



RADYOMİKROKÜRE TEDAVİSİNDE DOZİMETRİ

Prof.Dr. Mustafa Demir

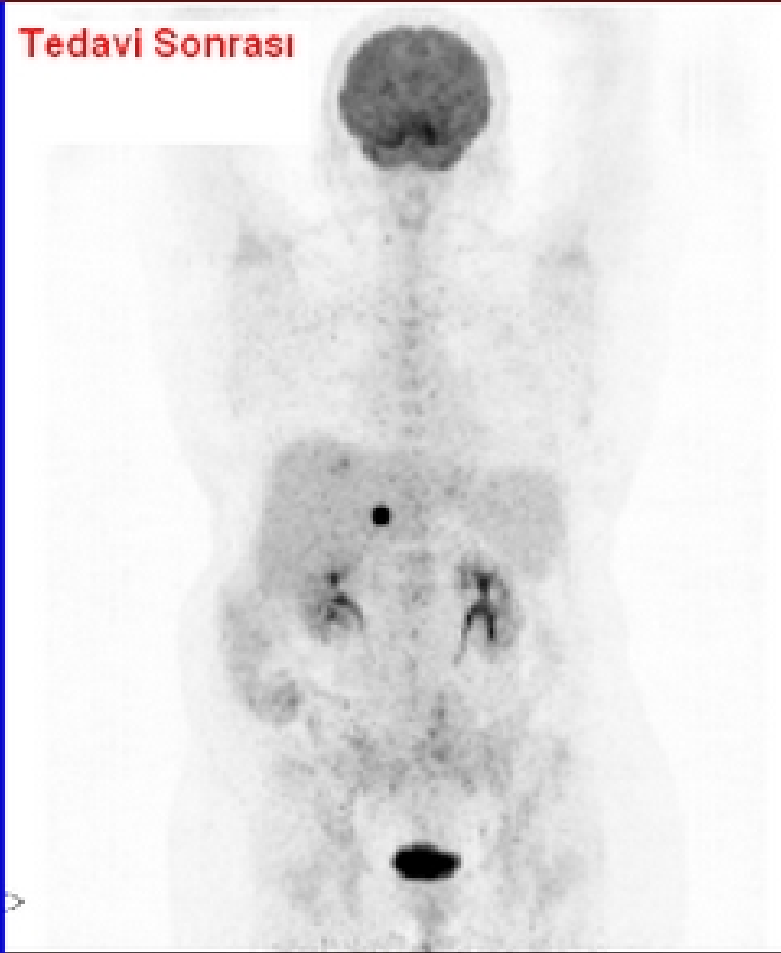
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak. Nükleer Tıp AD

Karaciğer Kanseri, Y-90 mikroküre tedavisi

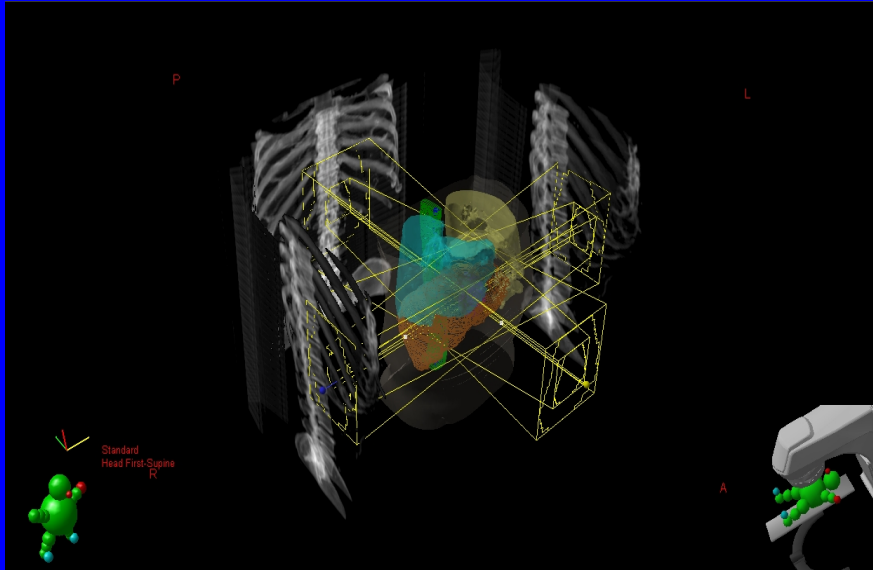
Tedavi Öncesi



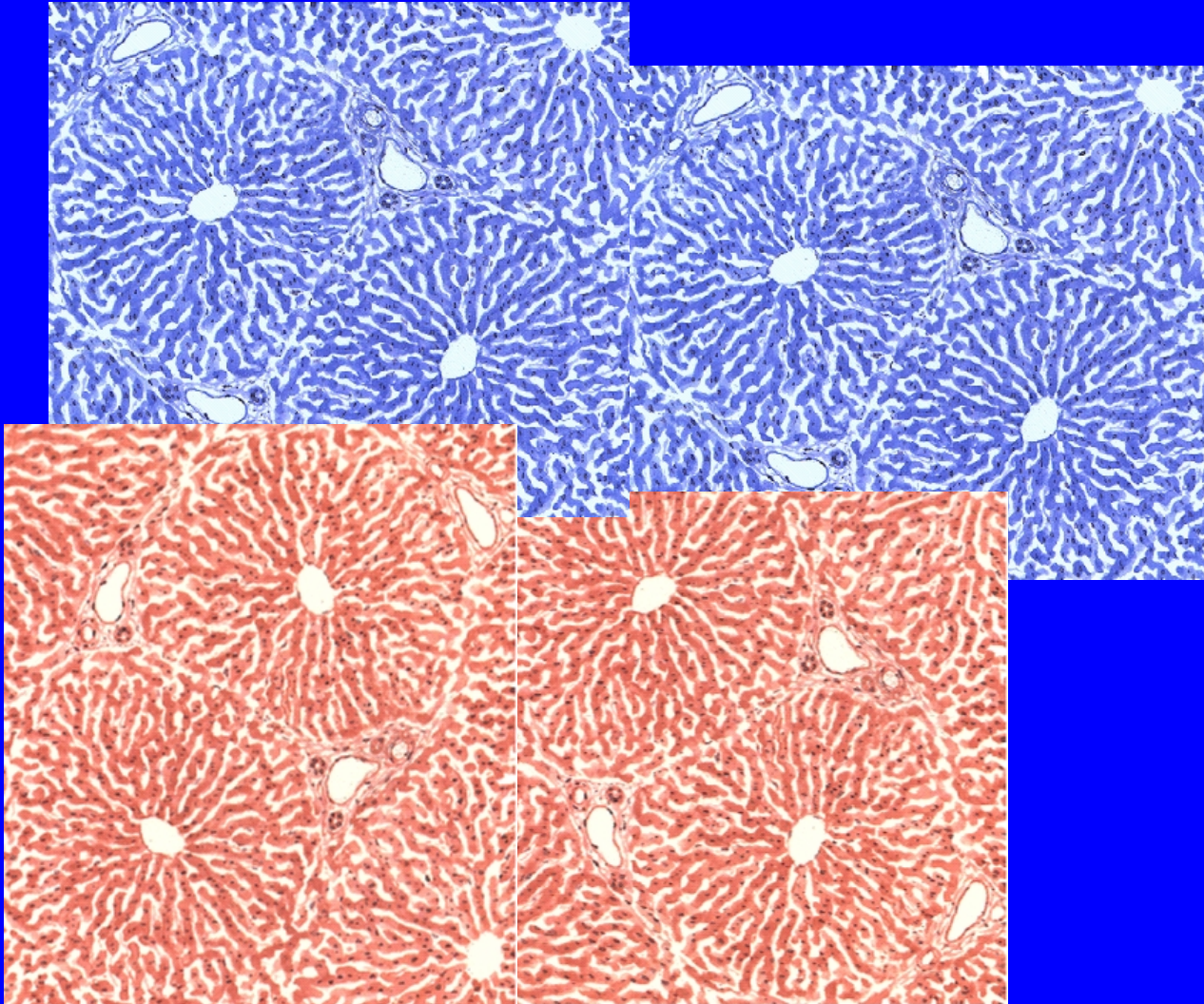
Tedavi Sonrası



External Işın

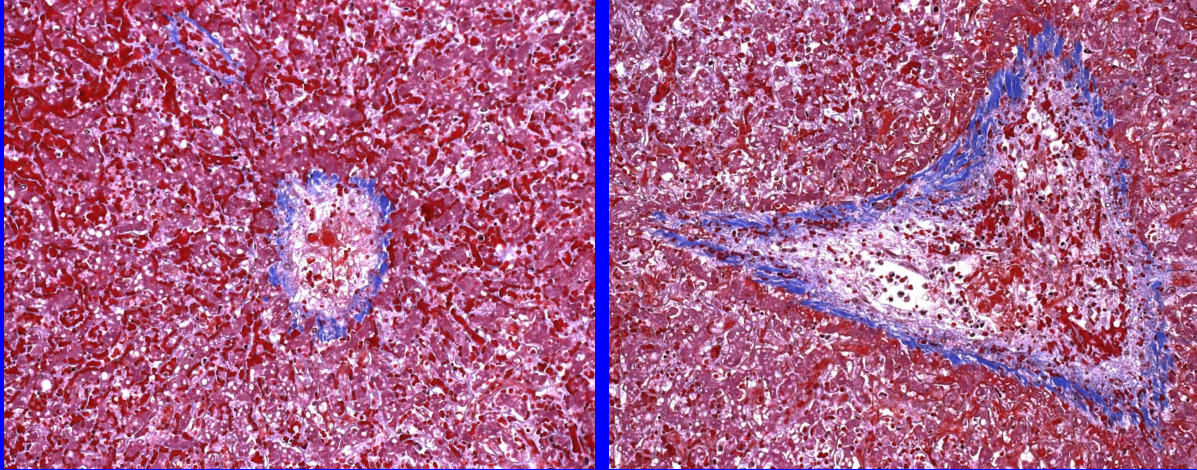


External Işın



Hedeflenmiş Hepatic Yapı

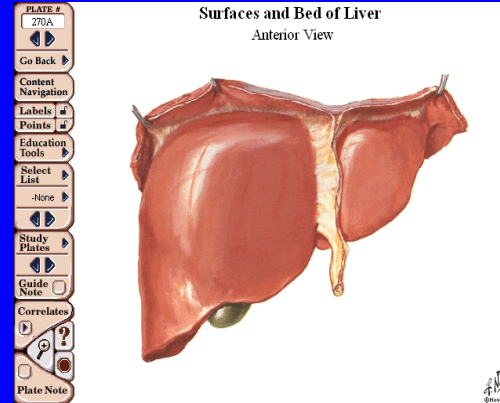
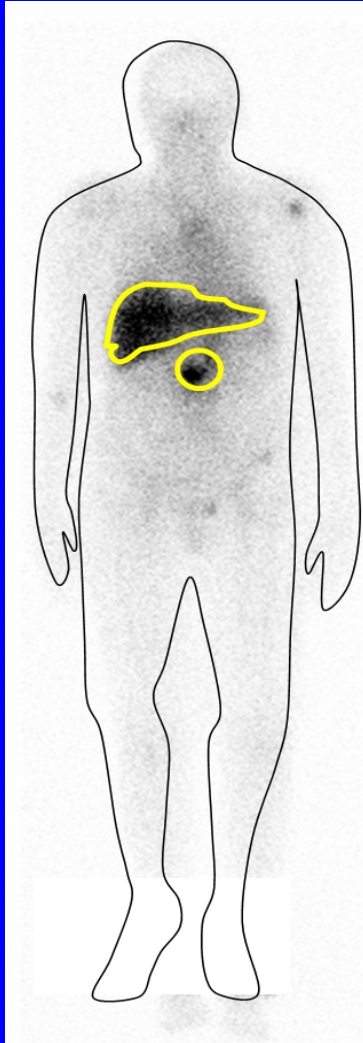
External Işın RT



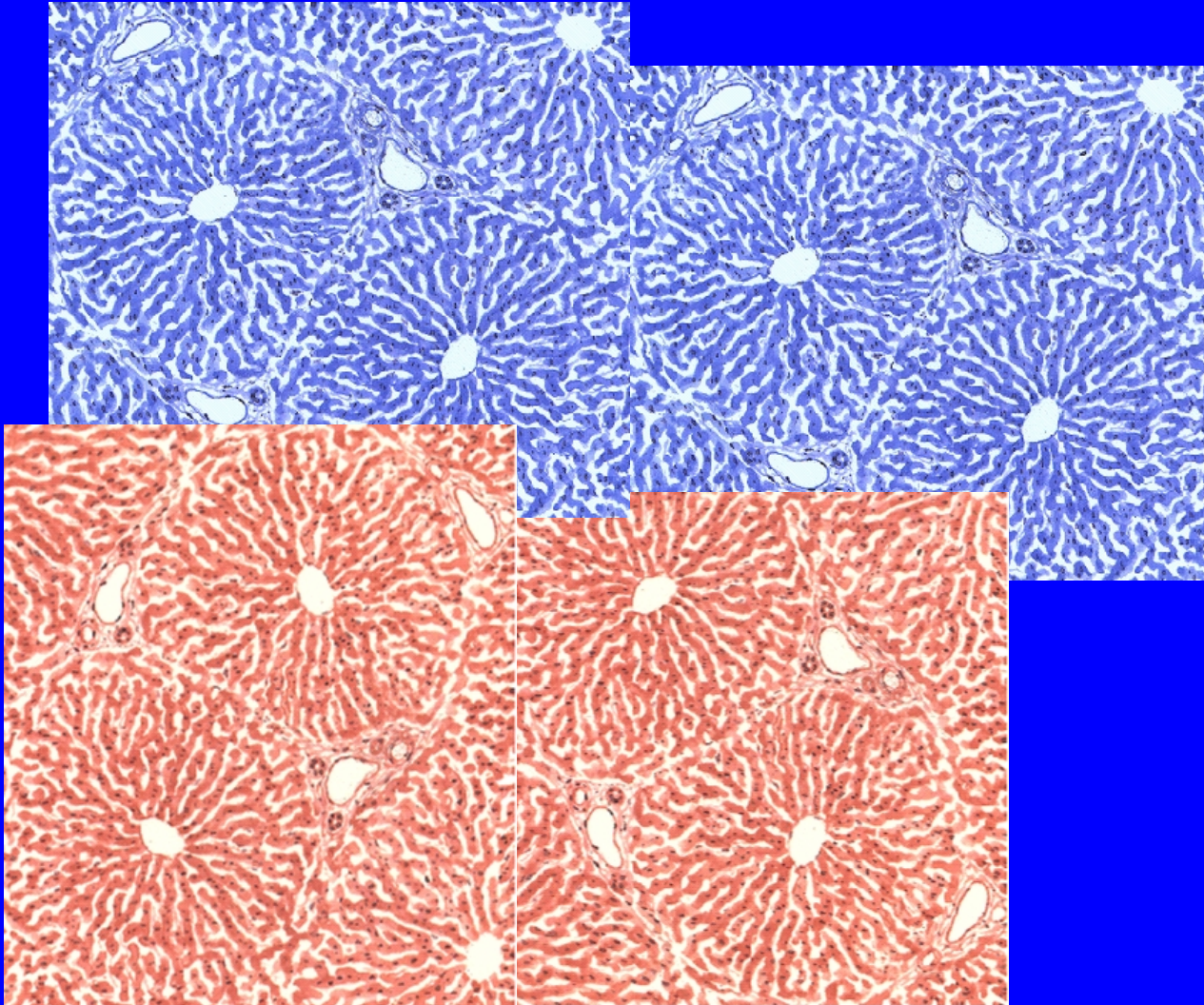
Radyasyondan 3 ay sonra
Ven Tıkanması Hastalığı
Progressive parenchymal hasarı ve fibrosis
KC fonksiyonlarında bozukluk
Post-sinusoidal Portal Hipertansiyon
Asit birikmesi

