



# Dozimetrie při radionuklidové terapii

Dana Prchalová

Oddělení radiologické fyziky

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol

Konference radiologických fyziků  
Bystřice nad Pernštejnem  
20.-22.6.2012



# Nukleární medicína

- Lékařský obor, který se z 90 % zabývá diagnostikou a z 10 % terapií
- **Terapie**
  - aplikace RF, které se specificky vychytává v oblasti, kterou chceme léčit
  - dodání maximální dávky do cílové tkáně (nádorová tkáň, metastázy)
  - co nejmenší dávka v ostatních, zejména kritických orgánech (kostní dřeň/krev/ledviny...)
  - volba optimálního radiofarmaka (specifická distribuce) a radionuklidu (alfa, beta)

# Historie

John Lawrence, the  
father of nuclear  
medicine



- 1930 Ernest O. Lawrence - 1. prototyp cyklotronu
- 1936 John H. Lawrence - 1. terapeutická aplikace radionuklidu -  $^{32}\text{P}$  - léčba leukemie
- od 1937 první experimenty s uměle připravenými  $^{128}\text{I}$ ,  $^{130}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$
- 31.3.1941 **1. terapeutické podání radiojodu**

Saul Hertz (lékař z Thyroid Clinic v Massachusetts General Hospital) a Arthur Roberts (fyzik z George Eastman Research Laboratories v Massachusetts Institute of Technology)  
→ 1 mCi  $^{130}\text{I}$  ve sklenici vody podané pacientce s Gravesovou chorobou (hyperfunkce š.ž.)



# Terapeutické radionuklidy

$^{131}\text{I}$

disfunkce a karcinomy štítné žlázy (od 40. let)

$^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  
 $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$

paliace kostních metastáz (od 50. let)

$^{90}\text{Y}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{166}\text{Ho}$

radiační synovectomie (od 70. let)

$^{90}\text{Y}$  (Zevalin)  
 $^{131}\text{I}$  (Bexxar)

non-Hodgkinovy lymfomy, jaterní metastázy různých primárních nádorů (Zevalin od 2002, Bexxar od 2003)

$^{131}\text{I}$ -MIBG

neuroendokrinní nádory (od 1980)

$^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{68}\text{Ga}$   
(DOTATOC, DOTATATE)

nádory neuroendokrinní, zažívacího traktu (př. slinivka) (tzv. radioimunoterapie, TOC 2005?, TATE 2007?)



# Klinická dozimetrie v NM

- 1) Dozimetrie při vývoji radiofarmaka – preklinická fáze
- 2) Diagnostická NM – potřeba hodnotit absorbované dávky u konkrétního pacienta (zjištěné těhotenství v době aplikace, aplikace špatného RF)
- 3) Terapeutická NM



# Marinelli-Quimby- Hine

první metoda výpočtu dávky  
z vnitřního ozáření



# Princip

- Článek z r. 1942 (pro  $^{32}\text{P}$ )
- 2 články z r. 1948 (+ Quimbi a Hine)
  
- Popis depozice energie v tkáni je vlastně předchůdcem moderního konceptu kermy
- „Absorbovaná dávka nemůže být změřena, ale když známe poločas, energii, biologický uptake a exkreci, můžeme ji spočítat“



# Rovnice

$$D_{\beta} = K_{\beta} C \quad e.r.$$

$$K_{\beta} = 88 \bar{E}_{\beta} T_{1/2}$$

C - počáteční množství aktivity v tkáni [ $\mu\text{Ci/g}$ ]

e.r. - ekvivalentní roentgen

$\bar{E}_{\beta}$  - střední energie na jednu disintegraci (střední kinetická energie)  $\beta$  částic [MeV]

$T_{1/2}$  - fyzikální poločas [den]

$$D_{\gamma} = K_{\gamma} C g \quad \text{roentgens}$$

$$K_{\gamma} = \frac{T_{1/2}}{\ln 2} \frac{dX}{dt} \cdot 10^{-3}$$

C - počáteční množství aktivity v tkáni [ $\mu\text{Ci/g}$ ]

g - geometrický faktor (samoabsorpční faktor, různý pro bodový zdroj, válec...)

