan worden voor het berekenen van de ^{90}Y -activiteit met de partitie-methode.

6 Methode

In de methode wordt een beschrijving gegeven van de stappen die zijn gezet om tot de vergelijking van de vier modellen te komen. Het begint bij het verzamelen van patiëntgegevens die behandeld zijn met de ^{90}Y radio-embolisatie. Vervolgens worden de volumina's bepaald van lever, tumor(en) en longen en worden de counts bepaald voor de long-shunt en de T/N-ratio. Als alle benodigde gegevens verzameld zijn kunnen de formules ingevuld worden van de vier methoden. Uiteindelijk worden deze vier methoden met elkaar vergeleken.

6.1 Patiëntgegevens

In de periode van september 2013 tot april 2016 zijn 12 patiënten behandeld of in aanmerking gekomen voor de ^{90}Y radio-embolisatie. Van deze patiënten zijn SPECT-CT's gemaakt waarbij $^{99\text{m}}\text{Tc}$ toegediend is. De patiëntgegevens die verzameld worden zijn: datum behandeling, geslacht, patiëntnummer, lengte, gewicht, manier van behandelen (partieel of de gehele lever). Deze gegevens zijn van belang bij de berekeningen.

In tabel 3 is een overzicht gegeven van de patiënten:

Tabel 3: Patiëntgegevens

#	M/V	jaar	lengte	gewicht	behandeld
1	M	2013	1,70	76	Totale lever
2a	M	2013	1,86	106	Rechter leverkwab
2b	M	2014	1,86	106	Totale lever
2c	M	2015	1,86	106	Totale lever
3a	V	2014	1,59	52	Totale lever
3b	V	2015	1,59	52	Rechter leverkwab
4	V	2014	1,65	64	Linker leverkwab
5	M	2014	1,80	79	Rechter leverkwab
6	M	2014	1,76	73	Totale leverkwab
7	M	2015	1,70	78	Totale leverkwab
8	M	2015	1,70	90	Totale leverkwab
9	M	2015	1,70	73	Linker leverkwab
10	M	2015	1,77	75	Totale leverkwab
11	M	2015	1,90	79	Rechter leverkwab
12	M	2016	1,78	90	Rechter leverkwab

Er zijn twee patiënten die meerdere keren zijn behandeld: patiënt 2 en 3. Patiënt 2 is in 2013, 2014 en 2015 behandeld; patiënt 3 in 2014 en 2015.

6.2 Waarden verzamelen

In de database (Jivex) worden de Tc-scans van de 12 patiënten opgezocht. Dit zijn SPECT-CT's waarbij het CT- en het SPECT-beeld los van elkaar zijn opgeslagen. In de database zijn ook de schermafdrucken van de long-lever verhouding te vinden. Dit wordt gebruikt bij de berekening van LSF.

6.2.1 Volumina bepalen

De volumina van de lever, de tumor en de longen worden bepaald met behulp van de software ‘Eclipse contouring’, van de ontwikkelaar Varian. Door de SPECT-scan te combineren met de CT-scan wordt duidelijk waar de tumor zich bevindt (zie figuur 5). Van de volgende segmenten moet het volume worden bepaald:

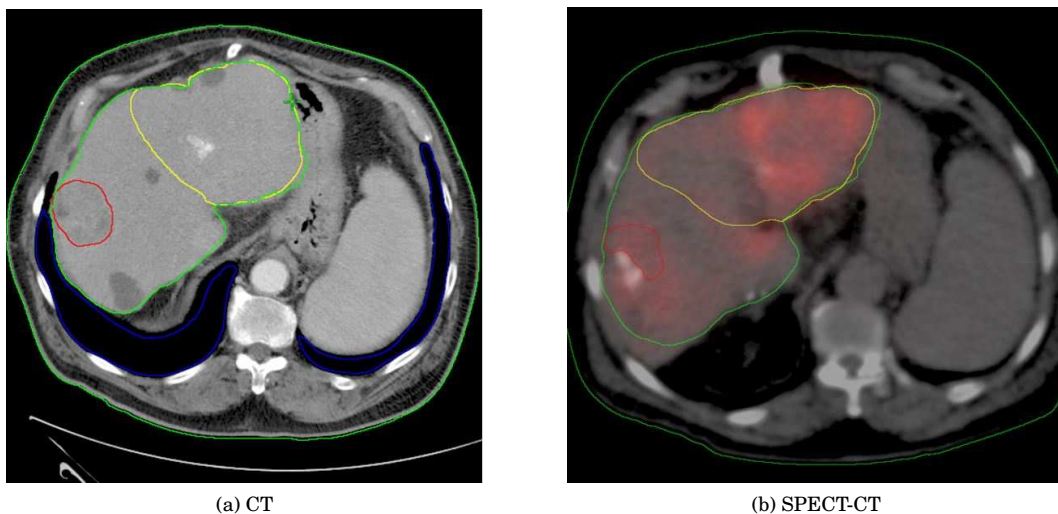
- Longen
- Gehele lever
- Tumor(en)
- Linker leverkwab
- Tumor(en) in linker leverkwab

Het is belangrijk voor het overzicht om uniform in te tekenen, dit betekent dat elk orgaan een eigen kleur heeft. Er is voor de volgende verdeling gekozen:

Tabel 4: Gebruikte kleuren voor intekenen

Orgaan	Kleur
Longen	Donkerblauw
Lever	Groen
Linker leverkwab	Geel
Tumor	Rood
Tumor in linker leverkwab	Donkerblauw segmenteel

In figuur 10 is het middelste deel van de lever van patiënt 2c te zien. De lever (groen), de tumor (rood) en de linker leverkwab (geel) zijn ingetekend. Figuur 10a is alleen het CT-beeld van de lever, bij figuur 10b is het SPECT-beeld over het CT-beeld gelegd. De patiënt ligt op de rug en schuift met de voeten eerst het toestel in, deze houding wordt ‘feet first supine’ genoemd (voeten eerst achteroverliggend). Vandaar dat de lever links ligt (anatomisch gezien ligt hij rechts).



Figuur 10: Lever patiënt 2c; links: CT met intekening, rechts: SPECT-CT met intekening

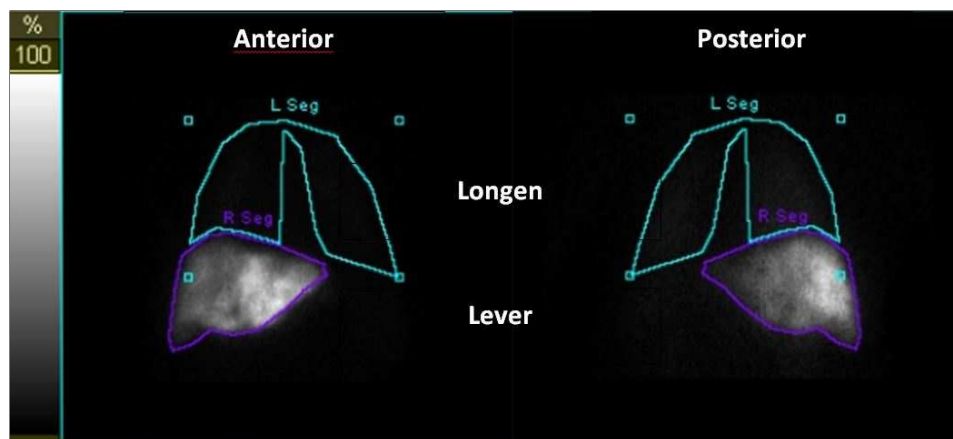
De scheiding tussen de linker leverkwab en de rechter leverkwab is niet altijd even duidelijk te zien. Als de CT van de lever vanaf boven wordt bekeken liggen de linker en de rechter leverkwab los van elkaar. Een aantal slices eronder komen de twee helften tegen elkaar aan te liggen en vloeien ze in elkaar over. Hierdoor is het moeilijk om de scheiding te bepalen tussen de twee helften. Er wordt een schatting gemaakt van de omvang van de linker leverkwab.