Radyasyona Bağlı Karaciğer Hastalığı
(RILD)

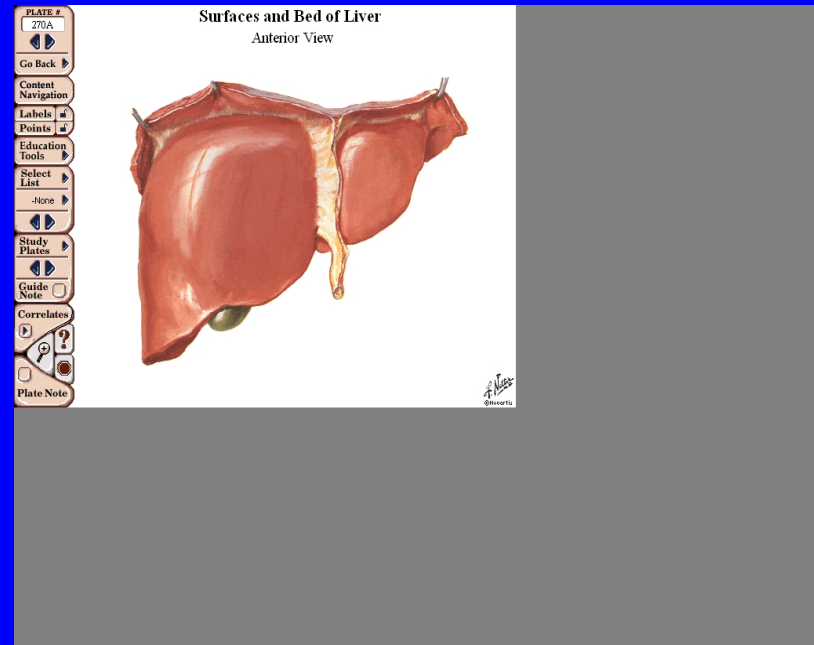
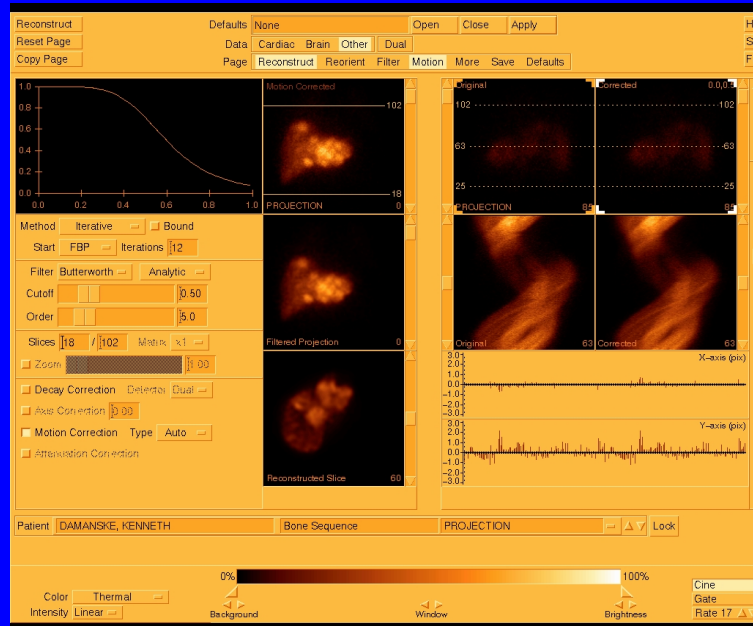
Sistemik Radyonüklid



