Radyonüklit Tedavide Kişiselleştirilmiş Dozimetri: Dozimetrik Yöntemler, Artıları ve Eksileri

Patient Based Dosimetric Methods in Radionuclide Treatment

Şerife İpek Karaaslan¹, Türkay Toklu², Nalan Alan Selçuk²

¹Yeditepe Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Nükleer tıpta kullanılan radyoizotop tedavilerinin yıllar içerisinde artmasıyla birlikte hastanın tümör dokusunun aldığı dozun yaklaşık olarak belirlenmesi önemli hale gelmiştir. Tiroid kanserinde dozimetrik olarak dokunun aldığı dozun hesaplanmasıyla başlayan dozimetrik yaklaşımlar yıllar içinde gelişmiş ve diğer tedavilere de kılavuzlarla belirlenen şekilde uygulanmaya başlanmıştır. Oluşturulan matematik modellerle dozimetrik hesaplamalar yapılmasının yanında günümüzde bu doz yaklaşımlarının hastaya özel olarak yapılması gerekliliği fikri daha çok kabul görmektedir. Bu çalışmada, dozimetrimin gelişimi, uygulanan yöntemler, yöntemlerin kuvvetli ve zayıf yönleri vurgulanmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kişisel dozimetri, MIRD, kritik organlar

Abstract

It has been an important issue to estimate the absorbed dose in tumorous tissue as the radioisotope treatment techniques have been developed in nuclear medicine. Dosimetric approaches starting with estimation of the dose in the thyroid tumor have been developed and applied to different treatments with the guidelines being established. Dosimetric calculations have been done with mathematical models, however nowadays, it became more important to do these calculations for each of the patient. In this manuscript, the history of dosimetry, the applied methods, as well as the weak and strong points of the methods are mentioned.

Keywords: Patient based dosimetry, MIRD, critical organs

Giriş

Nükleer tıpta radyoizotop tedavisinde radyasyon dozunun güvenilir olarak belirlenmesi, tedavinin faydalarının ve risklerinin analizi için önem arz etmektedir. Dozimetri, vücut içinde ışıma yapan iyonize radyasyonun oluşturduğu soğurulan dozun tahmin edilmesidir. Tahminler için çeşitli formüller ve modeller geliştirilmiştir.

Dozimetrik yöntemlerin gelişmesinde iki

yapının önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Bunlar Uluslararası Radyolojik Korunma Komisyonu 'International Commission on Radiological Protection' (ICRP) ve Tıbbi Radyasyon Dozu 'Medical Internal Radiation Dose' MIRD olarak karşımıza çıkmaktadır. Her ikisinin odaklandıkları konuların aynı olmasının yanında bazı farklılıkları mevcuttur. ICRP genellikle iyonize radyasyonla çalışanların maruz kaldıkları dozlar üzerinde dururken, MIRD komitesi nükleer tıp hastaları üzerinde yoğunlaşır (1).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Şerife İpek Karaaslan, Yeditepe Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: ikaraaslan@yeditepe.edu.tr

© Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Nuclear Medicine Seminars, published by Galenos Publishing.

ICRP, 1928 yılında hayata geçmiş ve günümüze kadar çeşitli yayınlarla, çalışan güvenliği konusunda çok çeşitli tavsiyeler vermiş bir kuruluştur. Yayınlanan tavsiyeler nükleer tıpta dozimetri konusuna etkin katkılarda bulunmuştur.

MIRD komitesi 1964 yılında özel amaçlı bir birim olarak kurulmuş ve 1968 yılında içsel radyasyon dozimetrisinde hesaplama aşamalarının olduğu ilk kitapçığını yayımlamıştır (2,3). Günümüze kadar da komite çok çeşitli kitapçıklar, raporlar ve doz yaklaşımları yayımlamış, nükleer tıpta kullanılan radyoizotopa bağlı olarak doz yaklaşım verilerini de sunmuştur.

Nükleer tıpta radyasyon dozimetrisinin kapsamı ve doğruluğu zaman içerisinde çeşitli faktörlere bağlı olarak artış göstermiştir. Bunlar;

1. Kullanılan radyonüklitlerin doğaldan yapay olanlara doğru kayması ve beraberinde uygun farmasötiğe bağlanma gerekliliği,

2. Görüntüleme cihazlarının algılama verimlilikleriyle birlikte, uzaysal hassasiyetlerinin artışı,

3. Soğurulan doz dağılımları hesaplanırken kullanılan matematik modellerin (fantomların) çeşitlenerek insan anatomisini daha iyi temsil etmesiyle bu hesaplamalardaki hassasiyetin artışı,

4. Radyasyon iletimi ve dokuda depolanan enerjinin detaylı hesaplamasında kullanılan bilgisayarların çok güçlü hale gelmesi, olarak sıralanabilir (4).