6.2.2 SPECT-data

Uit de SPECT-data kan bepaald worden hoe het ^{99m}Tc zich verspreidt over de lever en de longen. De counts worden in een 3D-weergave getoond zodat de verdeling van het ^{99m}Tc goed te zien is. Door Regions Of Interest (ROI's) te maken kan het aantal counts binnen het ROI bepaald worden.

LSF

Alle vier de methoden maken een correctie voor de LSF (zie formule 10). Om deze bijdrage te berekenen kan het aantal counts bepaald worden van de longen. Hier worden de planaire SPECT-scans voor gebruikt (posterior en anterior). Er wordt een ROI getekend om de longen en om de lever. Met formule 10 wordt LSF vervolgens berekend. In figuur 11 is het planaire-beeld te zien. Het reconstructieprogramma van de scanner maakt een posterior en een anterior plaatje van de SPECT-data van de longen en de lever.



Figuur 11: long-lever verhouding patiënt 2c; links: longen en lever anterior, rechts: longen lever posterior

T/N-ratio

De partitie-methode gebruikt, om de verdeling van het ^{99m}Tc over de lever te bepalen, de T/N-ratio (formule 28). Om de T/N-ratio te berekenen moet het aantal counts bepaald worden in de lever en in de longen. Met behulp van de software syngo.via kan de SPECT-data ingeladen worden. Dit programma opent de SPECT-data als een 3D-beeld. Hierin kunnen ROI's getekend worden rond de tumor(en) en rond de gehele lever. De T/N-ratio wordt berekend met de counts uit de tumor(en) en uit het normale leverweefsel. Die laatste wordt bepaald door de counts uit de tumor(en) af te trekken van de counts van de gehele lever.

6.3 Parameters

De parameters die bepaald moeten worden zijn:

- Lengte (m)
- Gewicht (kg)
- Volume longen (ml)
- Volume lever (ml)
- Volume linker leverkwab (ml)
- Volume tumor(en) (ml)
- Volume tumor(en) in linker leverkwab (ml)
- Aantal counts longen uit planaire scan (posterior en anterior)
- Aantal counts lever uit planaire scan (posterior en anterior)
- Aantal counts lever uit 3D-SPECT-scan
- Aantal counts tumor(en) uit 3D-SPECT-scan

6.4 Voorbeeldberekening

Hieronder worden de vier berekenmethoden toegepast voor patiënt 2c (75 jarige man). De parameters die hierboven genoemd zijn, zijn bepaald:

Tabel 5: Gebruikte parameters met de waarde en eenheid

Parameter	Waarde	eenheid
Lengte	1,86	m
Gewicht	106	kg
Volume longen	5605	ml
Volume lever	2013	ml
Volume linker leverkwab	678,0	ml
Volume tumor(en)	72,00	ml
Volume tumor linker leverkwab	0	ml
Aantal counts longen arterior	54094	-
Aantal counts longen posterior	48277	-
Aantal counts lever arterior	397524	-
Aantal counts lever posterior	191061	-
Aantal counts lever (3D-SPECT)	35.124.346	-
Aantal counts tumor (3D-SPECT)	2.034.629	-

6.4.1 BSA₁

Aan de hand van de waarden uit tabel 5 wordt de benodigde activiteit berekend met de BSA₁ (formule 12). Hiervoor moeten het BSA (formule 7) en de LSF (formule 10) berekend worden:

- $BSA(m^2) = 2,30 m^2$
- $LSF = 0,156 = 15,6\%$
- $A_{90Y} = 1,80 GBq$

6.4.2 BSA₂

Als eerste wordt de activiteit bepaald in de linker en de rechter leverkwab (formule 13 en 14):

- $A_{\text{linker leverkwab}} = 0,707 \text{ GBq}$
- $A_{\text{rechter leverkwab}} = 1,43 \text{ GBq}$

De totale activiteit A_{totaal} is 2,14 GBq. De tumorfractie TF en de dosis in de longen zijn gelijk aan:

- $TF = 3,58 \%$
- $D_{\text{longen}}(\text{Gy}) = 9,84 \text{ Gy}$

De uiteindelijke activiteit, inclusief reductie is:

$$A_{90\text{Y}} = 1,50 \text{ GBq} \quad (39)$$

6.4.3 EMP-methode

De empirische methode wordt toegepast aan de hand van tabel 2. Bij een tumorfractie van <25% wordt er een activiteit toegepast van 2 GBq.

LSF is 15,6%, dit betekent dat de LSM gelijk is aan 0,6. Verder wordt de gehele lever behandeld dus LPM is gelijk aan 1.

De activiteit is:

$$A_{90\text{Y}}(\text{GBq}) = 1,2 \text{ GBq} \quad (40)$$

6.4.4 Partitie-methode

Het berekenen van de ^{90}Y -activiteit met de partitie-methode begint met het berekenen van de T/N-ratio (formule 28):

$$T/N = 1,66 \quad (41)$$

Vervolgens wordt per partitie de activiteitsverdeling berekend. Hier worden de formules 31, 32, 33, respectievelijk voor de longen, de normale lever en de tumor bepaald.

- $D : A_{\text{longen}} = 4,59 \text{ Gy/GBq}$
- $D : A_{\text{normale lever}} = 20,2 \text{ Gy/GBq}$
- $D : A_{\text{tumor}} = 33,6 \text{ Gy/GBq}$

De dosis voor de longen en de normale lever overschreiden de limieten niet (30 Gy resp. 80 Gy). De gekozen dosis voor de tumor is 120 Gy. Uiteindelijk kan de ^{90}Y -activiteit berekend worden:

$$A_{90\text{Y}} = 3,58 \text{ GBq} \quad (42)$$

Een activiteit van 3,58 GBq is niet mogelijk omdat er maximaal 3 GBq toegediend mag worden. Bij overschreiding van de maximale activiteit wordt er gekozen voor de lagere dosis: 80 Gy. De activiteit wordt aangepast aan de lagere dosis:

$$A_{90\text{Y}} = 2,39 \text{ GBq} \quad (43)$$

6.5 Responsiviteit methoden

De BSA₁-methode, BSA₂-methode en de partitie-methode berekenen de benodigde ⁹⁰Y-activiteit aan de hand van V_{lever} en V_{tumor} . Voor de drie methoden kan onderzocht worden hoe de activiteit verandert als V_{lever} of V_{tumor} verandert. Uit de resultaten worden de gemiddelden waarden bepaald van de parameters van tabel 5.

Eerst wordt de activiteit berekend met V_{lever} als variabele. V_{lever} varieert van 1500 ml tot 3200 ml, met stappen van 100 ml. Voor al deze waarden worden ⁹⁰Y-activiteiten berekend met de 3 methoden. Naast V_{lever} als variabele wordt de respons met V_{tumor} als variabele berekend. V_{tumor} varieert van 0 ml tot 1200 ml, met stappen van 50 ml. Uiteindelijk wordt de activiteit uitgezet tegen V_{lever} en V_{tumor} in twee aparte figuren.

Er wordt verwacht dat de activiteit rechtevenredig is met V_{tumor} . Hoe groter de tumor, hoe meer ⁹⁰Y-activiteit er toegediend moet worden. De ⁹⁰Y-activiteit moet niet evenredig zijn met V_{lever} . De activiteit moet niet afhankelijk zijn van de grote van de lever, maar van de grote van de tumor.

6.6 Standaardactiviteit en correcties

De BSA₁-, BSA₂- en de EMP-methode berekenen aan de hand van de BSA en de TF een standaardactiviteit die vervolgens gecorrigeerd wordt voor de LSF en de VF. Door te analyseren hoeveel er gecorrigeerd wordt kan er afgeleid worden wat de verschillen zijn tussen deze drie methoden.

