



ΕΦΙΕ

ΕΝΩΣΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
Hellenic Association of Medical Physicists

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ ΕΦΙΕ

*“Δοσιμετρία και Ακτινοπροστασία
σε νεώτερες Ραδιοϊσοτοπικές Θεραπευτικές Εφαρμογές”.*

*εκτίμηση δόσης ασθενούς;
προστασία προσωπικού;*



Rando phantom

**Περιλήψεις Ομιλιών
Abstracts**

*Στόχος της ημερίδας
η ανταλλαγή απόψεων και ενημέρωση στην εφαρμογή
νεώτερων τεχνικών θεραπείας
με ραδιοϊσότοπα.*

Παρασκευή 24 Ιουνίου 2011
Μικρό Αμφιθέατρο , Αρεταίειο νοσοκομείο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Θεραπεία με Ραδιοφάρμακα-Η Αξία της Δοσιμετρίας.

Μ.Λύρα Γεωργοπούλου

Στη σύγχρονη διαγνωστική μελέτη της λειτουργίας οργάνου με ραδιοϊσότοπα, η ραδιενέργεια οδηγείται στο όργανο-στόχο με τη βοήθεια ενός φορέα π.χ. ορμόνης, αντισώματος, σωματιδίου.

Αυτοί οι φορείς εκμεταλλεύονται τους φυσικά υπάρχοντες υποδοχείς και έτσι εγκαθίστανται στο στόχο με δυνατότητα πολύ υψηλής επιλεκτικότητας.

Η εισόρμηση των πολύ εκλεκτικών φορέων οδήγησε στην ανανέωση του ενδιαφέροντος για την θεραπεία με ανοικτές ραδιενεργές πηγές. Το ιδανικό θεραπευτικό ραδιοφάρμακο αποτελείται από προσεκτικά ταιριασμένα φορέα και ραδιοϊσότοπο. Αυτή η απαίτηση για στενή αλληλεξάρτηση μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι μετά την έγχυση, σεσημασμένων σε διάφορες θέσεις, ειδικών αντισωμάτων όγκων, βρίσκονται διάφορες κατανομές συγκέντρωσης.

π.χ. :

1. Εκτός από τον όγκο, ραδιενέργεια βρίσκεται στο θυρεοειδή μετά χορήγηση I-123-αντισώματος
2. Το In-111-αντίσωμα, εκτός του όγκου, δίδει συγκέντρωση και στο ήπαρ.

Για να επιτύχει κανείς τον υψηλότερο δείκτη καθήλωσης στον όγκο προς την καθήλωση σε περιβάλλοντες ιστούς ή όργανα (tumor to non-tumor ratio) θα πρέπει να επιλέξει τους πλέον εξειδικευμένους φορείς αφού γνωρίσει καλά την ακριβή θέση τους στον όγκο αυτό (πυρήνας κυττάρου, κυτταρόπλασμα, επιφάνεια του κυττάρου, τριχοειδή) καθώς και την εμβέλεια της ακτινοβολίας του συνδεδεμένου με τον φορέα ραδιοϊσοτόπου.

Ακτινοβολία υψηλής γραμμικής μεταφοράς ενέργειας (LET), χρήσιμη για τη θεραπεία, δίδει εμβέλειες που ποικίλουν από μερικές εκατοντάδες μικρά (σε β-εκπομπή) σε μερικές δεκάδες μικρά (α-σωματίδια), ή σε μικρότερο από 1 μ (σε ροή e-Auger).

Οι δόσεις που χρειάζονται για επιτυχή επίθεση (καταστροφή) στον όγκο κυμαίνονται από 50 Gy έως 100 Gy και εξαρτώνται από το χρόνο ημιζωής των ραδιοϊσοτόπων που χρησιμοποιούνται. **Οι ρυθμοί δόσης πρέπει να είναι μεγαλύτεροι από 0,4 Gy/h.**

Αυτό το επίπεδο ακτινοβόλησης πρέπει να διαρκεί για τουλάχιστον μια ή δυο ημέρες για να είναι βέβαιο ότι όλα τα κύτταρα προσβάλλονται από την ακτινοβολία κατά την πιο ευαίσθητη στην ακτινοβολία φάση του αναπαραγωγικού κύκλου.