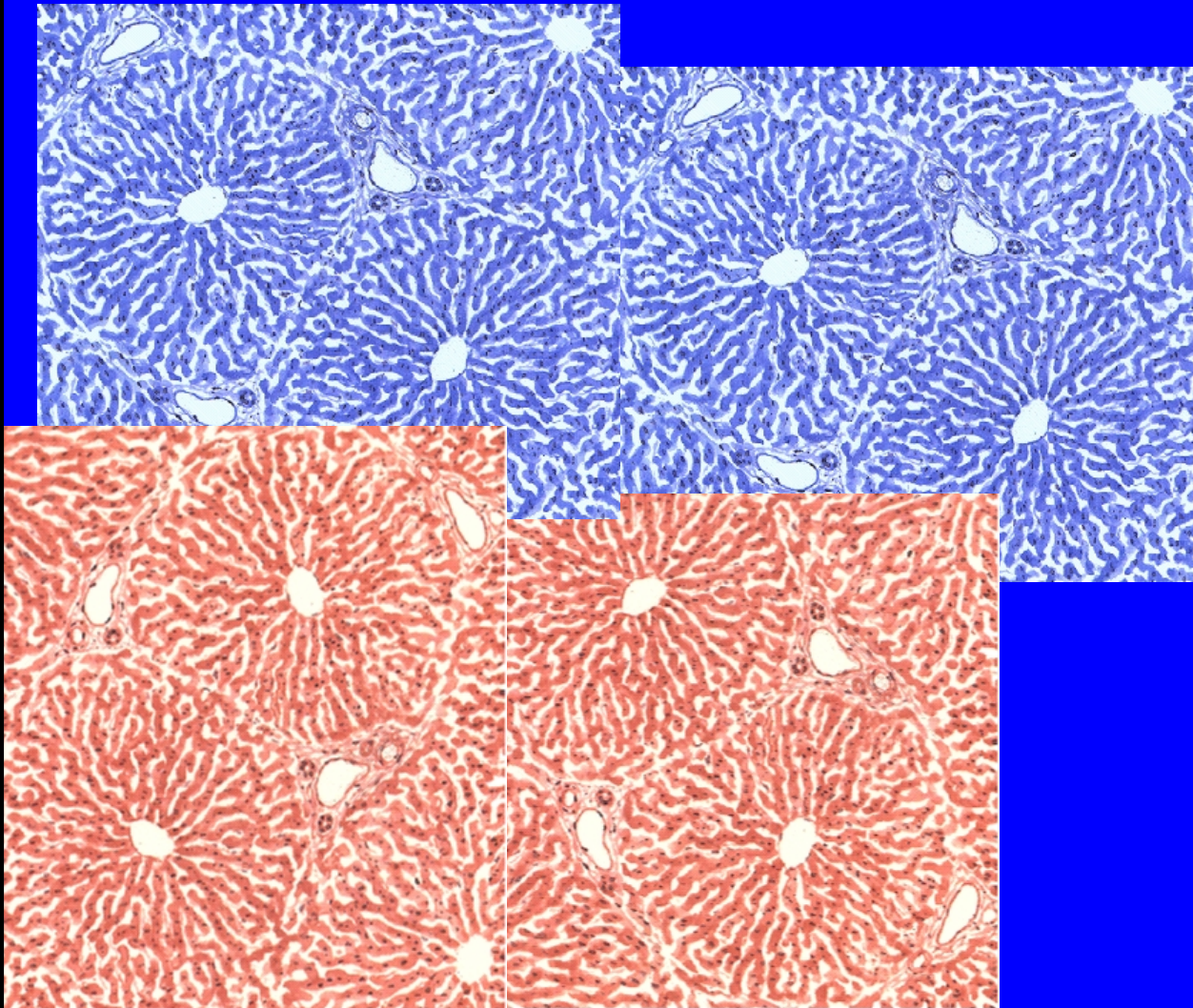
Sistemik Radyonüklid



Radiomicrosphere Tedavi

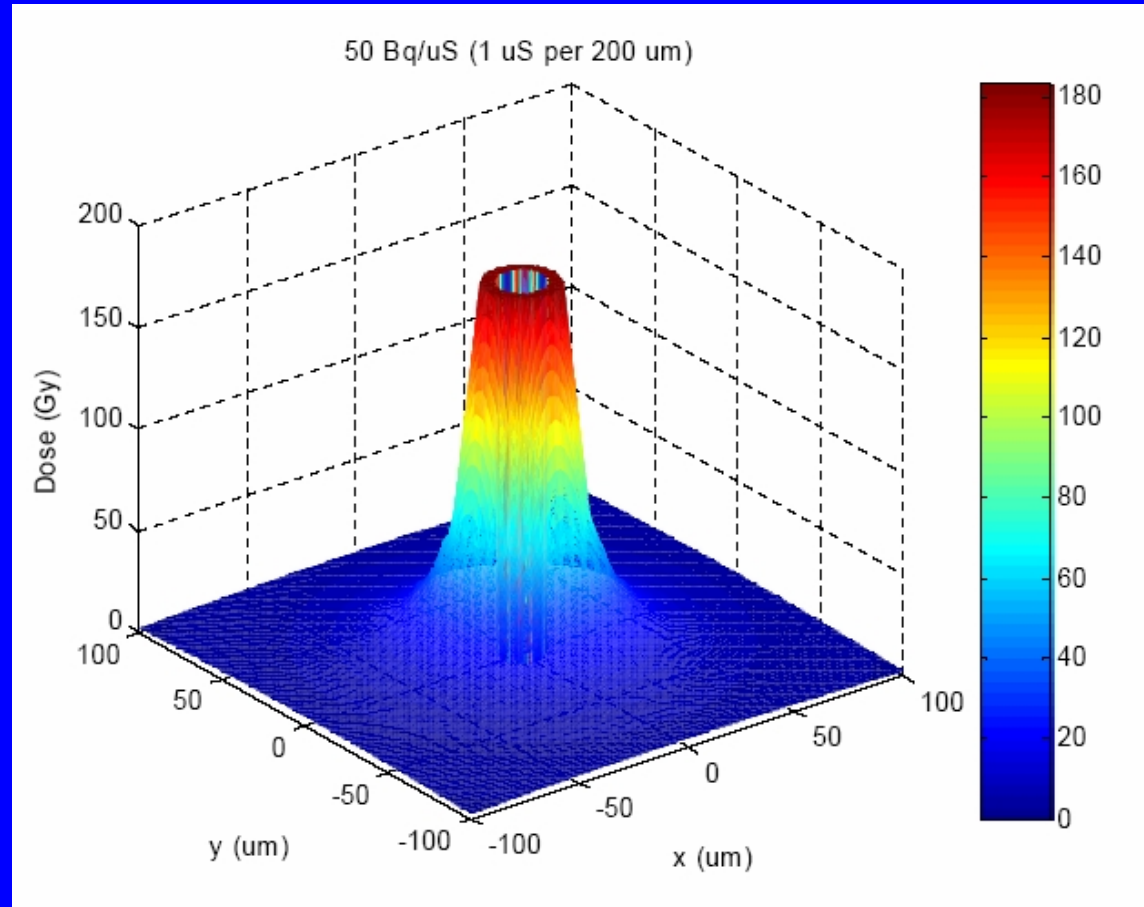


Radiomicrosphere (RMT) Tedavi

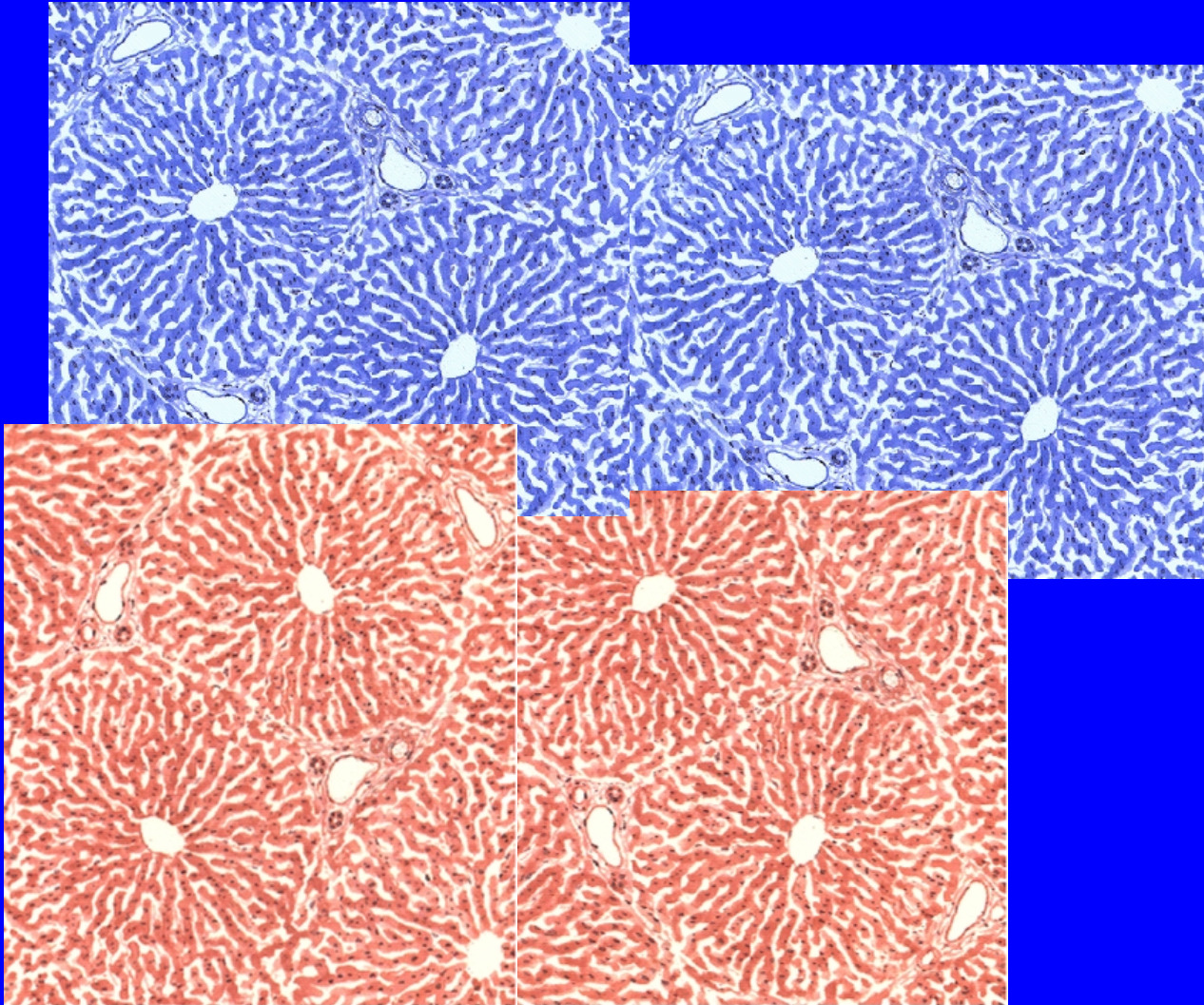


Radiomicrosphere Tedavi

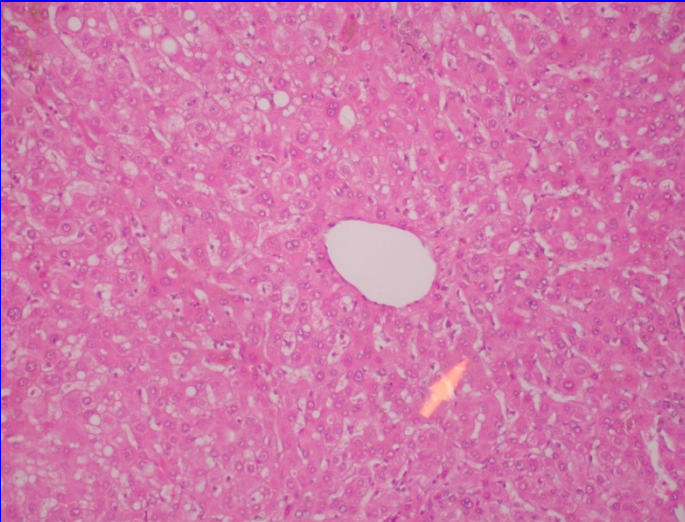
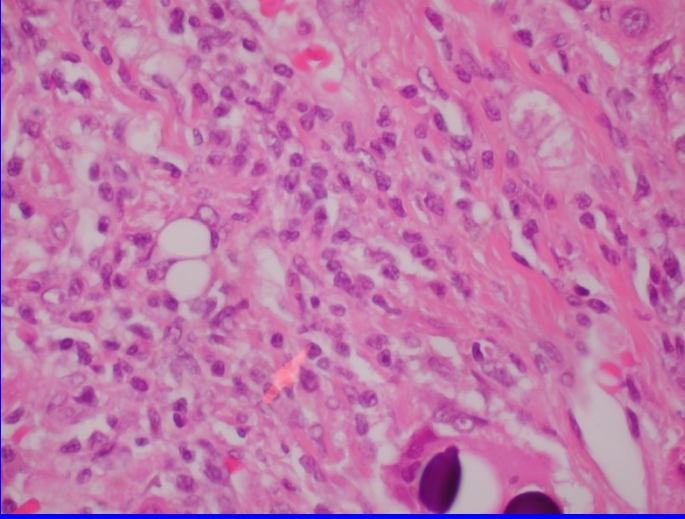
Dose Histogram



Yapısal Dozimetri



RMT-Bağlı Karaciğer Hastalığı



- ***Radyasyondan ~ 3 ay sonra***
- ***Ven tıkanıklığı yok***
- ***Karaciğer Fonksiyonlarında bozukluk yok***
- ***Portal Triaditis, Fibrosis yok***
- ***Pre-sinusoidal Portal Htn yok***
- ***Asit birimi yok***

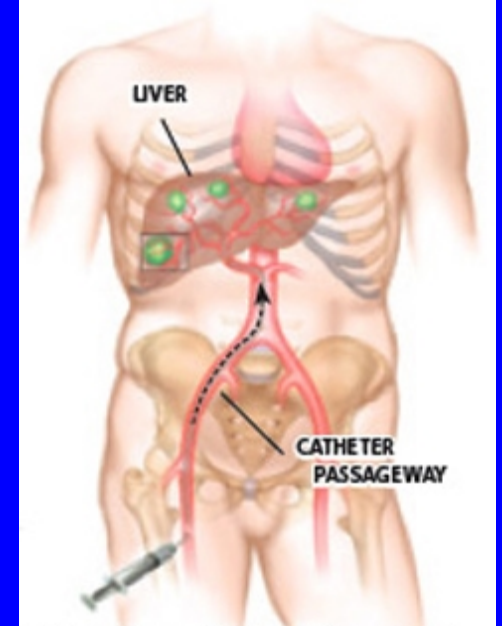
Y-90 Radyonüklidinin Fiziksel Özellikleri ve Görüntülenme prensibi

Son yıllarda, nükleer tıp merkezlerinde inoperable karaciğer metastazlı hastalar ve hepatosellüler karsinomalı hastalarda Y-90 tedavisi giderek artan bir hızla uygulanmaktadır.

Y-90 mikroküre tedavisinde, çapları 35-40 µm olan radyoaktif kürecikler vücut içerisine hepatik arterden IV uygulanır.

Karaciğer içerisindeki tümörün kanlanması, normal karaciğere göre yaklaşık 20 kata varan oranda fazladır. Bu nedenle karaciğere giren mikroküreler tümörde daha çok birikerek ışınlama yaparlar.

Tedavide normal karaciğer dokusu minimum ışınlanarak korunmuş, tümör maksimum ışınlanarak tahrip edilmiş olur.



Y-90 mikroküre uygulaması



KC de tümör damarlanması

Y-90 Radyonüklidinin Fiziksel Özellikleri ve Görüntülenme prensibi

Y-90 fiziksel özellikleri

- Saf beta(-) emitteri
- Ortalama enerjisi 0.930 MeV Max. 2.27 MeV
- Dokuda range 2.5 mm 12 mm
- $T_{1/2} = 2.67$ gün (tedaviden sonra 14 gün etkili, 11 gün %94 etki)
- PET görüntülemede 32/1000000 verimli 511 keV enerjili anihilasyon fotonları kullanılır.
- Gama kamera görüntülemede 55-285 keV arası
- Bremsstrahlung ışınları vardır.

Y-90 mikroküreleri

- *Mikrokürelerin çapı 30-35 μ m*
 - *Mikroküreler KC vasküler yatakta homojen dağılabilir*
 - *4000 mikroküre/KC gr başına, iyi bir dağılım*
 - *Intraoperativ beta prob ile KC de sogurulan doz ölçülebilir.*
 - *MAA partikülleri de Y-90 mikroküreleri ile benzer çaplarda*
 - *MAA ile hepatik sintigrafi yapılır. AC'e şant olup olmadığı belirlenir*
 - *Kontraendikasyonları:*
 - *Şant varsa, >30 Gy AC dozunda radyasyon pönomonisi*
 - *Gonadlara ve kırmızı kemik iliğine etkisi yok (range <2 mm)*
 - *Doz aşımında portal triad injury yaptığı belirlenmiş*
 - *(Ingold JA, Amr J Roent. 2008)*
-

Y-90'ın Bremsstrahlung ve Anhilasyon Fotonları

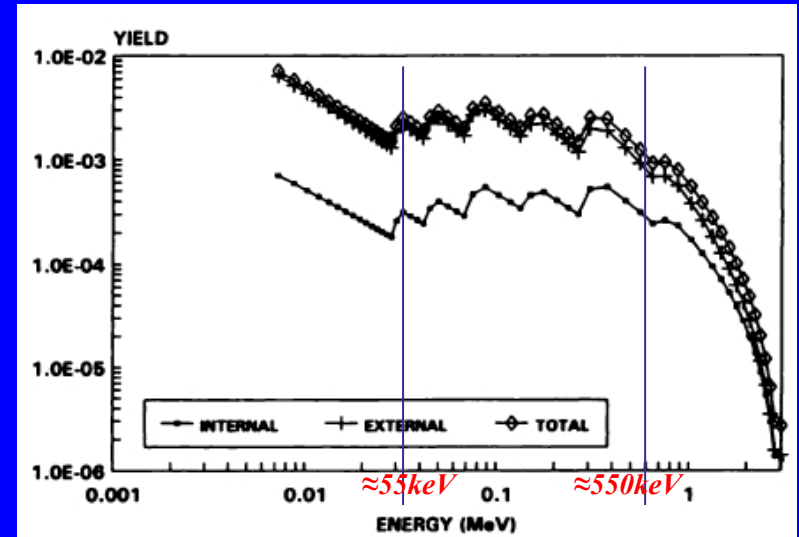
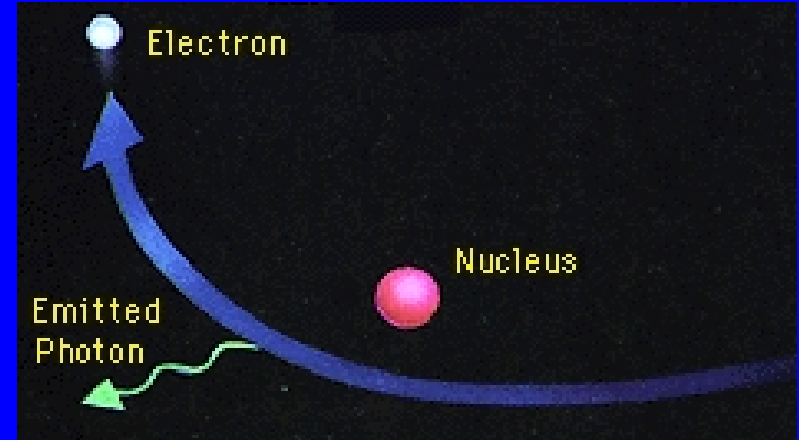
Hedefe(tümöre) ulaşan radyonüklidin sahip olduğu beta(-) ışınları dokuyu oluşturan elementlerin atomları ile etkileşir.

Bu etkileşme sonunda Bremsstrahlung (X-ışınları) ışınları çıkar.

Bu ışınlardan yaralanılarak gama kamera görüntüleri alınır.

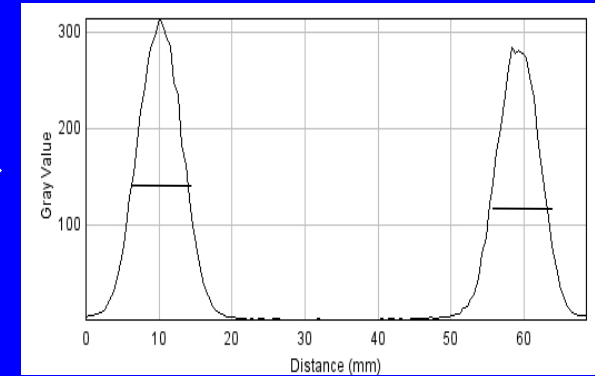
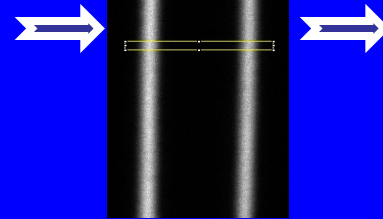
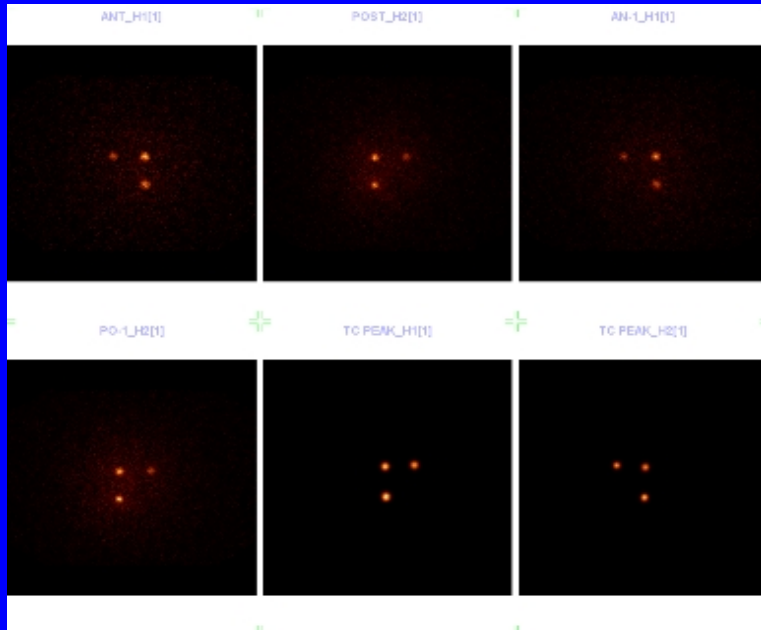
Gama kamerada, Y-90'ın 55-285 keV geniş enerji band aralığındaki Bremsstrahlung ışınlarından,

PET görüntüleme ise Y-90'ın 511 keV enerjili anhilasyon fotonlarından yararlanır.



Kapiller Tüp Çalışması ile Uzaysal Rezolüsyon Ölçümü

* Fiziksel çekim parametrelerinin belirlenmesi amacıyla iç çapı 1 mm olan kapiller tüpler Y-90 ile dolduruldu ve NEMA standartlarına uygun şekilde pozisyonlanarak çekimler alındı ve Imaj j programı kullanılarak sistem uzaysal rezolüsyonları çıkarıldı.