De standaardactiviteit voor de BSA₁-methode wordt met formule 8 berekend. De standaardactiviteit voor de BSA₂-methode wordt met de som van formule 13 en 14 berekend. De standaardactiviteit voor de EMP-methode is in tabel 2 af te lezen.

7 Meetresultaten

In dit hoofdstuk worden de meetresultaten getoond die bepaald zijn. Eerst wordt het overzicht gegeven van de bepaalde volumina. Vervolgens worden de resultaten van de vier methoden onder elkaar gezet.

7.1 Resultaten patiënten

Tabel 6: Volumes van longen, lever, linker leverkwab, tumor, tumor in linker leverkwab en tumor in rechter leverkwab

#	$V_{\text{longen}}(\text{ml})$	$V_{\text{lever}}(\text{ml})$	$V_{\text{lever li}}(\text{ml})$	$V_{\text{tumor}}(\text{ml})$	$V_{\text{tumor li}}(\text{ml})$	$V_{\text{tumor re}}(\text{ml})$
1	3147	1763	553	114	0	114
2a	3043	2173	652	150	56	94
2b	3043	2268	1116	96	65	31
2c	5605	2013	678	72	0	72
3a	2703	1444	503	540	47	493
3b	2796	1230	512	229	0	229
4	1935	1467	491	102	102	0
5	4440	1724	630	472	0	472
6	2877	1514	687	264	107	157
7	3367	1723	484	54	2	52
8	6113	2350	1157	611	193	418
9	5303	1620	547	29	4	25
10	6810	3074	883	163	163	0
11	6282	3211	1002	1163	199	964
12	6428	1786	545	210	0	210

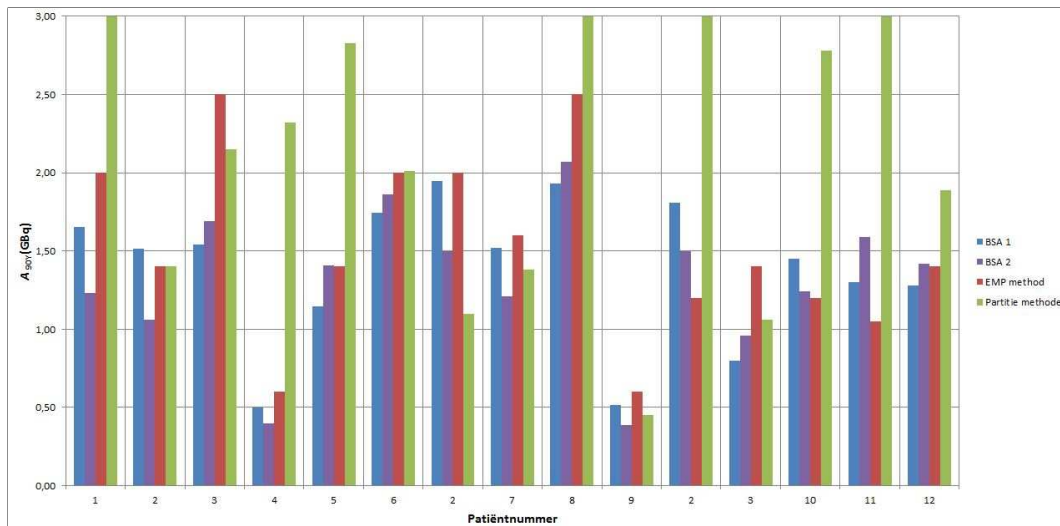
Tabel 7: Berekende waarden Body Surface Area (BSA), Long-Shunt Fractie (LSF), Volume Fractie (VF), Tumor Fractie (TF) en Tumor/Normal-ratio (T/N)

#	$\text{BSA}(\text{m}^2)$	LSF	VF	TF	T/N
1	1,87	4,93%	100%	6,47%	0,88
2a	2,30	9,00%	76%	6,90%	5,40
2b	2,30	9,30%	100%	4,23%	6,94
2c	2,30	15,60%	100%	3,58%	1,66
3a	1,52	9,00%	100%	37,40%	3,40
3b	1,52	9,40%	58%	18,62%	5,99
4	1,70	5,50%	33%	6,95%	1,09
5	1,99	12,40%	63%	27,38%	0,59
6	1,89	6,30%	100%	17,44%	2,38
7	1,89	12,00%	100%	3,13%	2,40
8	2,01	7,00%	100%	26,00%	1,28
9	1,84	8,00%	34%	1,79%	6,96
10	1,92	18,00%	100%	5,30%	2,34
11	2,07	15,00%	69%	36,22%	0,82
12	2,08	8,00%	69%	11,76%	1,83

Met de resultaten uit tabellen 6 en 7 zijn met behulp van de vier methoden: BSA_1 , BSA_2 , EMP en de Partitie methode, de benodigde activiteiten berekend.

Tabel 8: berekende activiteit BSA-, EMP- en partitie-methode

#	A_{BSA_1} (GBq)	A_{BSA_2} (GBq)	A_{EMP} (GBq)	A_{part} (GBq)
1	1,65	1,23	2,0	3,00
2a	1,51	1,06	1,4	1,40
3a	1,54	1,69	2,5	2,15
4	0,50	0,40	0,6	2,32
5	1,14	1,41	1,4	3,00
6	1,75	1,86	2,0	2,01
2b	1,95	1,50	2,0	1,10
7	1,52	1,21	1,6	1,38
8	1,93	2,07	2,5	3,00
9	0,52	0,39	0,6	0,45
2c	1,81	1,50	1,2	3,00
3b	0,80	0,96	1,4	1,06
10	1,45	1,24	1,2	2,78
11	1,30	1,59	1,1	3,00
12	1,28	1,42	1,4	1,89



Figuur 12: Resultaten BSA₁ (blauw), BSA₂(paars), EMP(rood) en partitie-methode (groen)

De resultaten zijn hieronder in een staafdiagram weergegeven:

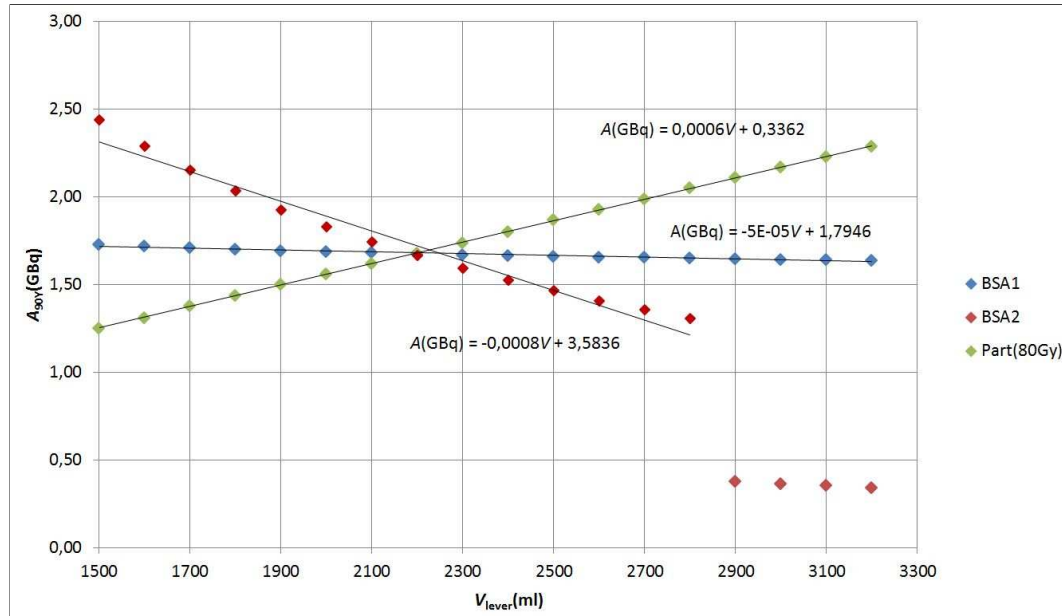
De gemiddelde resultaten zijn in tabel 9 opgenomen:

Tabel 9: Gemiddelden patiënten

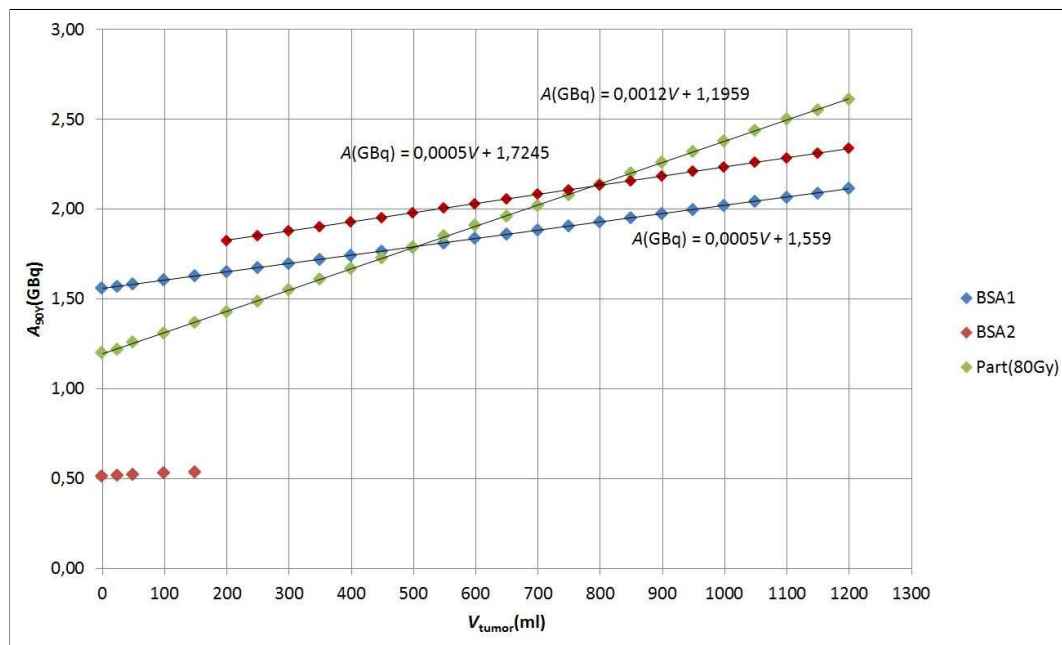
BSA	1,92 m ²	V _{rechter leverkwab}	1261 ml
LSF	9,59%	V _{tumor}	285 ml
V _{longen}	4259 ml	V _{tumor links}	62 ml
V _{lever}	1957 ml	V _{tumor rechts}	222 ml
V _{linker leverkwab}	696 ml	T/N	2,93

7.2 Responsiviteit

In de figuren 13 en 14 zijn de resultaten weergegeven van de respons van de drie methoden op het variëren van V_{lever} en V_{tumor} .



Figuur 13: Activiteit uitgezet tegen V_{lever} voor de BSA₁-(blauw) , BSA₂-(rood) en de partitie-methode (groen)



Figuur 14: Activiteit uitgezet tegen het V_{tumor} voor de BSA₁-(blauw), BSA₂-(rood) en de partitie-methode (groen)

Tabel 10: Standaardactiviteit BSA₁-, BSA₂-, en EMP-methode en de procentuele correcties

#	A _{BSA₁,stand} (GBq)	%-corr	A _{BSA₂,stand} (GBq)	%-corr	A _{EMP,stand} (GBq)	%-corr
1	1,74	4,93	1,76	30	2,0	0,0
2a	2,17	30,4	1,51	30	2,0	30
3	1,69	9,00	1,69	0,0	2,5	0,0
4	1,57	68,4	0,57	30	2,0	70
5	2,06	44,4	1,41	0,0	2,5	44
6	1,86	6,30	1,86	0,0	2,0	0,0
2b	2,15	9,30	2,14	30	2,0	0,0
7	1,73	12,0	1,72	30	2,0	20
8	2,07	7,00	2,07	0,0	2,5	0,0
9	1,66	68,9	0,56	30	2,0	70
2c	2,14	15,6	2,14	30	2,0	40
3	1,51	47,1	0,96	0,0	2,0	30
10	1,77	18,0	1,77	30	2,0	40
11	2,23	41,5	1,59	0,0	2,5	58
12	2,00	36,1	1,42	0,0	2,0	30
Gem	1,89	27,9	1,54	16	2,13	28,8

8 Discussie

In de discussie worden de resultaten van de vier methoden geanalyseerd, worden de beperkingen van het onderzoek genoemd en wordt toegelicht welke stappen in de toekomst gemaakt kunnen worden.

8.1 Analyse resultaten

In hoofdstuk 7.1 zijn de resultaten weergegeven van de berekeningen. In de tabellen 6, 7 en 8 zijn de volumes, de berekende waarden en de berekende activiteiten per patiënt weergegeven.

In figuur 12 zijn de berekende activiteiten weergegeven in een staafdiagram. Van een aantal patiënten wordt een activiteit berekend van 3 GBq of hoger. Doordat 3 GBq de maximaal toegestane activiteit is, zijn de activiteiten van de patiënten 1, 2c, 8 en 11 gecorrigeerd tot 3 GBq. Van deze en andere patiënten berekent de partitie-methode een activiteit die vele malen hoger is dan de activiteit berekend met de BSA₁-methoden of de EMP-methode. In hoofdstuk 8.1.2 wordt uitgelegd hoe dit komt.

De BSA₁-, BSA₂- en de EMP-methode komen vaak in de buurt van elkaar. In hoofdstuk 8.1.4 wordt dit toegelicht.

8.1.1 Patiënten meerdere keren behandeld

In tabel 7 vallen een aantal dingen op: Patiënt 2, wie drie keer is behandeld, heeft de eerste twee behandelingen een LSF van ca. 9%, bij de derde behandeling is LSF toegenomen tot 15,60%. Het zou kunnen dat LSF toeneemt naarmate iemand vaker is behandeld. Patiënt 3 is twee keer behandeld. De TF van patiënt 3 is bij de tweede behandeling afgenomen met 50%. De TF van patiënt 2 is na twee keer behandelen ook afgenomen met ongeveer 50%. Dit geeft aan dat het tumorweefsel afneemt en de behandeling succesvol is.

8.1.2 T/N-ratio

In tabel 7 is te zien dat de T/N-ratio voor de patiënten 1, 5 en 11 kleiner is dan 1. Dit betekent dat het ^{99m}Tc niet concentreert in het tumorweefsel maar zich verspreidt over heel de lever (inclusief de tumor). De berekende activiteit voor patiënten 1, 2c, 4, 5, 8, 10 en 11 zijn erg hoog (zie figuur 12) in vergelijking met de berekende activiteit door de BSA₁- en BSA₂-methode. Al deze patiënten, behalve patiënt 10, hebben een lage T/N-ratio. De T/N-ratio varieert van 0,59 tot 1,66 voor deze patiënten. Het is dus belangrijk dat de counts in de tumor en de normale lever juist bepaald worden, dit heeft gevolgen voor de T/N-ratio. De partitie-methode berekent voor een T/N-ratio kleiner dan 1,66 dus een hoge ⁹⁰Y-activiteit.

8.1.3 Responsiviteit

Er is onderzocht hoe de activiteit, berekend met de BSA₁-, de BSA₂-, en de partitie-methode, zich verhouden ten opzicht van V_{lever} en V_{tumor} . In de figuren 13 en 14 is de berekende activiteit uitgezet tegen V_{lever} en V_{tumor} .