Üç boyutlu görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle bu verilerin kullanıldığı kişiselleştirilmiş dozimetrik hesaplamalar artan hızla kabul görmeye başlamıştır. Bu yaklaşımla; spesifik soğurma oranı (SSO) yöntemi; doz kernel metodu ve Monte Carlo hesaplamaları yapılmaktadır. Gelişen bilgisayar ve yazılım teknolojisiyle genellikle MIRD formülüne dayalı dozimetri yapılan paket programlar da kullanılmaya başlanmıştır.

MIRD Yöntemi

MIRD 1968 yılından beri yayınladığı kitapçıklarda soğurulan doz hızının hesaplanmasının formülünü geliştirerek denklem 1'deki haline gelmesini sağlamıştır. Kitapçık 16'da yer alan soğurulan doz hızı,

$$\dot{D}_T = \frac{k A_S \sum_i y_i E_i \phi_i (T \leftarrow S)}{m_T} \quad (1)$$

olarak ifade edilmiştir.

Burada;

$\dot{D}_T$: Hedefteki soğurulan doz hızı (Gy/s), k: orantı sabiti (Gy·kg/MBq·s·MeV), A_S : Aktivite (MBq), y_i : E_i enerjisinde bozulan radyasyon sayısı, E_i : i radyasyonunun enerjisi (MeV), ϕ_i T←S: yayınlanan i radyasyon enerjisinin hedefte soğurulma oranı, m_T : hedef bölgenin kütlesi (kg) şeklinde tanımlanabilir (5).

Bir noktadaki anlık doz hızının bilinmesinden ziyade toplam soğurulan dozun hesaplanması tercih edilmektedir. Böylece kümülatif dozu hesaplamak için doz denkleminin zamana bağlı integralinin alınması gerekmektedir. Bu denklemde de zamana bağlı olan tek parametre aktivitedir. Yalnız buna karşı gelişen bazı durumlar da söz konusudur. Mesela tedavi sırasında tümör boyutu küçülebilir, hipertiroiditede tiroit bezinin boyutu değişebilir ve sadece aktivitenin zamana bağlı olduğunu söylediğimiz doz denkleminde diğer parametrelerin de zamana bağımlı hale gelebilmesi gibi istisnai durumlar olabilir. Kümülatif doz;

$$D = \int \dot{D} dt = \frac{k \tilde{A}_S \sum_i y_i E_i \phi_i}{m_T} \quad (2)$$

şeklinde olmak üzere D absorbe dozu ve $\tilde{A}_S$ de kaynaktaki zamana bağlı aktiviteyi göstermektedir. $\tilde{A}_S$ kaynaktaki kümülatif aktivite olarak belirtilmektedir ve

$$\tilde{A}_S = \int_0^{\infty} A_S(t) dt = A_0 \int_0^{\infty} f_S(t) dt \quad (3)$$

olarak ifade edilir. Burada A_0 başlangıçta (t=0) hastaya verilen aktiviteyi, $f_S(t)$ ise kaynak bölgesindeki (r_S) orantısal dağılım fonksiyonu (t anında verilen aktivitenin kaynak bölge içinde dağılım oranı) ifade etmektedir. Verilen aktivitenin normalize edilmesini MIRD,

$$\tau_S = \frac{\tilde{A}_S}{A_0} = \int_0^{\infty} \frac{A_S(t)}{A_0} dt \quad (4)$$

tanımlarken, hedef bölgedeki ortalama soğurulan dozu da,

$$\bar{D}(r_T) = \frac{\bar{D}(r_T)}{A_0} = \sum_S \tau_S S(r_T \leftarrow r_S) \quad (5)$$

şeklinde belirtmektedir. MIRD formülünde τ “bulunma süresi (residence time)” ile tanımlanmıştır. Bulunma süresi terimi yerine günümüzde zaman entegreli aktivite sabiti (time integrated activity coefficient) tercih edilmektedir. S faktörünü daha detaylı yazarsak,

$$S = \frac{k \sum_i y_i E_i \phi_i}{m_T} \quad (6)$$

MIRD formülü ile dozimetri yapılmak istendiğinde yukarıda belirtilen çeşitli fantomlar ile oluşturulmuş standart modellerle ilgili denklemler kullanılmaktadır. Bu formüldeki ϕ_i (yayınlanan i radyasyon enerjisinin hedefte soğurulma oranı) değerleri Monte Carlo yöntemiyle oluşturulmuştur. Bu veriler RADAR hesaplama sistemine dahil edilmiştir. Yine standart model çerçevesinde kullanılan belli fantomlarla elde edilen parametrelerin ve RADAR sisteminin dahil edildiği OLINDA/EXM kodu MIRD tabanlı standart modellenli dozimetri için en çok tercih edilen hesaplama yoludur (6,7).