Κριτήρια επιλογής ραδιοϊσοτόπου

Οι προϋποθέσεις που απαιτούνται, ώστε ένα ραδιοϊσότοπο να επιλεγεί για θεραπεία, είναι:

1. Χρόνος ημιζωής: Ένα κατώτερο όριο 12 ωρών έχει επιλεγεί για να υπάρχει:

- α) αρκετά μεγάλος χρόνος ακτινοβολήσης
- β) ο χρόνος ο απαιτούμενος για την καθήλωση στο όργανο-στόχο και ακόμη
- γ) χρόνος για την προετοιμασία και μεταφορά του σεσημασμένου υλικού (λόγοι καθαρά πρακτικοί).

Χρόνος ημιζωής μεγαλύτερος από 10 ημέρες δεν επιλέγεται, κυρίως λόγω των χαμηλών ρυθμών δόσεων που τότε θα απαιτούνται και των προβλημάτων που αναδύονται από τη διάθεση των ραδιενεργών καταλοίπων.

2. Χημική αντίδραση: Η ενσωμάτωση σε βιολογικούς φορείς απαιτεί χημική δράση του ραδιοϊσοτόπου, έτσι ευγενή αέρια δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

3. Χαμηλό ποσοστό γ-ακτινοβολίας: Η γ-ακτινοβολία είναι μειωμένης θεραπευτικής αξίας ενώ προσθέτει σημαντικά στην ακτινοβολήση ιστών που δεν αποτελούν στόχο καθώς και στο περιβάλλον. Χαμηλό ποσοστό γ-ακτινοβολίας αποτελεί επομένως αυστηρό κριτήριο επιλογής. Ιδανικά, εντούτοις, το ραδιοϊσότοπο θα έπρεπε να εκπέμπει γ-ακτινοβολία (σε ποσοστό μικρότερο από 10%) στο διαγνωστικό χρήσιμα εύρος, επιτρέποντας έτσι τον ακριβή καθορισμό των φάρμακο-κινητικών παραμέτρων. Ραδιοϊσότοπα που παράγονται στο κυκλοτρόνιο με έλλειμμα στον αριθμό νετρονίων θα διασπώνται με εκπομπή e-Auger. Έτσι είναι περισσότερο πιθανό να απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις απ' ότι αυτές με ισότοπα β- εκπομπής. Αυτές οι χαμηλές δόσεις επιτρέπουν τη χρήση ραδιοϊσοτόπων με υψηλότερο ποσοστό εκπομπής γ-ακτινοβολίας (μέχρι 100%).

4. Σταθερά ή μακρού χρόνου θυγατρικά: Αποτέλεσμα της αρχικής διάσπασης είναι ότι το ραδιενεργό ισότοπο μπορεί να ελευθερωθεί από τη μοριακή ένωση του φορέα. Μπορεί τότε να συγκεντρωθεί σε τελείως διαφορετικά σημεία του οργανισμού απ' ότι ο αρχικός ραδιοχημικός θεραπευτικός φορέας. Αν το θυγατρικό ισότοπο είναι ασταθές, μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες και ανεξέλεγκτες ακτινοβολήσεις ιστών άλλων από τον όγκο. Μόνο ισότοπα με θυγατρικά σταθερά ή μακρού χρόνου ημιζωής μπορούν να επιλεγούν.