De berekende activiteit met de BSA₁-methode hangt niet af van V_{lever} , maar wel van V_{tumor} . Bij een stijging van 1 ml tumorvolume stijgt de activiteit met 0,5 MBq. Als het intekenen een onnauwkeurigheid heeft van 50 ml is de onnauwkeurigheid van de activiteit 0,025 GBq.

De activiteit, die is berekend met de BSA₂-methode, is omgekeerd evenredig met V_{lever} en evenredig met V_{tumor} . De responsiviteit van de BSA₂-methode is -0,8 MBq/ml bij toename van V_{lever} en 0,5 MBq/ml bij toename van V_{tumor} .

De activiteit, bepaald met de partitie-methode, is evenredig met V_{lever} en met V_{tumor} met een responsiviteit van respectievelijk 0,6 MBq/ml en 1,2 MBq/ml. De activiteit neemt dus twee keer zo snel toe bij het vergroten van de tumor dan bij het vergroten van de lever. Als de onnauwkeurigheid van het intekenen 50 ml is, is de onnauwkeurigheid van de activiteit in de lever 0,03 GBq en in de tumor 0,06 GBq.

8.1.4 Correctie op standaardactiviteit

Tabel 10 laat de resultaten zien van de standaardactiviteiten en de toegepaste correcties. De EMP-methode heeft de hoogste gemiddelde standaardactiviteit en de hoogste procentuele correctie. De BSA₂-methode heeft de laagste gemiddelde standaardactiviteit en de laagste procentuele correctie. De BSA₂-methode fluctueert dus het minst van de drie. Dit geeft aan dat de BSA₂-methode het meest betrouwbaar is van de drie methoden.

8.2 Beperkingen onderzoek

Aan dit onderzoek zijn een aantal beperkingen die het moeilijk maken om een juiste conclusie te trekken uit de resultaten.

Door de grote variatie aan patiënten is het lastig om te zeggen wat de oorzaak is van de verschillen in resultaten van de berekenmethoden. V_{lever} varieert van 1444 ml tot 3211 ml, V_{tumor} van 54 ml tot 1163, TF van 1,79 % tot 37,4 %.

Ook was er bij het intekenen veel onduidelijkheid over het aantal, de grootte en positie van tumoren. Bij het intekenen van de segmenten is vaak een schatting gemaakt van het tumorvolume. Bij het bepalen van de counts in de tumor met de software syngio.via kunnen snel fouten worden gemaakt door verkeerd ROI's te tekenen. Hierdoor ontstaat een fout in de T/N-ratio. Voor de partitie-methode heeft dit grote gevolgen voor de activiteit.

Er kan niet beoordeeld worden welke methode het meest juist is. Hiervoor is een gouden standaard nodig. Er is te weinig kennis over het effect van ^{90}Y op weefsel.

8.3 Vervolg

De bovengenoemde beperkingen kunnen een reden zijn om een vervolgstudie te doen. Het is hierin aan te raden om een grotere patiëntengroep te nemen. Dan zouden er meer groepen gemaakt kunnen worden van patiënten met overeenkomende parameters.

Scans van het ^{90}Y kunnen ook gemaakt worden met een PET-CT. Een PET-CT levert vaak nauwkeurigere plaatjes dan een SPECT-CT [28]. Hierdoor kan de verdeling van het ^{90}Y beter bekeken worden.

Het maken van zogenoemde post-scans kan kennis opleveren over het effect van ^{90}Y op tumorweefsel. Een post-scan is een SPECT-CT die gemaakt wordt nadat het ^{90}Y is uitgewerkt. Na toediening van ^{90}Y moet de activiteit in de tumor V_{tumor} gemeten worden. Als het ^{90}Y vervolgens is uitgewerkt moet V_{tumor} weer gemeten worden om de tumorverkleining te bepalen. Vanuit deze kennis zou de gouden standaard bepaald kunnen worden.

9 Conclusie

Er is onderzocht wat het verschil is tussen vier berekenmethodes en wat de meest klinisch relevante methode is. Per methode is onderzocht hoe de ^{90}Y -activiteit berekend wordt en wat de responsiviteit is van de BSA₁-, BSA₂- en de partitie-methode.

De twee BSA-methoden berekenen de benodigde activiteit aan de hand van het lichaamsoppervlak (BSA) van de patiënt. Het BSA is evenredig met V_{lever} waardoor een standaardactiviteit kan worden gemaakt aan de hand van het BSA en de TF.

De BSA₁-methode corrigeert de activiteit met LSF en VF door middel van een vermenigvuldigingsfactor. De responsiviteit van de methode is 0,5 MBq/ml bij toename van V_{tumor} .

Doordat de linker en de rechter leverkwab apart berekend wordt met de BSA₂-methode kan de benodigde activiteit voor partieel behandelde patiënten gemakkelijk berekend worden. De responsiviteit van de BSA₂-methode is -0,8 MBq/ml bij toename van V_{lever} en 0,5 MBq/ml bij toename van V_{tumor} .

De partitie-methode is evenredig met V_{lever} en V_{tumor} . De responsiviteit van de partitie-methode is 0,6 MBq/ml bij toename van V_{lever} en 1,2 MBq/ml bij toename van V_{tumor} . Een groot deel van de resultaten van de partitie-methode zijn te hoog (>3,0 GBq).

Het verschil tussen de partitie-methode en de BSA₁-, BSA₂- en de EMP-methode is dat er rekening wordt gehouden met de verspreiding van het technetium over de lever. En dat de dosis per partitie in de gaten gehouden kan worden.

Er kan geconcludeerd worden dat een lage T/N-ratio <2 tot een te hoge berekende ^{90}Y -activiteit leidt.

De gemiddelde standaardactiviteit en de procentuele correctie is het laagste bij de berekende activiteit van de BSA₂-methode. De EMP-methode heeft de grootste gemiddelde standaardactiviteit en de grootste procentuele correctie. De EMP-methode is dus de minst nauwkeurige berekenmethode door de hoge fluctuaties.

Wat het meest klinisch relevante model is kan niet worden gezegd. Dit komt omdat er geen gouden standaard is voor het effect van ^{90}Y -activiteit op weefsel.

