

postupy pro stanovování biokinetiky a absorbovaných dávek při cílené terapii otevřenými radionuklidovými zdroji

- a. metody pro plánování a verifikaci absorbované dávky v cílové tkáni při léčbě benigních onemocnění štítné žlázy pomocí ^{131}I ,
- b. metody pro stanovení celotělové absorbované dávky (diagnostika a terapie diferencovaného karcinomu štítné žlázy pomocí ^{131}I , terapie ^{131}I -mIBG),
- c. metody pro stanovení absorbované dávky v lézi (diagnostika a terapie diferencovaného karcinomu štítné žlázy pomocí ^{131}I , terapie ^{131}I -mIBG),
- d. metody pro stanovení absorbované dávky v krvi (diagnostika a terapie diferencovaného karcinomu štítné žlázy pomocí ^{131}I , terapie ^{131}I -mIBG),
- e. metody pro plánování terapie a verifikaci absorbované dávky z terapie hepatocelulárních karcinomů pomocí ^{90}Y mikrosfér,

Dozimetrie při léčbě benigních onemocnění štítné žlázy

Jedná se o nejdéle prováděnou terapii v oboru NM. Existují doporučení EANM [1]. Plánování léčby by se mělo jednoznačně opírat o plánování požadované absorbované dávky.

EANM Procedure Guideline pro terapii benigních onemocnění ŠŽ [2], sice umožňuje i podávání fixních aktivit nebo aktivit přímo úměrných hmotnosti cílového objemu, ale fyzikální EANM SOP již tento postup nedoporučují od roku 2013 [1]. Indikace a provedení léčby při terapii benigních onemocnění štítné žlázy bez dozimetrie neodpovídá modernímu přístupu léčby. Pro skutečnou optimalizaci lékařského ozáření v nukleární medicíně je nutné přistoupit k dozimetrickému plánování a ověřování léčebného postupu.

Indikaci požadované absorbované dávky by měl provádět lékař se specializací v NM nejlépe ve spolupráci s lékařem se specializací v endokrinologii.

1 Účel

Dozimetrii lze provádět diagnostických aplikací za účelem stanovení požadované terapeutické aktivity pro doručení předepsané absorbované dávky, dále u terapeutických aplikací pro ověření správnosti předepsané aktivity a stanovení skutečně doručené terapeutické dávky.

1.1 Gravesova-Basedowova choroba

Úspěšnost léčby výrazně závisí na cílové absorbované dávce v léčené tkáni. V případě optimalizace se podávají takové terapeutické aktivity, aby bylo dosaženo 300 Gy (tyreoeliminační či tyreoablační aktivita). Snahy o vyvolání eutyreózy končí neúspěchem.

1.2 Toxický adenom

V případě dosažení dávky 300 Gy až 400 Gy v hyperfunkčním uzlu byla prokázána vysoká úspěšnost léčby (vyšší než 90 %). [1, 2, 6]

1.3 Uzlová struma (polynodózní toxická struma)

Plánování dávky by se mělo lišit dle konkrétního případu. V případě vícečetných hyperaktivních uzlů se plánované dávky pohybovaly mezi 150 Gy a 300 Gy. Na druhou stranu došlo k vysokému výskytu hypofunkce zbývající tkáně štítné žlázy, byla-li absorbovaná dávka vyšší než 150 Gy. Je tedy možné, že stejně dobrého výsledku léčby by se dosáhlo, pokud by byla absorbovaná dávka mírně nižší (120 Gy)

1.4 Netoxická struma (polynodózní netoxická struma)

Postup léčba a předepsaná absorbovaná dávka by měla odpovídat požadavkům na zmenšení objemu. V případech, kdy byly terapeuticky dosažené dávky v rozmezí 100 – 150 Gy bylo zmenšení léčené tkáně v rozmezí 30-60% během 1 roku. [2]

V případě netoxické zvětšené strumy byly dávky dosahující až 300 Gy z hlediska jejího zmenšení lepší [9].

2 Plánování a účel verifikace

Velikost podané diagnostické aktivity ve formě ^{131}I by měla být zvážena z důvodu vysoké radiační zátěže. Aplikace aktivit vyšších než 0,5 MBq by proto mělo být omezeno pouze na případy, kdy bude

zcela jisté, že je následná terapie ^{131}I indikována. I proto je potřeba trvat na primárním vyšetření $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ či ^{123}I a postupovat při indikaci léčby podle EANM procedure guidelines [1, 2]. Plánování terapie z hlediska stanovení požadované aktivity pro konkrétní absorbovanou dávku vyžaduje minimálně stanovit akumulaci z diagnostické aplikace ^{131}I . Podaná diagnostická aktivita by neměla přesahovat 10 MBq z důvodů možnosti vyvolání tzv. "stunning" efektu (snížení akumulace radiojodu během terapie v důsledku "předzáření" buněk během diagnostiky).

Plánování terapie je možné rozdělit na plánování pomocí scintilační sondy (postačují i aktivity nižší než 1 MBq k provedení akumulačního testu a několika opakovaných měření akumulace) a na plánování pomocí gama kamery (kdy je potřeba obrazová informace pro nehomogenní distribuci radiojodu ve štítné žláze, požadovaná aplikovaná aktivita je přibližně 7 MBq).

Verifikace doručení požadované absorbované dávky (dozimetrie po terapeutické aplikaci) má sloužit k ověření správnosti diagnostického plánování a identifikovat pacienty, které může být potřeba pečlivěji sledovat (pokud nebyla doručena požadovaná dávka).

3 Přístrojové vybavení

Při diagnostickém měření je vhodné použít vhodně stíněnou kalibrovanou scintilační sondu (není vhodné při léčbě solitárních uzlů, kde není možné odlišit cílovou tkáň od svého okolí) [1]. Volba šířky energetického okna je doporučena na 20% (šířka okna v keV dělená energií píku úplné absorpce 364,5 keV)

Při použití gamakamery je nutné zvolit vhodný kolimátor, nejlépe vysoko-energetický kolimátor (high-energy collimator). Pro detekci ^{131}I je dále vhodnější gamakamera s krystalem o tloušťce 5/8" (oproti standardní tloušťce 3/8").

Kamera musí být kalibrována pro přepočít zobrazovaných impulsů na aktivitu. Volba šířky energetického okna může být 15 - 25% (šířka okna v keV dělená energií píku úplné absorpce 364,5 keV).

Za správnost provedení, zdůvodnění, nastavení a kalibračních měření spolu s ověřením správnosti zodpovídá radiologický fyzik se specializací v NM.

3.1 Kalibrace sondy

Sonda musí být kalibrována pro přepočít detekovaných impulsů na aktivitu. Kalibrace by měla být provedena v podmínkách srovnatelných s akvizicí pacienta (hloubka uložení standardu, rozptylové vlastnosti materiálu obdobné jako v měkkých tkáních). Podrobnosti dále v [1]. Na základě praktických zkušeností, je vhodný PMMA fantom krku se známou aktivitou v referenční pozici pro objemy 10 ml a 20 ml v tkáňově ekvivalentním obalu.

Před samotnou terapií je výhodné stanovit v kalibračních podmínkách odezvu na připravenou aplikovanou aktivitu.

Doporučená vzdálenost sondy od krku pacienta při měření je 25 cm [1] a je vhodné použít fixační či jinou pomůcku/postup umožňující reprodukovatelnost měření.

3.2 Kalibrace gama kamery

Kamera musí být kalibrována pro přepočítání zobrazovaných impulsů na aktivitu. Kalibrace by měla být provedena v podmínkách srovnatelných s akvizicí pacienta - PMMA fantomem krku se známou aktivitou v různých vzdálenostech od gamakamery a pro objemy 10 a 20 ml.

Postačí použít roztok plněný do injekčních stříkaček různého objemu a získaný kalibrační koeficient použít pro kvantifikaci statické scintigrafie.

3.3 Korekce, dodatečná doporučení.

Při výrazně jiné hloubce uložení akumulující tkáně u pacienta oproti provádění kalibrace je vhodné stanovit korekční faktor pro hlouběji/měleji uloženou lézi.

Při měření nízkých aktivit (diagnostika) je důležité mít ověřenou linearitu měřiče aktivity případně ověřen postup přípravy nízké aktivity pro diagnostické podání.

4 Dozimetrická měření

4.1 Harmonogram měření

Na základě doporučení EANM a novější literatury [1, **Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.**], kdy Amato et al., 2016 provedli retrospektivní studii u 69 pacientů, kdy porovnali 2 způsoby stanovení absorbovaných dávek a porovnání stanovení chyby těchto dávek na základě 1 až 5 ti měření. Tito autoři došli k závěru, že nejlepší je provádět dozimetrické výpočty na základě analytického prokladu 3 měření (3 nebo 6 h, 24 h a 168 h po podání aktivity), což je v souladu s EANM [1]. Pro tento postup deklarují výrazně větší přesnost než při použití 1 pozdního měření. Provedení 1 časného měření do 48 h neumožňuje provedení léčebného plánování. Hänscheid et al, 2013 na základě výsledků své práce navrhuje provádění vícečetných měření jen v případě požadavků na stanovení dávky s přesností vyšší než 20 % [13].

Ideálně požadovaný harmonogram měření

ČAS OD DIAGNOSTICKÉ APLIKACE

ÚKOL

0	- aplikace ^{131}I
(3) h	- stanovení akumulace [MBq]
mezi 4 a 6 h	- stanovení akumulace [MBq]
mezi 24 a 48 h	- stanovení akumulace [MBq]
mezi 5 a 8 dny	- stanovení akumulace [MBq]

ČAS OD TERAPEUTICKÉ APLIKACE

ÚKOL

0	- aplikace ^{131}I
----------	-----------------------------

(3) h	- stanovení akumulace [MBq]
mezi 4 a 6 h	- stanovení akumulace [MBq]
mezi 24 a 48 h	- stanovení akumulace [MBq] je možné indikovat doplnění SPECT popř. SPECT/CT ¹
mezi 5 a 8 dny	stanovení akumulace [MBq]

4.2 Provedení měření na stíněné sondě

Vzdálenost krku pacienta od detektoru je závislá na volbě přístroje, jeho citlivosti a typu aplikace (diagnostická vs. terapeutická). Doporučená vzdálenost při měření je 25 cm [1] a je vhodné použít fixační či jinou pomůcku/postup umožňující reprodukovatelnost měření.

Poloha pacienta může být vleže či vsedě. Detektor je nutné umístit do stabilní polohy tak, aby směřoval na oblast umístění štítné žlázy.

Doba měření je volena na základě typu přístroje, obecně by měla být tak dlouhá, aby bylo možné zanedbat statistickou fluktuaci měřených impulsů

Nastavení šířky okna píku je voleno u spektrometrického měření na velikost 15-30 % středu úplné absorpce píku daného radionuklidu.

Před každým měření je provedeno měření pozadí ve stejném nastavení, jako je provedeno měření pacienta (počet opakování, doba měření, stejné nastavení okna).

4.3 Provedení měření na scintilační gamakameře

Vzdálenost pacienta od detektoru je volena co nejbližší, vhodná matice pro statickou akvizici je 128x128 pixelů. Zobrazovaná oblast by měla zahrnovat část hlavy, celou oblast krku a horní část mediastina.

Geometrie měření je volena posterior-anterior (PA) projekci vzhledem k detektoru (detektor je nad krkem pacienta zepředu, pacient leží na zádech). Všechna měření musí být provedena ve stejné geometrii, tj. při stejné poloze pacienta (např. vleže na zádech s rukama podél těla, hlava mírně v záklonu).

Je možné provést dodatečnou boční projekci v případě potřeby odhadu korekcí pro laterálněji/hlouběji uloženou tkáň. Doba akvizice by měla být dostatečně dlouhá, aby při zakreslení ROI (region of interest) obsahovala dostatečný počet impulsů (cca 10000), ekvivalentem může být 100 tisíc impulsů v zorném poli detektoru.