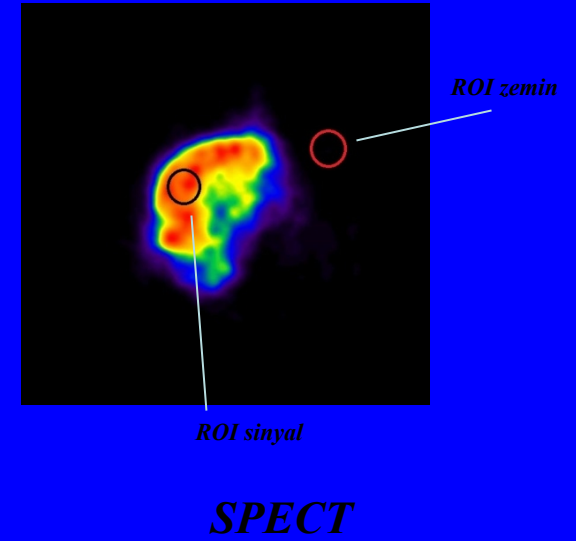
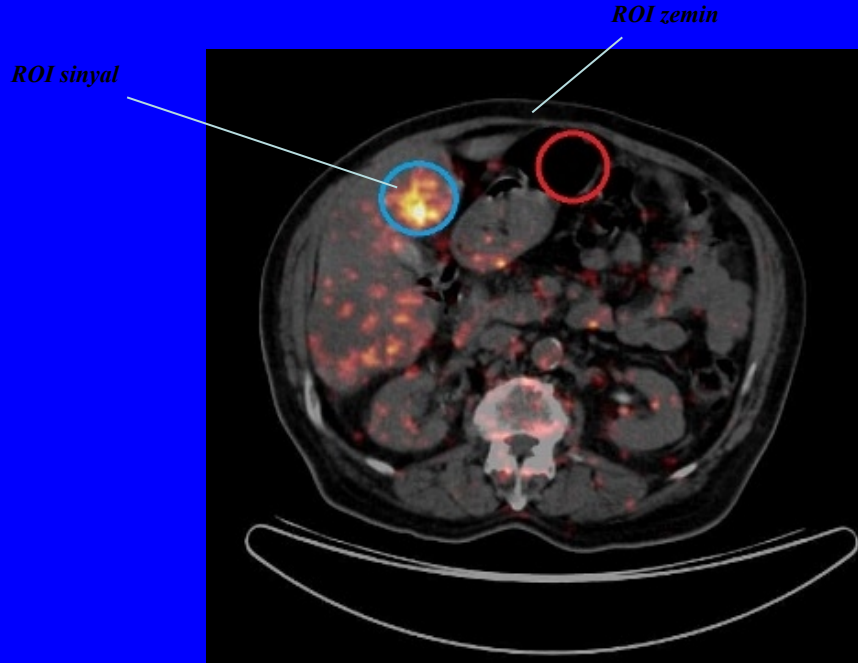


Tc-99m
FWHM: %76

Y-90
%7.9

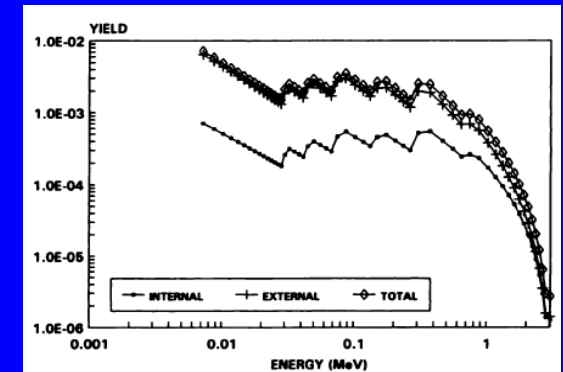
Hasta Çalışması

- Klinik görüntülerin kantifikasyonu amacıyla hastalardan PET/BT ve SPECT görüntüleri alındı.
- Görüntüler üzerinden tümör lokalizasyonu belirlenerek kontrastlar hesaplandı
- SPECT görüntüleri ile PET/BT görüntüleri arasında mukayese yapıldı



GAMA KAMERADA Y-90 İLE FANTOM KONTRAST HESABI

	K _{ANTERIOR}	K _{POSTERIOR}	K _{ORTALAMA}
60 keV	4,10	2,90	3.50
80 keV	5,80	3,02	4.41
90 keV	9,76	5,27	7.171
100 keV	10,88	5,41	7.643
110 keV	9,69	6,18	7.738
120 keV	9,66	5,17	7.066
140 keV	8,51	3,73	5.634
160 keV	3,65	2,11	2.88
180 keV	3,40	2,46	2.93
200 keV	2,12	1,46	1.79
220 keV	2,50	1,14	1.82
240 keV	-	-	-
260 keV	2,85	0,29	1.57



** Y-90'ın Gama kamerada tüm vücut planar modda %15 pencere ile çekilen fantom görüntülerinde en yüksek verimli Bremsstrahlung pikinin 110 keV enerji pikinde olduğu görüldü.*

Y-90 doz hızı ölçümleri

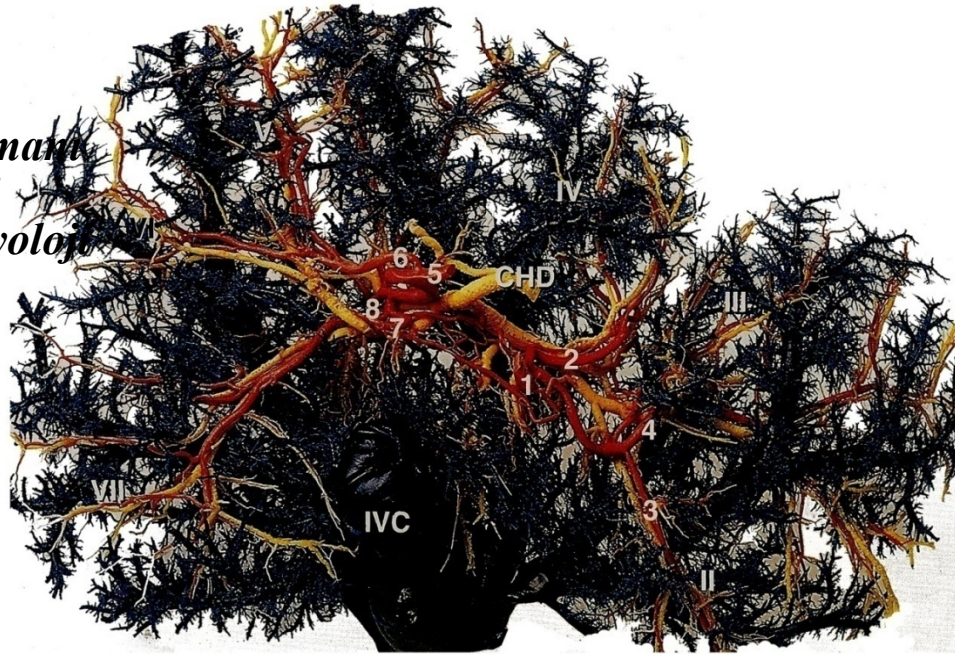
(Cerrahpaşa Deneyimleri)

- RF hazırlık sırasında
- 0 cm de15.048 $\mu\text{Sv/h}$
- 50 cm de 1.384 $\mu\text{Sv/h}$
- 100 cm de0.478 $\mu\text{Sv/h}$
- Enjeksiyon sırasında
- 0 cm de 4.374 $\mu\text{Sv/h}$
- 50 cm de 2.311 $\mu\text{Sv/h}$
- 100 cm de 0.864 $\mu\text{Sv/h}$
- Taburcu işlemi sırasında
- 1 m den 3.52 $\mu\text{Sv/h}$ (24 saat sonra, hasta vücudundan)
- Hasta atıkları
- Poşet yüzeyinde 0.51 $\mu\text{Sv/h}$
- **NOT: Radyasyon görevlileri için max. müsaade edilen doz hızı 10 $\mu\text{Sv/h}$**

Segmental Tedavi

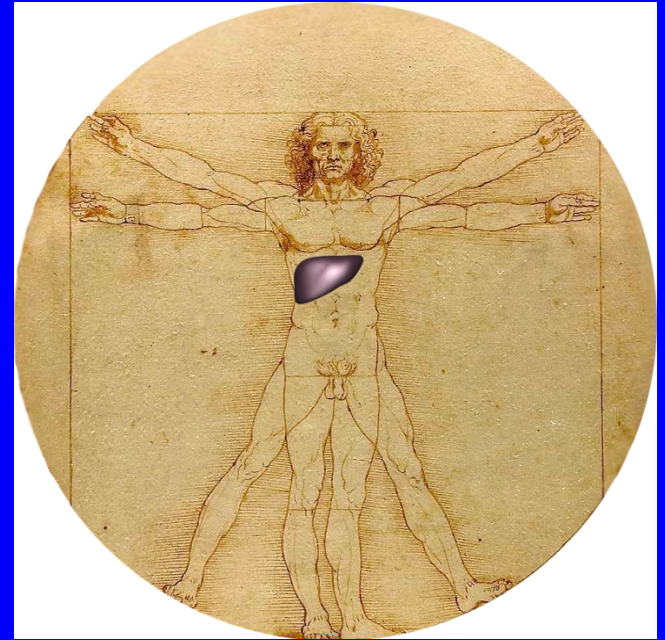
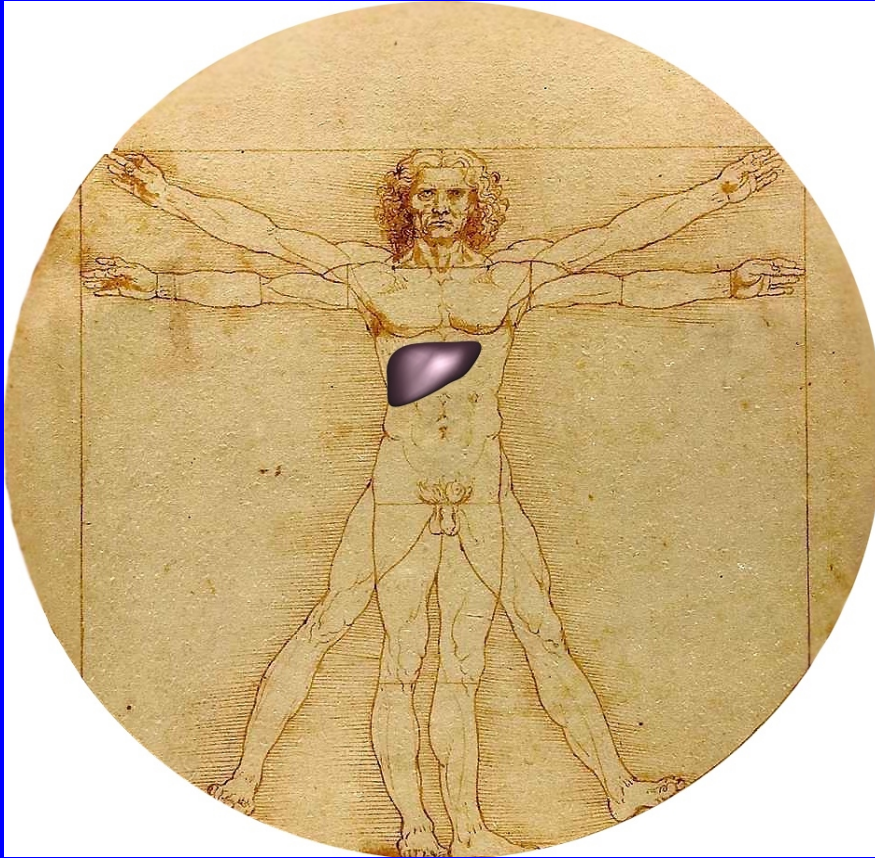
EKİP

- Cerrah
- Nükleer tıp uzmanı
- Medikal fizikçi
- Girişimsel radyoloj



SIRSPHERES

Yazılı Direktifler



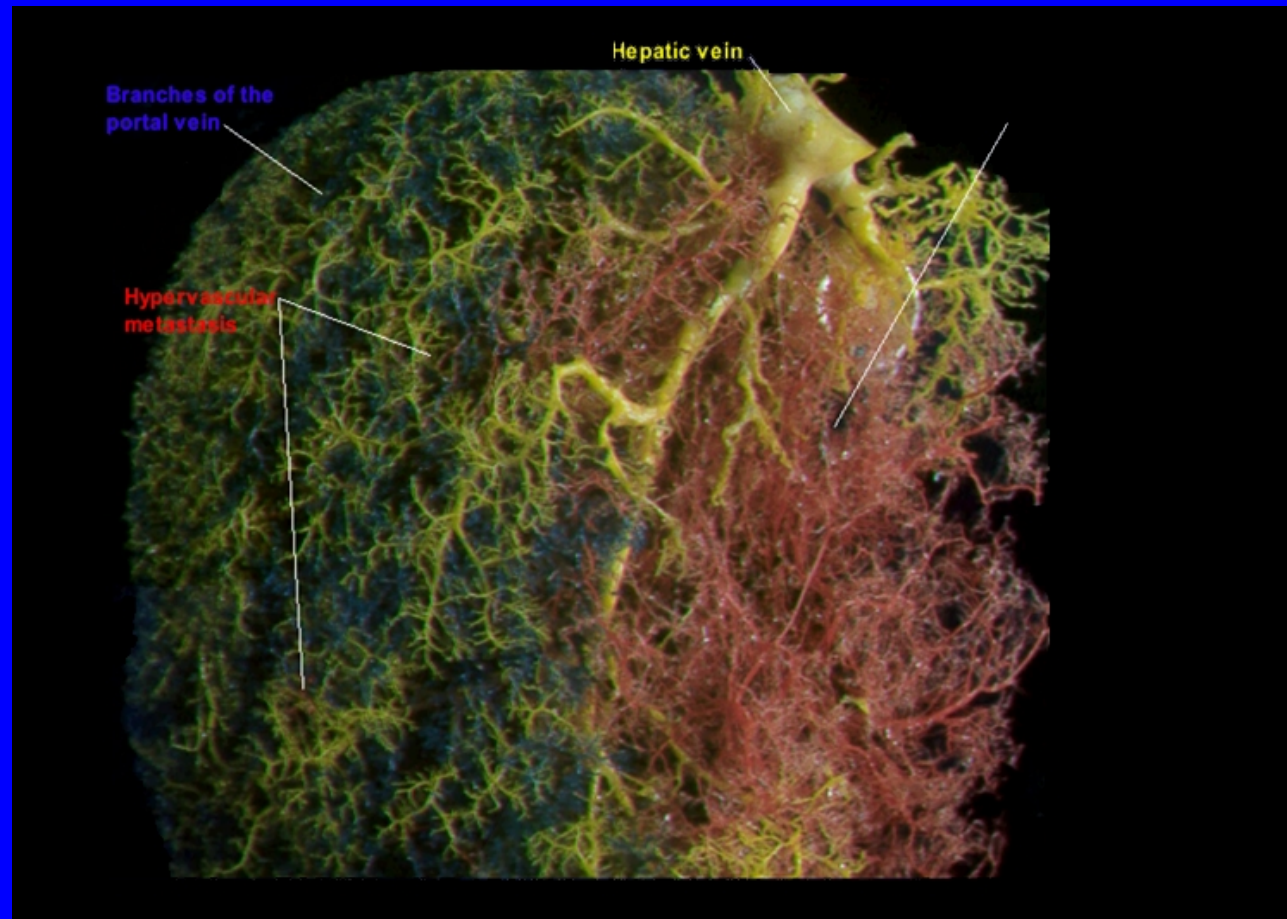
$$\text{Activity of SIR - Spheres in GBq} = (BSA - 0.2) + \left(\frac{\text{volume of tumour}}{\text{volume of tumour} + \text{volume of normal liver}} \right)$$

