



# Klinická dozimetrie v NM

## $^{131}\text{I}$ -MIBG terapie neuroblastomu

Prchalová D., Solný P., Kráčmerová T.

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



# Neuroblastom



- nejčastější extrakraniální solidní nádor u dětí (8-10 % případů všech dětských nádorů)
- neuroendokrinní nádor, u 70 % nemocných v době diagnózy detekovatelná metastatická ložiska
- v ČR za rok diagnostikováno 25-30 dětí
  - v 50% u dětí do dvou let
  - v 75 % do čtyř let
  - v 90 % do 10 let věku
- léčba - chirurgická, chemoterapie, zevní ozařování, cílená RN terapie



# MIBG terapie



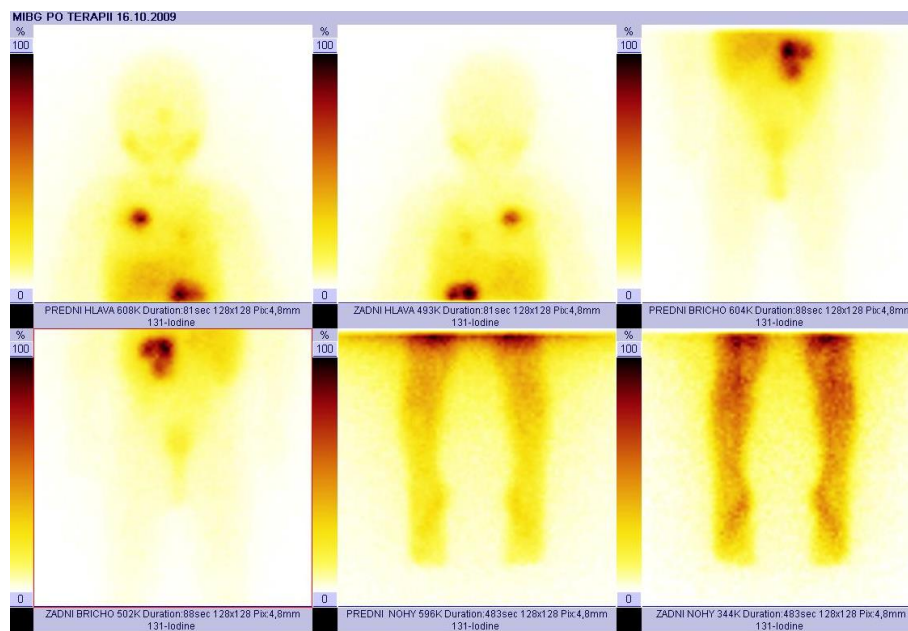
- MIBG syntetizován r. 1980
- fyziologická obdoba norepinefrinu (hormon dřeně nadledvin)
- 90 % neuroblastomů schopno vychytávat MIBG
- akumulace
  - v cílové tkáni 0,01-5 % na 1 g tkáně
  - v játrech (33 % aplikovaného množství), v myokardu (0,8 %), ve slezině (0,6 %) a slinných žlázách (0,4 %)
- MIBG = nosič + navázaný radionuklid  $^{131}\text{I}$ 
  - smíšený  $\beta$  (606 keV) a  $\gamma$  zářič (364 keV)
  - $T_{1/2} = 8,04$  dne
  - maximální dosah  $\beta$  v měkké tkáni 2,4 mm, střední dosah je 0,5 mm



# MIBG terapie



Neinvazivní, selektivní ozáření cílových objemů - primárního nádoru i vzdálených metastáz - při současném relativně malém ozáření okolní zdravé tkáně.





# Kdy MIBG terapie?



- k léčbě indikováni pacienti s pokročilým onemocněním, u kterých již selhaly ostatní klasické léčebné metody (rezistentní a recidivující tumory)
- pozitivní paliativní efekt → snaha zařadit i do časnějších fází léčby jakožto kurativní terapii
- zatím nebyl přijat jednotný postup pro  $^{131}\text{I}$ -MIBG terapii neuroblastomu
  - aplikace standardních aktivit (3,7 GBq – 7,4 GBq)
  - výpočty individuálních aktivit na základě hmotnosti pacienta nebo s využitím dozimetrických měření (tracer-study, data z předchozí terapie)



# $^{131}\text{I}$ -MIBG terapie pro neuroblastom - Motol



- od r. 1996 aplikace fixních aktivit, cca 54 pacientů (do r. 2008)
- od září 2009 ORF provádí dozimetrická měření u některých dětských pacientů s cílem stanovit celotělovou absorbovanou dávku
- od srpna 2012 jsou někteří pacienti aplikováni dle protokolu MATIN, do března 2017 to bylo 15 pacientů (30 aplikací) – 13 dětí, 2 mladí dospělí