Po akvizici je provedeno zakreslení ROI na výsledném scintigramu a to kolem cílové tkáně a v oblasti, kde není předpokládána fyziologická akumulace radiojódů pro odečet pozadí těla (vhodná je oblast pod klíční kostí). Adekvátnost zakreslení ROI je potřeba konzultovat s lékařem. Od počtu impulsů v ROI okolo cílové tkáně je odečteno pozadí tj. počet impulsů normovaných na počet pixelů ROI cílové tkáně.

¹ pro ověření přesnosti stanovení objemu tkáně či pro výzkumné účely

Na základě kalibračních dat jsou pak impulsy jednotlivých ROI přepočteny na aktivitu.

5 Zpracování naměřených dat

5.1 Stanovení hmotnosti léze

Hmotnost tkáně štítné žlázy či uzliny je možné stanovit pomocí sonografického stanovení objemu tkáně. Přesnost stanovení je v zásadě závislá na zkušenosti lékaře provádějícího vyšetření. Pro běžné použití v praxi je užíváno stanovení hmotnosti M [g] na základě stanovení objemu elipsoidu a aproximace níže:

Rovnice 1:

$$M[g] = \rho \frac{\pi}{6} A.B.C \approx \frac{A.B.C}{2}$$

Kde ρ je hustota $1,045 \text{ g/cm}^3$ a A, B, C , rozměry jednotlivých rozměrů A je rozměr podélné osy a B, C rozměry tkáně měřené v centrální části laloku kolmo k A . Pro přesné stanovení objemu je doporučeno provádět porovnání výsledku stanovení objemu akumulující tkáně z vyšetření pomocí $^{99m}\text{TcO}_4$. [2].

Pokud není sonografický náález v korelaci se scintigrafií, je vhodné použít jinou diagnostickou modalitu, byl-li pacient vyšetřen.

Objem funkční tkáně ŠŽ / léčené tkáně je možné ověřit SPECT/CT po terapeutické aplikaci nicméně je toto ověření limitováno prostorovým rozlišením.

5.2 Kumulovaná aktivita \tilde{A}_S

Hodnoty aktivity v lézi v daný čas se zpracují v programu umožňujícím proklad křivkou a výpočet plochy pod křivkou (integrál).

Data se prokládají dvojitou exponenciální křivkou dle **Rovnice 2** tak, aby byla minimalizovaná odchylka od reálných dat. Jako odchylku lze použít koeficient determinace R^2 nebo chí-kvadrát χ^2 .

Hodnota určitého integrálu od 0 do nekonečna odpovídá celkové kumulované aktivitě \tilde{A}_S v lézi. Integraci počtu přeměn je vhodnější provést do 2 a 4-násobku efektivního poločasu vylučování radiojódů. Jednoznačné doporučení, jaký časový interval použít ke stanovení kumulované aktivity není, nicméně je vhodné použít integraci extrapolovaného průběhu pouze do délky 2 - 4 efektivních poločasů eliminace radiojódů protože se dá v pozdější fázi očekávat rychlejší uvolňování z tkáně štítné žlázy v důsledku jejího poškození.

Proklad dat je možné provést pomocí rovnice:

Rovnice 2:

$$A_L(t)[MBq] = \frac{\lambda_t}{\lambda_B - \lambda_T} \cdot A_a \cdot (e^{-\lambda_T t} - e^{-\lambda_B t}),$$

kde $A_L(t)$ je aktivita v čase t , A_a je aplikovaná aktivita. λ_t je konstanta rychlosti příjmu radiojódů do tkáně štítné žlázy z krve, $\lambda_B = \lambda_r + \lambda_p + \lambda_t$ a $\lambda_T = \lambda_p + \lambda_h$ odpovídají konstantám odbourávání radiojódů z krve (λ_B) a odbourávání radiojódů ze štítné žlázy (λ_T), které je potřeba stanovit z

² pokud by nebylo možné stanovit cílový objem pomocí sonografie, měla by být po konzultaci s lékařem zvažena indikace jiné dostupné vyšetřovací modality pro stanovení objemu cílové tkáně.

prokladu získaných dat měření $A_L(t)$. Parametry $\lambda_r, \lambda_p, \lambda_h$ odpovídají renální clearance, fyzikální rozpadové konstantě radiojódů a konstantě hormonální exkrece štítné žlázy a vychází z 2 kompartmentového modelu příjmu a vylučování radiojódů detailněji popsáném v doplňku SOP [1].

5.3 Výpočet terapeutické aktivity a absorbované dávky

Dle dodatku k doporučení EANM [1] je vhodné uvažovat střední energii deponovanou ve tkáni na jeden rozpad \bar{E} základě empirické **Rovnice 3**.

Rovnice 3:

$$\frac{1}{\bar{E}} = \frac{7,2}{(M[g])^{0,25} + 18} \frac{MBq \cdot d}{Gy \cdot g}$$

Kde M je hmotnost tkáně štítné žlázy v gramech a \bar{E} je střední energie deponovaná ve tkáni hmotnosti M na jeden rozpad.

Pro střední energii deponovanou elektrony ve tkáni na jeden rozpad \bar{E}^{131I} ve štítné žláze o hmotnosti 20g je postačující aproximace $\bar{E} = 2,808 \frac{Gy \cdot g}{MBq \cdot d}$

V případě použití hodnoty pouze pro depozici energie elektrony, je výsledná \bar{E} podhodnocena pro štítnou žlázu o hmotnosti 20g asi o 5% a pro štítnou žlázu o hmotnosti 90 g asi o 10%.

Akumulace radiojódů $RIU(t)$ v čase (t) po aplikaci je definován jako podíl aktivity v tkáni v čase t $A_L(t)$ a aplikované aktivity A_a [MBq]

Rovnice 4:

$$RIU(t) = \frac{A_L(t)}{A_a}$$

Pak pro požadovanou terapeutickou aktivitu $A_{a,ter}$ platí:

Rovnice 5:

$$A_{a,ter} [MBq] = \frac{1}{\bar{E}} \cdot \frac{M[g] \cdot D[Gy]}{\int_0^{\infty} RIU(t) dt}$$

Zde jsou použita, proložena a integrována data diagnostických měření.

Na základě dat získaných z měření po podání terapie je možné opět provést proklad měřených dat dle **Rovnice 3**.

Stanovení absorbované dávky při aplikaci aktivity A_a v MBq je pak možné pomocí rovnice:

Rovnice 6:

$$D[Gy] = \frac{\bar{E} \cdot A_a \cdot \int_0^{\infty} RIU(t) dt}{M}$$

6 Možné klinické indikace

Je potřeba stanovit požadovanou terapeutickou dávku a předepsat terapeutickou aktivitu, která by měla vést k požadované dávce na základě dozimetrie. Požadovanou absorbovanou dávku v ČR stanovuje lékař s atestací v nukleární medicíně, terapeutickou dávku je vhodné konzultovat s lékařem se specializací v endokrinologii.

7 Omezení

Důležité je provedení adekvátního náběru dat, minimální počet měření pro proklad jsou 3. Avšak pro přesnější proklad je vyšší počet měření lepší. Zároveň je však zcela adekvátní a nezbytné provést dozimetrická měření. Omezením může být při maximalizaci podané aktivity možný útlak trachey a karotid v důsledku otoku tkáně po podání terapeutické aktivity. Tuto možnost musí pečlivě zvažovat lékař.

8 Literatura

1. Hänscheid, H., et al., EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Pre-Therapeutic Dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. **40**(7): p. 1126-34.
2. Stokkel, M. P. M., et al., EANM procedure *guidelines for therapy of benign thyroid disease*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. **37**: p. 2218-28.
3. BIONDI, Bernadette, Luigi BARTALENA, David S. COOPER, Laszlo HEGEDÜS, Peter LAURBERG a George J. KAHALY. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal* [online]. 2015-8-27, **4**(3), 149-163 [cit. 2017-05-17]. DOI: 10.1159/000438750. ISSN 2235-0640. Dostupné z: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000438750>
4. Salvatori, M., et al., Radioiodine therapy dosimetry in benign thyroid disease and differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. **37**(4): p. 821-8.
5. Dewaraja, Y. K., et al., MIRD pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative ¹³¹I SPECT in dosimetry applications. *J Nucl Med*, 2013. **54**(12): p. 2182-8.
6. Marinelli, L. D., et al., Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol Radium Ther*, 1948. **59**: p. 260-81.
7. Reinhardt, M. J., et al., Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002. **37**: p. 1118-24.
8. Kobe C, Eschner W, Wild M, Rahlff I, Sudbrock F, Schmidt M, et al. Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of ¹³¹I? *Nucl Med Commun*. 2010;31(3):201-5
9. STRIGARI, L. et al. A NTCP approach for estimating the outcome in radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Medical Physics*. September 2008, **35**, 9, s. 3903-3910. doi: 10.1118/1.2964089.
10. AMATO, Ernesto, Alfredo CAMPENNI, Salvatore LEOTTA, Rosaria M. RUGGERI a Sergio BALDARI. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine targeted activity: A comparison between two dosimetric methods. *Physica Medica* [online]. 2016, **32**(6), 847-853 [cit. 2018-01-16]. DOI: 10.1016/j.ejmp.2016.05.059. ISSN 11201797. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S112017971630103X>
11. STOKKE, Caroline, Pablo Minguez GABIÑA, Pavel SOLNÝ, et al. Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy: a summary of the 2017 report from the Internal Dosimetry Task Force. *EJNMMI Physics* [online]. 2017, **4**(1), - [cit.

- 2018-01-16]. DOI: 10.1186/s40658-017-0194-3. ISSN 2197-7364. Dostupné z: <https://ejnmiphys.springeropen.com/articles/10.1186/s40658-017-0194-3>
12. SKANJETI, Andrea, Anna MIRANTI, Gabriela Mariam DELGADO YABAR, Davide BIANCIOTTO, Edoardo TREVISIOL, Michele STASI a Valerio PODIO. A simple and accurate dosimetry protocol to estimate activity for hyperthyroidism treatment. *Nuclear Medicine Review* [online]. 2015, **18**(1), 13-18 [cit. 2018-01-16]. DOI: 10.5603/NMR.2015.0004. ISSN 1644-4345. Dostupné z: <http://czasopisma.viamedica.pl/nmr/article/view/38339>
13. HÄNSCHEID, Heribert, Michael LAßMANN a Christoph REINERS. Dosimetry prior to I-131-therapy of benign thyroid disease. *Zeitschrift für Medizinische Physik* [online]. 2011, **21**(4), 250-257 [cit. 2018-01-16]. DOI: 10.1016/j.zemedi.2011.01.006. ISSN 09393889. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939388911000080>

Celotělová dozimetrie

Metodika vychází ze zkušeností získaných na pracovišti KNME FN Motol, z informací v odborné literatuře a zkušeností zahraničních pracovišť. Metodika je zpracována i na základě ověření metodiky na KNM FN Olomouc a na KNM FN Ostrava.

Tato metoda je určena pro obecné stanovení celotělové dávky z radiofarmaka obsahujícího ¹³¹I. Uvedený postup lze použít i pro určení celotělové dávky po aplikaci radiofarmaka s jiným radionuklidem, u kterého lze detekovat záření gama (např. ¹⁷⁷Lu). Je ovšem nutné vyhledat příslušný S-faktor pro daný radionuklid a jeho hmotnostní závislost pro výpočet dávky a dále je nutné upravit parametry měření (např. nastavení píku, harmonogram měření aj.).

9 Účel

Celotělová dozimetrie slouží ke stanovení kvalifikovaného odhadu celotělové absorbované dávky v těle pacienta (D_{wb}). Nejedná se o absolutní hodnotu dávky, jelikož výpočty a samotné měření jsou zatíženy určitou chybou, kterou lze v případě dodržení podmínek měření a korekcí naměřených hodnot minimalizovat, ale nikoli odstranit, jelikož se jedná o pacient-specifická měření.

Celotělovou dozimetrii lze provádět jak u diagnostických tak terapeutických aplikací.

10 Plánování a účel verifikace

Celotělovou dozimetrii lze použít po podání diagnostické aktivity radiofarmaka, a to buď pro zjištění D_{wb} z diagnostického zobrazení nebo v rámci tzv. předterapeutické dozimetrie, kdy se stanovuje velikost následně podávané terapeutické aktivity. Z diagnostického předterapeutického měření pacienta lze stanovit biokinetiku radiofarmaka a případně lze na jejím základě individuálně eskalovat terapeutickou aktivitu.