RMT Dozimetride Anahtar Noktalar

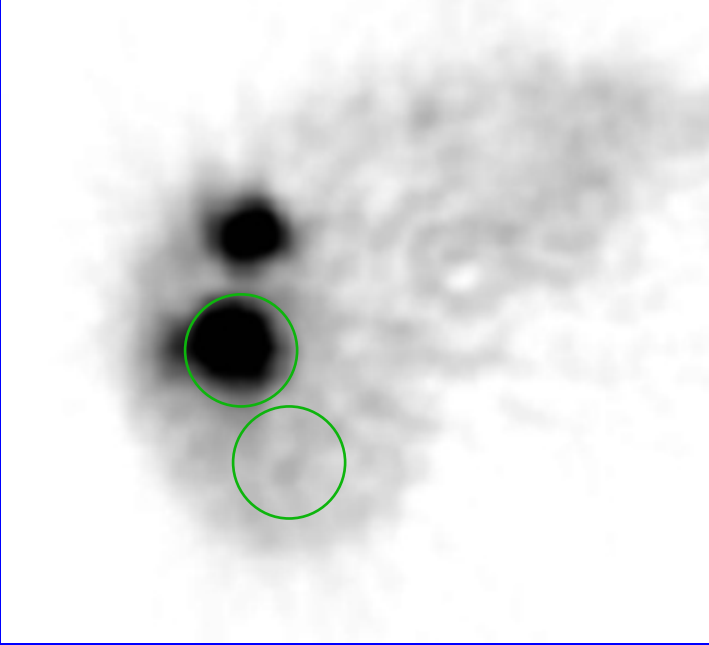
***Karaciğer hacmi
Radyofarmasötiğin
Fiziksel yarılanması***