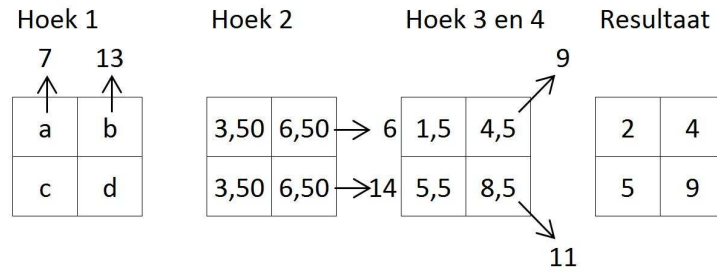
Referenties

- [1] Nederlandse kankerregistratie, <http://www.cijfersoverkanker.nl>, geraadpleegd op 08-04-2016
- [2] <http://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=anatomy-and-function-of-the-liver-90-P03069>, geraadpleegd op 12-05-2016
- [3] Dr. Lam et al, Yttrium-90-radioembolisatie van levermetastasen, Afd. Radiologie en nucleaire geneeskunde UMCU
- [4] aboutcancer.com, http://www.aboutcancer.com/Segmental_anatomy_of_liver.jpg, geraadpleegd op 08-04-2016
- [5] Bruce A. Chabner et al, Combination Cancer Therapy, Merck manuals, <http://www.merckmanuals.com/home/cancer/prevention-and-treatment-of-cancer/combination-cancer-therapy>, geraadpleegd op 12-05-2016
- [6] <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/chemotherapy/side-effects-chemotherapy>, geraadpleegd op 12-05-2016
- [7] BC technical, <http://bctechical.com/systems/vct-64/>, geraadpleegd op 11-04-2016
- [8] Hounsfield GN. Computed medical imaging. Nobel lecture, December 8, 1979.
- [9] <http://radiopaedia.org/articles/hounsfield-unit>, geraadpleegd op 28-05-2016
- [10] Nucleaire geneeskunde; v.d. Broek, Barneveld, Lemstra, van Urk ; Elsevier gezondheidszorg; 3e druk; 2008 Medicine; 1989: 159.
- [11] PhotoMultiplierTubeAndScintillator, by Qwerty123uiop, https://en.wikipedia.org/wiki/Scintillation_counter#/media/File:PhotoMultiplierTubeAndScintillator.jpg, geraadpleegd op 25-09-15
- [12] Emory University, Y-90 SIRT in the liver: dose calculation and post-therpay imaging, geraadpleegd op 14-04-2016
- [13] <http://www.medischebeeldvorming.nl/nuclgen/pet.htm>, geraadpleegd op 29-05-2016
- [14] Giancoli, D.C., Natuurkunde (deel 2: Elektriciteit, magnetisme, optica en moderne fysica), Pearson Education Benelux , 2010
- [15] <http://goo.gl/nE7vta>, geraadpleegd op 13-05-2016
- [16] <http://www.tnw.tudelft.nl/en/about-faculty/departments/radiation-science-technology/research/research-groups/radiation-and-isotopes-for-health/research/time-of-flight-positron-emission-tomography-tof-pet/>, geraadpleegd op 13-05-2016
- [17] <http://goo.gl/4AHdp5>, geraadpleegd op 13-05-2016
- [18] <http://www.sirtex.com/us/clinicians/about-sirt/>, geraadpleegd op 19-05-2016
- [19] Memphis vascular centrum, <http://memphisvascular.com/patient-education/cancers/>, geraadpleegd op 14-04-2016
- [20] <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/nuclear/technetium.html>, geraadpleegd op 30-05-2016
- [21] <http://www.periodictable.com/Isotopes/039.90/index.p.full.html>, geraadpleegd op 30-05-2016
- [22] Sirtex Medical Limited, SIR-Spheres microspheres (Yttrium-90 Microspheres), december 2013

- [23] Dubois, D, Dubois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Int Med 1916; 17:863-871
- [24] Kennedy et al, Radioembolization for the Treatment of Liver Tumors, Am J Clin Oncol., februari 2012
- [25] Dezarn et al, AAPM recommendations ^{90}Y microsphere brachytherapy, Medical physics, vol. 38, No 8, august 2011
- [26] Stabin et al, Brehmstrahlung radiation dose in yttrium-90 therapy applications, J nucl med. 1994;35:1377-1380
- [27] <http://www.periodictable.com/Isotopes/039.90/index.p.full.html>, geraadpleegd op 23-05-2016
- [28] Haug et al, ^{18}F -FDG PET independently predicts survival in patient with cholangiocellular carcinoma treated with ^{90}Y microspheres, Ludwig-Maximilians-University, februari 2011

A Constructie tomografische foto's

De tomografische foto's worden geconstrueerd door middel van rekenprogramma's. Doordat er onder verschillende hoeken gemeten wordt kan de grijswaarde per pixel bepaald worden in de diepte. Een foto van 100 bij 100 pixels kan gemeten worden onder 100 verschillende hoeken. De detector neemt bij elke hoek een rij pixels op met een lengte van 100. Als er 100 verschillende foto's worden gemaakt onder verschillende hoeken levert dat 100 rijen op van 100 pixels, 10^4 pixels in totaal. Via een eenvoudig 2x2 model kan toegelicht worden hoe de foto geconstrueerd wordt, dit is te zien in figuur 15:



Figuur 15: Constructie tomografie voor een 2x2 model [14]

Bij een 2x2 model is er sprake van vier meethoeken: 0° , 45° , 90° en 135° . De combinatie van deze vier hoeken vormen de grijswaarden per vakje. De projecties bij hoek 1 (0°) hebben de waarden 7 en 13 en smeren de waarden uit over de vakjes (3,5 en 6,5). De meting onder 90° levert een projectie van 6 en 14. De schatting van 3,5 en 6,5 levert samen niet een projectie van 6 op dus die moet gecorrigeerd worden. De geschatte waarde voor de projectie is 10. In totaal is er dus 4 teveel en moet er per vakje een correctie gemaakt worden van 2. In formulevorm ziet het er als volgt uit:

$$a_{n+1} = a_n + \frac{\text{projectie} - (a_n + b_n)}{2} \quad (44)$$

Hierin staat n voor het hoeknummer en de projectie is het getal achter het pijltje.

Voor hoek 2 worden de waarden van 'a', 'b', 'c' en 'd' als volgt uitgerekend:

- $a = 3,5 + \frac{6 - (3,5 + 6,5)}{2} = 1,5$
- $b = 6,5 + \frac{6 - (3,5 + 6,5)}{2} = 4,5$
- $c = 3,5 + \frac{14 - (3,5 + 6,5)}{2} = 5,5$
- $d = 6,5 + \frac{14 - (3,5 + 6,5)}{2} = 8,5$

Hoek 3 (45°) geeft een projectie van 9, dit klopt nog niet helemaal ($5,5 + 4,5 \neq 9$). Het verschil van -1 moet nog uniform verdeeld worden over vakje c en d. Hoek 4 (135°) geeft een projectie van 11, dit is 1 meer dan de som van a en d. Er moet dus nog zowel bij a als bij d, 1 opgeteld worden. In een CT-scanner worden er meerdere projecties gemaakt onder veel verschillende hoeken. Computers berekenen zo de hounsfield units per positie.

B Berekening formule 32

De totale activiteit verspreidt zich over de normale lever, de tumor en de longen:

$$A_{\text{Totaal}} = A_{\text{NL}} + A_{\text{T}} + A_{\text{L}} \quad (45)$$

De activiteit in de tumor kan vanuit formule 28 geschreven worden als:

$$A_{\text{T}} = T/N \cdot A_{\text{NL}} \cdot \frac{m_{\text{T}}}{m_{\text{NL}}} \quad (46)$$

De activiteit in de longen wordt als volgt berekend:

$$A_{\text{longen}} = A_{\text{Totaal}} \cdot \text{LSF} \quad (47)$$

Formule 45 kan als volgt geschreven worden:

$$A_{\text{Totaal}} = A_{\text{NL}} + T/N \cdot A_{\text{NL}} \cdot \frac{m_{\text{T}}}{m_{\text{NL}}} + A_{\text{Totaal}} \cdot \text{LSF} \quad (48)$$

$$A_{\text{Totaal}} \cdot (1 - \text{LSF}) = A_{\text{NL}} \cdot \left(1 - T/N \cdot \frac{m_{\text{T}}}{m_{\text{NL}}}\right) \quad (49)$$

De activiteit in de normale lever kan als volgt geschreven worden:

$$A_{\text{NL}} = \frac{A_{\text{Totaal}} \cdot (1 - \text{LSF})}{\left(1 - T/N \cdot \frac{m_{\text{T}}}{m_{\text{NL}}}\right)} \quad (50)$$

De activiteitsverdeling in de normale lever wordt, gebaseerd op formule 27, als volgt geschreven:

$$D_{\text{NL}} = 49,39 \cdot \frac{A_{\text{NL}}}{m_{\text{NL}}} \quad (51)$$

Vervolgens wordt de uitdrukking voor A_{NL} uit formule 50 gecombineerd met formule 51:

$$D_{\text{NL}} = 49,39 \cdot \frac{A_{\text{Totaal}} \cdot (1 - \text{LSF})}{m_{\text{NL}} \cdot \left(1 - T/N \cdot \frac{m_{\text{T}}}{m_{\text{NL}}}\right)} \quad (52)$$