Po podání terapeutické aktivity radiofarmaka je možné celotělovou dozimetrii provádět jako ověření (verifikaci) správnosti podané aktivity stanovené při diagnostické (předterapeutické) dozimetrii nebo čistě za účelem stanovení D_{wb} z podané terapie. Provedení celotělové dozimetrie je nutné k zajištění správného terapeutického postupu při některých frakcionovaných terapiích (např. léčba neuroblastomu podle MATIN protokolu u aplikace ¹³¹I-mIBG (1), které jsou založeny na maximalizaci podaných terapeutických aktivit při nepřekročení maximální tolerované absorbované dávky na jednu frakci a zároveň u nich nejsou prováděna diagnostická měření.

11 Přístrojové vybavení

Pro stanovení D_{wb} je nutné znát časový průběh aktivity v těle pacienta. Ten lze zaznamenat na základě měření s použitím sond (Geiger-Müllerův detektor, kolimovaná scintilační sonda, měřič dávkového příkonu) nebo scintilační gamakamery. Celotělovou absorbovanou dávkou, resp. dávkou v kostní dřeni, lze také zjistit pomocí měření aktivity v krvi (viz metodika *Dozimetrie krve*).

U sond je nutné, aby byly typově schváleny, a vhodné je i ověření. Protože se ale při stanovování D_{wb} jedná o měření relativní, není ověření nezbytné. Všechny používané sondy a gamakamery musí mít dokladované pravidelné kontroly kvality.

Při použití gamakamery je nutné zvolit vhodný kolimátor pro daný radionuklid (např.: vysoko-energetický kolimátor (high-energy collimator) v případě ¹³¹I). Pro detekci ¹³¹I je dále vhodnější gamakamera s krystalem o tloušťce 5/8" (oproti standardní tloušťce 3/8").

Za správnost provedení, zdůvodnění, nastavení a kalibračních měření spolu s ověřením správnosti zodpovídá radiologický fyzik se specializací v NM.

POZOR: Scintilační gamakamera je vhodná pro měření diagnostických aktivit podaných radiofarmak. Pro měření terapeutických aktivit je nutné zvážit vhodnost gamakamery kvůli možnosti poškození elektroniky při extrémně vysokých četnostech detekovaných impulsů, případně zahlcení detektoru a velké mrtvé době.

11.1 Kontrola kvality sond

11.1.1 Stabilita

Každý den, ve který je prováděno měření na daném přístroji, je nutné provést kontrolu jeho odezvy na etalon (tzv. stabilitu). Standardně se používá etalon ^{137}Cs , pro spektrometrické soustavy, kterými se měří radiofarmakum s ^{131}I se jeví jako vhodnější ^{133}Ba .

11.1.2 Kontrola nastavení píku

Pokud je použita spektrometrická soustava, je nutné každý den, ve který je prováděno měření na daném přístroji, zkontrolovat nastavení píku a případně provést energetickou kalibraci.

11.1.3 Měření pozadí

Před každým měřením pacienta je nutné provést kontrolu pozadí. Měření je třeba kvůli nízkému dávkovému příkonu opakovat nejméně 5krát po dobu, po kterou jsou běžně měřeni pacienti. Pozadí může kolísat např. v závislosti na pohybu naaplikovaných pacientů ve vedlejších místnostech. Proto je nutné volit vhodné místo celého dozimetrického měření, jakým je např. oddělená místnost.

11.1.4 Linearita odezvy přístroje na aktivitu

Při pořízení nové sondy (Geiger-Müllerovův detektor, kolimovaná scintilační sonda, měřič dávkového příkonu), která bude používána pro stanovení D_{wb} , je nutné změřit linearitu její odezvy na aktivitu, a to pro rozsahy signálů běžné při měření pacientů v pracovištěm zvolené geometrii. Ideálně by měl být přístroj v dané geometrii schopen rozlišit aktivity v těle pacienta od jednotek MBq až po 20 GBq. Pokud přístroj nevykazuje linearitu v daném intervalu měření, není vhodné přístroj používat. Test je nutné opakovat po významné opravě přístroje a dle doporučení minimálně 1x ročně.

11.2 Kontrola kvality gamakamer

Gamakamery použité pro měření, která jsou nutná ke stanovení D_{wb} , musí mít dokladované provádění kontrol kvality dle doporučení výrobce.

POZOR: Scintilační gamakamera je vhodná pro měření diagnostických aktivit podaných radiofarmak. Pro měření terapeutických aktivit je nutné zvážit vhodnost gamakamery, kvůli možnosti poškození elektroniky při extrémně vysokých četnostech detekovaných impulsů, případně zahlcení detektoru a velké mrtvé době.

12 Dozimetrická měření

12.1 Harmonogram měření

Harmonogram je identický, jak pro měření se sondou, tak pro měření na scintilační gamakameře.

První měření pacienta je provedeno krátce po aplikaci radiofarmaka, předtím, než se pacient vymočí. Tak je zaručeno, že první naměřená hodnota odpovídá celkové naaplikované aktivitě. V závislosti na typu a formě radiofarmaka je vhodné časové rozpětí mezi 0-1,5 h po aplikaci (kvůli distribuci radiofarmaka v těle, např. při podání kapsle ^{131}I měření za 1 - 1,5 h po aplikaci, při infuzi ^{131}I -mIBG ihned po aplikaci). V případě prodloužené doby podání radiofarmaka a např. nízkého věku pacienta (např. při ^{131}I -mIBG terapii trvá aplikace 3 hodiny), kdy pacient může mít potřebu močit během aplikace, je nutné provádět korekce:

- a) Sbírat moč, resp. pleny, samostatně změřit a naměřenou hodnotu připočítat k hodnotě naměřené u pacienta po dokončení aplikace.
- b) Při přerušení aplikace provést měření aktuální aktivity v těle před a po vymočení a provést korekci reálně naaplikované aktivity.

Korekce je nutné provést i v případě, že pacient nevydrží nemočit v uvedeném intervalu mezi koncem aplikace a prvním měřením. Vždy je potřeba zaznamenat přesný čas aplikace a všech měření.

Ideálně požadovaný harmonogram měření

Před každým dalším měřením se pacient vymočí. V den aplikace je dále vhodné měřit častěji, např. každé 2 hodiny, druhý den v intervalu 4-6 hodin, od třetího dne je dostačující 1 až 2 měření denně. Četnost měření vždy závisí na druhu radiofarmaka a charakteru poklesu reziduální aktivity v těle pacienta a možnostech pracoviště.

Minimálně požadovaný harmonogram měření

ČAS OD APLIKACE	ÚKOL
0	- vymočení před aplikací - aplikace - zabránění vyprazdňování pacienta do 1. měření
10 min (i.v.), 1-2h (per os)	- měření WB
6h	- vymočení pacienta (před měřením) - měření WB
24h	- vymočení pacienta (před měřením) - měření WB
96h	- vymočení pacienta (před měřením) - měření WB
144h	- volitelné: měření WB

12.2 Provedení měření na sondě

Vzdálenost pacienta od detektoru je závislá na volbě přístroje, jeho citlivosti a typu aplikace (diagnostická vs. terapeutická).

Měřič dávkového příkonu – je vhodný pro měření po terapeutických aplikacích. Detektor je vzdálen 1 až 2 metry od středu těla pacienta (veškerá měřená aktivita musí být v zorném poli, sedící vs. stojící pacient). Pro diagnostická měření z důvodu nízkých aktivit v těle pacienta je nutné volit vhodně citlivý přístroj.

Scintilační sondy, GM detektory – detektor je vzdálen od pacienta minimálně 2 m v případě terapeutické i diagnostické aplikace. Záření musí být vždy vhodně kolimováno a velikost zorného pole přizpůsobena velikosti pacienta.

Poloha pacienta je primárně ve stoje a je závislá na jeho zdravotním stavu. Pokud není pacient schopen delší dobu stát vzpřímeně, lze měření alternativně provést vsedě nebo vleže, vždy ale musí být provedena všechna měření ve stejné geometrii. Při měření pacienta ve zhoršeném zdravotním stavu (např. v jeho pokoji) je nutné detekovat zdroje záření, které by mohly významně přispět k nárůstu pozadí v místnosti (pozor na koše s radioaktivním odpadem, kontaminované lůžko apod.)

Geometrie měření je vždy volena v anterior-posterior (AP) a posterior-anterior (PA) projekci vzhledem k detektoru. Sondy je nutné umístit vždy do stejné výšky ideálně na úroveň středu těla pacienta. Všechna měření musí být provedena ve stejné geometrii, tj. při stejné poloze pacienta (např. vleže na zádech s rukama podél těla). V případě sondy umístěné na stropě nad patientským lůžkem, je nutné zajištění neměnné polohy postele vůči detektoru. Detektor je nutné umístit do stabilní polohy (např. stojan, zeď nad lůžkem pacienta, zeď u lůžka pacienta atd.).

Doba měření je volena na základě typu přístroje. Pokud lze sledovat kontinuální odezvu přístroje, lze provést analýzu zaznamenaných dat za časový interval (minimálně 1 min). Časový interval je volen až po ustálení odezvy přístroje. Není-li to možné, je třeba naměřit alespoň 10 hodnot a jako výslednou hodnotu použít průměr. Pokud je provedeno měření na spektrometrickém zařízení, je vhodné měřit alespoň 30 s, a délku měření volit v závislosti na reziduální aktivitě v těle pacienta (u diagnostických aplikací je vhodné dobu měření prodloužit).

Nastavení šířky okna píku je voleno u spektrometrického měření na velikost 15-30 % středu úplné absorpce píku daného radionuklidu.

Před každým měření je provedeno měření pozadí ve stejném nastavení, jako je provedeno měření pacienta (počet opakování, doba měření, stejné nastavení okna).

12.3 Provedení měření na scintilační gamakameře

Vzdálenost pacienta od detektoru je volena co nejbližší, na gamakameře je volen autoconturing pro celotělové snímání.

Geometrie měření je vždy volena v anterior-posterior (AP) a posterior-anterior (PA) projekci vzhledem k detektoru. Všechna měření musí být provedena ve stejné geometrii, tj. při stejné poloze pacienta (např. vleže na zádech s rukama podél těla).

Rychlost posunu stolu je volena na základě reziduální aktivity v těle pacienta. U diagnostických aplikací je vhodné rychlost posunu stolu volit na 10-12 cm/min. U terapeutických aplikací je posun stolu rychlejší, je vhodné nastavit rychlost posunu na 16-20 min/cm.

Nastavení šířky okna píku velikost 15 - 20 % středu úplné absorpce píku daného radionuklidu. Dále jsou nastavena 2 okna pro měření rozptylu (lower scatter a upper scatter). Lower scatter je nastaven na 10 % a upper-scatter také na 10 % středu píku úplné absorpce.

K nohám pacienta je vložen standard daného radionuklidu o známé aktivitě, je-li pak následně snímek používán např. ke kvantifikaci.

13 Zpracování naměřených dat

13.1 Korekce dat ze sondy

Naměřená data N_{raw} jsou korigována na měřené pozadí N_{poz} . Je předpokládáno, že je doba měření pozadí a pacienta identická.

$$N = N_{raw} - N_{poz}$$

Z AP a PA projekcí je vypočítán geometrický průměr.

$$N = \sqrt{N_{AP} \cdot N_{PA}}$$

13.2 Korekce dat ze scintilační gamakamery

Naměřená raw data jsou korigována na rozptyl na základě rozhodnutí radiologického fyzika, stejně tak korekci na pozadí z naměřených dat (korekce na rozptyl se běžně provádí, avšak vzniká zde riziko statistických fluktuací hodnot pixelů v závislosti na celkovém počtu impulsů; korekce na pozadí se běžně neprovádí).

Kolem celého pacienta je nakreslena oblast zájmu (ROI) v AP a zkopírována do PA projekce (předpoklad stejného počtu pixelů v ROI), stejně tak je i nad zdrojem o známé aktivitě zakreslena ROI.