$T_{1/2}$  - fyzikální poločas [den]

$dX/dt$  - příkon expozice ve vzduchu v 1 cm od 1mCi bodového zdroje [roentgen/h]



# Formule pro léčbu benigních onemocnění š.ž.

$$A_{apl} = \frac{D \times M_{\check{s}\check{z}} \times 6,67 \times 37}{T_{eff} \times U_{24}}$$

$$T_{eff} = \frac{T_p \times T_b}{T_p + T_b}$$

$A_{apl}$	– aplikovaná aktivita [MBq]	70-80 Gy	nekomplikovaná Gravesova choroba
$D$	– absorbovaná dávka [cGy]		
$M_{\check{s}\check{z}}$	– hmotnost š.ž./strumu/adenomu [g]	100-150 Gy	toxická a netoxická polynodozní struma
$T_{eff}$	– efektivní poločas [den]		
$U_{24}$	– akumulace za 24 hodin od aplikace [%]	150 Gy	Gravesova choroba - dosažení euthyrozy
koef. 6,67	...odvozen pro š.ž. 25g, monoexponenciální závislost aktivity ve š.ž. na čase, střední energii 0,191 MeV,...	200-300 Gy	Gravesova choroba - ablace
koef. 37	... převod z $\mu\text{Ci}$ na kBq	300-400 Gy	autonomní uzly



# Moderní dozimetrické metody v NM



# ICRP a MIRD

## ○ MIRD

- 1968 - komise Medical Internal Radiation Dose v rámci Society of Nuclear Medicine, USA vydává **Pamphlet 1** – postup jak odhadnout absorbovanou dávku v orgánu nebo tkáni způsobenou aktivitou v tomto nebo jiném orgánu/tkáni
- Pro pacienty v NM

## ○ ICRP

- 1979 dozimetrický model – zaměření na radiační ochranu – pro radiační pracovníky a obyvatelstvo
  - místo absorbované dávky používá kumulovaný dávkový ekvivalent = celkový dávkový ekvivalent obdrženy cílovým orgánem  $r_T$  za 50 let po depozici radionuklidu
- ## ○ Téměř identické

# Dávka složitě...

ICRP

$$H_{50,r_T} = k \sum_{r_S} U_{r_S} SEE(r_T \leftarrow r_S)$$

$$SEE(r_T \leftarrow r_S; t) = \frac{\sum_i Q_i E_i Y_i \phi(r_T \leftarrow r_S; E_i; t)}{m(r_T, t)}$$

MIRD

$$\bar{D}_{(T \leftarrow S)} = \frac{\tilde{A}_S}{m_T} \sum_i \Delta_i \phi_i(T \leftarrow S)$$

$$\bar{D} = \frac{E}{dm}$$

... a jednoduše

$$\bar{D}_{(T \leftarrow S)} = \frac{\tilde{A}_S}{m_T} \sum_i \Delta_i \phi_i(T \leftarrow S)$$

$$\bar{D}_{(T \leftarrow S)} = \tilde{A}_S \times S_{(T \leftarrow S)}$$



biokinetika

fyzika

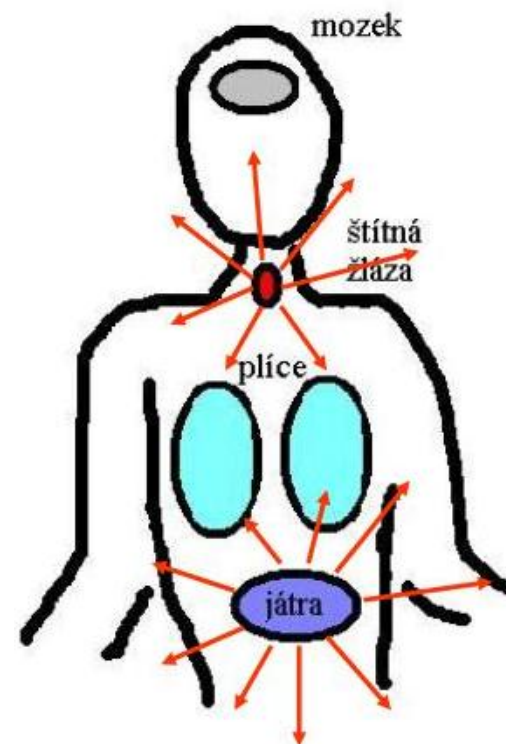
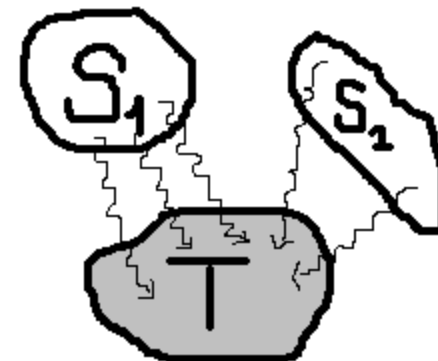
$$\overline{D}_{(T \leftarrow S)} = \underset{[\text{Bq.s}]}{\tilde{A}_S} \times \underset{[\text{Gy/Bq.s}]}{S}_{(T \leftarrow S)}$$