5. Δυνατότητα να παραχθούν ελεύθερα φορέα: Οι βιολογικοί φορείς εκμεταλλεύονται τους φυσικά υπάρχοντες υποδοχείς των κυττάρων του στόχου. Τέτοιες αναγνωρίσιμες θέσεις είναι περιορισμένες σε αριθμό και ως εκ τούτου μπορούν να δώσουν μόνον μικρές συγκεντρώσεις του ραδιοϊσοτόπου στην περιοχή του στόχου.

Ραδιοϊσότοπα με θεραπευτικές δυνατότητες

Σύμφωνα με την εμβέλειά τους, τα ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες.

1. Ισότοπα εκπομπής β⁻

Χωρίζονται σε δύο ομάδες: η μία περιλαμβάνει αυτά που είναι ελεύθερα φορέα και η δεύτερη αυτά με φορέα.

Υπάρχει, σήμερα, η τάση, μερικά από τα ήδη γνωστά ισότοπα (β⁻εκπομπής) να μην επιλέγονται λόγω του σχετικά υψηλού ποσοστού γ-ακτινοβολίας που έχουν, με αποτέλεσμα τη σημαντική συνεισφορά στην ολόσωμη δόση.

2. Ισότοπα εκπομπής α

Λόγω των πολύπλοκων σχημάτων διάσπασης τους, τα περισσότερα ραδιοϊσότοπα εκπομπής α εκ των ήδη γνωστών σήμερα, δεν προτείνονται από τους σύγχρονους μελετητές. Αυτό που φαίνεται να είναι κατάλληλο για ακτινοθεραπεία είναι το Astatine (At-211). Αλλά ακόμη κι αυτό έχει αρκετά μειονεκτήματα: ο χρόνος ημιζωής του είναι μάλλον βραχύς 7.2 ώρες έχει ασταθές θυγατρικό (ο δεσμός άνθρακα-Astatine είναι χημικά πολύ ασταθής και γι αυτό η συγκέντρωση αδέσμευτου Astatine, π.χ. στο θυρεοειδή, προκαλεί σημαντική βλάβη).

3. Ισότοπα πρόσληψης e⁻. Ισότοπα ροής e-Auger μπορεί να φανούν χρήσιμα στη θεραπεία. Όλα μπορούν να παραχθούν, με ακτινοβολία με φορτισμένα σωματίδια, ελεύθερα φορέα. Οι διαδικασίες παραγωγής και καθαρότητας μερικών εξ αυτών έχουν βελτιωθεί λόγω της χρήσης τους σήμερα στη διαγνωστική.

Θεραπεία με ραδιοσημασμένα αντισώματα ή υποκατάστατα

Μοριακή απεικόνιση και θεραπεία είναι ο στόχος της σύγχρονης ιατρικής. Αντικαρκινικά αντισώματα χρησιμοποιούνται για να μεταφέρουν ραδιοϊσότοπα στους όγκους για in-vivo διαγνωστικούς σκοπούς και για θεραπεία καρκίνου.

Με την ανάπτυξη των τεχνικών υβριδοποίησης (hybridization) μονοκλωνικού αντισώματος, μεγάλες ποσότητες ραδιοσημασμένων αντισωμάτων είναι διαθέσιμες τα οποία έχουν μια μοναδική αντιγονική (επιτοπική) αντίδραση και μπορούν να παραχθούν αξιόπιστα, καλής ποιότητας και σε σημαντικές ποσότητες. Κατάλληλα σεσημασμένα τα μονοκλωνικά αντισώματα παρέχουν τη δυνατότητα θεραπείας του καρκίνου με ανοικτές πηγές.

Η βελτιστοποίηση της ραδιο-ανοσο-θεραπείας εξαρτάται από:

1. την επιλογή του κατάλληλου ραδιοϊσοτόπου
2. την επιλογή του συστήματος αντίσωμα-αντιγόνο
3. τις συνθήκες χορήγησης του αντισώματος
4. ο παράγων χρόνος είναι μια άλλη σημαντική θεώρηση που πρέπει να ληφθεί υπόψη, δηλαδή:
 - α) η ταχύτητα πρόσληψης στον όγκο
 - β) ο χρόνος ημιζωής του αντισώματος στον όγκο σε σχέση με αυτόν στους άλλους ιστούς
 - γ) η ταχύτητα κάθαρσης από τους φυσιολογικούς ιστούς (ιδιαίτερα από ευαίσθητα όργανα όπως ο μυελός των οστών).