Z AP a PA projekcí je vypočítán geometrický průměr.

$$N = \sqrt{N_{AP} \cdot N_{PA}}$$

13.3 Přepočtení koeficient δ

Z první naměřené hodnoty, která odpovídá reálně aplikované aktivitě, a znalosti velikosti reálně aplikované aktivity je stanoven přepočtení koeficient měřené veličiny na aktivitu v těle, tzv.

δ [MBq/měřenou veličinu], který je individuální pro každého pacienta a danou aplikaci radiofarmaka. Tento koeficient je dále používán pro přepočet naměřených hodnot na aktivitu v těle pacienta.

13.4 Kumulovaná aktivita \tilde{A}

Hodnoty přepočítané na veličinu aktivity v těle pacienta v daný čas se dále zpracují v programu umožňující proklad křivkou a výpočet plochy pod křivkou (integrálu).

Data se prokládají dvojitou exponenciální křivkou tak, aby byla minimalizovaná odchylka od reálných dat. Jako odchylku lze použít koeficient determinace R^2 nebo chí-kvadrát χ^2 .

$$A = A_0(e^{-\lambda_1 t} + e^{-\lambda_2 t})$$

Hodnota určitého integrálu od 0 do nekonečna odpovídá celkové kumulované aktivitě \tilde{A} v těle pacienta.

13.5 Fáze aplikace \tilde{A}_0

Při déle trvající aplikaci je nutné odhad absorbované dávky zpřesnit započtením absorbované dávky obdržené během této aplikace. Probíhá-li aplikace rovnoměrnou infuzí, lze aproximovat nárůst aktivity v těle pacienta lineární křivkou. Kumulovaná aktivita v těle pacienta během aplikace odpovídá integrálu této lineární křivky od času zahájení aplikace do času ukončení aplikace. Při aplikaci vysokých aktivit jednorázově je nutné započítat i dávku obdrženou od okamžiku aplikace do okamžiku prvního měření.

13.6 Výpočet absorbované dávky

Absorbovaná celotělová dávka se podle MIRD formalismu stanoví jako součin kumulované aktivity a S-faktoru (2).

$$D_{WB} [Gy] = \tilde{A} \cdot S_{(WB \leftarrow WB)}$$

S-faktor vyjadřuje, jak velká část energie záření se absorbuje v jednotce hmotnosti cílového objemu, jedná se tak o střední absorbovanou dávku na jednotku kumulované aktivity. Při celotělové dozimetrii je cílový objem celé tělo a např. S-faktor pro ^{131}I se stanoví dle vzorce:

$$S_{(WB \leftarrow WB)} [Gy / MBq \cdot h] = 1,34 \cdot 10^{-4} m_p^{-0,921}$$

kde m_p je hmotnost pacienta v kilogramech. Tato rovnice vznikne proložení dat z Tabulky 1.

Tabulka 1 S-faktory pro ^{131}I v závislosti na hmotnosti pacienta.

FANTOM	M_p [kg] ³	$S_{(WB \leftarrow WB)}$ [mGy/MBq.s] ⁴	$S_{(WB \leftarrow WB)}$ [Gy/MBq.s] ⁵
novorozenec	3,6	1,15E-05	4,14E-05
1 rok	9,72	4,57E-06	1,65E-05
5 let	19,8	2,36E-06	8,50E-06
10 let	33,2	1,46E-06	5,26E-06
15 let	56,8	9,00E-07	3,24E-06

³ podle tabulky 3 v článku Stabin MG and JA Siegel. 2003 (3)

⁴ podle OLINDA software (verze 2003)

⁵ podle OLINDA software (verze 2003)

dospělý	73,7	7,16E-07	2,58E-06
---------	------	----------	----------

Obdobně lze získat vztahy pro hmotnostní závislost celotělových S-faktorů i pro další radionuklidy.

14 Možné klinické indikace

Celotělovou dozimetrii je vhodné provádět pro maximalizaci podané aktivity (3), například v případě kostních metastáz, při frakcionaci terapie (např. ^{131}I -mIBG, Na^{131}I , frakcionované terapie s ^{177}Lu atp.). Dále ve výjimečných případech u pacientů, u kterých je podezření na nestandardní vylučování radiofarmaka v důsledku renální insuficience atd. Vždy je však nutné individuálně brát v potaz možné ohrožení jednotlivých orgánů vzhledem k podávané aktivitě.

V případě provádění dozimetrie lézí, je vhodné doplnit ho také o celotělové měření, které je možné použít po odhad pozdní fáze vylučování radiofarmaka z léze.

15 Omezení

Při použití celotělové dozimetrie pro eskalaci podané aktivity je nezbytné, aby byl brán v potaz celkový zdravotní stav pacienta, možné rizikové faktory a případné kontraindikace. Například při disperzním metastatickém postižení plic není vhodné provést maximalizaci podané aktivity na základě celotělové dozimetrie, protože by mohlo hrozit vážné poškození plic (4).

16 Literatura

1. **GAZE, Mark N., a další, a další.** Feasibility of Dosimetry-Based High-Dose ^{131}I -Meta-Iodobenzylguanidine with Topotecan as a Radiosensitizer in Children with Metastatic Neuroblastoma. *Cancer Biotherapy*. 20, 2005, Sv. 2, stránky 195-199.
2. **Stabin, M.** *Fundamentals of nuclear medicine dosimetry*. New York : Springer, 2008. ISBN 978-038-7745-794.
3. **Benua RS, Leeper RD.** A method and rationale for treating metastatic thyroid carcinoma with the largest safe dose of ^{131}I . *Frontiers in Thyroidology*. 1986.
4. **Stabin, MG a Siegel, JA.** Physical models and dose factors for use in internal dose assessment. *Health Physics*. 85, 2003, Sv. 3, stránky 294-310.
5. *Changes in the Pulmonary Function Test after Radioactive Iodine Treatment in Patients with Pulmonary Metastases of Differentiated Thyroid Cancer.* **JANG, Eun Kyung, Won Gu KIM, Ho-Cheol KIM, et al.** OO : autor neznámý, 2015.

17 Dozimetrie krve

Metodika vychází z doporučení EANM (1).

Tato metoda je určena pro obecné stanovení absorbované dávky v krvi s radiofarmakem obsahujícím ^{131}I . Uvedený postup lze použít i pro určení dávky v krvi jiným radiofarmakem (např. ^{177}Lu). Je ovšem nutné vyhledat příslušný S-faktor pro daný radionuklid a jeho hmotnostní závislost pro výpočet dávky a dále je nutné upravit parametry měření (např. nastavení píku, harmonogram měření aj.).

18 Účel

Dozimetrie krve slouží ke stanovení kvalifikovaného odhadu dávky absorbované v krvi. Nejedná se o absolutní hodnotu dávky, jelikož výpočty a samotné měření jsou zatíženy určitou chybou, kterou lze v případě dodržení podmínek měření a korekcí na měření minimalizovat, ale nikoli odstranit, jelikož se jedná o pacient-specifická měření.

Dozimetrii krve lze provádět jak u diagnostických tak terapeutických aplikací, vždy je nutné dozimetrii krve doplnit i o celotělovou dozimetrii.

19 Plánování a účel verifikace

Dozimetrii krve lze použít po podání diagnostické aktivity radiofarmaka, a to buď pro zjištění dávky v krvi z odebraných vzorků krve nebo v rámci tzv. předterapeutické dozimetrie, kdy se stanovuje velikost následně podávané terapeutické aktivity. Znalost z diagnostického předterapeutického měření lze také použít pro eskalaci terapeutické aktivity. Pro diagnostické účely je dostačující aplikace 15 MBq ^{131}I -NaI. Takto nízká aktivita by neměla neovlivnit akumulující tkáň a nemělo by dojít k tzv. „stunning“ efektu (nasycení zbytků štítné žlázy).

Po podání terapeutické aktivity radiofarmaka je možné dozimetrii krve provádět jako ověření (verifikaci) správnosti velikosti podané aktivity stanovené při diagnostické (předterapeutické) dozimetrii nebo čistě za účelem stanovení dávky absorbované v krvi z podané terapie. Stanovení celotělové dávky je nutné k zajištění správného terapeutického postupu při některých frakcionovaných terapiích (např. léčba neuroblastomu podle MATIN protokolu u aplikace ^{131}I -mIBG), které jsou založeny na maximalizaci podaných terapeutických aktivit při nepřekročení maximální tolerované absorbované dávky na jednu frakci a zároveň u nich nejsou prováděna diagnostická měření.

20 Přístrojové vybavení

Pro stanovení D_{wb} je nutné znát časový průběh aktivity v těle pacienta. Ta je stanovena na základě aktivity krevních vzorků, kterou je vhodné stanovit pomocí spektrometrických přístrojů.

U používaného přístroje je vhodné, aby měl typovou zkoušku (zajištění určitých parametrů stability a linearity). Ovšem jedná se pouze o relativní měření, a pokud jsou deklarované (ověřené měřením a pravidelnými QC) jeho vlastnosti (linearita měřených aktivit v celém jeho rozsahu měření aj.), není typové schválení či ověření nezbytné. Spektrometrické přístroje musí mít dokladované pravidelné kontroly kvality (viz následující kapitola) a tyto kontroly musí být prováděny s přihlédnutím k použití dostatečně často.

Detekční limit přístroje by měl být nižší než 1 Bq na 1 ml ^{131}I .

20.1 Kontrola kvality přístroje

Denní kontrola

Každý den, v který je prováděno měření na přístroji, je nutné provést jeho denní kontrolu. Kromě vizuální kontroly, je nutné zkontrolovat jeho odezvu na etalon (stabilitu). V případě spektrometrické soustavy se jedná například o sledování odezvy na etalon ENM ^{137}Cs nebo ^{133}Ba o známé aktivitě. Etalon ^{133}Ba se jeví jako vhodnější pro spektrometrické soustavy. Pokud se přístroj mezi měřeními v rámci jednoho dne vypíná, je nutné kontrolu kvality opakovat vždy před každým zapnutím přístroje.

Kontrola nastavení píku

Pokud je použita spektrometrická soustava, je nutné před každým měřením zkontrolovat nastavení píku a případně provést energetickou kalibraci.

Měření pozadí

Před každým měřením, i pokud je přístroj stále zapnutý, je nutné provést kontrolu pozadí. Měření je vhodné opakovat nejméně 5krát po dobu, kterou jsou běžně měřeny vzorky krve.

Citlivost

U tohoto testu je provedeno nastavení kalibračního koeficientu pro přepočítání mezi počtem impulsů v nastaveném okně a známé aktivity. Běžně používaná měřená aktivita by měla

Nejvhodnější je pomocí přístroje pro měření aktivity přesně změřit vyšší aktivitu a dále několik poločasů poté změřit nižší aktivitu v přístroji používaném pro dozimetrii krve. Test je nutné opakovat po významné opravě přístroje a dle doporučení minimálně 1x ročně.

Linearita odezvy přístroje na aktivitu

Při pořízení nové spektrometrické soustavy je nutné změřit linearitu její odezvy na aktivitu, a to pro rozsahy signálů běžné při měření aktivit krevních vzorků v pracovištěm zvolené geometrii. Ideálně by měl být přístroj v dané geometrii schopen rozlišit aktivity od jednotek Bq až po 100 MBq, pokud je prováděno i ověření terapie. Pokud přístroj nevykazuje linearitu v daném intervalu měření, není vhodné přístroj používat. Test je nutné opakovat po významné opravě přístroje a dle doporučení minimálně 1x ročně.

21 Dozimetrické měření

21.1 Harmonogram měření

Pokud pacient nevydrží nemočit po dobu 2h od aplikace, je krev i tak odebrána až za 2h od podání.

Vždy je potřeba zaznamenat přesný čas měření a aplikace. Krev je následně naředěna heparinem kvůli srážlivosti.