# MATIN protokol



- nově navržený postup pro léčbu pacientů s high-risk neuroblastomem, u kterých selhala indukční chemoterapie
- aplikace 2 vysokých terapeutických aktivit  $^{131}\text{I}$ -MIBG ve 14 denním odstupu v kombinaci s cytotoxickou látkou Topotecan
- 1. infuze  $^{131}\text{I}$ -MIBG
  - 444 MBq na 1 kg váhy (předpoklad dodání celotělové dávky zhruba 2 Gy)
  - dozimetrická měření
  - výpočet skutečné celotělové absorbované dávky pomocí MIRD formalismu
- 2. infuze  $^{131}\text{I}$ -MIBG
  - stanovení terapeutické aktivity podle výsledků dozimetrie po 1. infuzi tak, aby celková celotělová dávka z těchto dvou frakcí nepřekročila 4 Gy
  - poterapeutická dozimetrická měření



# MATIN protokol



## The MATIN Schedule

- Topotecan - podáván po dobu 5 dnů, první infuze vždy v den aplikace  $^{131}\text{I}$ -MIBG

	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29
$^{131}\text{I}$ -mIBG	↑		↑		
Topotecan	↑↑↑↑↑		↑↑↑↑↑		
Stem Cells					↑

- oba preparáty jsou hematologicky toxické - součástí léčby je následná autologní transplantace krvetvorných buněk
- úspěšnost léčebného postupu MATIN má být srovnávána s jinými postupy v rámci připravované randomizované klinické studie fáze II - VERITAS - prováděné společností SIOPEN (International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma) – připravováno od 2013, zatím nespouštěno





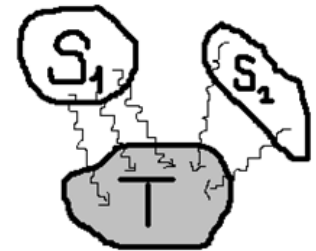
# MIRD

## (Medical Internal Radiation Dose)

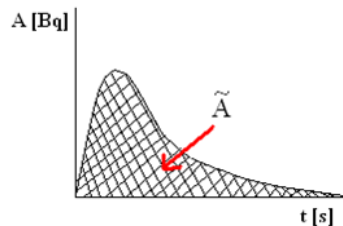


- MIRD je metoda pro výpočet dávky z vnitřních zdrojů
- dávka, která byla sdělena cílovému objemu zářením, vycházejícím z radioaktivní látky uložené ve zdrojovém objemu

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



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



- S-faktory implementovány v komerčně dostupných programech typu MIRDose, Olinda/EXM aj.



# Kumulovaná aktivita $\tilde{A}$



- potřeba znát průběh aktivity v těle pacienta
- měření dávkového příkonu ve 2 metrech od středu těla pacienta
- 1. hodnota dávkového příkonu
  - měřena ihned po ukončení aplikace infuze  $^{131}\text{I}$ -MIBG
  - hodnota odpovídá celkové aplikované aktivitě
  - koeficient v  $[\text{MBq}\cdot\text{h}/\text{uSv}]$  je převodní koeficient pro přepočet dalších naměřených dávkových příkonů na aktivitu v těle pacienta

Dozimetrie při  $^{131}\text{I}$  MIBG terapii

Jméno pacienta:	Pacient 4	Hmotnost [kg]:	7,8
Datum narození:		Výška [cm]:	77
ID:		Věk [roky]:	1,7
Datum a čas ukončení aplikace:	25.6.13 13:00		
Aplikovaná aktivita [MBq]:	3400		

Celotělová aktivita  
Přístroj: FH 40 G  $\delta$  [MBq.h/uSv]: 92,07

Aplikace infuze:	čas zahájení: 9:40	1. měření [uSv/h]:	tělo: 36,93	celkem uSv/h:	
	čas ukončení: 13:00		plena nočník: x		36,93