MIRD ile yapılan dozimetride belirsizlikler çeşitli parametrelerden kaynaklanmaktadır. Denklem 2’de bulunan k, y_i ve E_i değerlerinden belirsizlik yok denecek kadar az olduğu için hesaba katılmasına gerek bulunmamaktadır. En fazla belirsizliğin katıldığı parametreler ise A_S , ϕ ve m_T ’dir. Soğurulma oran (ϕ) ve kütle dozimetrik hesaplamada standart bireyler yani referans erkek, referans kadın, referans çocuk üzerinden yapılmaktadır fakat nükleer tıp hastaları vücut boyut ve şekil bakımında farklılık içindedirler ve standart değerler bir gruptaki çok az hastaya uyum sağlamaktadır.

Aktivite Dağılımının Zamana Bağlı Belirlenmesi

Burada temel olarak dikkate alınması gereken durum verilen aktivitenin hastanın hedef organında (veya vokselde) yeterli bozunumu yapabilmiş olmasıdır. Birçok çalışmada zaman noktası pratik sebeplerden dolayı üç ile sınırlandırılmıştır. Bazı özel durumlarda

iki veya tek bir noktadan da dozimetrik sonuçlara ulaşılabileceğini gösterilmektedir (8,9). Esas olarak nokta sayısı hastanın organında veya dokusundaki aktivitenin artıp azalmasının trendi ile belirlenmelidir. Genellikle bu değişim üstel fonksiyonların toplamıyla ifade edilebilir ve veri noktalarının sayısının gerekli üstel sayısının iki katı olması tercih edilir. Kompartman modeli bir avantaj olarak görülebilir. MIRD’ın 16. kitapçığında bir veya iki veri noktasının çeşitli T_E (efektif yarı ömür) oranlarında alınması tavsiye edilmektedir. Bu oranlar; $\sim 3T_E$ ve $\sim 5T_E$ ’dir. MIRD’ın 16. kitapçığının D ekinde örnekleme zamanıyla ilgili çeşitli durum bilgisi yer almaktadır (6).

Görüntü Alınması: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

Klinik pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) sistemleri günümüzde hastalardaki aktivite dağılımının üç boyutlu belirlenmesinde en güvenilir yöntem olmaktadır. PET teknolojisinde bulunan azalım, saçılan radyasyon, rastgele eş zamanlılık, detektör elemanlarının duyarlılık farklılıkları ve ölü zaman gibi parametreler üreticiler tarafından sistemlere entegre edilmiştir. Uzaysal ayırma gücü 5-7 mm olan bu sistemlerde her bir yatak pozisyonunda görüntüleme süresi birkaç dakika kadardır. Dozimetri için gerekli tüm vücut taraması da kısa işlem süresinden dolayı tekrarlanabilir durumdadır (10).

Radyonüklit tedavide başarılı PET/BT uygulaması için kullanılacak radyonüklit çiftlerinin bazı özellikleri olması gerekmektedir. Bu özellikler;

1. Biri radyonüklit tedavi için diğeri de görüntüleme için kullanılmalı,

2. Görüntüleme ve tedavide kullanılan bu radyonüklit çiftinin biyolojik etkilerinin ve biyolojik dağılımlarının da aynı olması gerekmektedir.

Böyle çiftlerin çok olmaması PET/BT kullanımını sınırlamaktadır. En çok bilinen radyonüklit çiftleri tedavide kullanılan I-131 ve pozitron yayılımı yapan I-124’tür. Aktivitenin belirlenmesinde I-124 ile PET/BT kullanımına literatürde rastlanılmaktadır (11,12). Diğer uygun tedavi-PET görüntüleme radyoizotop çifti de Y-90 (saf β^- kaynağı ve maksimum β enerjisi 2,26 MeV) ve Y-86’dır. Literatürde Y-86 ile PET çalışmalarına rastlanılmaktadır. Y-90 radyoizotopunun çok düşük

bir bozunma olasılığına $((31,86 \pm 0,47) \times 10^{-6})$ sahip olmasına rağmen çift oluşumunda meydana gelen pozitron ile görüntüleme yapılabilmektedir. Başka tedavi ve görüntüleme radyoizotop çiftleri Cu-67-Cu-64 ve Sr-89-Sr-83'dür (13).

MIRD formülünün tercih edildiği durumlarda organdaki üç boyutlu aktivitenin zamana göre dağılımı kaynak organ etrafından alınan hacim örneklem hacmi içinde belirlenir. Örneklem hacmi sadece PET veya BT veya her ikisinin örtüştürülmesiyle bulunabilir.