ČAS OD APLIKACE

ÚKOL

0	- vymočení před aplikací - aplikace ^{131}I - zabránění vyprazdňování pacienta do měření
10 min (i.v.), 2h (per os)	- odebrání vzorku krve (2 ml)
6h	- vymočení pacienta (před měřením) - odebrání vzorku krve (2ml)
24h	- vymočení pacienta (před měřením) - odebrání vzorku krve (2ml)

96h	- vymočení pacienta (před měřením)
	- odebrání vzorku krve (2ml)
144h	- odebrání vzorku krve (2ml)

21.2 Provedení měření

Krevní vzorky jsou měřeny najednou po odebrání všech vzorků krve, aby nedošlo k podhodnocení dávky kvůli nerozpoznaným komponentům s dlouhodobým poločasem přeměny.

Ze směsi krve a heparinu jsou připraveny 1 ml vzorky. Špička pipety použitá k odebrání vzorku by měla být ponechána v měřeném vzorku.

Každý měřený vzorek by měl být měřen tak dlouho, aby byla zajištěna dostatečná statistika. Statistická chyba opakovaných měření (alespoň 5 opakování) by měla být menší než 5 %. Před každým měřením by mělo být změřeno pozadí se stejným měřícím časem, jaký je použit u vyhodnocovacích vzorků.

22 Zpracování naměřených dat

Veškerá naměřená data (vždy jsou brány impulsy/min) jsou opraveny na pozadí (opět impulsy/min), z kterých je pomocí kalibračního koeficientu stanovena aktivita. Dále jsou každé vzorky korigovány na fyzikální poločas rozpadu ke dni a času odebrání vzorku.

Veškeré naměřené aktivity jsou na závěr normalizovány k aplikované aktivitě, aby byla vypočítána retence na 1 ml krve.

22.1 Rezidenční čas

Body naměřených normovaných aktivit jsou proloženy multi-exponenciálou jako funkcí času:

$$R(t) = \frac{A(t)}{A_0} = A_1 \cdot e^{-\lambda_1 \cdot t} + A_2 \cdot e^{-\lambda_2 \cdot t}$$

$R(t)$ je část aplikované aktivity A_0 jako funkce času t a A_1 , A_2 , λ_1 a λ_2 jsou konstanty multi-exponenciálního fitu. Při fitování je vhodné použít minimalizaci χ^2 .

Residuální čas koncentrace aktivity v krvi $\tau_{1ml \text{ krve}}$ je spočítán jako určitý integrál $R(t)$ od nuly do nekonečna.

$$\tau = \int_0^{\infty} R(t) dt = \frac{A_1}{\lambda_1} + \frac{A_2}{\lambda_2}$$

Jelikož se v krvi mohou vyskytovat komponenty s dlouhým poločasem rozpadu, doporučuje se odhadnout horní limit pro residenční čas:

$$\tau_{limit} = \int_0^T R(t) dt + \frac{R(T)}{\lambda_{fyz}}$$

Ve kterém je T poslední bod měření a $\lambda_{fyz} = 0,0036 \text{ h}^{-1}$.

Jelikož u pacientů s karcinomem štítné žlázy efektivní poločas rozpadu zřídka převyšuje 6 dní, pak by celková nejistota měření neměla přesáhnout 10 %.

22.2 Absorbovaná dávka na krev

V souladu s MIRD formalismem střední absorbovaná dávka na krev na jednotku aktivity je stanovena následovně:

$$\frac{\bar{D}_{blood}}{A_0} = S_{blood \leftarrow blood} \cdot \tau_{1ml\ krve} + S_{blood \leftarrow \gamma\ total\ body} \cdot \tau_{total\ body}$$

Zde jsou tabelované S-faktory:

$$S_{blood \leftarrow blood} = 108 \cdot Gy \cdot ml / (GBq \cdot h)$$

$S_{blood \leftarrow \gamma\ total\ body} = 0,00589 \cdot \frac{\bar{g}}{m} Gy / (GBq\ h)$, kde m odpovídá váze pacienta v kg, \bar{g} je geometrický faktor (viz. Loevinger et al., 1956) závisící na výšce a váze pacienta. Lze též nahradit $S_{blood \leftarrow \gamma\ total\ body} = 0,0188 \cdot m^{-2/3} Gy / (GBq \cdot h)$. Obě použité metody mají identické výsledky, rozdíl v absorbované dávce je do 2%.

Průměrná absorbovaná dávka na aplikovanou aktivitu může tedy být spočítána následovně:

$$\frac{\bar{D}_{blood}}{A_0} \left[\frac{Gy}{GBq} \right] = 108 \cdot \tau_{1ml\ krve} [h] + 0,0188 \cdot m^{-2/3} [kg] \cdot \tau_{total\ body} [h]$$

22.3 Výpočet aplikované terapeutické aktivity

Výpočet by měl probíhat až po změření všech vzorků, díky tomu není překročena statistická chyba 5 %.

Pro maximalizaci aplikované terapeutické aktivity je potřeba dodržet maximální celotělovou dávku do 2 Gy, je lze aplikovanou terapeutickou aktivitu vypočítat následovně:

$$A_{apl} = \frac{2\ Gy}{\frac{\bar{D}_{blood}}{A_0} \left[\frac{Gy}{GBq} \right]}$$

23 Omezení

U pacientů s kostními metastázami nelze tuto metodu použít, jelikož by mohla být podceněna dávka na kostní dřeň. Existují podrobnější metodiky (2), které by šlo aplikovat pro dozimetrii krve, ale nejsou do tohoto doporučení implementovány, jelikož je nebylo možné prakticky ověřit v rámci tohoto projektu a nejsou zatím prováděny ani v rámci výzkumu/dozimetrických postupů nikde v ČR.

24 Literatura

1. **Lassmann, Michael, a další.** EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 35, 2008, stránky 1405-1412.
2. **Hindorf, Cecilia, a další.** EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010.

3. **Loevinger, R, Holt, JG a Hine, JG.** Internally administered radioisotopes. *Radiation dosimetry*. 1956, stránky 803–75.

Dozimetrie lézí pacientů s karcinomem štítné žlázy (¹³¹I)

Metodika vychází ze zkušeností získaných na pracovišti KNME FN Motol, z informací v odborné literatuře a zkušeností zahraničních pracovišť. Metodika je zpracována i na základě ověření metodiky na KNM FN Olomouc a na KNM FN Ostrava.

- Jaká existují doporučení

Tato metoda je určena pro obecné stanovení (metodika) s radiofarmakem obsahujícím ¹³¹I. Uvedený postup lze použít i pro dozimetrii lézí jiným radiofarmakem, je ovšem nutné upravit parametry měření (např. nastavení píku).

25 Účel

Dozimetrie lézí (lokální dozimetrie) slouží ke stanovení absorbované dávky v lézi (D_L). Postup měření lze použít pro stanovení absorbované dávky při diagnostické nebo terapeutické aplikaci radiofarmaka a pro stanovení požadované terapeutické aktivity v rámci současných omezení.

Po podání diagnostické či terapeutické aktivity radiofarmaka je možné provést stanovení (D_L) jako predikci/verifikaci terapeuticky podané aktivity stanovené při plánování léčby (běžným postupem). Provedení dozimetrie lézí je vhodné k predikci odezvy na léčbu či ověření správnosti terapeutického postupu z hlediska doručení minimální požadované absorbované dávky do léze.

Překládaná metodika je metodikou fyzikálně-technického postupu možného plánování a ověření dávky v cílových tkáních. O jejím vhodném použití v rámci klinické metody léčby onemocnění štítné žlázy je nutné diskutovat na úrovni odborných společností a předkládaný projekt toto neřeší.

V současnosti je dle vyjádření oponentů:

„Metodika je pro plošné uvedení do praxe příliš časově a přístrojově náročná a není možné ji v této formě aplikovat pro všechny pacienty. Je nutné její zjednodušení a omezení pro úzkou skupinu pacientů.“

26 Účel plánování a verifikace

Cílem plánování je při znalosti hmotnosti specifického cílového objemu a jeho hmotnosti stanovit na základě dozimetrického měření minimální aplikovanou aktivitu, která povede k doručení požadované absorbované dávky v dané lézi.

Verifikace doručení požadované absorbované dávky (dozimetrie po terapeutické aplikaci) má sloužit k ověření správnosti diagnostického plánování a identifikovat pacienty, které může být potřeba pečlivěji sledovat (pokud nebyla doručena požadovaná dávka). Výsledky verifikace lze využít pro identifikaci pacientů, kteří by při opakované terapii měli dostat vyšší než standardní terapeutickou aktivitu, případně by mělo být provedeno dozimetrické plánování pro stanovení individuální aktivity.

27 Přístrojové vybavení a kalibrace

Dvuhlavá nebo jednohlavá gama kamera vybavena optimálně vysoko-energetickým kolimátorem (high-energy collimator, HE), stejně tak i SPECT či SPECT/CT s HE kolimátory. Pro detekci ^{131}I může být vhodnější gamakamera s krystalem o tloušťce 5/8" (oproti standardní tloušťce 3/8") zejména při diagnostice (vyšší citlivost).

Kamera musí být kalibrovaná pro přepočít zobrazovaných impulsů na aktivitu. Volba šířky energetického okna může být 15-25 % (šířka okna v keV dělená energií píku úplné absorpce 364,5 keV).

Za správnost provedení, zdůvodnění, nastavení a kalibračních měření spolu s ověřením správnosti zodpovídá radiologický fyzik se specializací v NM.

27.1 Kontrola kvality gamakamer

Gamakamery použité pro měření, která jsou nutná ke stanovení D_L , musí mít dokladované provádění kontrol kvality dle doporučení výrobce. Před provedením scintigrafie je vhodné ověřit, že nedochází k posunu či změně tvaru píku úplné absorpce pro daný radionuklid.

POZOR: Scintilační gamakamera je vhodná pro měření diagnostických aktivit podaných radiofarmak. Pro měření terapeutických aktivit je nutné zvážit vhodnost gamakamery nebo zavedení omezení použití, kvůli možnosti poškození elektroniky při extrémně vysokých četnostech detekovaných impulsů, případně zahlcení detektoru a velké mrtvé době.

27.2 Kalibrace

Kamera musí být kalibrovaná pro přepočít zobrazovaných impulsů na aktivitu. Kalibrace by měla být provedena v podmínkách srovnatelných s akvizicí pacienta. Vhodné je použití např. PMMA fantomu krku se známou aktivitou pro oblasti lézí v oblasti krku a Jaszczakova, NEMA případně jiného dostupného (tkáňově ekvivalentního) fantomu pro léze v oblasti trupu. Aktivity použitých kalibračních zdrojů by měly být měřeny na ověřených měřících aktivitách. Fyzik provádějící kalibraci by měl vzít v úvahu možné objemové a geometrické závislosti měření aktivity, je-li to pro daný radionuklid a použitý měřič aktivity účelné.

27.3 Kalibrace pro léze uložené v oblasti hlavy a krku

Pro mělce uložené léze v oblasti hlavy a krku může být dostačující kalibrace s použitím známých zdrojů ionizujícího záření ve fantomu krku v různých vzdálenostech fantomu od gamakamery pro objemy 0,2 až 5 ml (v případě karcinomu štítné žlázy). Kalibrace může být provedena jen pro PA projekci, je-li takto prováděna i statická scintigrafie pro dozimetrii u pacientů.

27.4 Kalibrace pro léze uložené jinde v těle

Pro léze ve zbytku těla je potřeba také provést kalibraci s použitím známých aktivit zdrojů ionizujícího záření ve vhodném fantomu pro různé objemy (0,5 ml až desítky či stovky ml – dle běžně se vyskytujících lézí u pacientů) pomocí Jaszczakova, NEMA případně jiného dostupného (tkáňově ekvivalentního). Ideální je použít plnitelné sféry a mikrosféry, nicméně postačí použít roztok plněný

do injekčních stříkaček různých objemů a získaný kalibrační koeficient použit pro kvantifikaci statické scintigrafie.

Kalibrace by měla být provedena v podmínkách srovnatelných s akvizicí pacienta. Během ní by měla být stanovena závislost odezvy gamakamery na hloubku uložení léze a vzdálenosti od detektoru.

27.5 Kalibrace planární

Při kalibraci kamery pro stanovení aktivity lézí v oblasti těla je nutné provést anterior-posterior (AP) a posterior-anterior (PA) akvizici vzhledem k detektoru. V oblasti krku, je-li dozimetrie zaměřena na specifické mělčeji uložené léze, může dostačit jen PA projekce.