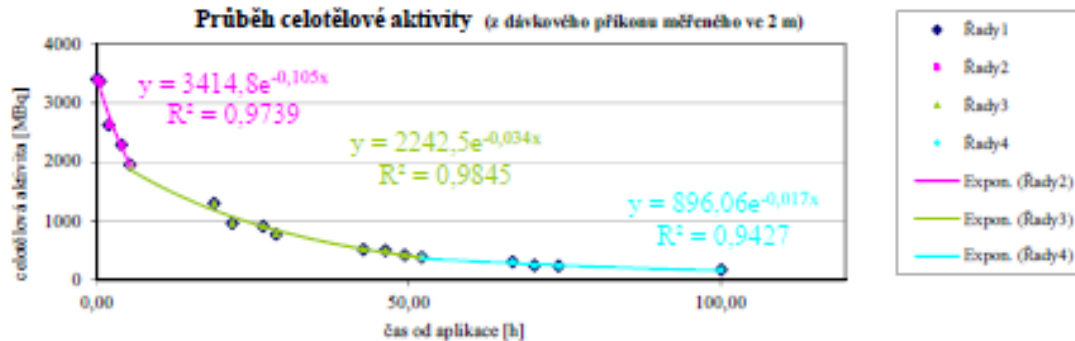
	Datum	Čas od apl. [h]	Dávkový příkon ve 2 m [uSv/h]	Aktivita těla [MBq]
1.	25.6.13 13:00	0,00	36,93	3400,0
2.	25.6.13 13:33	0,55	36,57	3367,4
3.	25.6.13 14:54	1,90	28,54	2628,1
4.	25.6.13 16:57	3,95	24,90	2292,3
5.	25.6.13 18:20	5,33	21,24	1955,2
6.	26.6.13 7:49	18,82	14,14	1301,6
7.	26.6.13 10:44	21,73	10,43	960,1
8.	26.6.13 15:40	26,67	9,93	914,3
9.	26.6.13 17:45	28,75	8,42	775,2
10.	27.6.13 7:44	42,73	5,64	519,0
11.	27.6.13 11:15	46,25	5,48	504,3
12.	27.6.13 14:20	49,33	4,57	420,9
13.	27.6.13 17:06	52,10	4,21	387,6
14.	28.6.13 7:40	66,67	3,36	309,1
15.	28.6.13 11:07	70,12	2,70	248,6
16.	28.6.13 15:02	74,03	2,60	238,9
17.	29.6.13 17:06	100,10	1,86	171,3
18.				
19.				
20.				



# Kumulovaná aktivita $\tilde{A}$



- naměřená data – graf průběhu celotělové aktivity v čase
- proložit křivkou, která co nejlépe opisuje naměřená data
- rozdělení do 3 fází



- integrace podle času (do  $T = 14$  dnů)
- + kumulovaná aktivita během aplikace (integrál lineární křivky)

**Kumulovaná aktivita**

**Fáze 0:**

$$\tilde{A} = \int_0^t A dt \quad y = \int (k_0 e^{-c_1 t}) dt = k_0 \left[ \frac{1}{-c_1} e^{-c_1 t} \right]_0^t = \left( \frac{k_0}{-c_1} \right) (e^{-c_1 t} - 1)$$

čas od aplikace [hod]	MBq
0	0
3,33	3400

začátek aplikace infuze: 0,00 h po začátku apl.  
konec aplikace infuze: 3,33 h po začátku apl.

$y = 1020x$

$a_0 = 0,00$   
 $b_0 = 3,33$   
 $k_0 = 1020$   
 $\tilde{A}_0 = 5666,67$

**Fáze 1:**

$$\tilde{A} = \int_0^t A dt \quad y = \int (k_1 e^{-c_2 t}) dt = k_1 \left[ \frac{1}{-c_2} e^{-c_2 t} \right]_0^t = \left( \frac{k_1}{-c_2} \right) (e^{-c_2 t} - 1)$$

čas od aplikace [hod]	MBq
0,00	3414,8
5,33	333

0,00 až 5,33 h po ukončení apl.  
 $y = 3414,8e^{-0,105x}$

$a_1 = 0,00$   
 $b_1 = 5,33$   
 $k_1 = 3414,8$   
 $c_1 = 0,105$   
 $\tilde{A}_1 = 13945,10$

**Fáze 2:**

$$\tilde{A} = \int_0^t A dt \quad y = \int (k_2 e^{-c_3 t}) dt = k_2 \left[ \frac{1}{-c_3} e^{-c_3 t} \right]_0^t = \left( \frac{k_2}{-c_3} \right) (e^{-c_3 t} - 1)$$

čas od aplikace [hod]	MBq
5,33	2242,5
52,10	0,034

5,33 až 52,10 h po ukončení apl.  
 $y = 2242,5e^{-0,034x}$

$a_2 = 5,33$   
 $b_2 = 52,10$   
 $k_2 = 2242,5$   
 $c_2 = 0,034$   
 $\tilde{A}_2 = 43798,83$