Επιπλέον η επιτυχία της θεραπείας με ραδιοϊσότοπα εξαρτάται από την εκ των προτέρων γνώση της φαρμακοκινητικής του ραδιοσημασμένου αντισώματος και από τις κατανομές της απορροφούμενης δόσης ακτινοβολίας. Τα καρκινικά αντιγόνα βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη και υπάρχει ανομοιόμορφη κατανομή αυτών στα κύτταρα.

Ραδιοϊσότοπα με σχετικά μεγάλη εμβέλεια προτιμώνται για θεραπεία συμπαγών όγκων, ενώ ισότοπα με εκπομπές μικρής εμβέλειας προτιμώνται για θεραπεία καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία ή αυτών που είναι διασπαρμένα στο μυελό των οστών.

Το «ιδανικό» ραδιοσημασμένο αντίσωμα ή κλάσμα για θεραπεία (και ανίχνευση) όγκων στον άνθρωπο απαιτεί τις παρακάτω προϋποθέσεις:

- α) Να υπάρχουν άφθονα ειδικά αντιγόνα του όγκου-στόχου $>10^6$ θέσεις/κύτταρο (αυτό σήμερα είναι κατορθωτό μόνο για λίγους όγκους)
- β) Να γίνεται 100% ανοσοαντίδραση με υψηλή συγγένεια
- γ) Να είναι άμεσα διαθέσιμο σε ποσότητες γραμμαρίων (gr)
- δ) Να συνδέεται με ραδιοϊσότοπα που θα έχουν βέλτιστες ιδιότητες διάσπασης.

Πρέπει, επίσης, να λαμβάνονται ακόμη υπ όψιν οι βιολογικοί παράγοντες που καθορίζουν την πρόσληψη του ραδιοσημασμένου αντισώματος. Σημαντικός βιολογικός παράγων στην in-vivo εντόπιση ραδιοσημασμένου αντισώματος είναι το ποσόν μάζας του χορηγούμενου αντισώματος να είναι σημαντικό, δηλαδή να υπάρχουν πολλαπλά αντισώματα έναντι μερικών αντιγόνων.

Δοσιμετρία στην θεραπεία με ραδιοφάρμακα

Η εκ των προτέρων γνώση της φαρμακοκινητικής του ραδιοσημασμένου αντισώματος μπορεί να αποκτηθεί με ποσοτικές υπολογιστικές τεχνικές στη σπινθηρογραφική εικόνα. Η SPECT, SPECT/CT, PET/CT τομογραφία έχουν καλύτερη διάκριση αντίθεσης από την προβολική απεικόνιση και αποτελούν πλέον την μέθοδο επιλογής για τον σχεδιασμό θεραπείας με ραδιοϊσότοπα. Η απόλυτη προσληφθείσα ενεργότητα μπορεί να υπολογισθεί με περίπου 10% απόκλιση από την αληθή τιμή. Η ακριβής εκτίμηση του όγκου είναι εύκολη αλλά ποσοτικές μετρήσεις πολύ μικρού όγκου είναι σχετικά ανακριβείς και έτσι τίθεται περιορισμός στην ακρίβεια της υπολογιζόμενης δοσιμετρίας.

Ένα ελκυστικό χαρακτηριστικό της θεραπείας με ραδιοφάρμακα είναι η δυνατότητα να εναποτίθενται κατ' αυτήν, απορροφούμενες δόσεις ακτινοβολίας στην βλάβη, υψηλές, σε σχέση με αυτές στους υγιείς ιστούς. π.χ. είναι πιθανό ο χρόνος ημιζωής στα κύτταρα του όγκου να φθάνει τις 4 ημέρες ενώ αντίστοιχα στη δεξαμενή αίματος τη μια ημέρα.

Σεσημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα εφαρμόζονται σε μεγάλες δόσεις μέχρι ~ 8 GBq (~ 215 mCi), χωρίς σοβαρές παρενέργειες, ενώ μπορούν να επιτευχθούν παρηγορητικά αποτελέσματα.

Η απορροφούμενη δόση στον όγκο είναι υψηλή. Όμως σε περίπτωση αργής κινητικής ή ολόσωμη δόση γίνεται κι αυτή υψηλή όταν η χορηγούμενη ραδιενέργεια είναι υψηλή.

Η θεραπεία με σεσημασμένα αντισώματα είναι χρήσιμη ιδιαίτερα σε επιλεγμένες περιπτώσεις όπου άλλες μέθοδοι απέτυχαν, η πρόσληψη του αντισώματος από τον όγκο είναι υψηλή και η τοπική εφαρμογή του ραδιοσημασμένου αντισώματος στον όγκο είναι προτιμότερη.

Από τα παραπάνω φαίνεται η ανάγκη εύρεσης αντισωμάτων για ταχύτερη δέσμευση τους στον όγκο ή καλύτερα λειτουργούντα συστήματα αντιγόνου-αντισώματος.

Κατανομή του Ραδιοφαρμάκου στους ιστούς

Συγκέντρωση της Ενεργότητας ως συνάρτηση του Χρόνου.

Η συγκέντρωση του χορηγημένου ραδιοϊσοτόπου στα διάφορα όργανα, ιστούς ή διαμερίσματα του σώματος πρέπει να καθορισθεί σαν συνάρτηση του χρόνου. Αυτό συνήθως επιτυγχάνεται με τη λήψη δειγμάτων αίματος, ούρων ή άλλων υγρών του σώματος ή με σπινθηρογραφική απεικόνιση-μέτρηση σε διάφορα χρονικά διαστήματα μετά την χορήγηση της θεραπευτικής ποσότητας του ραδιοφαρμάκου.

Βιολογικός, Φυσικός και Ενεργός Χρόνος Ημιζωής

Η ποσότητα του ραδιοϊσοτόπου που παραμένει σ' ένα όργανο συχνά αντιπροσωπεύεται από μια εκθετική συνάρτηση του χρόνου ή από άθροισμα μερικών ανεξάρτητων εκθετικών συναρτήσεων που και πάλι είναι μια εκθετική συνάρτηση. Ο συνδυασμός της βιολογικής και της φυσικής διεργασίας μπορεί επίσης να περιγραφεί από μια εκθετική συνάρτηση.

Παράμετροι του χορηγηθέντος Ραδιοφαρμάκου

Πρέπει να είναι γνωστά, για τον υπολογισμό της απορροφούμενης δόσης: Η ταυτότητα, η Ενεργότης και ο Μεταβολισμός του Ραδιοφαρμάκου.

Ραδιοϊσοτοπική Καθαρότης

Η ραδιοϊσοτοπική καθαρότης, ορίζεται ως το κλάσμα της ολικής ενεργότητας που είναι παρούσα. Αν υπάρχουν ραδιοϊσοτοπικές προσμίξεις, πρέπει να ληφθούν υπόψη στον υπολογισμό της απορροφούμενης δόσης. Συνήθως, θυγατρικά ραδιοϊσότοπα δεν περιλαμβάνονται στα στοιχεία της ραδιοϊσοτοπικής καθαρότητας και η ραδιενέργειά τους πρέπει να υπολογισθεί από το χρήστη.