Naměřená nezrekonstruovaná a nekorigovaná data jsou korigována na rozptyl na základě rozhodnutí klinického radiologického fyzika, stejně tak korekci na pozadí z naměřených dat (korekce na rozptyl se běžně provádí, avšak vzniká zde riziko statistických fluktuací hodnot pixelů v závislosti na celkovém počtu impulsů; korekce na pozadí se při fantomovém měření běžně neprovádí).

Kolem celého zobrazení kalibračního zdroje je nakreslena oblast zájmu (ROI - region of interest) v AP a zkopírována do PA projekce (předpoklad stejného počtu pixelů v ROI). Zakreslování by mělo být prováděno obdobně, jak je následně prováděno u pacientů. Může být použit přístup ručního zakreslení, pomocí detekčního prahu (tresholdu) či kombinace tresholdu a ručního zakreslování (počet pixelů v ROI by měl být stejný).

Z AP a PA projekcí je vypočítán geometrický průměr.

$$N = \sqrt{N_{AP} \cdot N_{PA}}$$

Kde N_{AP} a N_{PA} je počet impulsů v ROI kolem cílového zdroje z PA a AP projekce.

Následně je stanoven kalibrační koeficient $k_a = \frac{A [\text{MBq}]}{N [\text{imp}]}$

Při akvizici pouze PA projekce odpovídá N [imp] v rovnici výše N_{PA} . k_a je nutné korigovat v závislosti na čase kalibračního měření a skutečné době akvizice u pacienta.

27.6 Kalibrace SPECT (SPECT/CT)

Při kalibraci kamery pro stanovení aktivity pomocí SPECT je nutné provést kalibraci pro standardizovanou akviziční matici, která se používá při vyšetření a adekvátní počet objemy standardů pro stanovení partial-volume efektu.

Zevrubnější popis je nad rámec tohoto textu, avšak dá se postupovat podle dostupných článků [2, 4, 5].

27.7 Korekce

Před použitím gamakamery pro poterapeutické snímání je nezbytné pro gamakameru naměřit závislost odezvy systému na aktivitě v zorném poli pro případnou korekci na mrtvou dobu a stanovení typu mrtvé doby daného systému.

Pro 3D kvantitativní vyhodnocování je potřeba stanovit závislost detekovaných impulsů na objemu, tzv. RC křivku.

28 Dozimetrická měření

Pro stanovení D_L je nutné znát časový průběh aktivity v sledované lézi. Níže jsou popsány minimálně požadované harmonogramy pro měření průběhu aktivity po diagnostické a terapeutické aplikaci.

Minimálně požadovaný harmonogram měření po diagnostické aplikaci radiofarmaka

ČAS OD DIAGNOSTICKÉ APLIKACE	ÚKOL
0	- vymočení před aplikací - aplikace ^{131}I
2h	- stanovení akumulace
6h	- stanovení akumulace
24h	- stanovení akumulace / doplnění SPECT popř. SPECT/CT
30 - 32h	- stanovení akumulace
48 h	- stanovení akumulace
po 72 h	- volitelné: stanovení akumulace - v závislosti na programu hospitalizace nebo postupu léčby ⁶

POZOR: Scintilační gamakamera je vhodná pro měření diagnostických aktivit podaných radiofarmak. Pro měření terapeutických aktivit je nutné zvážit vhodnost gamakamery nebo zavedení omezení použití, kvůli možnosti poškození elektroniky při extrémně vysokých četnostech detekovaných impulsů, případně zahlcení detektoru a velké mrtvé době. V závislosti na parametrech gamakamery, podané aktivitě a místě snímání je tedy nezbytné případně zvážit posunutí 1. měření na pozdější čas.

Minimálně požadovaný harmonogram měření po terapeutické aplikaci radiofarmaka

ČAS OD DIAGNOSTICKÉ APLIKACE	ÚKOL
0	- vymočení před aplikací - aplikace ^{131}I
5-6h	- stanovení akumulace ⁷

⁶ Nevhodné je provádět diagnostická dozimetrická měření déle než 48 po aplikaci aktivity vyšší než 110 MBq z důvodu možného vyvolání tzv. stunning efektu. Ten byl pozorován zejména při léčbě benigních onemocnění štítné žlázy radiojódem, ale nelze jej vyloučit ani u více akumulujících lézí při léčbě karcinomu štítné žlázy.

⁷ V závislosti na podané aktivitě a zobrazované oblasti případně vynechat, tak aby nebyla ohrožena gamakamera - limit max. kcnts/min

24h	- stanovení akumulace
48 h	- stanovení akumulace - doplnění SPECT popř. SPECT/CT
72 h	- stanovení akumulace
96 h	- stanovení akumulace
120 h	- stanovení akumulace v závislosti na hospitalizačním programu
déle než 120 h	- stanovení akumulace v závislosti na hospitalizačním programu

28.1 Provedení zobrazování v oblasti krku

Vzdálenost pacienta (krk) od detektoru je volena co nejbližší. vzdálenost je volena při každé akvizici identická, vzdálenost je nutné zaznamenat.

Geometrie zobrazení je vždy volena v posterior-anterior (PA) projekci vzhledem k detektoru. Všechna měření musí být provedena ve stejné geometrii, tj. při stejné poloze pacienta (např. vleže na zádech s rukama podél těla).

Zobrazovaná oblast by měla zahrnovat část hlavy, celou oblast krku a horní část mediastina.

Rychlost posunu stolu je volena na základě reziduální aktivity v těle pacienta. U diagnostických aplikací je vhodné rychlost posunu stolu volit na 10-12 cm/min. U terapeutických aplikací je posun stolu rychlejší, je vhodné nastavit rychlost posunu na 16-20 min/cm.

Nastavení šířky okna píku velikost 15 - 20 % středu úplné absorpce píku daného radionuklidu. Dále jsou nastavena 2 okna pro měření rozptylu (lower scatter a upper scatter). Lower scatter je nastaven na 6-10 % a upper scatter také na 6-10 % středu píku úplné absorpce.

Nastavení matice je volena na velikost 128x128, která je pro HE kolimátory dostačující.

Doba akvizice by měla být dostatečně dlouhá, aby při zakreslení ROI obsahovala dostatečný počet impulsů (cca 10 kcnt), ekvivalentem může být 100 tisíc impulsů v zorném poli detektoru.

Je možné provést dodatečnou boční projekci případně SPECT/CT v případě potřeby odhadu korekcí pro laterálněji (hlouběji) uloženou tkáň.

28.2 Provedení zobrazování mimo oblast krku

Vzdálenost pacienta (krk) od detektoru je volena co nejbližší. vzdálenost je volena při každé akvizici identická, vzdálenost je nutné zaznamenat.

Geometrie zobrazení je vždy volena v anterior-posterior (AP) a posterior-anterior (PA) projekci vzhledem k detektoru. Všechna měření musí být provedena ve stejné geometrii, tj. při stejné poloze pacienta (např. vleže na zádech s rukama podél těla).

Zobrazovaná oblast by měla zahrnovat část hlavy, celou oblast krku a horní část mediastina.

Rychlost posunu stolu je volena na základě reziduální aktivity v těle pacienta. U diagnostických aplikací je vhodné rychlost posunu stolu volit na 10-12 cm/min. U terapeutických aplikací je posun stolu rychlejší, je vhodné nastavit rychlost posunu na 16-20 min/cm.

Nastavení šířky okna píku velikost 15 - 20 % středu úplné absorpce píku daného radionuklidu. Dále jsou nastavena 2 okna pro měření rozptylu (lower scatter a upper scatter). Lower scatter je nastaven na 6 % a upper scatter také na 6 % středu píku úplné absorpce. [2]

Nastavení matice je volena na velikost 128x128, která je pro HE kolimátory dostačující.

Doba akvizice by měla být volena tak, aby byl počet impulsů v obraze 100 tisíc (100 kcnts).

Je vhodné snímání doplnit i o SPECT akvizice s následujícím nastavením: matice 128x128x128; doba akvizice tak, aby bylo dosaženo 50 kcnts při daném natočení gamakamery (s konstantním časem akvizice z každého úhlu).

29 Zpracování naměřených dat

29.1 Stanovení hmotnosti léze

Hmotnost zbytku tkáně štítné žlázy či uzliny je možné stanovit pomocí sonografického stanovení objemu násobené hustotou dané tkáně, je-li dohledatelná, případně konzultovat s lékařem (obvyklá aproximace 1 ml ~ 1 g). Pokud není sonografický nález v korelaci se scintigrafií, je vhodné použít jinou diagnostickou modalitu, byl-li pacient vyšetřen.

Hmotnost lézí mimo oblast krku je nutno stanovit ze SPECT/CT či jiné adekvátní diagnostické modality nejlépe pomocí SW nástroje pro stanovování objemu na dané modalitě.

Objem funkční tkáně ŠŽ / léčené tkáně je možné ověřit SPECT/CT po terapeutické aplikaci nicméně je toto ověření limitováno prostorovým rozlišením. Je možné zároveň provést odhad hmotnosti léze na základě fantomové studie pro daný zobrazovací systém, která stanoví tresholdy stanovení objemu léze předpokládané velikosti pro daný radionuklid. Tyto tresholdy pro stanovení objemu akumulující tkáně mohou být jiné než pro přepočítání impulsů na aktivitu [32]. Podrobnější popis viz: [32].

29.2 Přepočítání naměřených dat na aktivitu

29.2.1 Zobrazování v oblasti krku

Po akvizici je provedeno zakreslení ROI na výsledném scintigramu, a to kolem cílové tkáně a v oblasti, kde není předpokládána fyziologická akumulace radiojódů pro odečet pozadí těla (vhodná je oblast pod klíční kostí). Adekvátnost zakreslení ROI je vhodné konzultovat s lékařem. Od počtu impulsů v ROI okolo cílové tkáně je odečteno pozadí tj. počet impulsů normovaných na počet pixelů ROI cílové tkáně. Na základě kalibračních dat jsou pak impulsy jednotlivých ROI přepočteny na aktivitu.

29.2.2 Zobrazování mimo oblast krku

Získané obrazy je potřeba zpracovat, stanovit geometrický průměr správně orientovaných projekcí a následně stanovit celkový počet impulsů v jednotlivých lézích (při odečtení pozadí) viz kapitola 27.4. Obdobně je vhodné postupovat při výrazně laterální nebo dorzální lokalizaci lézí na krku.

Po akvizici je provedeno zakreslení ROI na výsledném scintigramu a to kolem cílové tkáně a v oblasti, kde není fyziologická či patologická akumulace radiojódů pro odečet pozadí těla. Adekvátnost zakreslení ROI je vhodné konzultovat s lékařem. Od počtu impulsů v ROI okolo cílové tkáně je odečteno pozadí tj. počet impulsů normovaných na počet pixelů ROI cílové tkáně. Na základě kalibračních dat jsou pak impulsy jednotlivých ROI přepočteny na aktivitu.

29.3 Kumulovaná aktivita \tilde{A}_S

Hodnoty aktivity v lézi v daný čas se zpracují v programu umožňujícím proklad křivkou a výpočet plochy pod křivkou (určitý integrál).

Data se prokládají dvojitou exponenciální křivkou dle **Rovnice 2** tak, aby byla minimalizovaná odchylka od reálných dat. Jako odchylku lze použít koeficient determinace R^2 nebo chí-kvadrát χ^2 .

Hodnota určitého integrálu od 0 do nekonečna odpovídá celkové kumulované aktivitě \tilde{A}_S v lézi. Integraci počtu přeměn je vhodnější provést do 2 a 4-násobku efektivního poločasu vylučování radiojódů. Jednoznačné doporučení, jaký časový interval použít ke stanovení kumulované aktivity není, nicméně je vhodné použít integraci extrapolovaného průběhu pouze do délky 2 - 4 efektivních poločasů eliminace radiojódů, protože se dá v pozdější fázi očekávat rychlejší uvolňování z tkáně štítné žlázy v důsledku jejího poškození.