Görüntü Alınması: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

Gama kamerasının düşük hassasiyetinden dolayı tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile veri alma süresi uzun olduğundan klinik uygulamalarda tek veya tekrarlı tüm vücut taramalarının da uzun zaman aldığı söylenebilir. Bazı hibrit veri alma çözümleri zamanı kısaltmak adına tavsiye edilmektedir (14,15). Hibrit yaklaşımlarda, bir veya birkaç SPECT çalışmasının zamanda tek noktada yapıldığı ve diğer zaman noktalarının sadece planar görüntüler ile eşlenerek elde edildiğine rastlanmaktadır. SPECT'ten elde edilen üç boyutlu bilgiyle kaynak organ ve dokuların etrafındaki hacme ulaşılabilir. Aktivitenin örneklem hacmi içinde homojen dağıldığını varsayarak gerçek konsantrasyon, iteratif yöntemlerle tahmin edilebilir. Alternatif olarak örneklem hacmindeki aktivitenin farklı zaman noktalarındaki değerinin ölçek faktörüyle farklılaştırıldığı varsayılabilir. Yeniden yapılandırma sürecinde azalım düzeltmesi, saçılma ve sistem limitleri çalıştırılabilir (6).

Zaman Entegreli Aktivite Sabitinin Belirlenmesi

Yaklaşık aktivitenin belirlenmesinde farklı zaman noktalarına ait bir grup görüntünün alınması gerekmektedir. Aktivitenin voksel düzeyinde tayin edilmesi de bir diğer alternatif olabilmektedir. Seçilecek yöntem dozimetrik yaklaşıma göre tercih edilmelidir. Bir vokselin veya organın zaman entegreli aktivite sabiti normalize aktivite-zaman eğrisinin integraliyle hesaplanmaktadır (6).

Bazı durumlarda biyokinetik model kullanmak ve birçok aktivite-zaman eğrisiyle (kandan veya organlardan) model parametrelerini belirlemek de mümkün olmaktadır. Fit edilen model parametreleri

çeşitli kompartmanlardaki (organlar) aktivite zaman eğrileriyle model parametrelerinin elde edilmesinde kullanılabilir ve bu eğrilerden organlara karşılık gelen zaman entegreli aktivite sabiti hesaplanabilir (6).

MIRD'ın 16. kitapçığında olabilecek bazı hatalar şöyle sıralanmaktadır;

1. Aktivitenin alımı anlık olmamakla beraber öyleymiş bir düşünülebilir,
2. Az örneklemeye hızlı temizleme bileşeni fark edilmeyebilir,
3. Uzun süreli tutulma tamamen belirlenemeyebilir.

Aynı kitapçıkta Ek E'de böyle durumlar için hesaplamalar verilmiştir. Soğurulan doz hesaplamalarında güvenilir olmayan aktivite tutulma ölçümlerinden kaynaklanan belirsizliklerin incelendiği çalışmalar literatürde yer almaktadır (16,17).

Soğurulan Dozun veya Biyolojik Efektif Dozun Hesaplanması

Radyonükleer tedavide en basit yaklaşım hiç dozimetri yapmadan "hepsine tek doz" birçok tedavide halen uygulanmaktadır. Özellikle tiroit hastalıklarında kullanılan radyoaktif tedavisinde en sık rastlanılan yaklaşımdır. Hastalara verilen aktivitenin merkezden merkeze de çok değişim gösterdiği durumlar halen mevcuttur. Dozimetri aşamalarının tam olarak kılavuzlarla ifade edilmediği tedaviler de bulunmaktadır (6).

Farklı çalışma grupları tarafından oluşturulmuş ve MIRD formülüne dayalı birçok bilgisayar programı soğurulan dozun belirlenmesinde günümüzde tercih edilmektedir. Genellikle MIRDose ve OLINDA/EXM en çok kabul görenlerdendir. Bu kodlarda tüm kaynak organlardaki zaman entegreli aktivite sabiti giriş bilgisini oluşturmaktadır. Ayrıca çeşitli fantomlar da farklı durumların belirlenmesi için kullanılmak üzere kodlarda yer almaktadır (18).

Üç Boyutlu Değerlendirme

Farklı çalışma gruplarının PET/BT ve SPECT/BT görüntüleriyle hastaya özel dozimetrik hesaplamaları üç boyutlu olarak yaptıkları bilinmektedir. Bazı metotlar ayrı gibi olmakla birlikte temelinde hepsinin Monte Carlo yaklaşımı bir şekilde bulunmaktadır. Hastaya bağlı yapılan bu metotlar;

1. SSO'ya bağlı metotlar,
2. Doz kernel metotları,
3. Monte Carlo hesaplamaları olarak sıralanabilir (19).

Monte Carlo, 1940'lı yıllarda Los Alamos laboratuvarında nükleer silah tasarlayan bir grup bilim adamı tarafından ilk olarak tanımlanmış bir matematiksel yöntemdir (20). İlk yıllarda bu yaklaşımın kullanımı yalnız hesaplamalar şeklindeyken bilgisayar ile bu işlemlerin daha hızlı olacağı fark edilmiş ve o yöne doğru son 20-25 yıl içinde ivme kazanmıştır (21).

