



Dozymetria w procedurach terapeutycznych z zakresu medycyny nuklearnej

Radostaw Kuliński, Ingeborga Charzyńska, Jolanta Kunikowska, Leszek Królicki

Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, e-mail: radostaw.kulinski@wum.edu.pl

Implementacja do polskiego Prawa Atomowego wytycznych Dyrektywy Rady Europejskiej 2013/59/EURATOM wprowadziła konieczność wykonywania dozimetrii u pacjentów poddawanych terapii izotopowej [1, 2]. Wobec powyższego temat dozimetrii w procedurach terapeutycznych medycyny nuklearnej automatycznie w ostatnim czasie stał się ważnym i często poruszonym zagadnieniem. Niniejsza praca nie opisuje podstaw fizycznych czy technicznych wykonywania dozimetrii. W pracy skupiono się natomiast na przedstawieniu ogólnego schematu i problemów, jakie występują w praktyce podczas wykonywania dozimetrii u pacjentów leczonych radioizotopami.

Czym zatem jest dozymetria? Dozymetria jest działem fizyki zajmującym się pomiarem i obliczaniem dawek promieniowania jonizującego oraz aktywności promieniotwórczej.

Dozymetria w terapii izotopowej ma kilka aspektów. Niewątpliwie jej ważnym zadaniem jest określenie pochłoniętej dawki promieniowania w narządach krytycznych po leczeniu. Dozymetrię powinno wykorzystywać się przede wszystkim, aby określić, jaką można podać maksymalnie aktywność terapeutyczną, jednocześnie spełniając warunki ochrony narządów krytycznych, np. w przypadku nerek maksymalna dopuszczalna dawka pochłonięta w całym leczeniu wynosi 23 Gy [3]. Wobec tego dozymetrię można wykorzystać do planowania leczenia oraz do weryfikacji zastosowanego planu leczenia.

Tutaj należy również zadać pytanie: czy dozymetria w medycynie nuklearnej dotyczy tylko i wyłącznie terapii? Wcześniej cytowana dyrektywa europejska oraz polskie przepisy mówią o tzw. ekspozycjach niezamierzonych. Może nią być podanie pacjentowi niewłaściwego produktu radiofarmaceutycznego czy

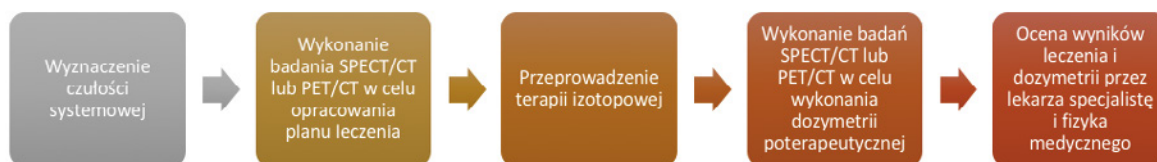
wykonanie badania u kobiety w ciąży. Wówczas należy wykonać obliczenia dawki pochłoniętej przez płód.

W medycynie nuklearnej przeprowadzana dozymetria jest w pewien sposób uproszczona z wielu względów. Obliczanie aktywności w poszczególnych narządach pacjenta przeprowadza się, stosując technikę MIRD (ang. *Medical Internal Radiation Dose Committee*). Technika MIRD zakłada, że ciało pacjenta zbudowane jest z organów-źródeł, które wychwytyją podany radiofarmaceutyk oraz organów-tarcz, które poddawane są napromienieniu [4]. Oczywiście nie jest wykluczone, że organ-źródło nie może być organem-tarczą. Podczas prowadzenia dozimetrii w medycynie nuklearnej należy wyznaczyć przede wszystkim aktywność skumulowaną w danej tkance lub narządzie, co pozwoli ostatecznie na obliczenie dawki pochłoniętej.