**Fáze 3:**

$$\tilde{A} = \int_0^t A dt \quad y = \int (k_3 e^{-c_4 t}) dt = k_3 \left[ \frac{1}{-c_4} e^{-c_4 t} \right]_0^t = \left( \frac{k_3}{-c_4} \right) (e^{-c_4 t} - 1)$$

čas od aplikace [hod]	MBq
52,10	896,06
333	0,017

52,10 až 333 h po ukončení apl.  
 $y = 896,06e^{-0,017x}$

$a_3 = 52,10$   
 $b_3 = 332,67$   
 $k_3 = 896,06$   
 $c_3 = 0,017$   
 $\tilde{A}_3 = 21554,28$

**Souhrn:**

$\tilde{A} = 84965$  MBq.h  
 $\tau_0 = 0,14$  h  
 $\tau_1 = 4,101$  h  
 $\tau_2 = 12,88$  h  
 $\tau_3 = 6,34$  h  
 $\tau = 24,99$  h



# S-faktor $S_{(wb \leftarrow wb)}$



- vyjadřuje ozáření celého těla aktivitou uloženou v celém těle
- pacient-specifické  $S_{(wb \leftarrow wb)}$  závislé na hmotnosti konkrétního pacienta

$$S_{wb \leftarrow wb} = 1,34 \cdot 10^{-4} \cdot m_p^{-0,921} \quad [\text{Gy/MBq.h}]$$



# Celotělová absorbovaná dávka



- známe  $\tilde{A}$ , známe  $S_{(wb \leftarrow wb)}$   $\rightarrow D = \tilde{A} \cdot S_{(wb \leftarrow wb)}$

## Celotělová absorbovaná dávka

$$D = \tilde{A} \cdot S = (\tau \cdot A_0) \cdot S$$

$D$ .... dávka                       $\tau$ .... rezidenční doba  
 $\tilde{A}$ .... kumulovaná aktivita       $S$ .... S faktor [mGy/MBq.s]

$$\tau = \tilde{A} / A_0$$
$$S_{(wb \leftarrow wb)} = 2,021E-05 \text{ Gy/MBq.h}$$