# MIRD

- Odhad absorbované dávky v orgánu nebo tkáni, kterou způsobí aktivita radiofarmaka obsažená v tomto orgánu/tkáni nebo v jiném orgánu/tkáni
- Zdrojové (S) a cílové (T) orgány
- Lze použít na orgány, suborgánové entity, buňky, voxely ...

$$\bar{D}_{(T \leftarrow S)} = \tilde{A}_S \times S_{(T \leftarrow S)}$$

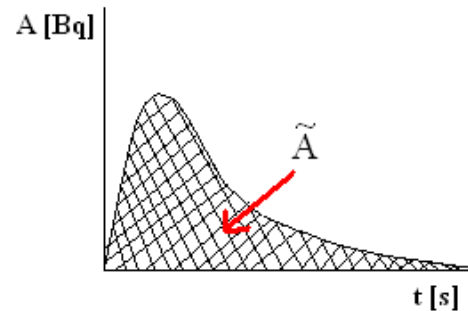
$$D_{\check{z}} = \tilde{A}_{\check{z}} \times S_{(\check{z} \leftarrow \check{z})} + \tilde{A}_{\text{játra}} \times S_{(\check{z} \leftarrow \text{játra})} + \dots$$



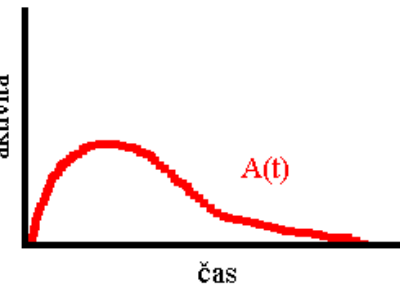
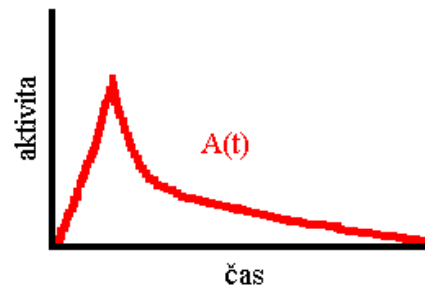
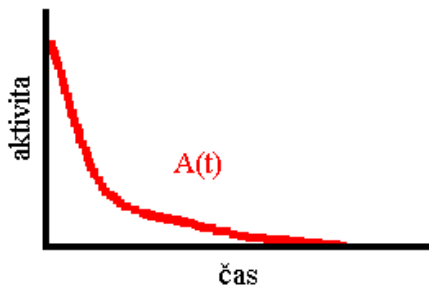
# Kumulovaná aktivita $\tilde{A}$ - teorie

- Celkový počet přeměn ve zdrojovém orgánu za dobu, co v něm radioaktivita setrvá [Bq.s]

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt$$



- Závisí na typu radiofarmaka, metabolismu (biologický poločas), fyzikálním poločase

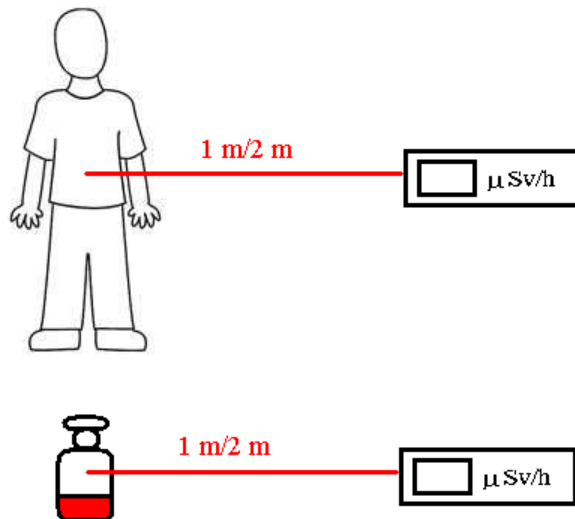




# Kumulovaná aktivita $\tilde{A}$ - praxe

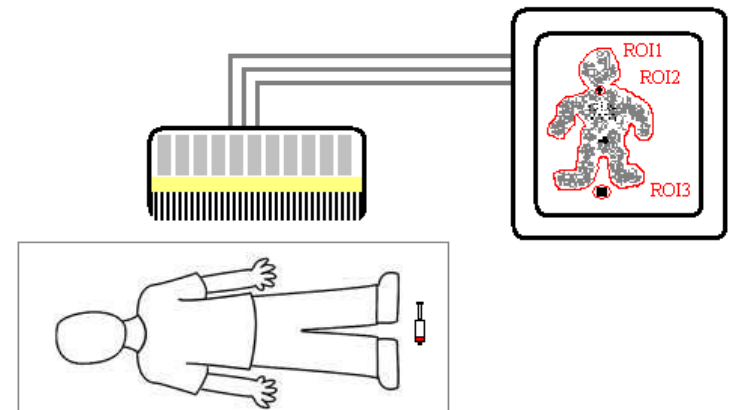
## WB dozimetrie:

- sonda
- měřič dávkového příkonu



## Orgánová/tumorová dozimetrie:

- Planární/WB scintigrafie, SPECT(/CT), PET/CT
- korekce na: rozptyl, zeslabení, mrtvou dobu, překrývání orgánů, ....