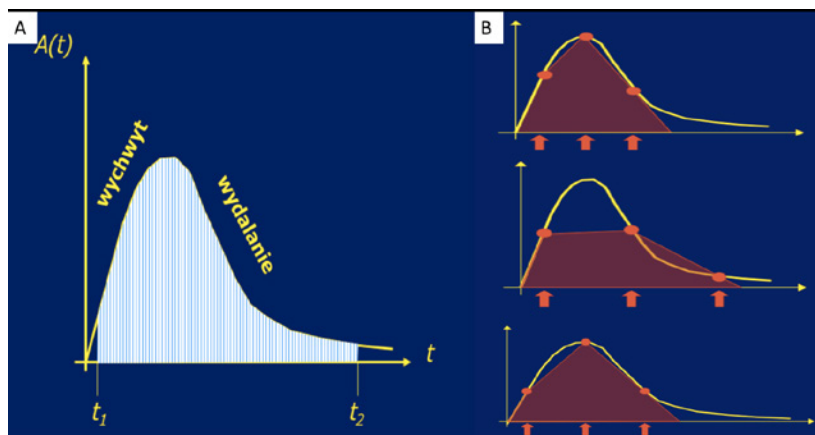
Wobec powyższego istotna jest znajomość rodzaju promieniowania jonizującego, jaki emituje podany pacjentowi izotop. W przypadku izotopów emitujących cząsteczki alpha mamy do czynienia z niewielkim zasięgiem działania promieniowania. Jest on porównywalny z wielkością komórki. Promieniowanie beta, czyli elektrony, mają zasięg większy niż alpha, lecz ich działanie w ciele pacjenta ogranicza się do najbliższych narządów. Jak wiadomo, najbardziej przenikliwym jest promieniowanie gamma, lecz jego zastosowanie w terapii izotopowej jest bardzo ograniczone.

Ogólny schemat prowadzenia dozimetrii w medycynie nuklearnej przedstawiono na rycinie 1. Poniższy schemat uwzględni, oprócz samego badania pacjenta, również procedurę kalibracji aparatury pomiarowej np. SPECT/CT lub PET/CT.

Jak pokazano na rycinie 1, aby poprawnie przeprowadzić dozymetrię, należy wykonać kolejne czynności kalibracyjne oraz



Ryc. 1 Schematyczne przedstawienie procedury dozimetrii w medycynie nuklearnej
Źródło: Opracowanie własne.



Ryc. 2 A) Przykład krzywej zmiany aktywności w funkcji czasu. B) Wpływ wyboru czasu wykonania badania kontrolnego na wyznaczenie aktywności skumulowanej
 Źródło: Opracowanie własne.

poprawnie wykonać pomiary poterapeutyczne i ocenę dawki pochłoniętej.

Bardzo ważna jest powtarzalność wykonania pomiarów, ponieważ brak odpowiednich ustawień i standardowego ułożenia pacjenta powoduje w efekcie końcowym znaczne błędy w obliczaniu dawki otrzymanej przez oceniane narządy.

Sposób pomiaru czułości systemowej wg specyfikacji NEMA (ang. *National Electrical Manufacturers Association*) ma charakter czysto techniczny i jest zdefiniowany na potrzeby porównywania parametrów kamer scyntygraficznych różnych producentów.

Tabela 1 Specyfikacja produktu leczniczego [6]