***Tümör ve karaciğer
microvasküler yatak
Akciğer şant
Third spacing****

Tumor Compartment



Tümör/Karaciğer oranı



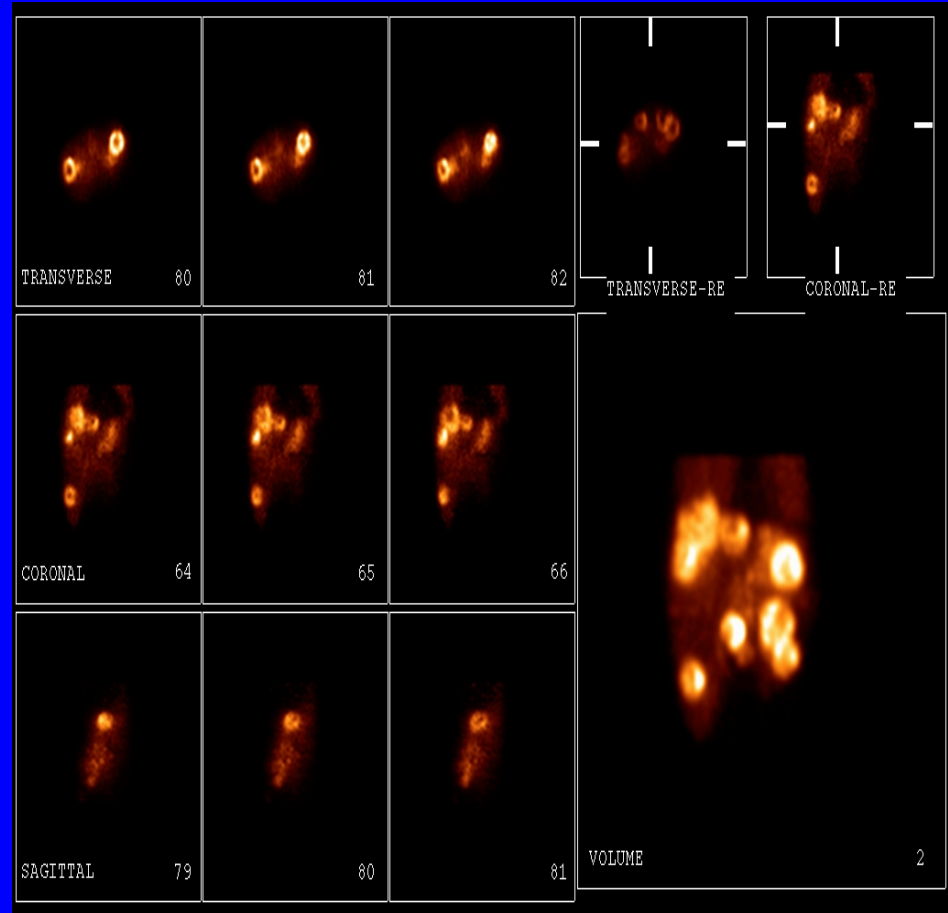
Partikül boyutu/şekli

Partikül sayısı

Görüntü kantifikasyonu

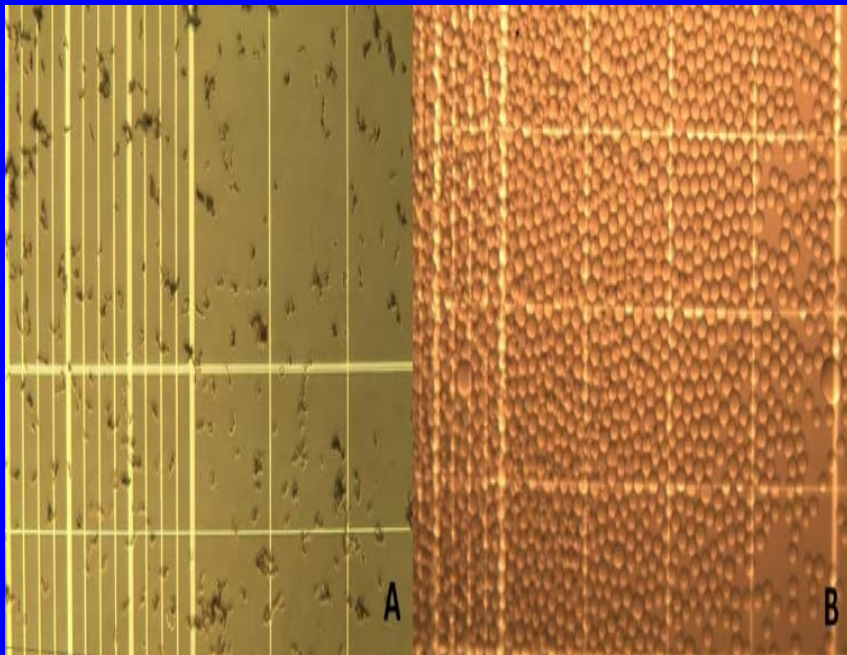
(varsa) AC Şant

Kantitatif Görüntüleme

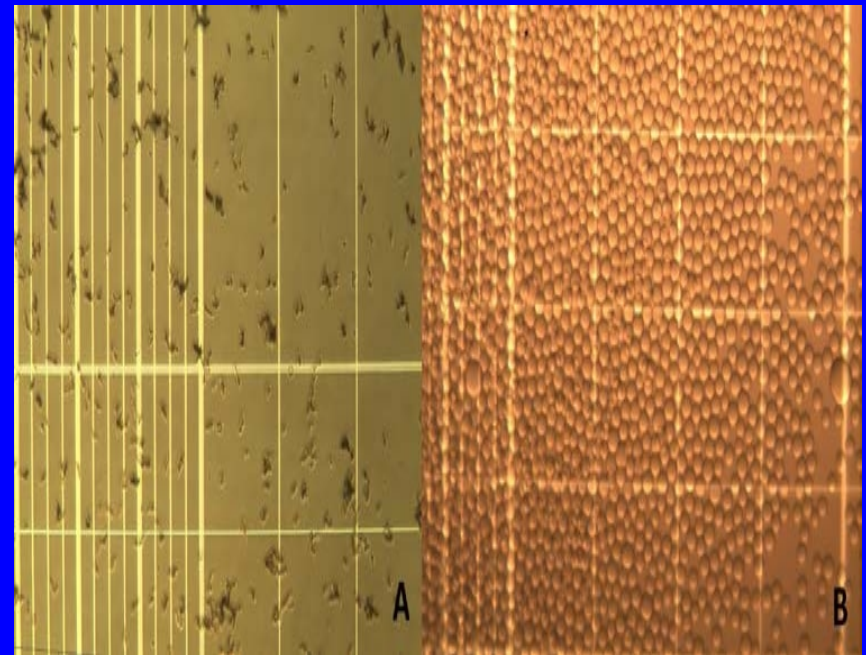


KC içinde multimetastaz

MAA non-uniformite

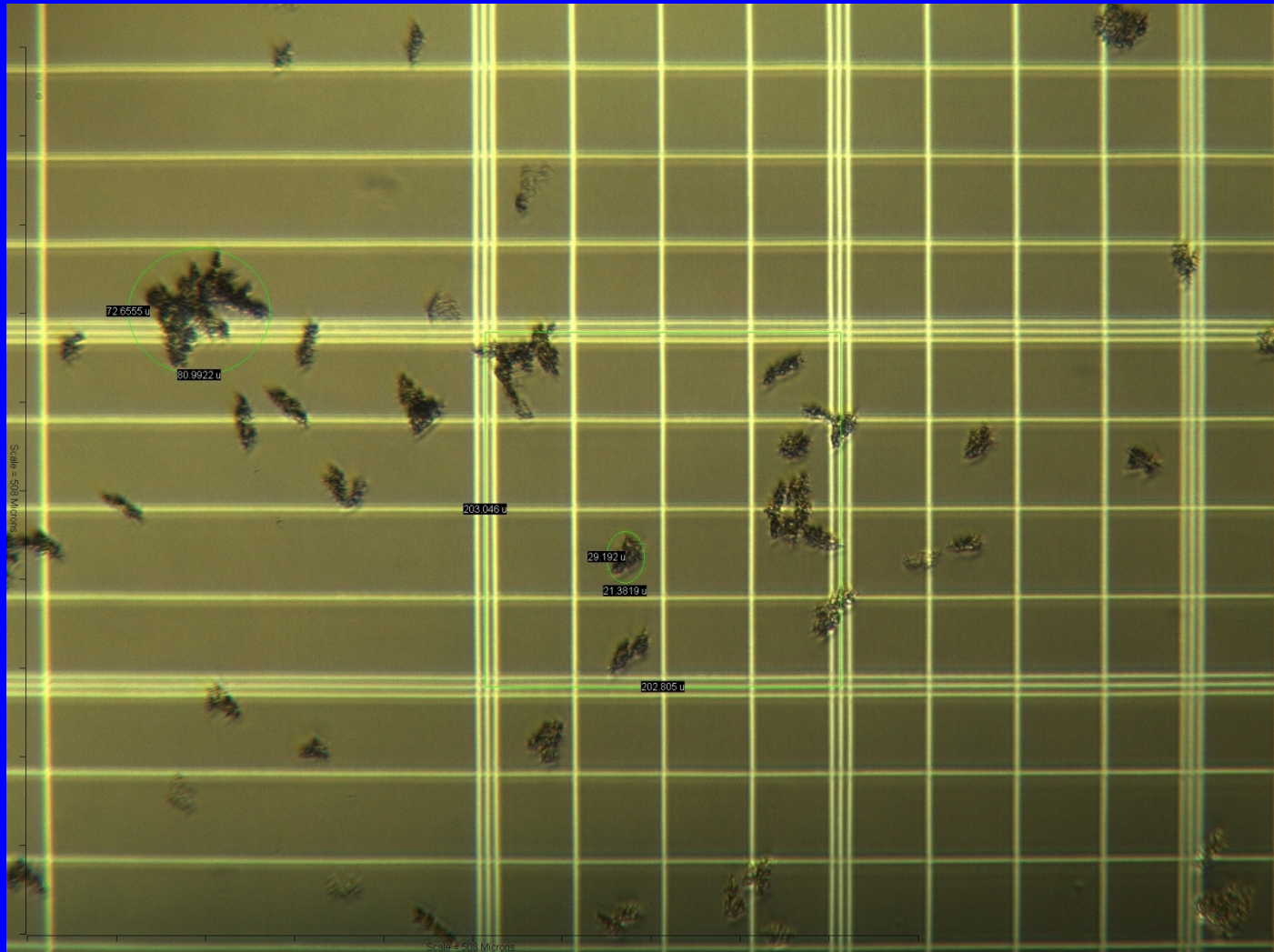


MAA

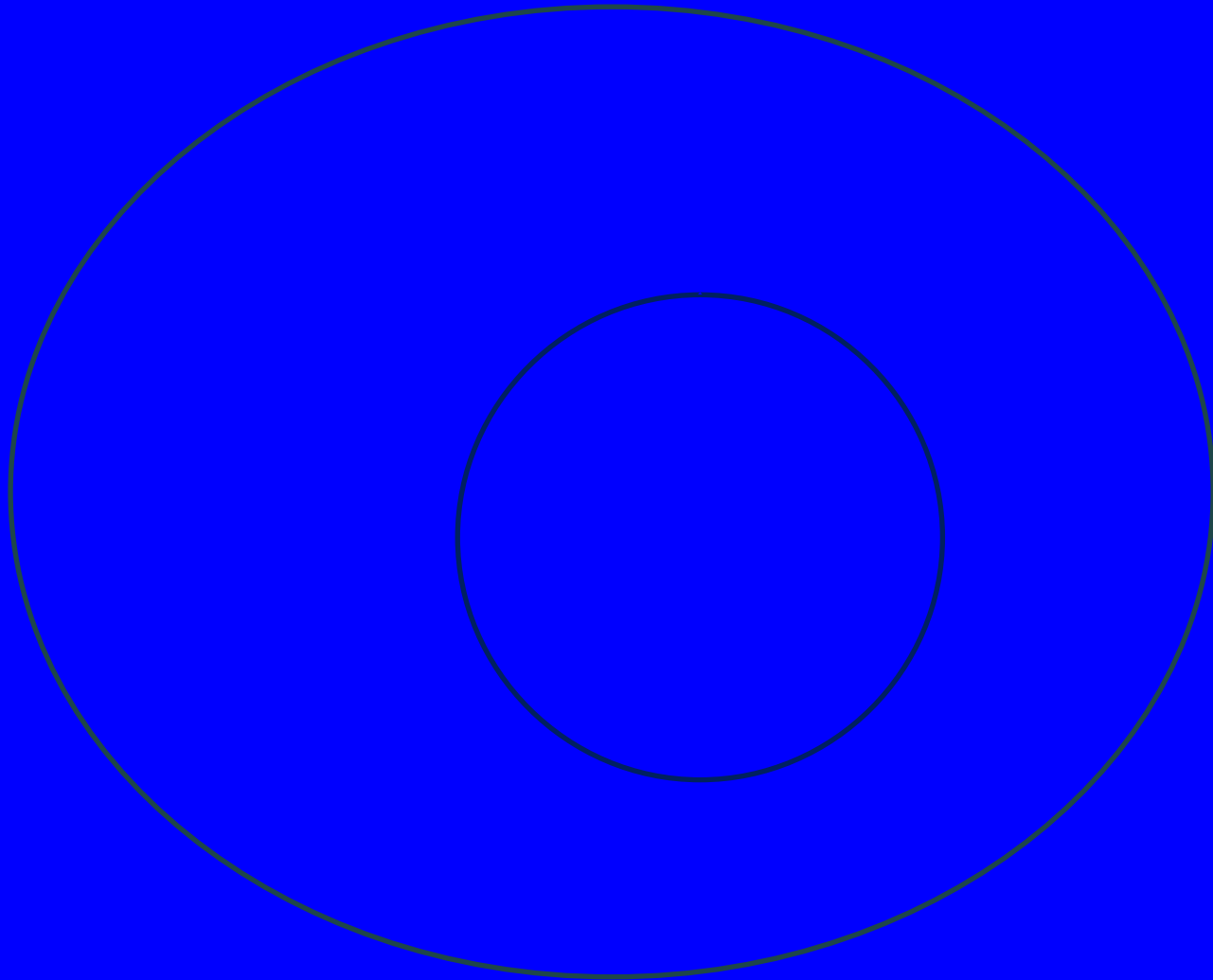


SIR-spheres

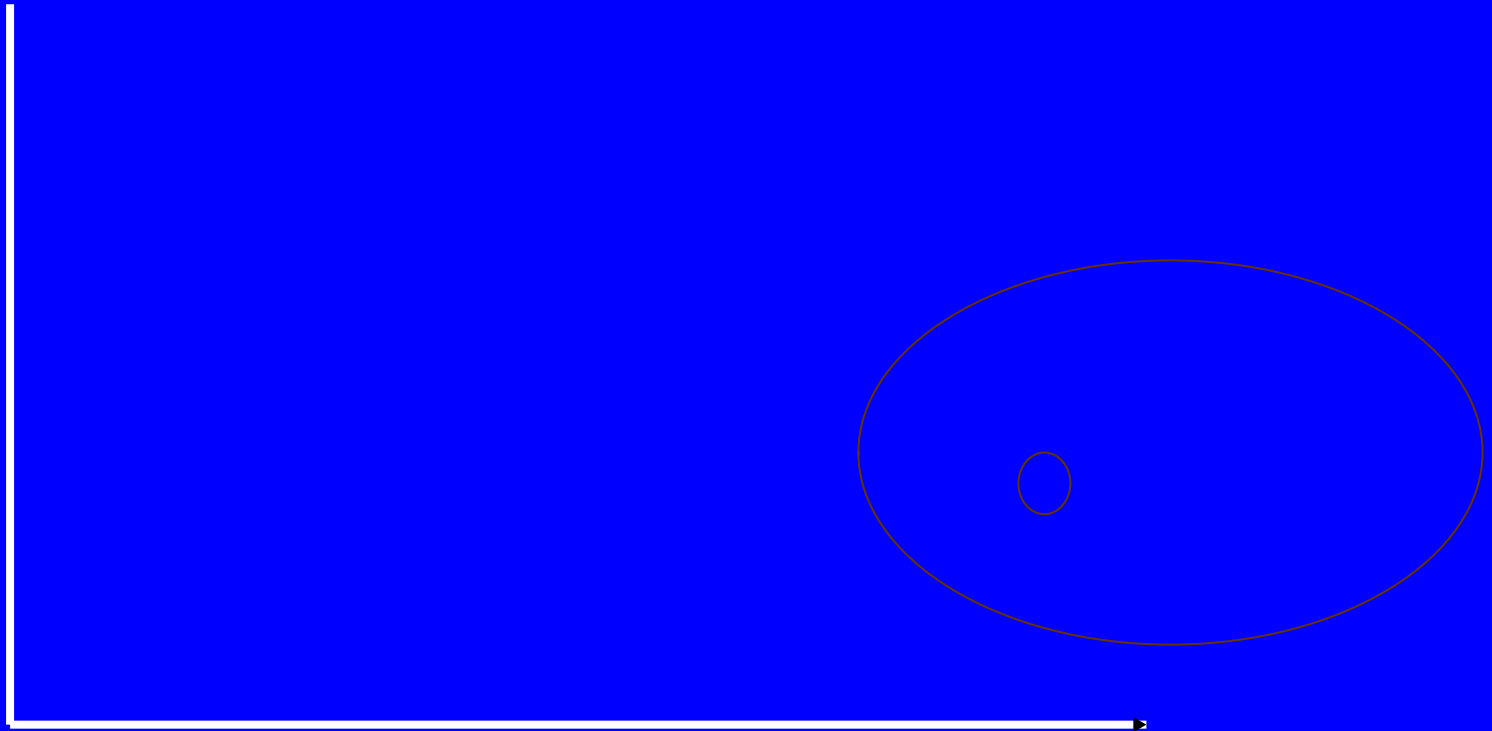
MAA non-uniformity



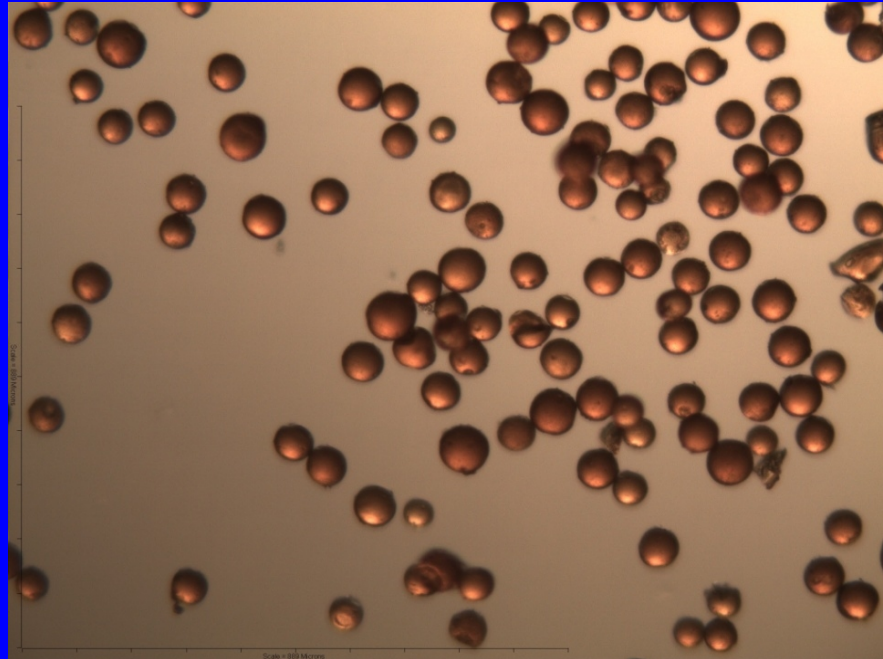
Tumor-to-liver flow/perfusion ratio



Tumor-to-liver flow/perfusion ratio



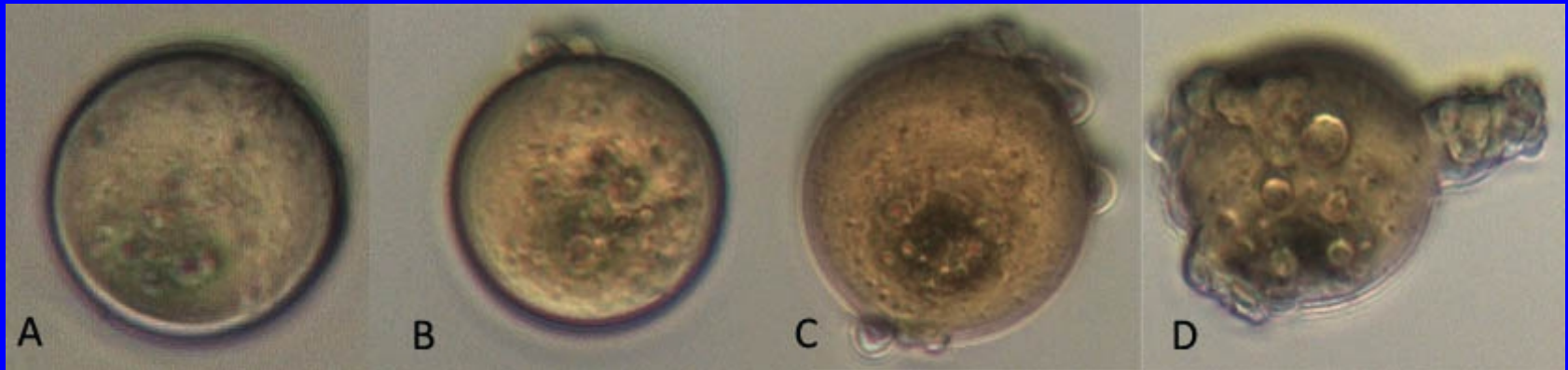
Yeni Microspheres



Chito-spheres

Novel Microspheres

Chito-spheres



1 day

7 days

14 days

21 days

Stability and biodegradation

DOZİMETRİ

- ***5 Dozimetri Modeli vardır***
- ***I. Empiric Model***
- ***II. Body Surface Area Model***
- ***III. Marinelli/MIRD Kompartman Model***
- ***IV. Partition Model***
- ***V. MCNPX***

DOZİMETRİ

I. Empiric Model

- Empiric model, karaciğer içerisindeki tümörün büyüklüğüne göre standart bir aktivite miktarını öneren tamamen gözleme dayalı bir yöntemdir. Tümör büyüklüğüne göre tavsiye edilen aktiviteler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.*

Toplam Karaciğer Hacmine Oranlanan Tahmin Edilen Tümör Hacmi	Tedavi İçin Tavsiye Edilen Y-90 Aktivite Miktarı
>50%	3 GBq (81 mCi)
25-50%	2.5 GBq (67.5 mCi)
<25%	2 GBq (54 mCi)

NOT: Akciğer şant değerinin %10 dan büyük olması durumunda uygulanacak Y-90 aktivite miktarı tabloda belirtilenden daha az olarak verilebilmektedir.

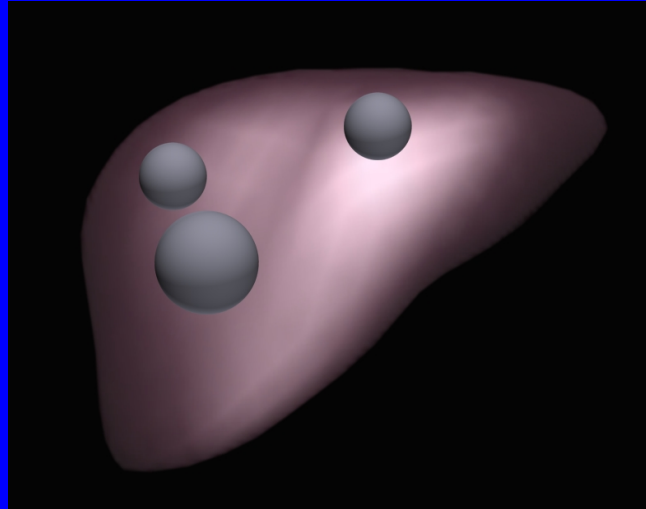
DOZİMETRİ

II. Body Surface Area Model

- *Bir diğer ampirik yöntem olan Body Surface Area modeli tedavi için uygulanacak olan Y-90 aktivite miktarını, karaciğer içerisindeki tümörün boyutu ve hastanın vücut yüzeyi parametrelerine bağlı olarak hesaplamaya yarayan bir modeldir.*
- *Y-90 Aktivitesi(GBq)= (BSA-0.2)+(Tümör Hacmi/ Tümör Hacmi+Normal KC Hacmi)*
- *Hesaplama için;*
- *1. Hastanın boy ve kilosuna bağlı olarak hesaplanan Body Surface Area değeri:*
- *$BSA(m^2) = 0.20247 \times boy(m)^{0.725} \times kilo(kg)^{0.425}$*
- *2. Hastanın CT görüntüsünden hesaplanan KC hacmi, Sintigrafik görüntülerden hesaplanan tümör hacmi.*

MIRD

Kompartman Yaklaşımı



$$\text{fractional_uptake}_{\text{liver}} = \frac{m_{\text{liver}}(\text{g})}{(1 - \text{SF}) \left[\frac{m_{\text{liver}}(\text{g})}{[m_{\text{tumor}}(\text{g}) \times \text{TLR}] + m_{\text{liver}}(\text{g})} \right]}$$

$$\text{fractional_uptake}_{\text{liver}} = \frac{m_{\text{liver}}(\text{g})}{(1 - \text{SF}) \left[\frac{m_{\text{liver}}(\text{g})}{[m_{\text{tumor}}(\text{g}) \times \text{TLR}] + m_{\text{liver}}(\text{g})} \right]} = \frac{\text{dose}_{\text{liver}}(\text{rad}) \times m_{\text{liver}}(\text{g})}{184,000 \times \text{fractional_uptake}_{\text{liver}}}$$

$$\text{activity}_{\text{admin}}(\text{mCi}) = \frac{\text{dose}_{\text{liver}}(\text{rad}) \times m_{\text{liver}}(\text{g})}{184,000 \times \text{fractional_uptake}_{\text{liver}}}$$