# S-factory

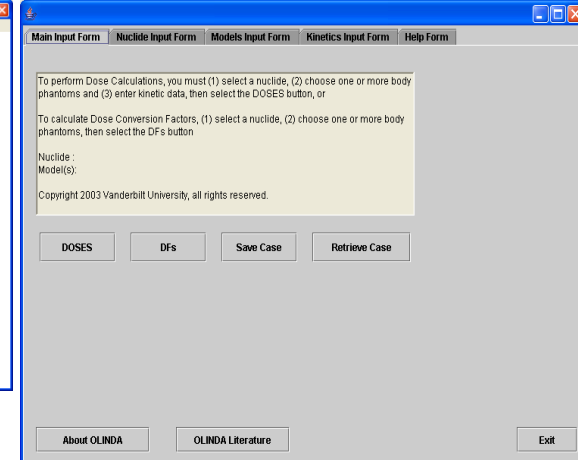


- DF = Dose Factor, konverzní faktor absorbované dávky
- Frakce energie uvolněná při jedné radioaktivní přeměně ve zdrojovém orgánu (T), která se deponuje v cílovém orgánu (S), normalizovaná hmotností cílového orgánu
- Závisí na:
  - vzdálenosti S a T
  - hmotnosti T
  - biodistribuci (ze studií na zvířatech, lidech)...
- Spočítaný předem pro různé kombinace S a T orgánů pomocí Monte Carlo simulací transportu záření a depozice energie