Gruczol tarczowy zablokowany, wychwyt 0 %, podanie doustne

Narząd	Dawka pochłonięta na podaną jednostkę radioaktywności (mGy/MBq)				
	Dorośli	15 lat	10 lat	5 lat	1 rok
Nadnercza	0,044	0,054	0,086	0,14	0,25
Powierzchnia kości	0,030	0,037	0,059	0,092	0,18
Mózg	0,021	0,026	0,043	0,071	0,14
Piersi	0,020	0,025	0,042	0,069	0,13
Ściana pęcherza moczowego	0,037	0,048	0,085	0,13	0,21
Przewód pokarmowy					
Ściana żołądka	0,87	1,1	1,6	2,8	5,9
Ściana jelita cienkiego	0,035	0,044	0,070	0,11	0,19
Ściana jelita grubego	0,14	0,18	0,30	0,50	0,92
(ściana górnej części jelita grubego - ULI)	0,12	0,15	0,25	0,42	0,75
(ściana dolnej części jelita grubego - LLI)	0,17	0,22	0,37	0,61	1,2
Ściana serca	0,062	0,080	0,13	0,20	0,37
Nerki	0,062	0,080	0,13	0,20	0,37
Wątroba	0,050	0,065	0,10	0,16	0,30
Płuca	0,053	0,068	0,11	0,18	0,36
Mięśnie	0,026	0,032	0,051	0,080	0,15
Przełyk	0,024	0,030	0,049	0,079	0,15
Jajniki	0,038	0,049	0,076	0,11	0,20
Trzustka	0,060	0,073	0,11	0,16	0,28
Szpiłki kostny	0,031	0,038	0,061	0,095	0,18
Ślinianki	0,27	0,33	0,44	0,59	0,86
Skóra	0,019	0,023	0,038	0,062	0,12
Śledziona	0,064	0,077	0,12	0,19	0,34
Jądra	0,025	0,033	0,055	0,084	0,15
Grasica	0,024	0,030	0,049	0,079	0,15
Tarczycza	2,2	3,6	5,6	1,3	0,25
Ściana pęcherza moczowego	0,54	0,71	1,1	1,4	1,8
Macica	0,045	0,037	0,062	0,10	0,18
Pozostałe narządy	0,029	0,037	0,060	0,10	0,18
Dawka efektywna (mSv/MBq)	0,28	0,40	0,54	1,1	2,0

Źródło: Charakterystyka produktu leczniczego, Iodopol, 37-7400 MBq, kapsułki twarde, Narodowe Centrum Badań Jądrowych.

W pomiarach ilościowych, jakimi są pomiary do dozymetrii, w zasadzie każdy rodzaj badania wymaga inaczej definiowanego sposobu obliczania czułości systemowej. Wynika to wprost z charakteru badanego procesu, zakładanego rozkładu aktywności w danym narzędziu. W praktyce oznacza to odpowiedni wybór fantomów zarówno co do kształtu i wymiarów, jak i sposobu rozmieszczenia źródła promieniowania jonizującego. Niepoprawnie przeprowadzony proces wyznaczania czułości systemowej powoduje najczęściej niedoszacowanie dawki pochłoniętej nawet o 300-500%.

Zgodnie ze schematem MIRD, aby określić dawkę pochłoniętą, należy w pierwszej kolej-

ności wyznaczyć aktywność skumulowaną w danym narzędziu/zmianie celowanej (targecie). W praktyce jest to pole powierzchni pod krzywą przedstawiającą aktywność w danej chwili w targecie (Ryc. 2A) [5].

Jak wspomniano wcześniej, aby uzyskać prawidłową krzywą aktywności skumulowanej, należy wykonywać odpowiednią akwizycję danych.

Rycina 2B pokazuje, jaki wpływ ma odpowiednio zaplanowane badanie na odwzorowanie rzeczywistego procesu leczniczego.

Ze względu na sposób podania radiofarmaceutyku (doustnie, dożylnie lub bezpośrednio do targetu) dozymetrię można w różnym stopniu dodatkowo upraszczać lub rozszerzać.

