

Von der effektiven Dosis in der Diagnostik zur patientenspezifischen Dosimetrie in der nuklearmedizinischen Therapie

M. Laßmann

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Würzburg

*In der Nuklearmedizin beschränkt sich die Aufgabe der klinischen Dosimetrie vor allem auf die Bestimmung der Präparatstärken (Aktivitäten) der verwendeten Radionuklide und Messungen zum Strahlenschutz (Kontaminationsüberprüfungen, Messungen der Ortsdosisleistungen).**

Dosimetrie zur Diagnostik

Über 90% der Anwendungen in der Nuklearmedizin sind diagnostischer Art (8). In diesem Fall beschränkt sich die Aufgabe der klinischen Dosimetrie zunächst einmal darauf, die zu verabreichende Aktivität zu bestimmen, um daraus nach entsprechender Anwendung der ICRP-Tabellen (9, 11, 13) Werte für die effektive Dosis anzugeben. Dies erfolgt allerdings ohne Berücksichtigung der individuellen Biokinetik der Radiopharmazeutika im Körper.

Die Größe „effektive Dosis“ E (Einheit: Sv) wurde 1990 von der ICRP in entsprechenden Empfehlungen eingeführt (10):

$$E = \sum_T w_T H_T$$

Die Organdosis H_T ist das Produkt aus der über das Gewebe oder Organ T gemittelten Energiedosis, und einem Strahlungswich-

tungsfaktor; w_T ist der Gewebewichtungsfaktor, der den relativen Beitrag dieses Organs oder Gewebes für das gesamte stochastische Strahlenrisiko beschreibt. Die w_T -Werte basieren auf epidemiologischen Daten und sind über das Alter und das Geschlecht gemittelt. Insbesondere projiziert diese Größe das Risiko einer nicht-uniformen Dosisverteilung wie z. B. in der Nuklearmedizin auf das Risiko einer uniformen oder Ganzkörperexposition für die „Normalbevölkerung“, was insbesondere in der Medizin aufgrund von erkrankungsspezifischen Alters-, Geschlechts- und Risikoverteilungen nicht gegeben ist.

Die effektive Dosis dient daher nicht dazu, das individuelle Risiko einer einzelnen Person zu bestimmen, sondern dazu, unterschiedliche diagnostische Verfahren oder ähnliche Verfahren in unterschiedlichen Einrichtungen miteinander zu vergleichen (12).

Für eine individuelle Risikobetrachtung braucht man alters- und geschlechtsspezifische Risikowerte für die gefährdeten Organe, wie sie z. B. im BEIR VII Report zu finden sind (3).

In der nuklearmedizinischen Diagnostik erfolgt die Bestimmung der Energiedosis in der Regel nach dem MIRD-Schema:

$$\bar{D} = \bar{A} \cdot S$$

Dabei ist \bar{D} die mittlere Energiedosis (Einheit: Gy), \bar{A} beschreibt die kumulierte Aktivität (Integral der Zeitaktivitätskurve eines Organ oder Organsystems) und repräsentiert die Gesamtzahl der Zerfälle in dem



Prof. Dr. rer. nat. Michael Laßmann, Würzburg

Nuklearmedizin 2012; 51: 221–224

doi:10.3413/nukmed-2011060001

Eingegangen: 31. Oktober 2011;

angenommen: 8. November 2011

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. rer. nat. Michael Laßmann

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Universitätsklinikum Würzburg

Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg, Germany

Tel. 09 31/20 13 55 00, Fax 09 31/20 16 18 03

E-Mail: lassmann@nuklearmedizin.uni-wuerzburg.de

www.klinik.uni-wuerzburg.de/nuklearmedizin

* Zitat aus: Krieger (14), Kapitel 7 Eintrag Nuklearmedizin „Aufgaben und Genauigkeit der klinischen Dosimetrie“.

betrachteten Quellvolumen. Der S-Wert wird durch die Physik des Zerfalls und die geometrischen Eigenschaften des verwendeten Phantoms bestimmt.

Bei der Einführung neuer diagnostischer Radiopharmazeutika muss vor der Zulassung durch die entsprechenden Behörden (z. B. EMA oder FDA) eine Dosimetriestudie durchgeführt werden, die auch dazu dienen kann, den Bereich der zu injizierenden Aktivität für eine optimale Diagnostik bei gleichzeitiger Minimierung der Strahlenexposition festzulegen. Diese erfordert in der Regel eine quantitative Bildgebung, die Bestimmung der Aktivität in Blutproben oder Ausscheidungen bei einer begrenzten Anzahl von Patienten oder Probanden, oder, falls Daten zur Anwendung am Menschen (noch) nicht vorhanden sind, Daten von Tierexperimenten. Basierend auf der räumlichen und zeitlichen Tracerverteilung werden für die zu betrachtenden Organe oder Organsysteme die entsprechenden kumulierten Aktivitäten bestimmt (7). Für die S-Werte, die aus Berechnungen an mathematischen Phantomen gewonnen werden und die Organgeometrie sowie die Zusammensetzung der Organe nachahmen, werden für die Dosisberechnung die Werte des Standardmenschen (170 cm, 70 kg) verwendet. Dieses Modell nimmt implizit an, dass das gewählte Modell die Verteilung der Aktivität im Patienten zufriedenstellend wiedergibt.