# S-factory

```
File View
OLINDA - Organ Level Internal Dose Assessment Code
Dose Conversion Factors (mSv/Mq-s), Nuclide: Tc-99m (6,01E00 h), Adult Female

Adrenals  Adrenals  Brain   Breasts  OB Cont  LU Cont  SI Cont  StomCont  LU Cont  HeartCon  HIWall  Kidneys  Liver  Lun
7.19E-04  4.75E-08  3.27E-09  4.25E-10  3.73E-11  8.42E-11  5.97E-10  1.02E-10  3.09E-09  2.84E-09  3.12E-10  1.0
Breasts  6.02E-08  3.27E-09  1.11E-09  4.24E-09  4.30E-09  9.78E-09  7.29E-09  1.29E-09  3.14E-07  3.34E-07  2.47E-08  8
Oalibladder Wall  4.66E-07  3.95E-10  4.44E-09  3.75E-05  1.12E-07  5.46E-07  4.35E-07  9.52E-07  1.45E-07  1.57E-07  4.59E-0
LU Wall  2.41E-08  3.01E-11  1.02E-09  9.07E-09  1.39E-05  7.57E-07  1.14E-07  3.08E-07  6.78E-09  8.59E-09  7.11E-09  2
Small Intestine  3.44E-07  8.79E-10  7.09E-09  4.07E-07  1.75E-07  2.19E-07  1.00E-05  3.84E-07  2.35E-07  3.56E-07  2.07E-07
Stomach Wall  1.23E-07  1.01E-10  1.51E-09  9.88E-07  3.87E-07  1.71E-08  3.37E-07  9.65E-06  2.24E-08  3.95E-09  2.81E-07  2
Heart Wall  3.13E-07  2.64E-09  3.34E-07  1.50E-07  1.11E-08  3.00E-08  3.19E-07  4.08E-08  6.38E-08  1.52E-05  1.00E-07
Kidneys  9.82E-07  3.12E-10  2.47E-09  4.55E-07  8.11E-08  2.75E-07  2.96E-07  2.56E-07  8.00E-08  1.00E-07  1.43E-05  3
Liver  5.25E-07  1.00E-09  9.07E-09  1.01E-09  2.88E-08  1.51E-07  2.19E-07  2.43E-07  2.39E-07  3.15E-07  3.48E-07  4.0
Lungs  3.14E-07  7.84E-09  2.51E-07  9.72E-08  8.52E-09  2.37E-08  1.58E-07  2.09E-08  6.21E-07  5.83E-07  9.74E-08  2
Muscle  1.41E-07  2.19E-08  5.40E-08  1.41E-07  1.51E-07  1.40E-07  1.25E-07  1.23E-07  1.13E-07  1.17E-07  1.21E-07  9
Ovaries  3.94E-08  3.76E-11  5.59E-09  1.76E-07  1.84E-06  1.15E-06  8.77E-08  9.51E-07  9.03E-09  1.06E-09  9.91E-08  5
Pancreas  1.27E-06  6.62E-10  7.49E-08  8.88E-07  8.00E-09  1.96E-07  1.47E-06  2.36E-07  3.34E-07  4.25E-07  6.06E-07
Red Marrow  2.80E-07  1.37E-07  5.92E-09  1.11E-07  2.02E-07  1.21E-07  9.44E-09  1.89E-07  1.13E-07  1.07E-07  2.00E-07
Osteogenic Cells  3.40E-07  3.80E-07  9.45E-08  1.42E-07  2.24E-07  1.86E-07  1.37E-07  1.59E-07  1.89E-07  1.90E-07  2.08E-0
Skin  4.09E-08  8.44E-08  8.95E-08  3.66E-08  4.44E-08  3.74E-08  4.26E-08  3.76E-08  4.35E-08  4.50E-08  4.63E-08  4.4
Spleen  6.51E-07  9.19E-10  6.16E-08  1.97E-07  6.32E-08  1.39E-07  9.79E-07  1.37E-07  1.59E-07  2.03E-07  6.02E-07  1
Thymus  5.73E-08  8.19E-09  3.19E-07  3.75E-09  3.36E-09  7.55E-09  6.19E-09  7.93E-09  9.27E-07  7.84E-07  2.26E-08  7
Thyroid  1.12E-08  5.09E-08  3.91E-08  4.79E-09  5.53E-10  1.33E-09  7.57E-09  1.55E-09  7.50E-09  5.64E-08  4.29E-09  1
Urinary Bladder Wall  1.23E-08  1.51E-11  2.52E-09  7.20E-09  8.89E-07  2.99E-07  2.30E-09  2.16E-07  4.35E-08  4.88E-09  3.84E
Uterus  3.31E-08  3.23E-11  3.87E-09  1.63E-07  6.94E-07  1.02E-08  7.58E-08  5.28E-07  9.22E-09  1.19E-08  8.44E-08  4
Total Body  2.19E-07  1.51E-07  1.30E-07  1.65E-07  1.85E-07  1.93E-07  1.49E-07  1.76E-07  1.48E-07  1.89E-07  1.99E-07
```



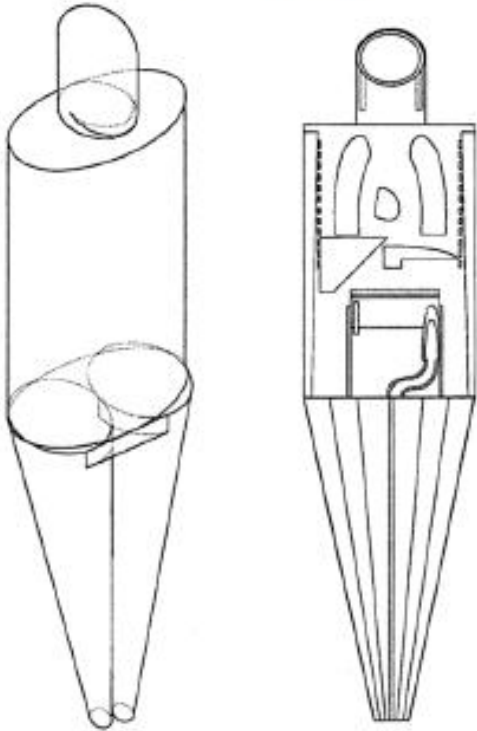
- První komplet S-faktorů publikován v MIRD Pamphlet No. 11 (r. 1975), dnes programy typu MIRDOSE, Olinda
- Specifické pro radionuklid a fantom
- 10 fantomů
  - dospělý muž
  - novorozenec
  - dospělá žena
  - dítě 1 rok
  - těhotná žena ve 3. měsíci
  - dítě 5 let
  - těhotná žena v 6. měsíci
  - dítě 10 let
  - těhotná žena v 9. měsíci
  - dítě 15 let