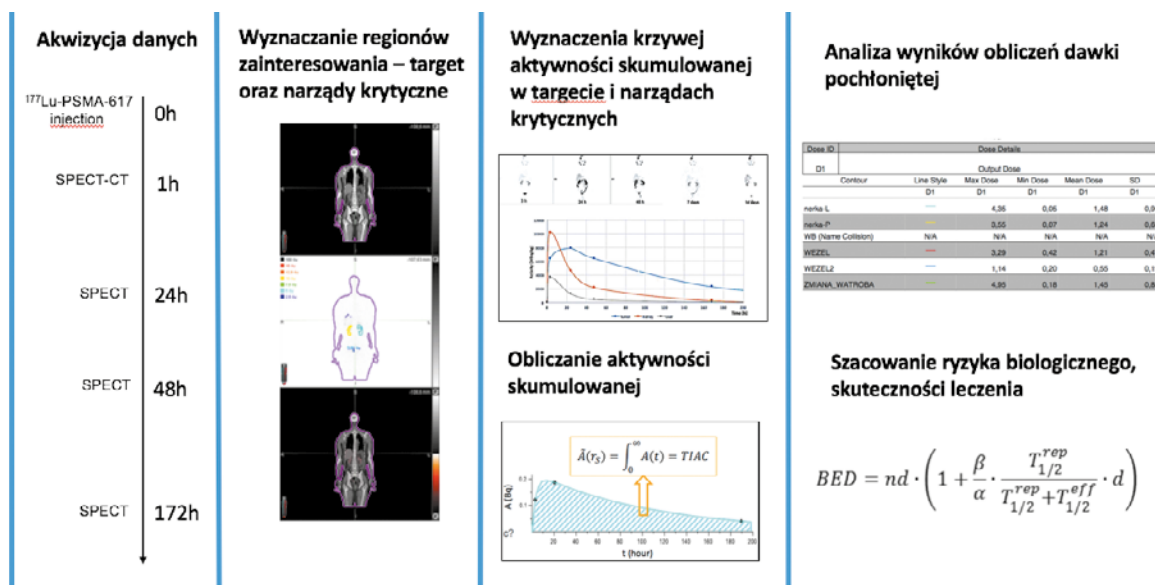
W przypadku podania radiofarmaceutyku doustnie można wykorzystać informacje zawarte w ulotce preparatu leczniczego. Dzięki temu znając podaną aktywność, można oszacować dawkę pochłoniętą w określonych narządach, jak pokazuje tabela 1.

Należy zauważyć, że dawki pochłonięte przez poszczególne narządy w dostępnej dokumentacji specyfikacji produktu leczniczego zostały opracowane w oparciu o rozkład aktywności izotopów u zdrowych osób lub w fantomach, gdzie wszystkie narządy mają proporcjonalne do siebie rozmiary. Powoduje to, że zmiany patologiczne w przypadku realnego pacjenta gromadzą podany radioizotop inaczej niż tkanki zdrowe, a wyznaczone w ten sposób dawki pochłonięte na poszczególne narządy są obciążone znacznym błędem.

W przypadku radiofarmaceutyku podawanego dożylnie procedura szacowania dawki jest jeszcze bardziej skomplikowana zarówno dla pacjenta, jak i pracowni.

Na rycinie 3 przedstawiono zasady przeprowadzania przykładowej dozymetrii w przypadku podania radiofarmaceutyku dożylnie.

Podczas wyznaczania dawki pochłoniętej zarówno w targecie, jak i organach krytycznych bardzo ważne jest uzyskanie zakładanej dokładności pomiaru. Można ją uzyskać jedynie wówczas, kiedy samo zebranie danych, czyli wykonane badania będzie przebiegać zawsze według tego samego schematu. Krytyczne jest również określenie punktów czasowych niezbędnych do



Ryc. 3 Schemat przeprowadzania dozymetrii w przypadku podania radiofarmaceutyku dożylnie [7]
Źródło: Opracowanie własne.

oszacowanie krzywej dozymetrycznej – czyli ile razy u danego pacjenta należy wykonywać akwizycję danych (czyli np. badanie SPECT/CT) i w jakich punktach czasowych.

Zupełnie inne zasady dozymetrii znajdują zastosowanie w przypadku podawania radiofarmaceutyku bezpośrednio do guza. Tutaj pojawia się problem z możliwością wykonania badania w celu wyznaczenia krzywej aktywności skumulowanej, co związane jest z rodzajem użytych izotopów emitujących przede wszystkim promieniowanie alpha lub beta. Dodatkowo, ze względu na okres półrozpadu stosowanego izotopu istnieje najczęściej możliwość pojedynczego pomiaru rozkładu aktywności.

Po uzyskaniu wszystkich danych, tj. wartości aktywności skumulowanej i rodzaju promieniowania, możliwe staje się obliczenie dawki pochłoniętej.