Dit is gelijk aan:

$$D_{\text{NL}} = 49,39 \cdot \frac{A_{\text{Totaal}} \cdot (1 - \text{LSF})}{m_{\text{NL}} - T/N \cdot m_{\text{T}}} \quad (53)$$

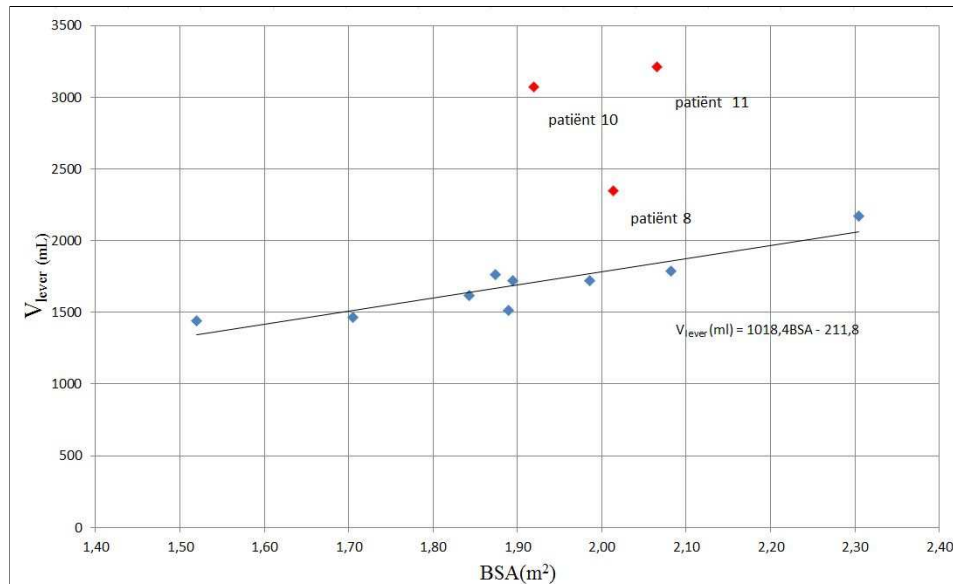
C Toelichting BSA-methode

BSA₁- en BSA₂-methode (formule 12) gaan uit van een evenredig verband tussen V_{lever} en het BSA. Hoe groter de lever (inclusief tumor), hoe meer activiteit ^{90}Y er toegediend moet worden. Het is empirisch bepaald onder patiënten met leveraandoeningen dat het BSA evenredig toeneemt met V_{lever} . Door het gewicht en de lengte te bepalen van de 12 patiënten kan het BSA van elke patiënt bepaald worden. In tabel 11 is per patiënt de BSA en V_{lever} weergegeven:

Tabel 11: Resultaten BSA

Patiënt nummer	BSA	V_{lever}
Patiënt 1	1,87	1763
Patiënt 2a	2,30	2173
Patiënt 2b	2,30	2268
Patiënt 2c	2,30	2013
Patiënt 3a	1,52	1444
Patiënt 3b	1,52	1230
Patiënt 4	1,70	1467
Patiënt 5	1,99	1724
Patiënt 6	1,89	1514
Patiënt 7	1,89	1723
Patiënt 8	2,01	2350
Patiënt 9	1,84	1620
Patiënt 10	1,92	3074
Patiënt 11	2,07	3211
Patiënt 12	2,08	1786

Het verband tussen het BSA en V_{lever} wordt in figuur 16 getoond:



Figuur 16: Lineair verband tussen V_{lever} en het BSA van 12 patiënten. De rode punten zijn patiënten die niet zijn meegenomen in de trendlijn

De patiënten 8,10 en 11 zijn niet meegenomen in de trendlijn. De BSA-waarden van deze drie

patiënten wijken hevig af. De trendlijn laat de verhouding zien tussen V_{lever} en het BSA :

$$V_{\text{lever}}(\text{l}) = 1,02 \cdot \text{BSA} - 0,212 \quad (54)$$

Hierin is V_{lever} het levervolume. 1 Liter aan leverweefsel staat gelijk aan 1 kilogram. Formule 54 kan als volgt geschreven worden:

$$m_{\text{lever}}(\text{kg}) = 1,02 \cdot \text{BSA} - 0,212 \quad (55)$$

Het gemiddelde BSA van de twaalf patiënten is $1,92 \text{ m}^2$. Gemiddeld wordt er $1,3\text{-}2,5 \text{ GBq } ^{90}\text{Y}$ toegediend [22]. De gemiddelde activiteit die wordt toegediend is dus $1,9 \text{ GBq}$. Dit is gelijk aan het gemiddelde BSA van de twaalf patiënten. De activiteit A is evenredig aan V_{lever} dus evenredig aan het BSA:

$$A_{\text{lever}}(\text{GBq}) = 1,02 \cdot \text{BSA} - 0,212 \quad (56)$$

Met formule 56 kan een activiteit berekend worden aan de hand van de grootte van de lever. De grootte van de tumor heeft hier nog geen invloed op. Dit zou betekenen dat een patiënt met een kleine lever, maar een tumorfractie van 50% evenveel toegediend krijgt als een patiënt met een grote lever en een tumorfractie van 0%. De fabrikant SIRTEx heeft hiervoor een oplossing. De waarde van de tumorfractie (TF) wordt opgeteld bij formule 56:

$$A_{\text{lever}}(\text{GBq}) = 1,02 \cdot \text{BSA} - 0,212 + \text{TF} \quad (57)$$

De tumorfractie kan maximaal 1,0 zijn (in praktijk zou dit betekenen dat heel de lever tumor is). SIRTEx heeft er voor gekozen om de waarden af te ronden op één decimaal achter de komma. Hierdoor kan formule 57 als volgt geschreven worden:

$$A_{\text{lever}}(\text{GBq}) = 1,0 \cdot \text{BSA} - 0,2 + \text{TF} \quad (58)$$

D CT's patiënten 1-11



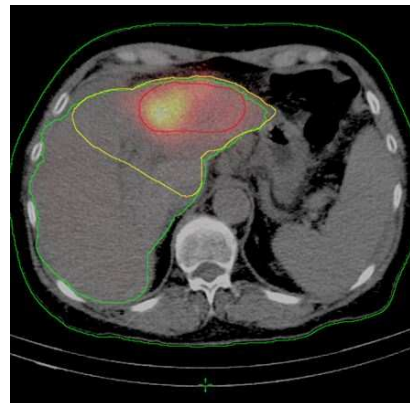
(a) patiënt 1 (2013)



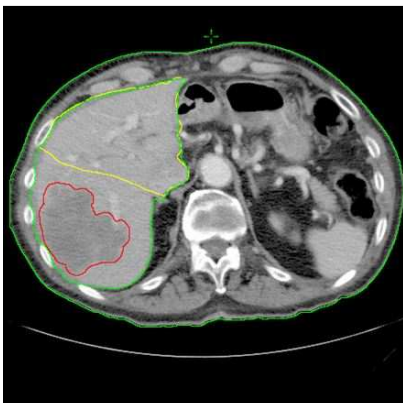
(b) patiënt 2 (2013)



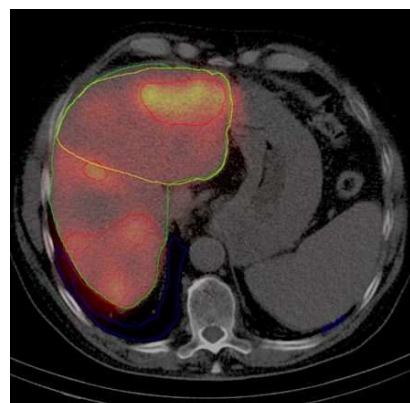
(c) patiënt 3 (2014)