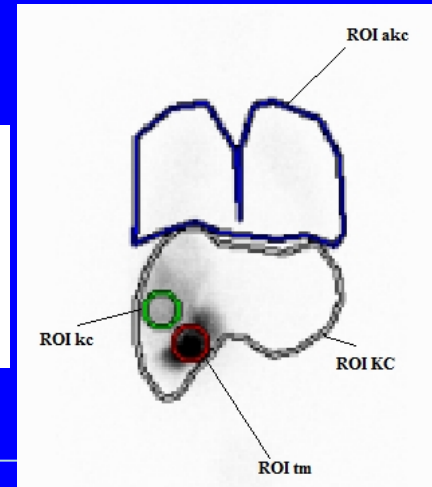
$$\text{fractional_uptake}_{\text{liver}} = \frac{m_{\text{liver}}(\text{g})}{(1 - \text{SF}) \left[\frac{m_{\text{liver}}(\text{g})}{[m_{\text{tumor}}(\text{g}) \times \text{TLR}] + m_{\text{liver}}(\text{g})} \right]}$$

$$\text{activity}_{\text{admin}}(\text{mCi}) = \frac{\text{dose}_{\text{liver}}(\text{rad}) \times m_{\text{liver}}(\text{g})}{184,000 \times \text{fractional_uptake}_{\text{liver}}}$$

DOZİMETRİ

III. Marinelli/MIRD (Medical Internal Radiation Dose) Model

$$\text{Aktivite (mCi)} = \frac{\text{Doz}_{KC} \text{ (rad)} \times m_{KC} \text{ (gr)}}{184\,000 \times \text{KC fraksiyonel uptake}}$$



$$\text{KC fraksiyonel uptake} = (1 - \text{\$F}) \left[\frac{m_{KC} \text{ (gr)}}{m_{TM} \text{ (gr)} \times \text{TKO} + m_{KC} \text{ (gr)}} \right]$$

$$\text{\$F} = \frac{\text{AC sayımları}}{\text{AC sayımları} + \text{KC sayımları}}$$

Doz KC : Tedavi dozu 30 Gy

TKO: $ROI_{Tümör}/ROI_{KC}$

\\$F: Şant Fraksiyonu

m_{KC} : BT görüntülerinden

m_{TM} : MAA görüntülerinden, BT

REF: Seza A. Gulec, Geraldine Mesoloras and Michael Stabin, JNM, 2006.

III. MIRD(Medical Internal Radiation Dose) Model

241

Ongörülen bir karaciğer aktivite miktarı için doz miktarı şu formül ile belirlenebilir.

$$\text{Doz}_{\text{KC}} (\text{rad}) = \frac{\text{Aktivite (mCi)} \times 184\,000 \times \text{KC fraksiyonel uptake}}{m_{\text{KC}} (\text{gr})}$$

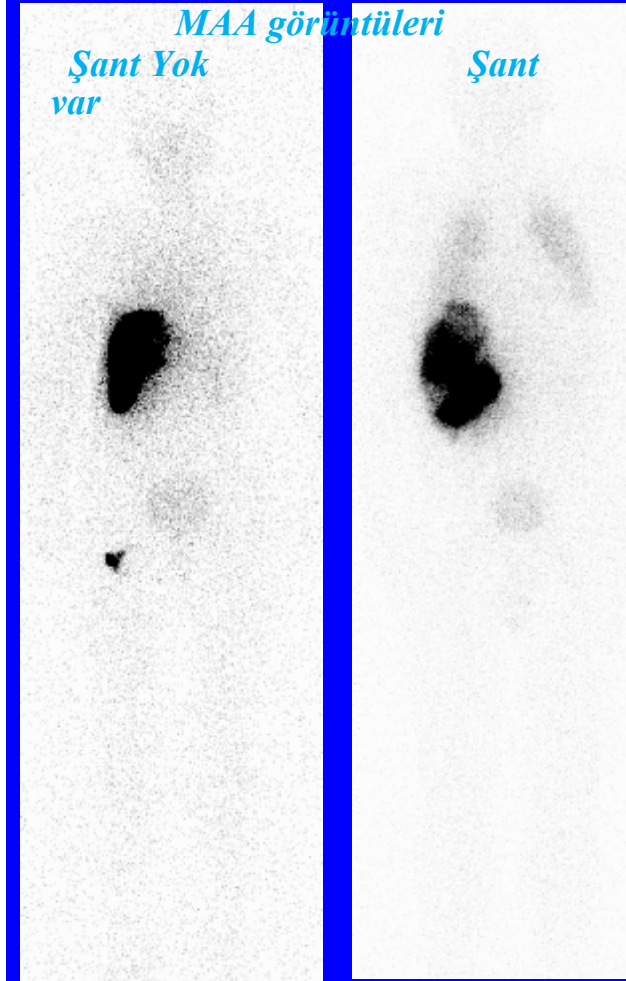
Verilen aktivite miktarının tümörde biriken miktarını ifade eden fraksiyonel tümör uptake'ini bulmak için şu formül kullanılır.

$$\text{KC fraksiyonel uptake} = (1 - \text{\$F}) \left[\frac{\text{TKO} \times m_{\text{Tm}} (\text{gr})}{\text{TKO} \times m_{\text{Tm}} (\text{gr}) + m_{\text{KC}} (\text{gr})} \right]$$

Tümör dozunu ve akciğer dozunu bulmak için şu formüller kullanılır.

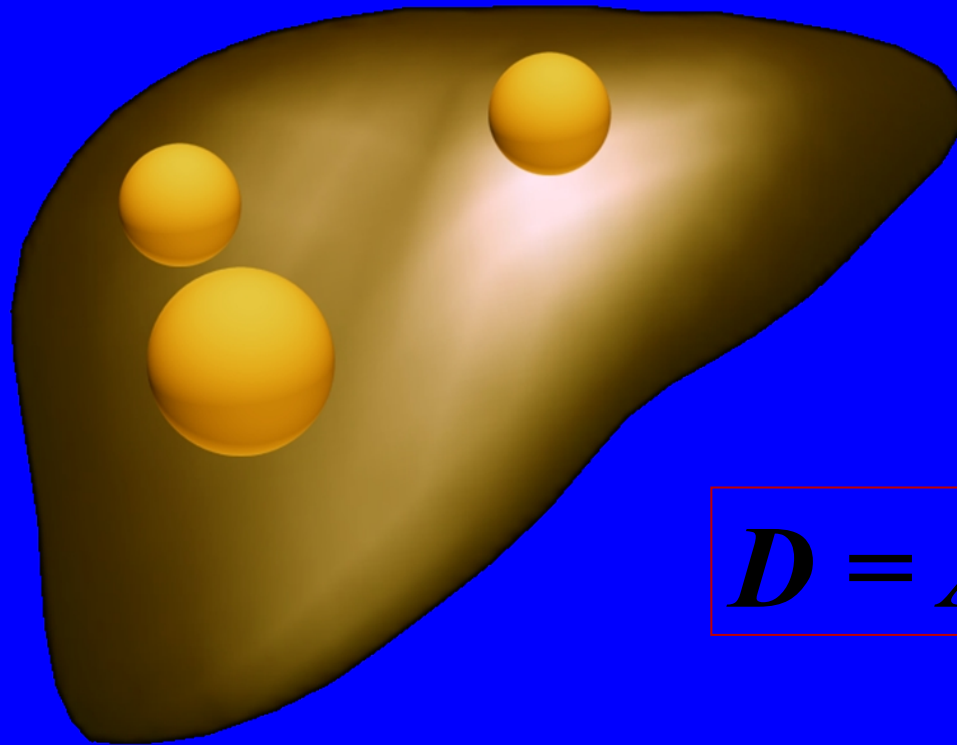
$$\text{Doz}_{\text{Tm}} (\text{rad}) = \frac{\text{Aktivite (mCi)} \times 184\,000 \times \text{Tm fraksiyonel uptake}}{m_{\text{Tm}} (\text{gr})}$$

$$\text{Doz}_{\text{AC}} (\text{rad}) = \frac{\text{Aktivite (mCi)} \times 184\,000 \times \text{\$F}}{m_{\text{AC}} (\text{gr})}$$



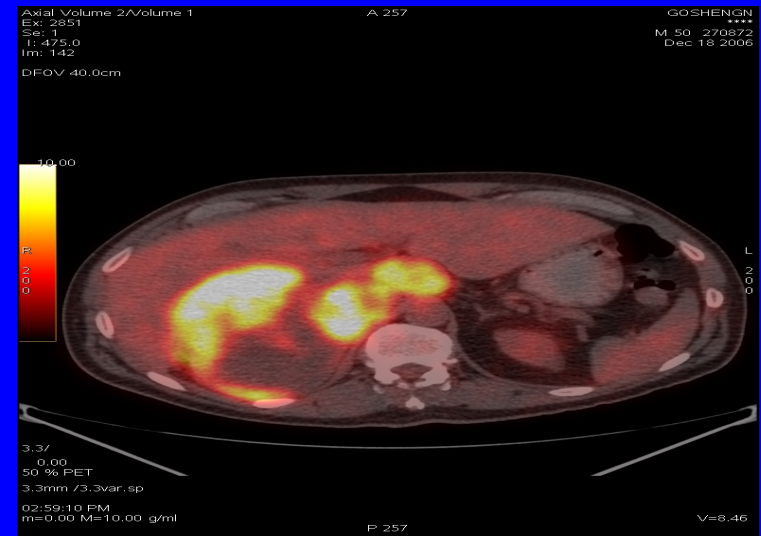
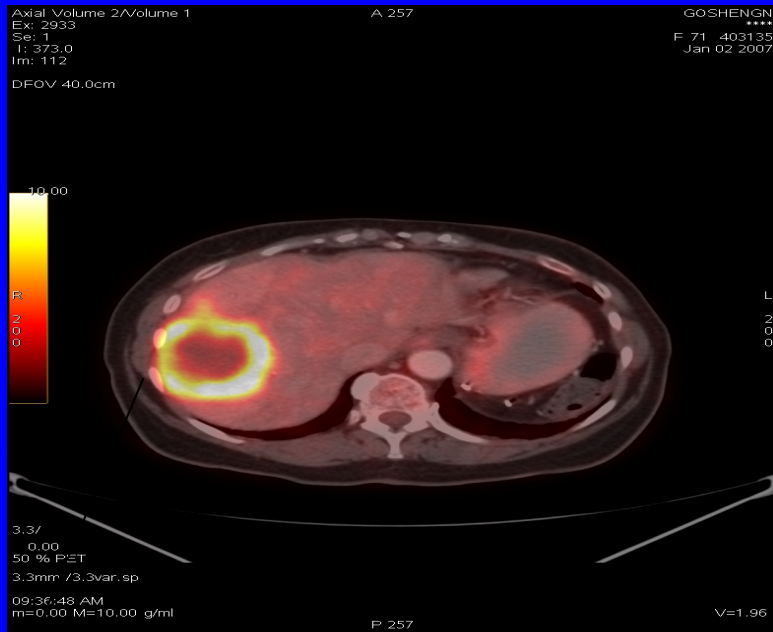
REF: Seza A. Gulec, Geraldine Mesoloras and Michael Stabin, JNM, 2006.

MIRD Formalism



$$D = \tilde{A} \times S$$

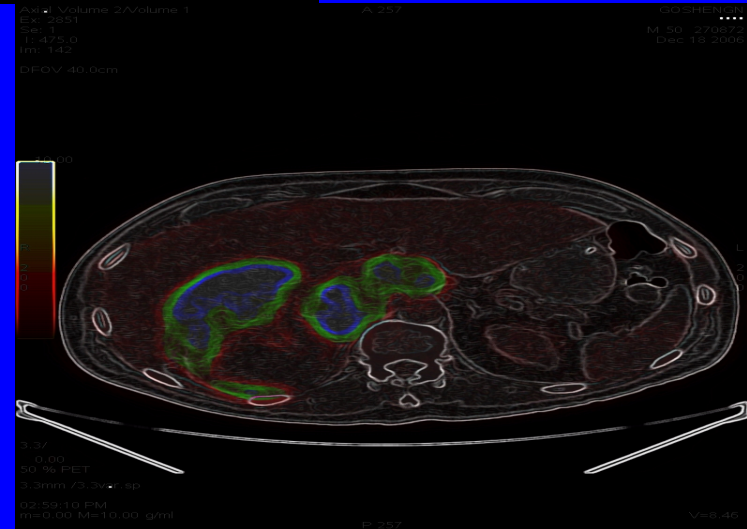
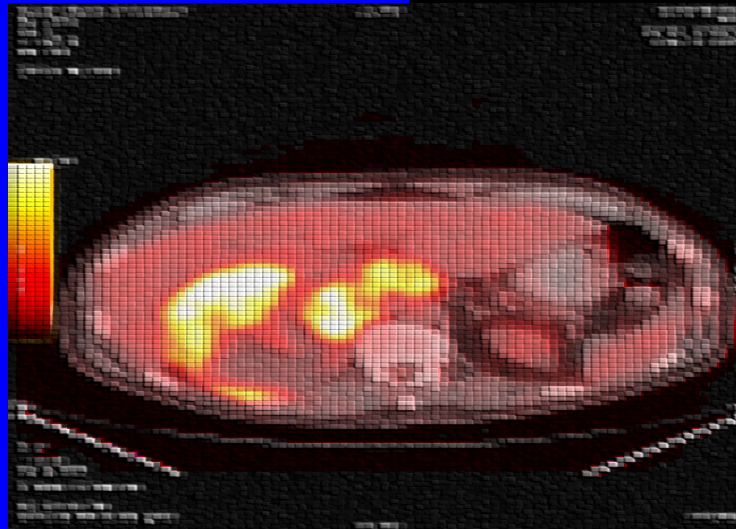
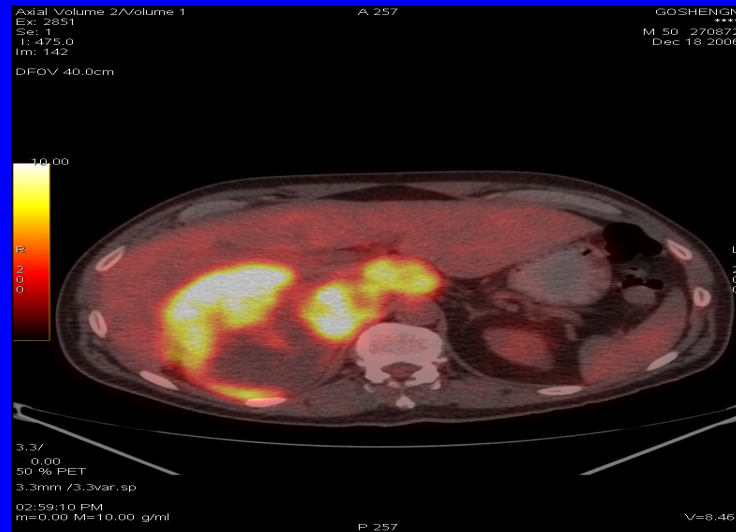
“Challenged S”