Proklad dat je možné provést pomocí rovnice:

Rovnice 7:

$$A_L(t)[MBq] = \frac{\lambda_t}{\lambda_B - \lambda_T} \cdot A_a \cdot (e^{-\lambda_T t} - e^{-\lambda_B t}),$$

kde $A_L(t)$ je aktivita v čase t , A_a je aplikovaná aktivita. λ_t je konstanta rychlosti příjmu radiojódů do tkáně štítné žlázy z krve, $\lambda_B = \lambda_r + \lambda_p + \lambda_t$ a $\lambda_T = \lambda_p + \lambda_h$ odpovídají konstantám odbourávání radiojódů z krve (λ_B) a odbourávání radiojódů ze štítné žlázy (λ_T), které je potřeba stanovit z prokladu získaných dat měřením $A_L(t)$. Parametry $\lambda_r, \lambda_p, \lambda_h$ odpovídají renální clearance, fyzikální rozpadové konstantě radiojódů a konstantě hormonální exkrece štítné žlázy a vychází z 2-kompartimentového modelu příjmu a vylučování radiojódů detailněji popsáném v doplňku SOP [1].

29.4 Výpočet terapeutické aktivity a absorbované dávky

Dle dodatku k doporučení EANM [1] je vhodné uvažovat střední energii deponovanou ve tkáni na jeden rozpad \bar{E} základě empirické **Rovnice 3**.

Rovnice 8:

$$\frac{1}{\bar{E}} = \frac{7,2}{(M[g])^{0,25+18}} \frac{MBq \cdot d}{Gy \cdot g}$$

Kde M je hmotnost tkáně štítné žlázy v gramech a \bar{E} je střední energie deponovaná ve tkáni hmotnosti M na jeden rozpad.

Pro střední energii deponovanou elektrony ve tkáni na jeden rozpad \bar{E}^{131I} ve štítné žláze o hmotnosti 20g je postačující aproximace

$$\bar{E} = 2,808 \frac{Gy \cdot g}{MBq \cdot d}$$

V případě použití hodnoty pouze pro depozici energie elektrony, je výsledná \bar{E} podhodnocena pro štítnou žlázu o hmotnosti 20 g asi o 5 % a pro štítnou žlázu o hmotnosti 90 g asi o 10 %.

Akumulace radiojódů $RIU(t)$ v čase (t) po aplikaci je definován jako podíl aktivity v tkáni v čase t $A_L(t)$ a aplikované aktivity A_a [MBq]

Rovnice 9:

$$RIU(t) = \frac{A_L(t)}{A_a}$$

Pak pro požadovanou terapeutickou aktivitu $A_{a,ter}$ platí:

Rovnice 10:

$$A_{a,ter} [MBq] = \frac{1}{\bar{E}} \cdot \frac{M[g] \cdot D[Gy]}{\int_0^{\infty} RIU(t) dt}$$

Zde jsou použita, proložena a integrována data diagnostických měření.

Na základě dat získaných z měření po podání terapie je možné opět provést proklad měřených dat dle **Rovnice 3**.

Stanovení absorbované dávky při aplikaci aktivity A_a v MBq je pak možné pomocí rovnice:

Rovnice 11:

$$D[Gy] = \frac{\bar{E} \cdot A_a \cdot \int_0^{\infty} RIU(t) dt}{M}$$

30 Omezení

Důležité je provedení adekvátního náběru dat. Zpracování, proklady či dodatečné zpřesnění výsledků stanovení dávky (přesnější S-faktory atp.) je možné implementovat dodatečně.

Ol: "Je třeba přitom mít na zřeteli, následující klinické skutečnosti: Dozimetrie před terapií určená k eliminaci zbytků štítné žlázy u vysoce rizikových pacient by byla prováděna v situaci, kdy metabolická aktivita v lézi se může průběžně měnit pod vlivem změn TSH – dozimetrie provedená před léčbou může vycházet z odlišné kinetiky jodu, než bude při terapii. Preterapeutická dozimetrie pro účely plánování léčby nádorové tkáně nesmí prodloužit dobu exogenní stimulace TSH, protože v tomto období dochází k výrazné stimulaci růstu nádorové tkáně. Její zavedení u vysoce rizikových pacientů by bylo podmíněno vysokou přesností měření – chybné stanovení aplikované aktivity v důsledku nepřesnosti měření by vedlo k neúčinnosti terapie a ohrozilo by pacienta na životě – součástí projektu musí být objektivní stanovení míry chyby dozimetrie lézí (především přesnost stanovení cílového volumu). Dozimetrie postterapeuticky provedená u pacientů s karcinomy štítné žlázy, nemá pro daného pacienta jednoznačný terapeutický význam, protože neovlivní způsob provedení jeho následné další léčby (1. data nelze využít pro výpočet následné terapeutické dávky, protože po terapii dojde ke změně objemu a akumulační schopnosti lézí, 2. u karcinomu štítné žlázy není stanovena maximální přípustná celková absorbovaná dávka v Gy a nelze tedy dozimetrii léze použít ani pro stanovení maximální aplikované aktivity při následné terapii). "

31 Zpracování naměřených dat

1. JANG, Eun Kyung, Won Gu KIM, Ho-Cheol KIM, et al. Changes in the Pulmonary Function Test after Radioactive Iodine Treatment in Patients with Pulmonary Metastases of Differentiated Thyroid Cancer. *PLOS ONE* [online]. 2015, **10**(4), e0125114- [cit. 2018-01-31]. DOI: 10.1371/journal.pone.0125114. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0125114>
2. DEWARAJA, Y. K., M. LJUNGBERG, A. J. GREEN, et al. MIRD Pamphlet No. 24: Guidelines for Quantitative ¹³¹I SPECT in Dosimetry Applications. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2013, **54**(12), 2182-2188 [cit. 2018-02-07]. DOI: 10.2967/jnumed.113.122390. ISSN 0161-5505. Dostupné z: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.113.122390>
3. Sgouros, G., Song, H., Ladenson, P. W., & Wahl, R. L. (2006). Lung Toxicity in Radioiodine Therapy of Thyroid Carcinoma: Development of a Dose-Rate Method and Dosimetric Implications of the 80-mCi Rule. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, **47**(12), 1977–1984 [online]. [cit. 2018-01-31]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2974326/>
4. DEWARAJA, Y. K., E. C. FREY, G. SGOUROS, A. B. BRILL, P. ROBERSON, P. B. ZANZONICO a M. LJUNGBERG. MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for

Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2012, **53**(8), 1310-1325 [cit. 2018-02-08]. DOI: 10.2967/jnumed.111.100123. ISSN 0161-5505. Dostupné z: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.111.100123>

5. DEWARAJA, Y. K., a kol. Accurate dosimetry in ¹³¹I radionuclide therapy using patient-specific, 3-dimensional methods for SPECT reconstruction and absorbed dose calculation. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2005, **46**(5), 840-849 [cit. 2018-01-08]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872359>
6. SCHIPPER, Matthew J., Kenneth F. KORAL, Anca M. AVRAM, Mark S. KAMINSKI a Yuni K. DEWARAJA. Prediction of Therapy Tumor-Absorbed Dose Estimates in I-131 Radioimmunotherapy Using Tracer Data Via a Mixed-Model Fit to Time Activity. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* [online]. 2012, **27**(7), 403-411 [cit. 2018-02-08]. DOI: 10.1089/cbr.2011.1053. ISSN 1084-9785. Dostupné z: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/cbr.2011.1053>
7. Hänscheid, H., et al., EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Pre-Therapeutic Dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. **40**(7): p. 1126-34.

32 Dozimetrie u radionuklidové radioembolizace jater mikrosférami ^{90}Y

Metodika vychází z doporučení EANM (1), z informací v odborné literatuře a zkušeností zahraničních pracovišť.

Tato metoda je určena pro plánování a verifikaci lokální terapie hepatocelulárních karcinomů radioembolizací pomocí mikrosfér.

33 Účel

Dozimetrie slouží ke stanovení aplikované terapeutické aktivity a ke stanovení míry průniku radiofarmaka do plic a gastrointestinálního traktu (GIT), jak během diagnostické aplikace, tak během terapeutické aplikace. Dozimetrické plánování se u těchto aplikací provádí vždy.

34 Plánování a účel verifikace

Plánování terapie se provádí pomocí simulace diagnostickým radiofarmakem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA (makroagregovaný albumin). Na základě výsledků této simulace je vypočítaná terapeutická aktivita. Důvodem plánování je posouzení průtokového zkratu do plic a GITu, pro posouzení dávek v tumoru a zdravé tkáni jater a pro individuální plánování terapie. Dále se v rámci simulace pomocí angiografie provádí snímek uložení katetru pro reprodukovatelnou terapeutickou aplikaci.

Po podání terapeutické aktivity radiofarmaka je možné dozimetrii provádět jako ověření (verifikaci) správnosti podané aktivity stanovené při diagnostické (předterapeutické) dozimetrii nebo jako ověření správného místa aplikace (ověření stejné polohy katetru v rámci simulace, zjištění zkratů do plic či GITu).

35 Přístrojové vybavení

Pro plánování terapie, a tedy snímání $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA v těle pacienta je vhodné využití scintilační gamakamery, resp. vhodnějším přístrojem je hybridní SPECT/CT. Jelikož je snímán běžně používaný radionuklid, nejsou kladeny žádné podmínky na použitou tloušťku krystalu, ideálním je krystal o tloušťce 3/8". Pro $^{99\text{m}}\text{Tc}$ musí být použit kolimátor pro nízké energie (low-energy collimator) a nejlépe s vysokým rozlišením (high resolution). Všechny používané gamakamery musí mít dokladované pravidelné kontroly kvality.

Pro verifikační snímky, a tedy snímání ^{90}Y lze použít scintilační gamakameru, ovšem jako vhodnější se jeví použití pozitronové emisní tomografie (PET) s funkcí time-of-flight (TOF). V zahraničí je TOF PET pro verifikaci ve velkých centrech standardně používán. Snímky pomocí gamakamery jsou méně kvalitní, jelikož je obraz tvořen brzdovým zářením. Díky tomu může dojít k nekvalitní kvantifikaci biodistribuce mikrosfér. Také zde nastává problém s přepočtem impulsů na Bq, který je u tohoto radionuklidu problematictější (2).

Pro snímání ^{90}Y na scintilační kameře nejsou kladeny žádné podmínky na použitou tloušťku krystalu, ideálním je krystal o tloušťce 3/8". Pro ^{90}Y záleží na zkušenostech pracoviště, zda je zvolen kolimátor pro nízké energie (low-energy collimator) a nejlépe s vysokým rozlišením (high resolution), nebo kolimátor pro střední energie (medium-energy collimator). Všechny používané přístroje opět musí mít dokladované pravidelné kontroly kvality.

35.1 Kontrola kvality přístroje

Přístroje použité pro měření, která jsou nutná pro plánování a verifikaci, musí mít dokladované provádění kontrol kvality dle doporučení výrobce.

36 Dozimetrická měření

36.1 Plánování terapeutické aplikace

Plánování terapeutické aplikace se provádí 1-2 týdny před samotnou terapií pomocí ^{99m}Tc -MAA. Simulaci nelze provést ve větším časovém odstupu od terapie, jelikož může dojít k progresi onemocnění, a tedy ke špatnému předepsání terapeutické aktivity nebo ke změně indikace terapie. Progrese vedoucí k zasažení většího objemu jater je pro léčbu kontraindikací (1).

Pokud se jedná o multifokální hepatocelulární karcinom (HCC), zkrat do plic musí být zkontrolován před každou léčbou laloku jater, jelikož může docházet k různorodým průtokovým zkratům z každého laloku.

Nejprve je provedena jaterní angiografie a následně je pomalu aplikována aktivita ^{99m}Tc -MAA (75-180 MBq v 5ml fyziologického roztoku). Pomocí RTG je zaznamenána přesná poloha katetru, která je použita i pro léčebnou aplikaci.