SSO tabanlı methodlar da sabit matematik fantomlara veya voksel tabanlı olanlara uygulanırken sadece yumuşak dokuya uyum sağlamaktadır. Doz kernel mesafeye göre dozun dağılımına dayalı bir metottur. Kernel metotlarında hastadaki aktivite ve soğurulan dozun dağılımı, doz kernel konvolüsyonuyla yapılmaktadır. Ticari olarak satılan Stratos (Imalytics, Philips Technology GmbH ürünü) bu yaklaşımla çalışan bir programdır. Stratos farklı özellikler içermektedir. Bunlar; segmentasyon, görüntünün beraber kaydı, üç boyutlu görsellik, füzyon ekran, doz tablolarının hesabı ve doz hacim histogramlarıdır. Kernel yaklaşımının dezavantajı dokudaki bölgesel farklılıkların (yoğunluk, bileşen) kolayca hesaba katılamaması (örneğin; yumuşak doku ile akciğer ve kemikteki farklılık) olarak söylenebilir (6).

Günümüzde Monte Carlo tabanlı çok çeşitli kodlarla dozimetrik hesaplamalar voksel boyutunda yapılabilmektedir. Ayrıca MIRD yaklaşımında kullanılan soğurma oranları (ϕ_i) ve dolayısıyla S faktörleri de Monte Carlo ile hesaplanarak tablo haline getirilmiştir. S faktörleri oluşturulurken çok çeşitli fantomlar (antropomorfik fantom, Cristy-Eckerman çocuk ve yetişkin fantomu, hamile kadın fantomu, vb.) üzerinden değerler elde edilmiştir (22).

Monte Carlo yaklaşımıyla dozimetrik hesaplamaların yapılmasının en büyük avantajı hastanın BT görüntüleriyle oluşturulan vokselize fantom ve vokselize kaynak ile yüksek hassasiyette hastaya özel soğurulan dozun hesaplanabilmesidir.

Hastaların fizyolojik ve anatomik yapıları hakkında detaylı bilgi edinilmesi son yıllarda gelişen görüntüleme sistemleriyle ilerleme kaydetmiştir. BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi anatomik görüntüleme yöntemleri ile voksel formatında 3

boyutlu ve yaklaşık 1 mm çözünürlükte görüntüler elde edilmektedir. Benzer şekilde SPECT ve PET görüntülemeye de hastadaki aktivite dağılımının üç boyutlu gösterimine yine voksel formatında fakat biraz daha artan bir değerle yaklaşık 5-10 mm çözünürlükte ulaşabilmektedir. PET/BT ve SPECT/BT sistemlerinde tek gantride hem anatomik hem de aktivite dağılımını aynı anda görebilmekteyiz. Görüntüleme üzerinden hastaya özel dozimetrisinin temelinde yüksek kalitedeki SPECT/BT görüntüleri bulunmaktadır. Planargörüntüye göre daha güvenilir olmakla birlikte beraberinde daha uzun zamanda yapılan ve yoğun çalışmaya dayanan bir yöntem olmaktadır. Doğru yapıldığında, uygun radyasyon iletimiyle, üç boyutlu olarak dozun her bir voksel üzerinden hesaplanması ile çok yakın sonuçlar bulunması olası olmaktadır (4). Bu aşamada Monte Carlo tabanlı MCNP, EGSnc, PTRAN, XVMC ve GATE önemli kodlar olarak öne çıkmaktadır. Hastanın anatomik verisi üzerinden doz hesabının yapılması hassasiyeti arttırmaktadır. Radyoizotop tedavilerinde hastaya özel doz hesaplaması getirdiği fazla iş yükünden dolayı pek tercih edilmezken günümüzde bu durum yavaş yavaş değişime uğramaktadır ve artık içsel dozimetrisinin altın çağa ulaştığı düşünülmektedir.

Bilim insanlarının bu yüksek hassasiyette ve hastaya özgü hesaplanan dozimetrik incelemelerin nasıl daha kolay uygulanabileceğine karşı çalışmaları devam etmektedir. Modelleme zamanının kısalması için GPU programlaması günümüzde en çok tercih edilen durumdur.