In einer kürzlich erschienen Übersichtsarbeit von Eberlein et al. (5) sind veröffentlichte Daten zur Dosimetrie von zugelassenen bzw. häufig verwendeten Radiopharmazeutika in der Diagnostik zusammengestellt. Für die meisten diagnostisch verwendeten Radiopharmazeutika sind Daten vorhanden. Auffällig ist allerdings, dass die Art der Datensammlung und die verwendeten Dosisberechnungen sehr heterogen sind. Da manche der Datensätze mehr als 20 Jahre alt sind, wäre es von wissenschaftlichem Interesse, neue Daten zur Biokinetik mit modernen Gammakameras und einheitlichen Dosisprotokollen zu generieren. Daten für die pädiatrische Nuklearmedizin fehlen fast vollständig. Vielmehr werden diese Daten für die ICRP-Tabellen (9, 11, 13) aus der Biokinetik von Erwachsenen unter Anwendung entsprechender altersabhängiger Phantome generiert.

Therapieplanung

Für die nuklearmedizinische Therapie ist, über die quantitative Bildgebung hinaus (15), die Bestimmung patientenspezifischer Parameter (z. B. die individuelle Organmasse) und einer daraus resultierenden Anpassung der S-Werte für die Berechnung einer Energiedosis in einem Organ- oder Organsystem unerlässlich. Eine Herangehensweise mit krankheitsspezifischen festen Aktivitäten wird heute wohl in vielen Fällen praktiziert, berücksichtigt aber nicht die Individualität der Patienten (hinsichtlich der Geometrie, der Organfunktion und möglicher Vorschädigungen) und optimiert mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht die Wirksamkeit einer Behandlung mit offenen radioaktiven Stoffen.

Diese Optimierung muss gegen die Sicherheit der Behandlung abgewogen werden. Dies kann durch eine empirische Herangehensweise nicht mehr gewährleistet werden. Daher ist die Therapieplanung, die sich patientenspezifisch an der Sicherheit des Patienten orientiert, ein erster Schritt. Ein Beispiel hierfür ist die Empfehlung des Dosimetrie-Komitees der EANM zur prätherapeutischen Dosimetrie beim Schilddrüsenkarzinom (17). Ein anderer Schritt um die Vergleichbarkeit mit strahlentherapeutischen Verfahren zu gewährleisten ist die Berücksichtigung radiobiologischer Größen (19), z. B. die BED (biological effective dose).

Seit dem "1st International Symposium on Radionuclide Therapy and Radiopharmaceutical Dosimetry", das 2004 in Helsinki (16) stattfand, gibt es beeindruckende methodische Verbesserungen in der Therapiedosimetrie, sowohl was die quantitative Bildgebung betrifft, als auch die Dosisberechnungen. Es gibt seither klinische Studien, in denen Dosiswirkungsbeziehungen in der nuklearmedizinischen Therapie nachgewiesen werden. Als Beispiele zu nennen sind die Arbeiten zu

- ¹³¹I-Tositumomab (4),
- MIBG-Therapien (2, 18),
- lokoregionalen Behandlungen der Leber (20),
- Schilddrüsenkarzinom (1, 6, 21).

Man sollte nicht vergessen zu erwähnen, dass klinische Dosimetriestudien, seien sie auch nicht mit der neuesten Methodik

durchgeführt, das klinische Management des Patienten verändern können.

Um Daten, die offensichtlich über unterschiedliche Ergebnisse bei der Anwendung unterschiedlicher Verfahren berichten, besser miteinander vergleichbar zu machen, gilt es einerseits, die verwendeten Methoden und Berechnungen in Veröffentlichungen so transparent wie möglich darzustellen. Ein Vorschlag, wie dosimetrische Verfahren und Berechnungen zu dokumentieren sind, ist dem vor kurzem veröffentlichten Dokument des EANM Dosimetrie-Komitees zu entnehmen ("good practice of clinical dosimetry reporting") (17). Um angemessen klinische Therapiestudien durchführen zu können, bedarf es allerdings entsprechend ausgebildeter und erfahrener Medizinphysikexperten, die insbesondere an kleineren Einrichtungen nicht oder nur teilweise zur Verfügung stehen.