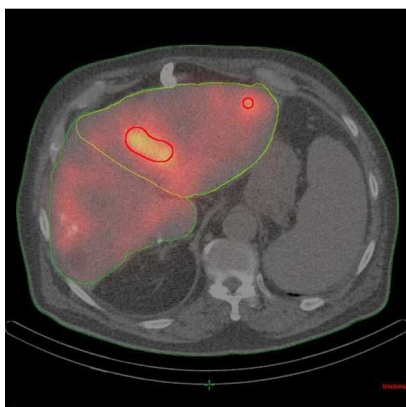
(d) patiënt 4 (2014)



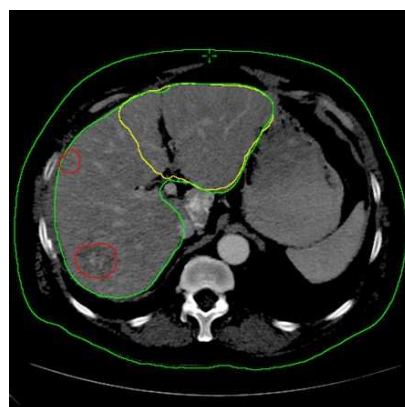
(e) patiënt 5 (2014)



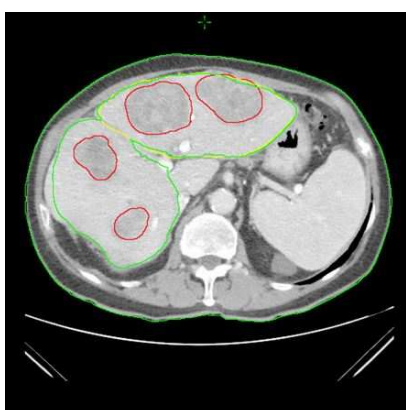
(f) patiënt 6 (2014)



(g) patient 2 (2014)



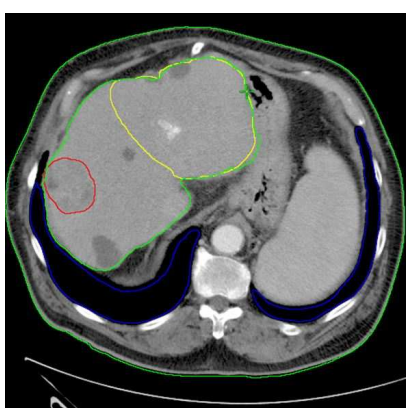
(h) patient 7 (2015)



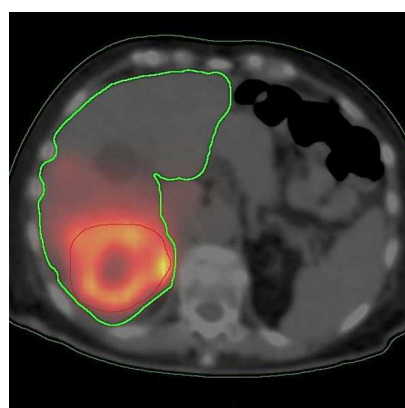
(i) patient 8 (2015)



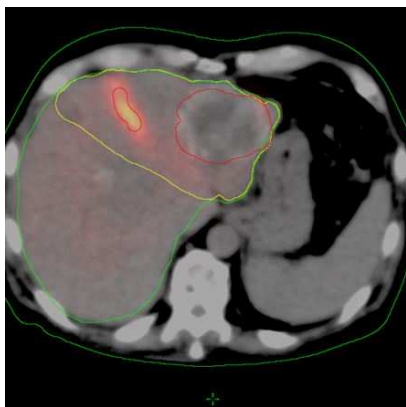
(j) patient 9 (2015)



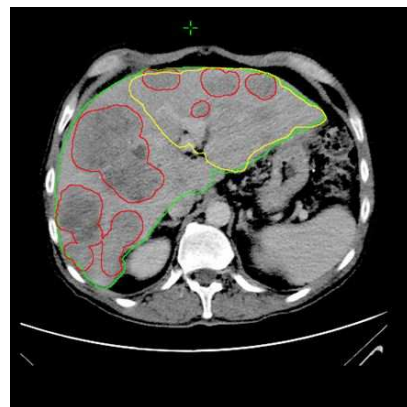
(k) patient 2 (2015)



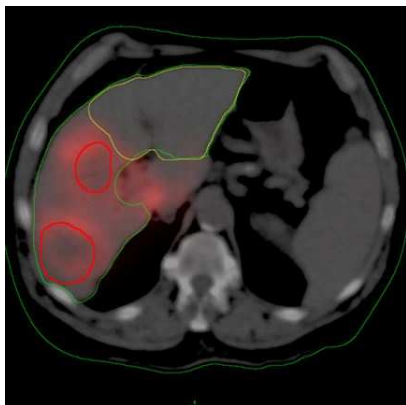
(l) patient 3 (2015)



(m) patiënt 10 (2015)

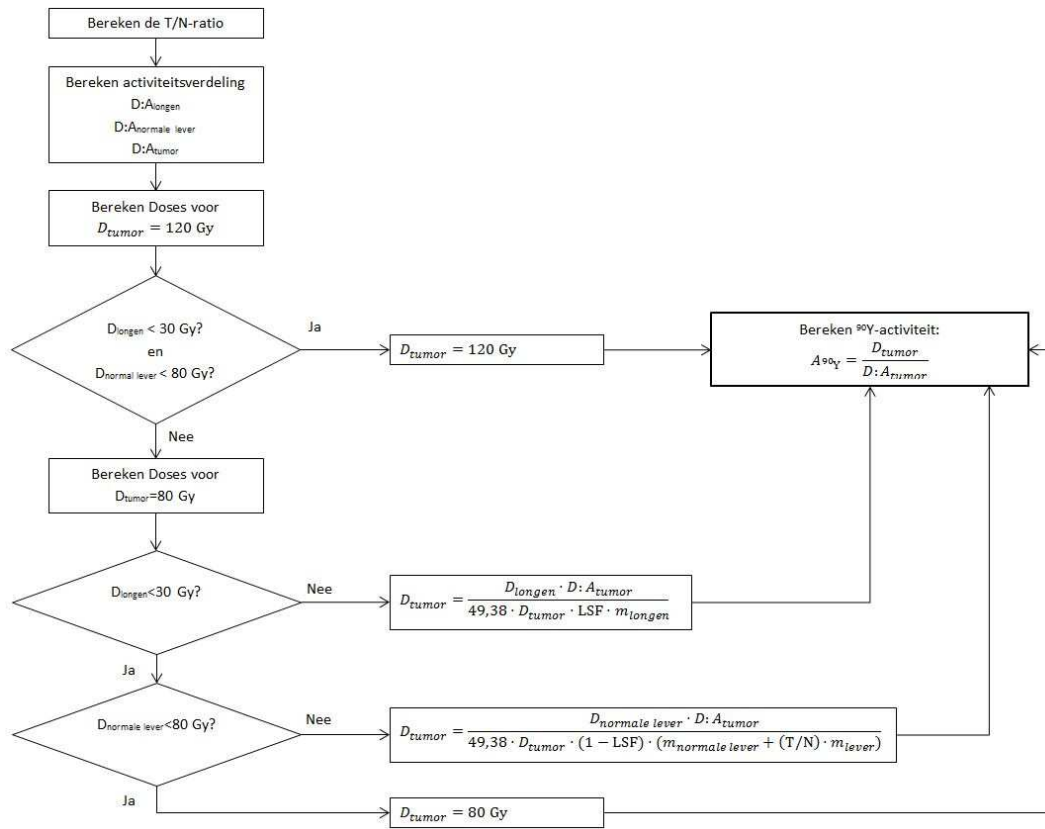


(n) patiënt 11 (2015)



(o) patiënt 12 (2016)

E Matrix partitie-methode



Figuur 15: Schema partitie-methode