Çalışma Gruplarının Oluşturduğu Paket Programlar

Kaynak bölgede hesaplanmış kümülatif aktiviteyi hedef bölgedeki alınan doza bağlayan hesaplamaların elle yapılması çok zaman alıcıdır. Yazılım hedef bölgede alınan dozun hesaplanması ile ilgili kolaylık sağlar. Bu, klasik MIRD yaklaşımı olan organa bağlı yaklaşımın voksel bazlı yaklaşıma açılımında daha önem kazanmaktadır. Bu başlık altında içsel dozimetri hesaplamaları için geliştirilmiş çeşitli yazılımlar şunlardır;

MIRDOSE

Nükleer tıpta dozimetri hesaplamaları için kullanılan ilk yazılım paketidir. Bu pakette kullanıcı, belirli bir radyonüklit için MIRD kaynak organlarındaki normalize kümülatif aktiviteyi programa girdiğinde,

program MIRD için tanımlanmış hedef organlardaki birim aktivite başına alınan dozu çıktı olarak vermektedir.

MIRDOSE'un 1980'li yıllarda RIDIC tarafından ilk sunumu geliştirilmiştir. Yazılım açık kaynak olarak kullanıma sunulmuştur. Üçüncü sunumu 200 radyonüklit ve 10 antropomorfik fantom içermektedir. 2000 yılında MIRDOSE 3'ün tedavi planlamada kullanılması ile ilgili bir sorun oluşunca RIDIC programın dağıtımını durdurmuştur (7).

OLINDA/EXM

MIRDOSE 3'deki ikilemin çözümü OLINDA'nın geliştirilmesiyle sağlanmıştır. Nükleer tıp dozimetrisi alanında FDA'dan 510(k) muafiyetini alan tek yazılımdır. Sekiz yüz on dört radyonüklit ve yetişkin, çocuk, hamile kadın fantomlarının yanı sıra tümörler ve prostat bezi için de hesaplama imkanı sunmaktadır. Program ayrıca ölçülen biyolojik dağılım verilerinden kümülatif aktiviteyi doğrudan hesaplamaya yarayan çoklu üstel fit paketi içermektedir (7).

OEDIPE

OEDIPE, BT veya MRG'den alınan vokselize fantom verilerini, MCNP Monte Carlo kodu için veri giriş dosyasına çeviren kullanıcı grafik ara yüzüdür. Kullanıcı, voksel ya da organdaki aktiviteleri zamana bağlı olarak girdiğinde, Monte Carlo kodu tarafından alınan doz dağılımı hesaplanmaktadır (7).

AIDE

Bu kod in vivo biyolojik dağılım ve in vitro veri analizini kapsamında birleştirerek, içsel radyasyon dozimetrik hesaplamalar yapar. Birincil uygulama alanı radyasyon güvenliği ve ağız yoluyla alınan radyonüklitlerin alınan dozlarının tahminidir (7).

PLEIADES

UK Heath Protection Agency tarafından geliştirilmiş koddur. Biyokinetik ve dozimetrik problemlerin çözümü için kullanılmaktadır. Birincil olarak radyasyondan korunma hedeflenerek geliştirilmiştir (7).

MABDOSE

İsmi Monoklonal Antikor dozimetrisinden gelmektedir. İçsel radyasyon dozu problemlerinin

çözümü için genelleştirilmiştir. Tümör hacminin tanımlanması için kullanıcı grafik arayüzü kullanmaktadır. S değerlerinin hesaplanması için Monte Carlo paketi içermektedir (7).

RADAR

İçsel radyasyon dozimetrisi ile ilgilenenler için değerli bir sitedir. İçsel radyasyon dozimetrisi ile ilgili tüm verilere kolayca ulaşılabilir (7).

NUKDOSE

MIRD formülüne dayalı dozimetri yapmak için geliştirilmiş en yeni programdır. Gama kamera ve SPECT/BT görüntüleri üzerinden hesaplama yapabilen MATLAB tabanlı olan bu program Y-90, I-131, Lu-177 tedavilerinde kullanılabilmektedir (23).

Üç boyutlu görüntü üzerinden hastaya özel dozimetri, üzerinde birçok grubun çalıştığı nükleer tıpla ilgili çok farklı disiplinlerle birlikte gelişen bir alandır.

Riskli Organ Dozimetrisi

Tümörlü dokuya gidecek dozun maksimum olmasına çalışılırken hastaya verilecek olan maksimum dozun da oluşturabileceği toksisiteden dolayı kemik iliği ve böbrek gibi kritik organlar için limitler bulunmaktadır. Karaciğer ve akciğerde tümör olması, ilgili organın kendisini de kritik hale getirmektedir. Olası dozu tahmin etmek radyasyon toleransının radyoizotop tedavisi gören hastalarda çok farklılık göstermesinden dolayı karışık bir durumdur (6).