# S-factory

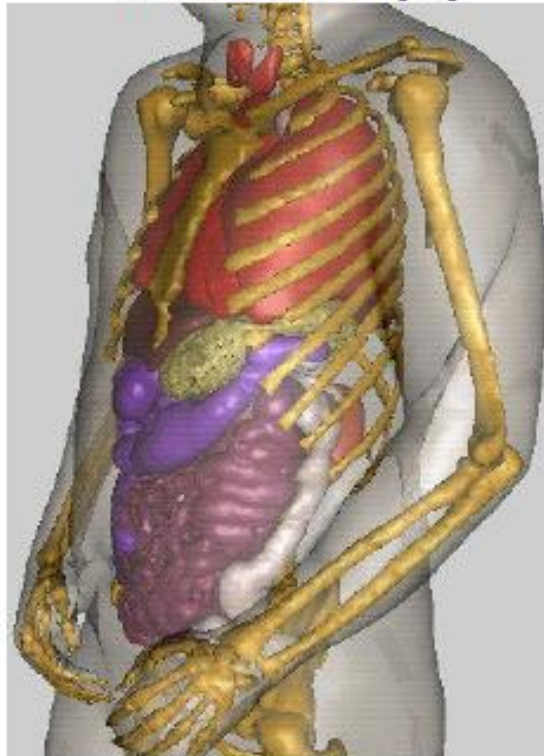
MG Stabin et al. *Biomed Imaging Interv J* 2007; 3(2):e28

1969

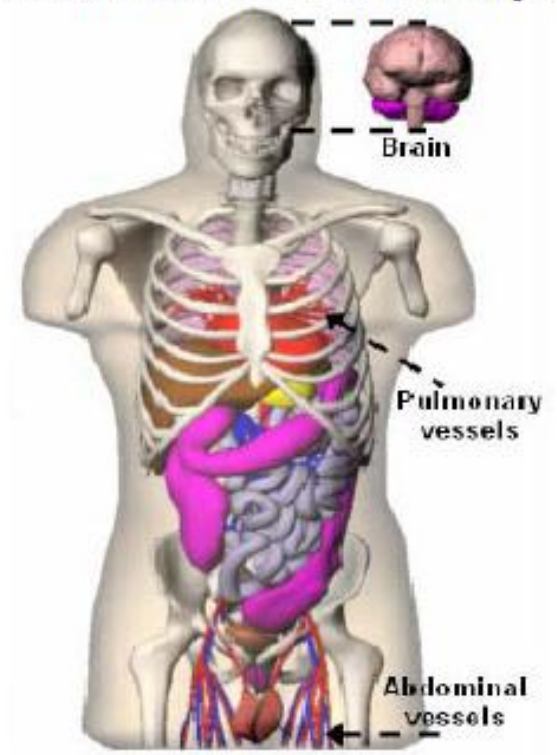
MIRD 5 Phantom



VIP Man Phantom [33]



NURBS-based adult male model [34]



**Figure 3** Comparison of the realism of the traditional MIRD body models with those being used to support current dose modelling efforts.

nyní

7  
This page number is not  
for citation purpose



# S-factory

- Pro větší přesnost výpočtu je vhodné S-faktor „individualizovat“
  - funkce závislost S-faktoru na hmotnosti orgánu/těla – interpolace dat z fantomů

$$\frac{S_1}{S_2} = \frac{m_1}{m_2} \quad S(wb \leftarrow wb) = 1,34 \cdot 10^{-4} m_p^{-0,921} \text{ [Gy/MBq.h]}$$

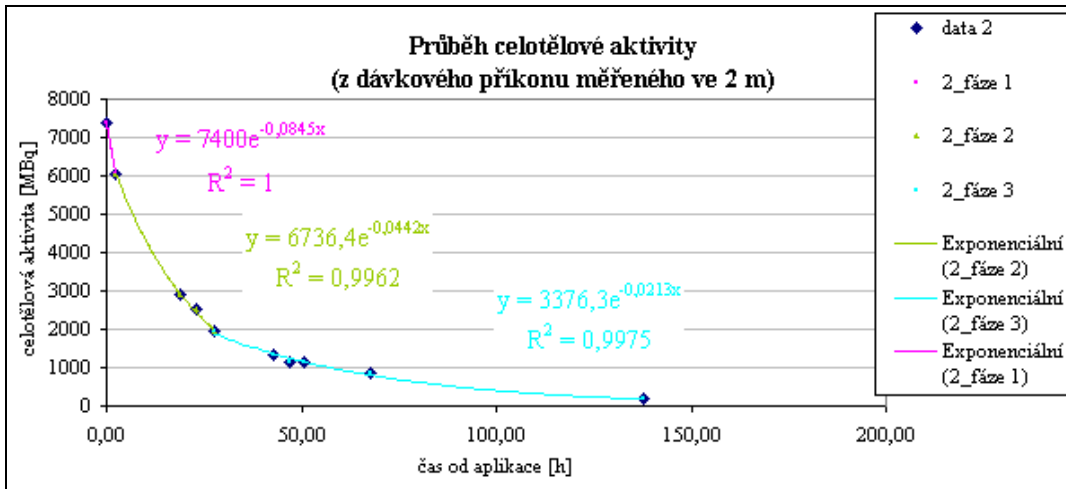
- patient-specific S-factory – předmětem výzkumu