W celu obliczenia dawki pochłoniętej w każdym opisywanym powyżej schemacie można wykorzystać zarówno oprogramowanie własne, jak i dostępne komercyjne (np. MIM, Qdose).

Nasze własne doświadczenia związane z wyznaczaniem dawki pochłoniętej w leczeniu tandemowym $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi wskazały na wiele trudności w prawidłowym oszacowaniu dawki.

Oszacowane wyniki dawek pochłoniętych w ww. leczeniu $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE uzyskaliśmy, stosując dwa niezależne oprogramowania: oprogramowanie własne oraz komercyjnie dostępny program MIM (firmy MIM Software Inc. wersja 7.0.1) w oparciu o poterapeutyczne obrazy scyntygraficzne.

Powyższe wyniki obliczeń (tabela 2) zostały również zaprezentowane na XVII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej w Białymstoku.

Przedstawione w tabelach wyniki obliczeń dawek pochłoniętych promieniowania wskazują na rozbieżność między wynikami uzyskanymi, stosując własne oprogramowanie z oprogramowaniem MIM. Ponadto u pacjentów 2 i 3 zauważono dużą

Tabela 2 Wyniki obliczeń dawki pochłoniętej promieniowania jonizującego w wybranych organach pacjentów poddawanych leczeniu przy użyciu mieszanki izotopów mieszanki $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE

	Dawka ^{177}Lu [Gy] – oprogramowanie własne			Dawka ^{177}Lu [Gy] – oprogramowanie MIM		
	nerka lewa	nerka prawa	całe ciało	nerka lewa	nerka prawa	całe ciało
Pacjent 1						
Cykl 1	0,95	0,62	0,12	1,23	1,19	nie oceniono
Cykl 2	0,85	0,73	0,15	1,48	1,24	nie oceniono
Cykl 3	0,92	0,88	nie oceniono	1,72	1,85	2,2
Pacjent 2						
Cykl 1	1,05	1,44	0,27	1,54	1,51	1,17
Cykl 2	1,14	1,33	0,37	0,55	0,25	0,07
Pacjent 3						
Cykl 1	3,54	3,71	nie oceniono	2,97	4,12	nie oceniono
Cykl 2	3,11	3,76	nie oceniono	4,41	4,52	5,49
	Dawka ^{90}Y [Gy] – oprogramowanie własne			Dawka ^{90}Y [Gy] – oprogramowanie MIM		
	nerka lewa	nerka prawa	całe ciało	nerka lewa	nerka prawa	całe ciało
Pacjent 1						
Cykl 1	1,52	0,99	0,19	1,96	1,91	nie oceniono
Cykl 2	1,31	1,13	0,23	2,28	1,91	nie oceniono
Cykl 3	1,28	1,23	nie oceniono	2,39	2,57	3,06
Pacjent 2						
Cykl 1	1,68	2,08	0,35	2,46	2,41	1,87
Cykl 2	1,92	1,99	0,42	0,92	0,42	0,11
Pacjent 3						
Cykl 1	4,45	5,71	nie oceniono	3,73	5,11	nie oceniono
Cykl 2	4,78	5,79	nie oceniono	6,77	6,94	8,43

Źródło: Opracowanie własne.

róznicę w dawkach między cyklami leczenia wyznaczoną za pomocą oprogramowania MIM. W trakcie opracowywania wyników zwrócono uwagę na większą czułość programu MIM na różnice w ułożeniu pacjenta w poszczególnych cyklach leczenia.

Dodatkowo, w opracowaniu programem komercyjnym okazało się krytyczne wykonywanie badania tomografii komputerowej po każdym odczycie poterapeutycznym, a nie jak początkowo założono – jedynie po 24 godzinach.

Podsumowując, należy podkreślić, że z oczywistych prawnych aspektów konieczne jest wykonywanie dozymetrii u pacjentów poddawanych terapii izotopowej, gdzie stosowane są wysokie aktywności dawek.