Radyonüklit tedavideki normal dokuların riskinin anlatıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur. Meredith ve ark.'nın yaptığı çalışmada, normal dokunun toleransının ışın tedavisinden daha yüksek olduğunu ama aynı zamanda farklılıklar gösterdiğini belirtmişlerdir (24). Bu farklılıkların sebebinin de kullanılan farklı dozimetrik yöntemlerden ve radyonüklitlerin homojen dağılmayarak yarattığı dozlardan olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmalarında vurguladıkları diğer noktalar da, hastaya özel doz dağılımının yapılmasıyla birlikte uygun radyobiyojik modelle doz hacim histogramlarının oluşturulma gerekliliğidir.

Kırmızı Kemik İliği

Oranı yaşa bağlı olarak değişen, kemik içinde tüm iskelette dağılan kırmızı kemik iliği, zamanla değişen mikro yapısıyla önemlidir. Değişkenlik gösteren yapısıyla kırmızı kemik iliği dozimetrisi de karışık olmakla birlikte vücutta radyasyon duyarlılığı en yüksek organ olduğu için için de radyonüklit tedavilerde dozimetrisi daha da önemli hale gelmektedir (25).

Kırmızı kemik iliği maruz kaldığı dozun tayini kullanılan radyofarmasötüğün dağılımına göre değişik yöntemlerle yapılabilmektedir. Yöntemin belirleyici faktörü ise kemikte veya kırmızı kemik iliğinde bağlanıp bağlanmadığıdır. Eğer bir bağlanma yoksa kırmızı kemik iliğindeki aktivite kandan gelmektedir ve kana bağlı dozimetri yapılabilmektedir. Kana bağlı dozimetri yerine tüm vücut dozimetrisiyle kırmızı kemik iliği toksisitesinin belirlenmeye çalışıldığı araştırmalar bulunmaktadır. Aktivitenin iliğe veya kemiklere bağlandığı durumlarda görüntüye bağlı dozimetri tercih edilmektedir (26-28).

Kemik iliği dozimetrisi için EANM tarafından yayımlanmış kılavuzlar bulunmaktadır.

Böbrek

Peptit reseptör radyonüklit tedavide düşük molekül ağırlıklı radyonüklit eşleniklerin böbreklerde atılımı sırasında bir kısmının tekrar soğurulmuş olmasıyla böbrekler kritik organlar haline gelmektedir. Bir noktaya kadar bu soğurulma bazı amino asitlerin enfüzyonu ile, azaltılabilmektedir (29).

Dozimetri temelde MIRD formülü üzerinden yapılmaktadır. Böbrek toksisitesinin çok değişken olduğu durumlarda genelde geleneksel yaklaşımların kullanılır ve böbreğin tek bir birim olarak homojen aktivite alımına sahip olduğu düşünülmektedir. Duyarlılığı arttırmak için hastaya özel böbrek kütlesi, verilen radyoaktivitenin yerel olarak dağılımı, böbreğe geçiş süresi ve doz hızı etkilerinin dikkate alınması gerekmektedir. Böbrek toksisitesini etkileyen diğer faktörler hipertansiyon, diyabet, yaş, kemoterapi ve fonksiyon kaybıdır fakat bunların hesaba katılması biraz zor olmaktadır (29,30).

Radyonüklit tedavilerde tercih edilen biyolojik modellerin böbrekler için de kullanılması önemli bir durumdur. Bu durum lineer kuadratik model ve zaman doz oranlanması modeliyle gösterilmektedir. MIRD'in

20. kitapçığında, lineer kuadratik modelin örneklerle anlatımı yer almaktadır. Radyasyon dozu ve toksisite arasındaki gelişmiş korelasyon seçilen biyolojik modelden ve böbrekteki fonksiyonel farklılıklar dikkate alındıktan sonra tanımlanmıştır (31).