# Příklad výpočtu dávky 1

muž 5 let, 106 cm, 19 kg

$^{131}\text{I}$ -MIBG,  $A_{\text{apl}} = 7400 \text{ MBq}$

převodní faktor:  $80,43 \text{ MBq}\cdot\text{h}/\mu\text{Sv}$



Čas od aplikace [h]	Aktivita těla [MBq]	
0,00	7400,0	fáze1
2,42	6032,6	
18,83	2895,7	fáze2
23,08	2533,7	
27,67	1930,4	
43,08	1327,2	fáze3
47,08	1166,3	
50,50	1134,1	
67,92	844,6	
137,83	177,0	

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt = 196081 \text{ MBq}\cdot\text{h}$$

$$S_{WB \leftarrow WB} = 8,9 \cdot 10^{-6} \text{ Gy} / \text{MBq}\cdot\text{h}$$

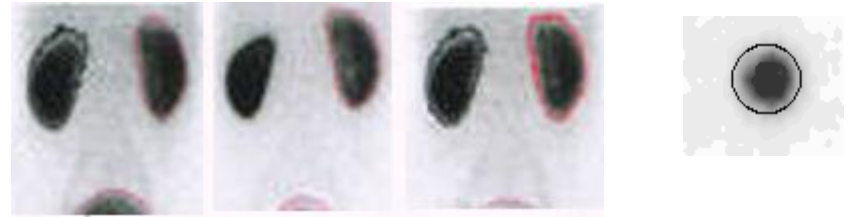
$$D_{WB} = \tilde{A}_{WB} \times S_{WB \leftarrow WB}$$

$$D_{WB} = 1,75 \text{ Gy}$$

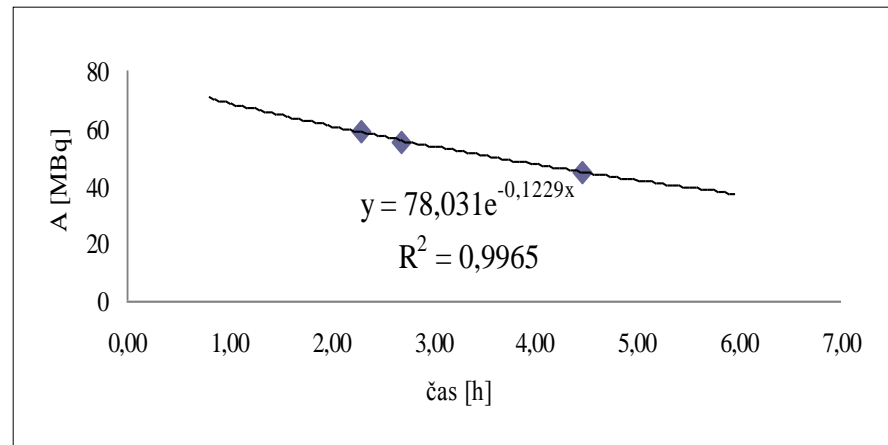
# Příklad výpočtu dávky 2

žena 24 let, 166 cm, 53 kg  
 $^{99m}\text{Tc}$  – DMSA,  $A_{\text{apl}} = 168 \text{ MBq}$   
 převodní faktor:  $2,61 \cdot 10^{-4} \text{ MBq/imp}$

$t_1 = 2,3 \text{ h}$     $t_2 = 2,68 \text{ h}$     $t_3 = 4,47 \text{ h}$    standard



	$\text{ROI}_{\text{ledviny}}$ [imp]	Aktivita [MBq]
$t_1$	226901	59,33
$t_2$	212894	55,6
$t_3$	172851	45,1