Dozymetria, oprócz określenia dawki pochłoniętej, jaką otrzymały narządy krytyczne podczas terapii, powinna pomóc również w skutecznym i bezpiecznym planowaniu samego leczenia. Po jego zakończeniu powinna ona pozwolić na potwierdzenie poprawności przeprowadzenia procesu terapeutycznego. Wskazuje to, że w przypadku niestandardowych terapii powinno się przeprowadzić dozymetrię pre-terapeutyczną pozwalającą na planowanie leczenia, zaś po leczeniu należy wykonać pomiary kontrolne, weryfikujące poprawność przeprowadzenia terapii.

Kluczowe z punktu widzenia dokładności i powtarzalności wyników jest to, aby Zakłady Medycyny Nuklearnej, w których wykonuje się pomiary dozymetryczne w terapiach z użyciem radiofarmaceutyków poddawane były okresowym badaniom

porównawczym/atestacyjnym z innymi zakładami lub z jednym referencyjnym.

Takie podejście proceduralne pozwoli na poprawne i zgodne z rzeczywistością określanie dawek pochłoniętych przez pacjentów poddawanych terapii radioizotopowej. Należy podkreślić, iż wykonanie dozymetrii wiąże się z dodatkowym wykorzystaniem dostępnej aparatury diagnostycznej w Zakładach Medycyny Nuklearnej. W czasie, kiedy wykonywane będą pomiary do dozymetrii, nie będą wykonywane badania innych pacjentów. Bardzo istotną kwestią jest konieczność zatrudnienia w Zakładach Medycyny Nuklearnej wykwalifikowanego personelu, który będzie nadzorował procedurę dozymetrii, czyli fizyków medycznych. Ze względu na fakt, iż dotychczas specjalizację w dziedzinie fizyki medycznej uzyskiwali przede wszystkim fizycy zatrudnieni w zakładach prowadzących radioterapię, to liczba osób, która może przeprowadzić dozymetrię z zakresu procedur medycyny nuklearnej, jest niewystarczająca.

Piśmiennictwo

1. Dyrektywa Rady 2013/59/EURATOM z dnia 5 grudnia 2013 r. ustanawiająca podstawowe normy bezpieczeństwa w celu ochrony przed zagrożeniami wynikającymi z narażenia na działanie promieniowania jonizującego oraz uchylająca dyrektywy 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom i 2003/122/Euratom.
2. Ustawa Prawo Atomowe Dz.U. 2021 poz. 1941.
3. U. Garske-Rom, M. Sandstrom, K. Fross Baron et al.: *Prospective observational study of ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity*, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 45, 2018, 970-988.
4. W.E. Bolch, K.F. Eckerman, G. Sgouros, S.R. Thomas: *MIRD Pamphlet No. 21: A Generalized Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry – Standardization of Nomenclature*, Journal of Nuclear Medicine, 50(3), 2009, 477-484, DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056036>.
5. J.A. Siegel, S.R. Thomas, J.B. Stubbs, M.G. Stabin, M.T. Hays, K.F. Koral, J.S. Robertson, R.W. Howell, D.R. Wessels, B.W. Fisher et al.: *Mird pamphlet no. 16: techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates*, Journal of Nuclear Medicine, 40(2), 1999, 37.
6. Charakterystyka produktu leczniczego, Iodopol, 37-7400 MBq, kapsułki twarde, Narodowe Centrum Badań Jądrowych,
7. J. Kunikowska, I. Charzyńska, R. Kuliński, M. Maurin, L. Królicki: *Tumor uptake in glioblastoma multiforme after IV injection of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617*, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 47(6), 2020, 1605-1606.

reklama

KONTROLA DAWEK

 <http://dawki.ifj.edu.pl>

copyright © LADIS

LABORATORIUM DOZYMETRII INDYWIDUALNEJ I ŚRODOWISKOWEJ

ul. Radzikowskiego 152 tel.: 12 662 84 57
31-342 Kraków fax: 12 662 81 58
e-mail: ladis@ifj.edu.pl