Sonuç

Dozimetri günümüzde aktif olarak gelişmektedir. Radyonüklit tedavinin karmaşık olmasından dolayı hastaya özel dozimetri için disiplinler arası çalışmalar yapmak gerekmektedir. Bu çalışmalar özellikle daha iyi çözünürlüklü görüntüleme sistemlerini ve daha farklı nümerik yöntemleri geliştirmek üzerine yoğunlaşmalıdır. Böylece radyonüklit tedavide doz-etki ilişkisi daha yararlı ve uygun hale gelmiş olacaktır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Şerife İpek Karaaslan, Türkay Toklu, Nalan Alan Selçuk, Dizayn: Şerife İpek Karaaslan, Analiz veya Yorumlama: Şerife İpek Karaaslan, Literatür Arama: Şerife İpek Karaaslan, Türkay Toklu, Nalan Alan Selçuk, Yazan: Şerife İpek Karaaslan, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Lindell B, Dunster JH, Valentin J. International commission on radiological Protection: history, policies, the procedures. <http://www.icrp.org/docs/Histpol.pdf>
2. Loevinger R, Berman M. The society of nuclear medicine: MIRD Pamphlet 1. J Nucl Med 1968;9(Suppl 1):7-14
3. Schlafke-Stelson AT, Watson EE, Cloutier RJ. A history of medical internal dosimetry. Health Phys 1995;69:766-782.
4. Stabin M. Fundamentals of nuclear medicine dosimetry. Springer 2008.
5. Stabin M, Xu XG. Basic principles in the radiation dosimetry of nuclear medicine. Semin Nucl Med 2014;162-171.
6. Wierts R, Pont CD, Brans B, Mottaghy FM, Kemerink GJ. Dosimetry in molecular nuclear therapy. Methods 2011;55:196-202.
7. McParland B. Nuclear medicine radiation dosimetry. Springer 2010.
8. Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Sonnenschein W, Knust J, Bockisch A. Optimized 124I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 2008;49:1017-1023.
9. Hanschild H, Lassmann M, Luster M, Kloos RT, Reiners C. Blood dosimetry from a single measurement of the whole body radioiodine retention in patients with differentiated thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer 2009;16:1283-1289.

10. Flux G, Bardies M, Monsieurs M, et al. The impact of PET and SPECT on dosimetry for targeted radionuclide therapy. *Z Med Phys* 2006;16:47-59.
11. Sgouros G, Hobbs RF, Atkins FB, et al. Three-dimensional radiobiological dosimetry (3D-RD) with ¹²⁴I PET for ¹³¹I therapy of thyroid cancer *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(Suppl 1):41-47.
12. Jentzen W, Freudenberg L, Bockish A. Quantitative imaging of (¹²⁴I) with PET/ CT in pretherapy lesion dosimetry. Effects impairing image quantification and their corrections. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:21-43.
13. Ott RJ. Imaging technologies for radionuclide dosimetry. *Phys Med Biol* 1996;41:1885-1894.
14. He B, Wahl RL, Du Y, et al. Comparison of residence time estimation methods for radioimmunotherapy dosimetry and treatment planning-Monte Carlo simulation studies. *IEEE Trans Med Imaging* 2008;27:521-530.
15. He B, Wahl RL, Sgouros G, et al. Comparison of organ residence time estimation methods for radioimmunotherapy dosimetry and treatment planning-patient studies. *Med Phys* 2009;36:1595-1601.
16. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, et al. MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med* 1999;40:37-61.
17. Flux GD, Guy MJ, Beddows R, Pryor M, Flower MA. Estimation and implications of random errors in whole-body dosimetry for targeted radionuclide therapy. *Phys Med Biol* 2002;47:3211-3223.
18. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine *J Nucl Med* 2005;46:1023-1027.
19. Furhang EE, Sgouros G, Chui CC. Radionuclide photon dose kernels for internal emitter dosimetry. *Med Phys* 1996;23:759-764.
20. Kalos M, Whitlock PA. Monte carlo methods, Wiley 1998.
21. Zaidi H, Sgouros G. Therapeutic applications of Monte Carlo calculations in nuclear medicine Institute of Physics, Bristol 2003.
22. Stabin MG, Konijnenberg MW. Re-evaluation of absorbed fractions for photons and electrons in spheres of various sizes *J Nucl Med* 2000;41:149-160.
23. Kletting P, Schimmel S, Hanscheid H, et al. The NUKDOS software for treatment planning in molecular radiotherapy. *Z Med Phys* 2015;25:264-274.
24. Meredith R, Wessels B, Knox S. Risks to normal tissues from radionuclide therapy. *Semin Nucl Med* 2008;38:347-357.
25. Stabin MG, Siegel JA, Sparks RB. Sensitivity of model-based calculations of red marrow dosimetry to changes in patient-specific parameters. *Cancer Biother Radiopharm* 2002;17:535-543.
26. Wahl RL, Kroll S, Zasadny KR. Patient-specific whole-body dosimetry: principles and a simplified method for clinical implementation *J Nucl Med* 1998;39(Suppl 8):14-20.
27. Siegel JA, Lee RE, Pawlyk DA, et al. Sacral scintigraphy for bone marrow dosimetry in radioimmunotherapy. *Int J Rad Appl Instrum B* 1989;16:553-559.
28. Wahl RL. The clinical importance of dosimetry in radioimmunotherapy with tositumomab and iodine I ¹³¹ tositumomab. *Semin Oncol* 2003;30(Suppl 4):31-38.
29. Rolleman EJ, Melis M, Valkema R, et al. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1018-1031.
30. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med* 2005;46 (Suppl 1):83-91.
31. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med* 2005;46(Suppl 1):99-106.