$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt = 2601033,3 \text{ MBq} \cdot \text{s}$$

$$S_{\text{ledviny} \leftarrow \text{ledviny}} = 1,43 \cdot 10^{-5} \text{ mGy} / \text{MBq} \cdot \text{s}$$

$$D_{\text{ledviny}} = \tilde{A}_{\text{ledviny}} \times S_{\text{ledviny} \leftarrow \text{ledviny}}$$

$$D_{\text{ledviny}} = 37,195 \text{ mGy}$$



# Klinická dozimetrie v praxi

- V RT předepíše lékař dávku do cílového objemu



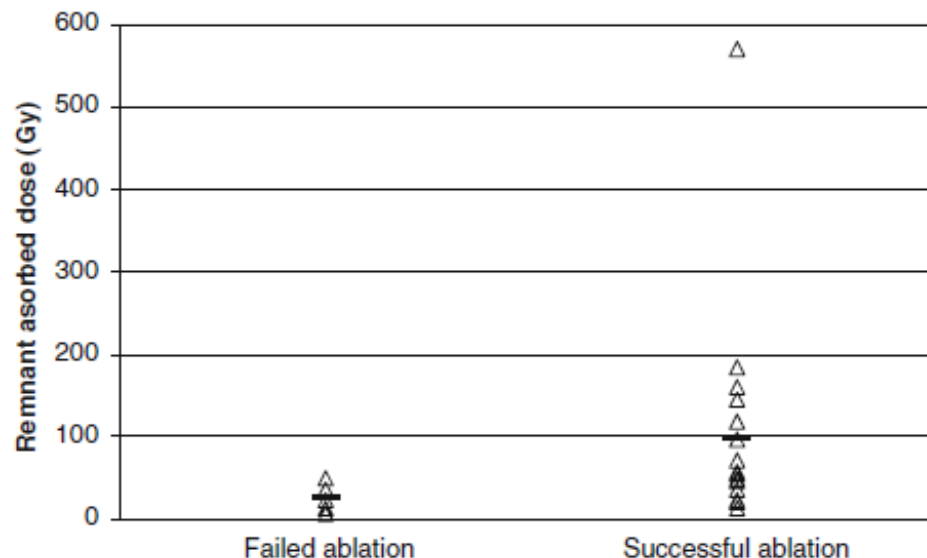
- V NM se podávají fixní aktivity bez jakékoli dozimetrie
- U každého pacienta způsobí podaná aktivita v cílové tkáni jinou dávku



# Příklad různých výsledků při podání fixních aktivit $^{131}\text{I}$

Flux G. et al: A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Feb;37(2):270-5

23 pacientů s DTC – po chirurgickém odstranění š.ž.- ablace zbytků 3 GBq  $^{131}\text{I}$ , dávka na zbytky š.ž.,  $D_{\text{žž}} = 7- 570 \text{ Gy}$



Úspěšnost léčby úměrná dávce, ne aktivitě

Když dávka na zbytky  $>49 \text{ Gy}$ , ablace úspěšná

Maxon [1997] 300 Gy  
O'Connell [1993] 60 Gy



# Individualizace léčby

- **Podání největší bezpečné léčebné aktivity**
- Logisticky a časově náročnější × menší pravděpodobnost, že bude nutné opakovat terapii (u ca š. ž. potenciální profit až pro 30 % pacientů)
- Co to obnáší?
  - předterapeutická dozimetrická studie (tracer study)
  - výpočet terapeutické aktivity, která doručí předepsanou/maximální dávku do tumoru (a dávky v OAR budou v limitu: kostní dřeň < 2 Gy, plíce < 30 Gy)
  - postterapeutická dozimetrie pro verifikaci výsledku



# Budoucnost dozimetrie při terapii NM

- U „klasických“ terapií se dozimetrický přístup spíše neuplatňuje (naráží na konzervatismus lékařů)
- V současnosti se začíná více uplatňovat plánování léčby za použití dozimetrie při aplikacích vysokých aktivit např.  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE,  $^{131}\text{I}$ -MIBG (hrozba myelotoxicity, nefrotoxicity...)
- Častější provádění postterapeutické dozimetrie - znalost dávek konkrétního pacienta - pro účely plánování další léčby, naplnění legislativních požadavků
- Vývoj SW s real-time Monte-Carlo simulací depozice energie ze záření při použití dat konkrétního pacienta



# Literatura

- B. J. McParland: Nuclear Medicine Radiation Dosimetry – Advanced Theoretical Principles, Springer, 2011
- Marinelli, L. D., Quimby, E. H., and Hine, G. J. - Dosage determination with radioactive isotopes. Part II. – Practical Considerations in Therapy and Protection Am. J. Roentgenol., 1948, 59, 260.
- Zanzonico: Internal Radionuclide Radiation Dosimetry: A Review of Basic Concepts and Recent Developments, J Nucl Med 2000;41:297-308
- Stokkel M.: EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2010) 37:2218–2228 ([www.eanm.org](http://www.eanm.org))
- Flux G. et al: A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Feb;37(2):270-5
- <http://www.doseinfo-radar.com>



# Děkuji za pozornost