Methodenentwicklung

Nicht nur die Vergleichbarkeit, sondern auch die Standardisierung der Dosimetrie verschiedener Zentren ist immer noch Gegenstand von Diskussionen. Daher unterstützt das Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen der Förderung der „Instrumenten- und Methodenentwicklung für die patientenorientierte medizinische Forschung“ ein Gemeinschaftsprojekt der Universitätsklinik in Würzburg und Ulm sowie des Bundesamtes für Strahlenschutz zur „Methodenentwicklung und Standardisierung der Dosimetrie mit offenen radioaktiven Stoffen in der klinischen Forschung“ (<http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/2127.php#Dosimetrie>).

Im Rahmen dieses Vorhabens werden Lösungen zu folgenden methodischen Problemen bei der patientenspezifischen Dosimetrie insbesondere auch für multizentrische Studien erarbeitet:

1. Entwicklung adäquater Methoden zur Prüfung der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der eingesetzten Messverfahren einschließlich bildgebender Modalitäten,
2. Standardisierung und Erprobung der dosimetrischen Verfahren und Erstellung von Arbeitsanweisungen,

3. Nutzung standardisierter Software-Werkzeuge für die Antragstellung nach §23 StrSchV,
4. Entwicklung eines Verfahrens zum Qualitätsmanagement und zur Qualitätssicherung.

Mit diesen Werkzeugen kann und wird sich die klinische Dosimetrie in der Therapie mit offenen radioaktiven Substanzen nicht mehr nur auf die Bestimmung der Aktivitäten beschränken, sondern patientenspezifisch die zu verabreichende Therapieaktivität an die zu erzielenden Dosen anpassen.

Literatur

1. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962; 87: 171–182.
2. Buckley SE, Chittenden SJ, Saran FH et al. Whole-body dosimetry for individualized treatment planning of ¹³¹I-MIBG radionuclide therapy for neuroblastoma. *J Nucl Med* 2009; 50: 1518–1524.
3. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. National Research Council, Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Washington, D.C.: The National Academies Press 2006.
4. Dewaraja YK, Schipper MJ, Roberson PL et al. ¹³¹I-tositumomab radioimmunotherapy: initial tumor dose-response results using 3-dimensional dosimetry including radiobiologic modeling. *J Nucl Med* 2010; 51: 1155–1162.
5. Eberlein U, Broer JH, Vandevoorde C et al. Biokinetics and dosimetry of commonly used radiopharmaceuticals in diagnostic nuclear medicine – a review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; doi: 10.1007/s00259-011-1904-z.
6. Flux GD, Haq M, Chittenden SJ et al. A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 270–275.
7. Geworski L, Schaefer A, Knoop BO et al. Physical aspects of scintigraphy-based dosimetry for nuclear medicine therapy. *Nuklearmedizin* 2010; 49: 85–95.
8. Hellwig D, Grgic A, Kotzerke J, Kirsch CM. Nuclear Medicine in Germany. Key data from official statistics. *Nuklearmedizin* 2011; 50: 53–67.
9. ICRP. Publication 53: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. *Ann ICRP* 1987; 18 (1–4).
10. ICRP. Publication 60: 1990 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 1991; 21 (1–3).
11. ICRP. Publication 80: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: Addendum 2 to ICRP publication 53. *Ann ICRP* 1998; 28 (3).
12. ICRP. Publication 103: The 2007 recommendations of the International Commission of Radiological Protection. *Ann ICRP* 2007; 37 (2–4).
13. ICRP. Publication 106: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: Addendum 3 to ICRP Publication 53. *Ann ICRP* 2008; 38 (1–2).
14. Krieger H. Strahlungsmessung und Dosimetrie Wiesbaden: Vieweg + Teubner 2011.
15. Lassmann M. Dosimetry of short-ranged radionuclides. *Nuklearmedizin* 2010; 49 (Suppl): S46–S49.
16. Lassmann M, Brans B, Behr T. Introduction 1st International Symposium on Radionuclide Therapy and Radiopharmaceutical Dosimetry. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20: 45–46.
17. Lassmann M, Chiesa C, Flux G, Bardies M. EANM Dosimetry Committee guidance document: good practice of clinical dosimetry reporting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 192–200.
18. Matthey KK, Panina C, Huberty J et al. Correlation of tumor and whole-body dosimetry with tumor response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with ¹³¹I-MIBG. *J Nucl Med* 2001; 42: 1713–1721.
19. Strigari L, Benassi M, Chiesa C et al. Dosimetry in nuclear medicine therapy: radiobiology application and results. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55: 205–221.
20. Strigari L, Sciuto R, Rea S et al. Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with ⁹⁰Y-SIR spheres: radiobiologic considerations. *J Nucl Med* 2010; 51: 1377–1385.
21. Verburg FA, Lassmann M, Mader U et al. The absorbed dose to the blood is a better predictor of ablation success than the administered ¹³¹I activity in thyroid cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 673–680.