Nekrotik alan~ AC Şant

MCNPX

Patient-specific “S”



DOZİMETRİ ÖRNEKLERİ (CTF Deneyimlerimiz)

MIRD Modeli

MIRD Modeliyle Uygulanacak Y-90 Aktivite Miktarı		
	Nihal Gezgin	Ömer Şahin
Max KC dozu(rad)=	3000	3000
M normal kc(gr)=	707	1710
M tümör(gr)=	215,27	247,2
Fractional Uptake kc=	0,30	0,48
Fractional Uptake tm=	0,65	0,36
Shunt=	0,05	0,16
Y-90 Aktivitesi(mCi)=	38,96949685	57,8772201
Belirlenen aktiviteler uygulandığında akciğer ve tümör dozları MIRD Modeline göre şöyle bulunur:		
Akciğer dozu(rad)=	371,70	1707,06
	≈3,71 Gy	≈17 Gy
Tümör dozu(rad)=	21729,40	15422,12
	≈217,29 Gy	≈154,22 Gy

$$\text{Aktivite (mCi)} = \frac{\text{Doz}_{KC} \text{ (rad)} \times m_{KC} \text{ (gr)}}{184\,000 \times \text{KC fraksiyonel uptake}}$$

241

Ongörülen bir karaciğer aktivite miktarı için doz miktarı şu formül ile belirlenebilir.

$$\text{Doz}_{KC} \text{ (rad)} = \frac{\text{Aktivite (mCi)} \times 184\,000 \times \text{KC fraksiyonel uptake}}{m_{KC} \text{ (gr)}}$$

Verilen aktivite miktarının tümörde biriken miktarını ifade eden fraksiyonel tümör uptake'ini bulmak için şu formül kullanılır.

$$\text{KC fraksiyonel uptake} = (1 - \text{\$F}) \left[\frac{\text{TKO} \times m_{Tm} \text{ (gr)}}{\text{TKO} \times m_{Tm} \text{ (gr)} + m_{KC} \text{ (gr)}} \right]$$

Tümör dozunu ve akciğer dozunu bulmak için şu formüller kullanılır.

$$\text{Doz}_{Tm} \text{ (rad)} = \frac{\text{Aktivite (mCi)} \times 184\,000 \times \text{Tm fraksiyonel uptake}}{m_{Tm} \text{ (gr)}}$$

$$\text{Doz}_{AC} \text{ (rad)} = \frac{\text{Aktivite (mCi)} \times 184\,000 \times \text{\$F}}{m_{AC} \text{ (gr)}}$$

DOZİMETRİ

IV. Partition Model

- *Organ ya da dokuya spesifik Y-90 aktivitesinin belirlenmesi*

$$Dose(Gy) = \frac{A_0(GBq) \cdot T_{1/2} / \ln 2 \cdot 10^9 \text{ dis} / GBq \cdot \text{sec} \cdot 0.934 \text{ MeV} / \text{dis} \cdot 1.6 \times 10^{-13} \text{ J} / \text{MeV}}{M(kg)}$$

$A_0(GBq)$: Organ ya da dokudaki toplam Y-90 aktivitesi

$M(gr)$: Organ ya da dokunun kütlesi (gr)

IV. Partition Model

CLINICAL INVESTIGATION

MODEL-BASED RADIATION DOSE CORRECTION FOR YTTRIUM-90 MICROSPHERE TREATMENT OF LIVER TUMORS WITH CENTRAL NECROSIS

⁹⁰Y dose correction with necrosis ● C.-S. Liu *et al.*

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. -, No. -, pp. 1-9, 2010

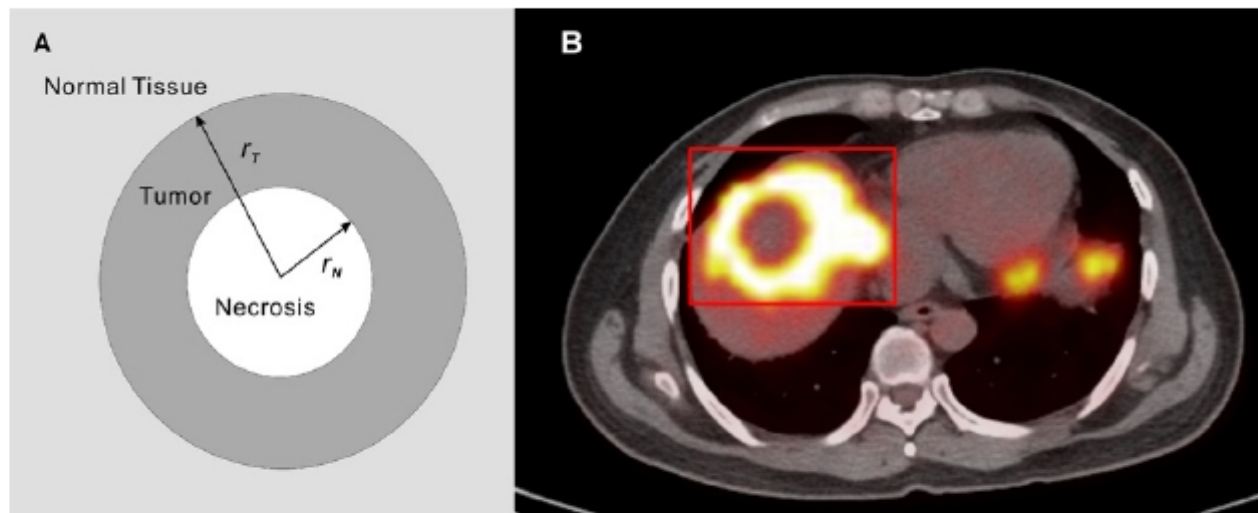
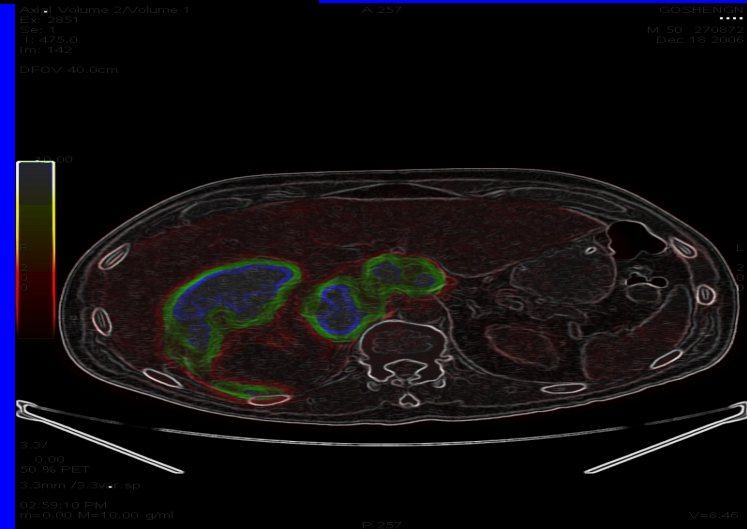
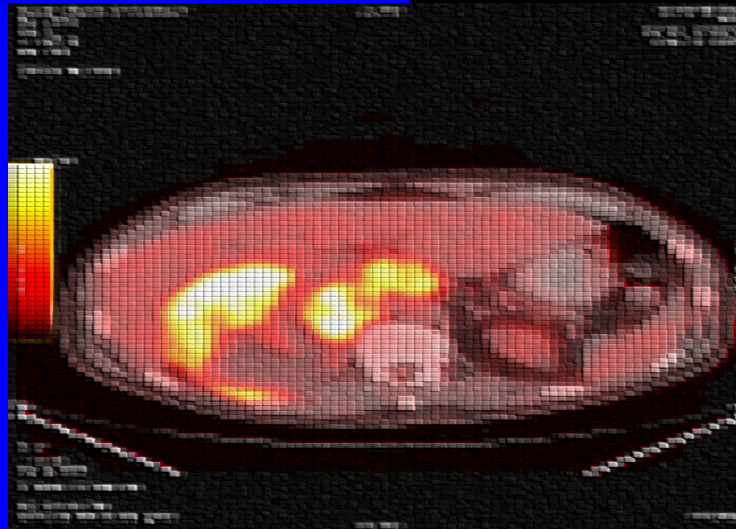
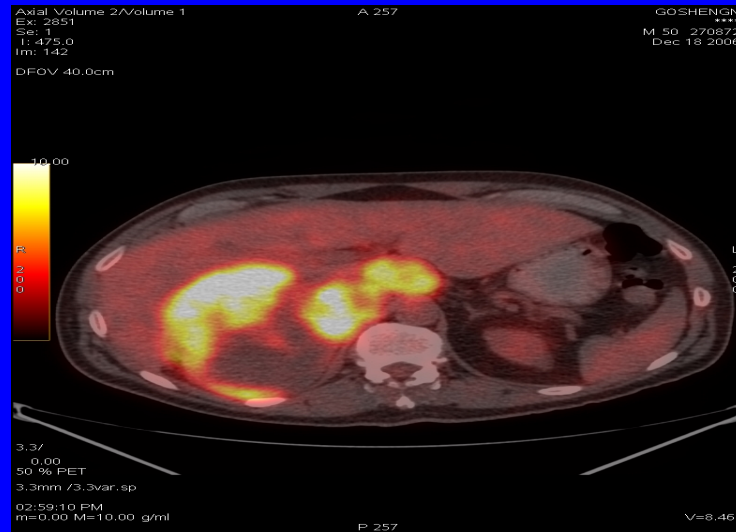


Fig. 1. (A) Schematic of the tumor necrosis model consists of two concentric spheres, representing tumor and necrosis, with radii r_T and r_N , respectively. The method was applied to dose correction for ⁹⁰Y microsphere therapy. (B) Axial 18F-FDG-PET CT image before treatment shows a large liver metastasis with central necrosis at segment VIII in a 49-year-old man with ascending colon cancer.

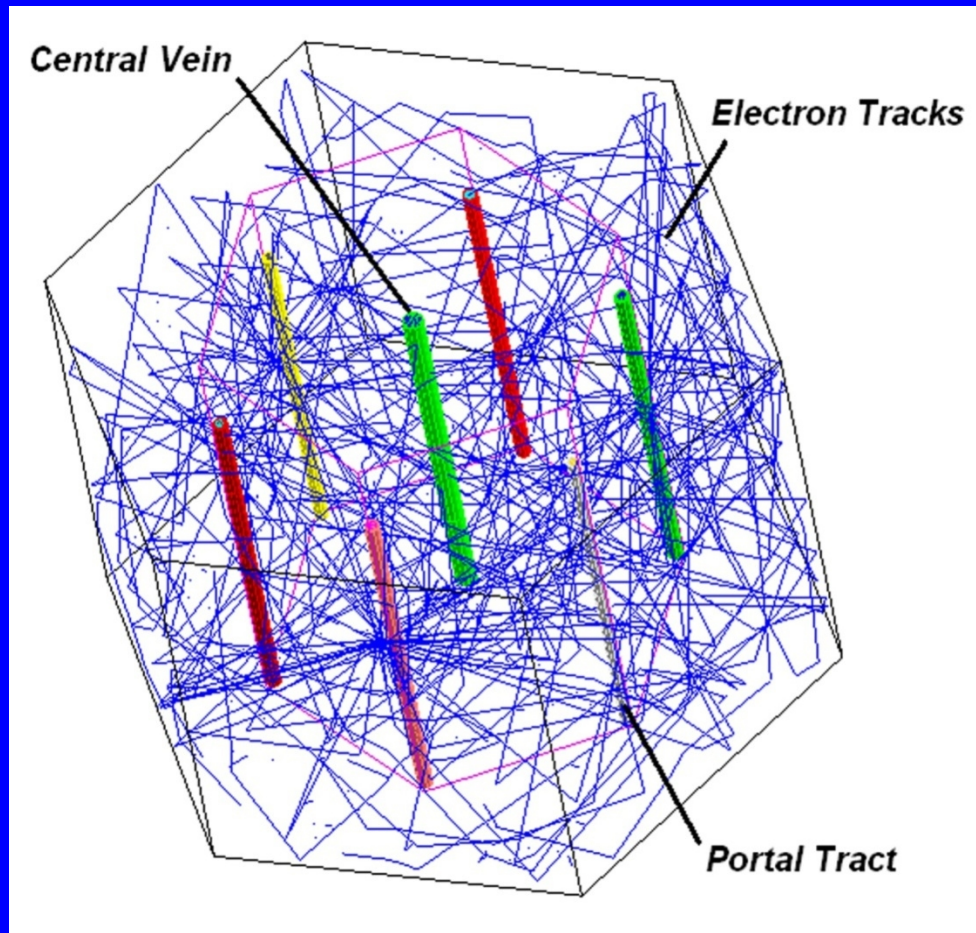
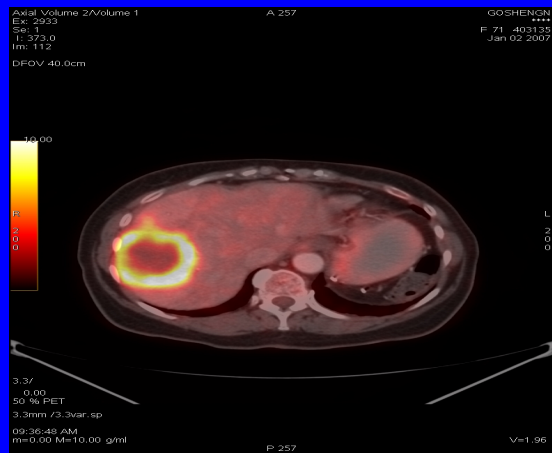
MCNPX

Patient-specific “S”



MCNPX

Patient-specific “S”



SONUÇ

- *KC dozu 80 Gy'den30 Gy'e indi*
- *AC dozu 25 Gy'den ... 12 Gy'e indi*
- *Portal trial injury den sakınmak için doz limitlerinin aşılmaması önemli*
- *Pulmoner fibrosis ve diğer AC hastalıklarına neden olmamak için ŞF ve dozimetri önemli*
- *Monte Carlo simulasyonu önemli*