$D = 1,72 \pm 0,20 \text{ Gy}$
--------------------------------



# Nepřesnosti měření a výpočtů

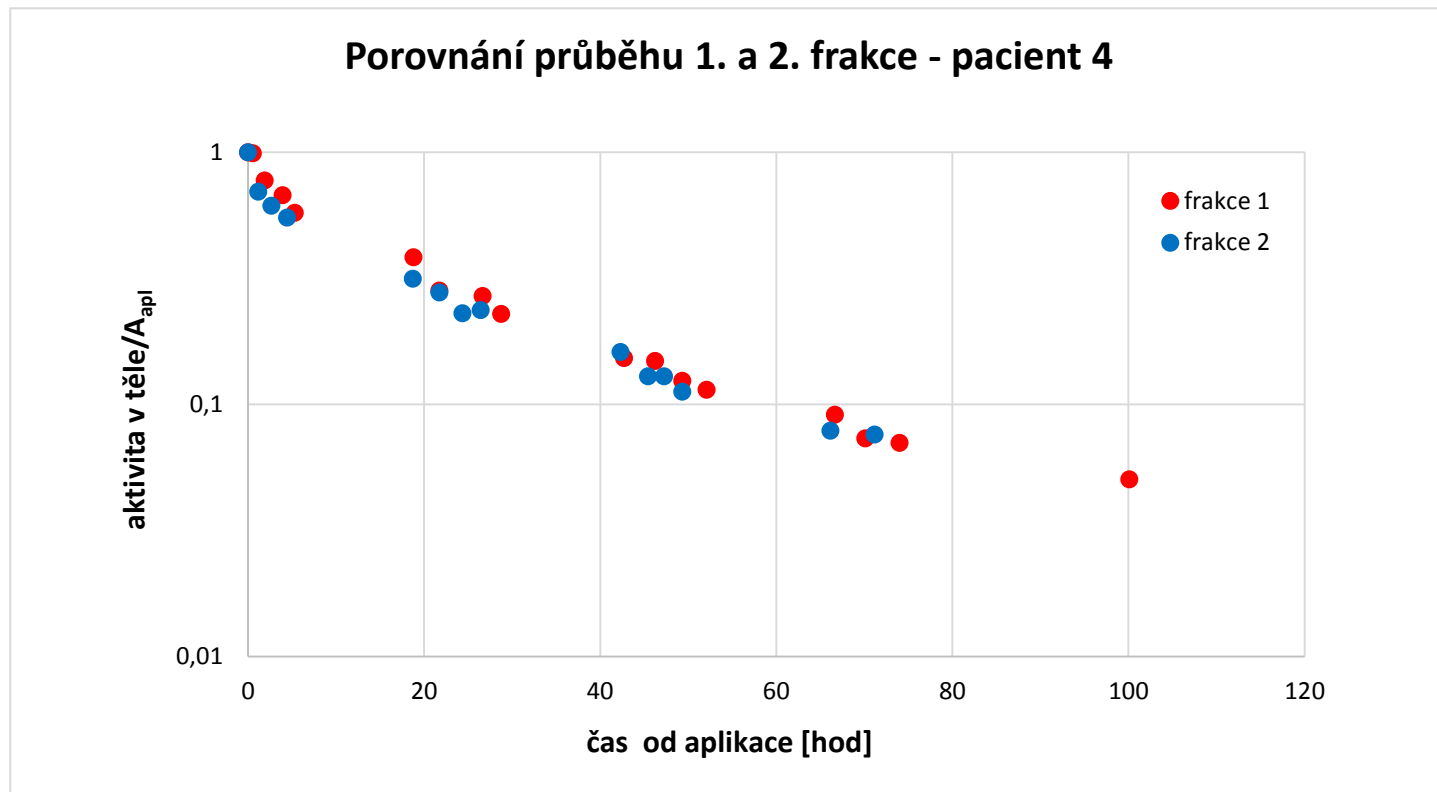


- největším zdrojem chyb - nepřesnosti při měření aktivity v těle pacienta
- ne vždy platí předpoklad, že po ukončení 3h infuze je veškerá apl. aktivita v těle pacienta
- S-faktory stanoveny na standardních anatomických modelech
- chyba - do 20 %



# Porovnání frakcí

- dozimetrická data z 1. frakce lze použít pro plánování 2. frakce





# Výsledky

(MATIN srpen 2012 - březen 2017)



Pacient	Váha [kg]	Věk [roky]	1. terapie		2. terapie		Celková dávka [Gy]
			A <sub>apl</sub> [MBq]	D [Gy]	A <sub>apl</sub> [MBq]	D [Gy]	
Pacient 1 (m)	13	2,7	6200	1,9	6200	1,55	3,45
Pacient 2 (ž)	13	2,7	5550	1,57	5550	1,74	3,31
Pacient 3 (m)	14	3,2	5550	2,32	4450	1,82	4,14
Pacient 4 (ž)	7,8	1,7	3400	1,72	3400	1,47	3,19
Pacient 5 (m)	13	1,8	5550	1,33	5550	1,02	2,35
Pacient 6 (ž)	14	3,7	5550	3,15	1100	0,9	4,05
Pacient 7 (ž)	11	2,3	5550	1,59	5550	1,61	3,2
Pacient 8 (m)	13	4,2	5550	1,37	5550	1,7	3,07
Pacient 9 (ž)	23	9,5	7400	1,77	7764	1,46	3,23
Pacient 10 (ž)	28	9,7	8700	1,84	11110	1,8	3,64
Pacient 11 (m)	28	10,9	11435	1,7	10180	1,41	3,11
Pacient 12 (m)	11	1,5	5015	1,74	5060	1,79	3,53
Pacient 13 (ž)	13	3,7	6167	3,21	3816	1,71	4,92
Pacient 14 (m)	70	19,5	10294	0,97	10898	0,79	1,76
Pacient 15 (ž)	46	24,7	11100	2,22	11100	1,67	3,89





# Závěr



- Radionuklidová terapie neuroblastomu pomocí  $^{131}\text{I}$ -MIBG se jeví neúčinnější při co největší možné eskalaci terapeutické aktivity.
- Vysoké aktivity nelze podávat bez bližší znalosti chování radiofarmaka v těle pacienta.
- Nelze používat standardní biokinetické modely, ale je nutné provádět **individualizovaná celotělová měření a dozimetrické výpočty.**



**Celotělová dozimetrie**



# Závěr



- Celotělová dozimetrie má za úkol minimalizovat vedlejší účinky terapie, neříká nic o **dávce na tumor** (= ta veličina, ke které se vztahuje celkový výsledek terapie).
- Vhodné by bylo doplnit i dozimetrii tumoru, případně kritických orgánů...

... ALE...

... Chybí:

- jednotná metodika
- personál pro zabezpečení dozimetrických měření
- **zajištění krytí nákladů na provedení dozimetrie**



Děkuji za pozornost.

[dana.prchalova@fnmotol.cz](mailto:dana.prchalova@fnmotol.cz)