Do 1 hodiny od aplikace je proveden SPECT/CT, whole-body (WB) scintigrafie a planární snímky (anterior-posterior a posterior-anterior). K posouzení plicního zkratu je využita WB scintigrafie a planární snímek. Pokud je zobrazena štítná žláza, žaludek, obrys těla a močový měchýř, znamená to, že je v těle přítomný čistý ^{99m}Tc (pertechnetát).

Nastavení kamery je standardní jako pro nastavení u jiných vyšetření s ^{99m}Tc .

36.2 Verifikace terapeutické aplikace

Pomocí jaterní angiografie je zajištěna poloha katetru, která musí odpovídat poloze určené v rámci plánování terapeutické aplikace. Zde je pomalu aplikována předepsaná aktivita ^{90}Y .

Ověřovací snímek, ať už na SPECT/CT nebo na PET/CT, by měl proběhnout 6 hodin po terapeutické aplikaci (2). Na gamakameře jsou provedeny stejné snímky jako během simulace. Je možné provést více měření a vypočítat dávku v játrech pomocí opakovaných dozimetrických měření, a použití MIRD formalismu, upraveného s ohledem na poločas přeměny ^{90}Y a objemu lézí. Ovšem za předpokladu, že v cílové tkáni a případném průtokovém zkratu do plic (v nejzazším případě i GITu) zůstane 100 % aplikované aktivity, není více měření nutných. Do modelu je tedy zahrnut předpoklad, že nedochází k biologickému vymývání a mikrosféry zůstávají po celou dobu v cévách cílové oblasti.

Nejvhodnější je provést dozimetrii s 3D analýzou na voxelové úrovni, obdobně jako u brachyterapie. Pro 3D dozimetrii nově existuje komerčně dostupný software, se kterým má zkušenost jen omezené množství pracovišť.

Gamakamera je nastavená na pík brzděného záření ^{90}Y , a to nejlépe na střed okna 79-85 keV a šíří okna 50 %, nastavení tohoto píku silně závisí na volbě kolimátoru.

37 Zpracování naměřených dat

37.1 Výpočet objemu a hmotnosti léze

Objem nádoru a nenádorové tkáně a jejich poměr je vhodnější hodnotit nejen ze snímků SPECT/CT, ale také dle ostatních dostupných metod – CT, MRI, FDG-PET/CT).

Hustota nádoru a jater je o něco vyšší než 1 g/cm^3 , ale je možné použít aproximaci: $1\text{ g} \sim 1\text{ cm}^3$.

37.2 Plánování terapeutické aplikace

Planární nebo WB snímky jsou použity k výpočtu zkratu z jater do plic, SPECT snímky jsou použity pro výpočet zkratu do GITu a pro výpočet akumulace v játrech a tumoru. Z každých projekcí je spočítán geometrický průměr dané oblasti. Oblast zájmu nad plícemi je zakreslena odděleně jako pravá a levá plíce a s jejich součtem impulsů je následně počítáno. Nesmí se zakreslovat jedna oblast nad oběma plícemi.

Pryskyřičné mikrosféry

Pro pryskyřičné sféry je výrobcem doporučen semi-empirický vztah (The body surface area, BSA model (2)) pro množství aplikované aktivity, který zahrnuje plochu těla a stupeň onemocnění. Model je možné aplikovat pro plíce, nádor a nenádorovou oblast jater. Dávka ve tkáni, která není léčena, musí být nižší než 70 Gy pro lalok a 50 Gy pro celá játra. Všechny níže popsané metody (modely) snižují dávku v plících, resp. počítají s určitou mírou průtokového zkratu do plic.

Empirické modely jsou objektivní a zajišťují nízká rizika toxicit. Ovšem také vystavují pacienta zbytečnému riziku toxicity a mohou vézt k doručení nedostatečné dávky v nádorové tkáni. Empirické modely neberou v potaz míru akumulace v nádoru. Proto jsou doporučovány dozimetrické metody (The multi-compartmental MIRD macrodosimetry (partition model)).

Empirický model

Empirický model doporučuje aplikovat tři různé aktivity v závislosti na zasažení objemu jater tumorem. Nejedná se o individualizovaný přístup, jelikož nebere v potaz ozáření objemu zdravé tkáně jater a ani jejich toleranci. Ovšem maximální dávka v plících, resp. zdravé tkáni je v tomto případě do 18 Gy, resp. a 83 Gy ve zdravé části jater. S použitím této metody, 5 % pacientů umírá na toxicitu jater (2).

Aplikovaná aktivita

Pokud je zkrat do plic do 10 %, je aplikováno dle velikosti oblasti zasažení nádorem:

2,0 GBq, pokud je objem nádoru ≤ 25 % z celkového objemu jater

2,5 GBq, pokud je objem nádoru 25 – 50 % z celkového objemu jater

3,0 GBq, pokud je objem nádoru > 50 % z celkového objemu jater

Omezení při zkratu do plic (LS):

10 – 15 %, pak snížení aktivity o 20 %

15 – 20 %, pak snížení aktivity o 40 %

> 20 % zákaz terapie

$$LS [\%] = \frac{\text{impulsy v plících}}{\text{impulsy v plících} + \text{impulsy v játrech}} \cdot 100$$

The body surface area (BSA)

Opět empirická metoda, která bere v úvahu hmotnost tumoru (T) a zdravých jater (NL). Ovšem nebere v úvahu poměr tumoru a zdravé tkáně jater, který je specifický pro daného pacienta, ani specifikaci dané léze. Aplikované aktivity většinou nepřekročí 2,5 GBq. Tato metoda je nejčastěji využívaná, jelikož je doporučována výrobcem.

Aplikovaná aktivita

Pokud je zkrat do plic do 10 %, je aplikováno dle vzorce níže:

$$A[GBq] = (BSA - 0,2) + \frac{M_T}{M_T + M_{NL}}$$

$$BSA[m^2] = 0,20247 \cdot \text{výška}[m]^{0,725} \cdot \text{hmotnost}[kg]^{0,425}$$

Omezení při zkratu do plic:

10 – 15 %, pak snížení aktivity o 20 %

15 – 20 %, pak snížení aktivity o 40 %

> 20 % zákaz terapie

The multi-compartmental MIRD macrodosimetry (partition model)

Jedná se o dozimetrický model, který k výpočtu využívá MIRD formalismus. Ve zdravé jaterní tkáni je předepsaný limit absorbované dávky. Ale zároveň v literatuře není jasně stanovená hranice pro toxicitu jater ani práh funkčnosti jaterní tkáně. Rovnice bere v potaz i radiační ochranu plic s podmínkou na maximální absorbovanou dávku v plicích. V modelu je specifikován objem tumoru (T) a zdravé tkáně jater (NL), jejich poměr a pravděpodobnost průtokového zkratu do plic. Na rozdíl od empirických modelů bere *multi-compartmental MIRD macrodosimetry (partition model)* v potaz akumulaci v tumoru a zdravé tkáni jater.

Model počítá s distribucí aktivity do celých jater, lze jej upravit pro jednotlivý lalok, pro samostatnou či oddělenou uzlinu. Vhodnou úpravou lze rovnici využít i pro aplikaci na více lézí. Ke korekci je možné použít úměrný objem jater, kde je místo hmotnosti jater použita hmotnost laloku nebo segmentu jater.

Aplikovaná aktivita (za předpokladu homogenního distribuce aktivity v játrech, tumoru a plicích)

Pokud je zkrat do plic do 10 %, je aplikováno dle vzorce níže:

$$A[GBq] = D_{NL} \cdot \frac{\frac{T}{NL} \cdot M_T + M_{NL}}{50 \cdot (1 - LS)}$$
$$\frac{T}{NL} = \frac{A_T}{M_T} / \frac{A_{NL}}{M_{NL}}$$

Dávka v tumoru se počítá následovně:

$$D_T = A[GBq] \cdot \frac{49,7 \cdot (1 - LS) \cdot \frac{T}{NL}}{\frac{T}{NL} \cdot M_T + M_{NL}}$$

Omezení při zkratu do plic (LS):

10 – 15 %, pak snížení aktivity o 20 %

15 – 20 %, pak snížení aktivity o 40 %

> 20 % zákaz terapie

Omezení pro zdravou tkáň jater (D_{NL}):

80 Gy standardně

70 Gy při cirhóze jater

Omezení dávky na plíce (D_L):

25 Gy, ideálně 20 Gy

Skleněné mikrosféry

Pro skleněné sféry je k dispozici pouze jeden model, který je založen na 2-kompartmentovém modelu – plíce a oblast jater, s cílem dodat dávku 80-150 Gy do objemu jater. Pro skleněné sféry lze použít i multi-kompartmentový model z pryskyřičných sfér, je vhodné proto plánovat jak pomocí *multi-compartmental MIRD macrodosimetry* modelu, tak podle *mono-compartmental MIRD macrodosimetry* modelu a výsledky doporučených aplikovaných aktivit porovnat. U skleněných sfér je nutné předpokládat minimální 5 % zůstatek aktivity ve viálce.

The mono-compartmental MIRD macrodosimetry

Jedná se o zjednodušení multi-kompartmentového modelu, který nebere se v úvahu typ nádoru.

Aplikovaná aktivita

Pokud je dávka v plicích do 30 Gy, je aplikována aktivita dle vzorce níže:

$$A = \frac{D_M \cdot M}{49,7 \cdot (1 - LS)}$$

D_M odpovídá předepsané absorbované dávce v celé léčené tkáni, běžně se pohybuje v rozmezí 80-150 Gy a je empiricky předepsána v průměru na celá játra či lalok zahrnující nádorovou tkáň. Dávka je předepsána lékařem.

Omezení pro zdravou tkáň jater (D_{NL}):

80-150 Gy standardně

80-100 Gy při cirhóze jater

Omezení dávky na plíce (D_L):

Musí být spočítána a nesmí překročit 30 Gy (ideálně ne 20 Gy). Hodnocení se provádí na

$$A_{max}[GBq]=D_L[Gy] \cdot \frac{M_L[kg]}{49,7 \cdot LS}$$

snímcích bez korekce na zeslabení.

Ideální absorbovaná dávka v tumoru je 120 Gy pro HCC (kvůli skryté cirhóze jater) a 150 Gy na metastázy.

37.3 Plánování terapeutické aplikace

Pro verifikaci terapeutické aplikace se postupuje stejně jako u plánování. Předpokladem výpočtu (modelu) je, že nedochází k biologickému vymývání aktivity a 100 % aplikované aktivity zůstává v oblasti jater a v malé míře dochází ke zkratu do plic (v krajním případě také do GITu).

Je zaznamenána aktivita celé lahvičky a lahvičky po provedení aplikace. Tato hodnota je následně doplněna do vzorců, které byly použity v rámci plánování pro výpočet aplikované aktivity. Ze vzorců je vypočítána dávka v tumoru, laloku, segmentu či celých játrech a také dávka v plicích.

38 Omezení

Momentálně neexistuje oficiálně publikovaná metodika pro provedení verifikace dodání absorbované dávky, je možné použít obdobný postup vyšetření jako při plánování (jednorázové měření a výpočet), v případě potřeby může být použito opakované snímání pro průkaz setrvání aktivity ^{90}Y v místě aplikace (ověření souladu efektivního poločasu stanoveného dle gamakamery a fyzikálního poločasu). Ovšem navržení podrobnější metodiky vyžaduje hlubší výzkum a také odpovídající SW a HW vybavení.

39 Literatura

1. **Giammarile, Francesco, a další.** EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011.
2. **Kennedy, Andrew, Dezarn, William a Weiss, Alec.** Patient Specific 3D Image-Based Radiation Dose Estimates for ^{90}Y Microsphere Hepatic Radioembolization in Metastatic Tumors. *J Nucl Med Radiat Ther.* 2, 2011, Sv. 111.
3. **Gnesin, Silvano, a další.** Partition model based $^{99\text{mTc}}$ -MAA SPECT/CT predictive dosimetry compared to ^{90}Y TOF PET/CT post-treatment dosimetry in radioembolisation of hepatocellular carcinoma: A quantitative agreement comparison. *Journal of Nuclear Medicine*. 57, 2016, Sv. 11, stránky 1672-1678.
4. **Cremonesi, Marta, a další.** Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective. *Frontiers in oncology*. 4, 2014.