Η συνεισφορά από τα θυγατρικά ραδιοϊσότοπα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στους υπολογισμούς απορροφούμενης δόσης. Ραδιοϊσοτοπικές προσμίξεις είναι συχνά ισότοπα του ίδιου ραδιοϊσοτόπου που χορηγείται.

Ραδιοχημική καθαρότης

Είναι το κλάσμα (το ποσοστό) του παρόντος ραδιοϊσοτόπου στη συγκεκριμένη χημική μορφή.

Υπολογισμοί απορροφούμενης δόσης βασισμένοι στον μεταβολισμό μιας συγκεκριμένης χημικής μορφής θα είναι λανθασμένοι εάν υπάρχουν ραδιοχημικές προσμίξεις που μεταβολίζονται διαφορετικά. Ραδιοχημικές προσμίξεις πιθανόν να

σχηματισθούν κατά τη φύλαξη και αποθήκευση του ραδιοφαρμάκου, συνήθως λόγω αυτό-ακτινοβόλησης (αυτοαπορρόφηση).

Η δράση των ραδιοχημικών και ραδιοϊσοτοπικών προσμίξεων εξαρτάται από τον τρόπο μείωσης που κυριαρχεί. Αν η βιολογική εξασθένηση είναι αυτή που μειώνει τη δόση, κάθε πρόσμιξη με μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής αυξάνει την απορροφούμενη δόση. (Και ραδιοχημικές και ραδιοϊσοτοπικές προσμίξεις προκαλούν αυτό το φαινόμενο). Όταν κυριαρχεί η φυσική εξασθένηση, μόνο η ραδιοϊσοτοπική πρόσμιξη μπορεί σοβαρά να επιμηκύνει την έκθεση. Η ραδιοχημική πρόσμιξη εναποθέτει ενέργεια σε απροσδόκητο όργανο-στόχο.

Απορροφούμενη Δόση

Τα χαρακτηριστικά του ραδιοφαρμάκου, που επηρεάζουν την απορροφούμενη δόση είναι:

- 1) Η ενεργότητα του χορηγούμενου ραδιοφαρμάκου
- 2) Η φυσικοχημική του κατάσταση
- 3) Η οδός χορήγησης αυτού
- 4) Η ενέργεια που εκλύεται ανά διάσπαση.

Η μεταβολική δραστηριότητα των ραδιοφαρμάκων ποικίλει και μερικές φορές πρέπει να αξιολογηθεί μόνο από περιορισμένο αριθμό δεδομένων από ζώα και ασθενείς.

Επίσης **α) η θέση, β) η μάζα, γ) το σχήμα** του οργάνου επηρεάζουν τη δράση της ακτινοβολίας προς ή από αυτό το όργανο.

Η μέση απορροφούμενη δόση σ' ολόκληρο το όργανο μπορεί να μετρηθεί (υπολογισθεί), επί πλέον όμως αφού η συγκέντρωση του ραδιοϊσοτόπου πρέπει να είναι πολύ υψηλή στην περιοχή της βλάβης απαιτείται ο επί μέρους υπολογισμός της εναποτιθεμένης ενέργειας στην βλάβη και το υπόλοιπο υγιές όργανο. .

Ιδιαίτερα, η απορροφούμενη δόση πρέπει να υπολογισθεί για την ομάδα των **κρισίμων οργάνων** που ακτινοβολείται για μεγαλύτερη χρονική περίοδο ή έχει την υψηλότερη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου. Η **δόση γονάδων** πρέπει πάντα να συνεκτιμάται.

Οι υπολογισμοί απορροφούμενης δόσης δεν είναι δυνατόν να είναι απόλυτα ακριβείς αφού είναι πολύ μεγάλος ο αριθμός των παραμέτρων που πρέπει να ληφθούν υπ όψιν.

Φαρμακολογική Μείωση Απορροφούμενης Δόσης

Η μείωση της συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου σε ιστό που δεν είναι επιθυμητός στόχος μπορεί να επιτευχθεί δίνοντας μεγάλη ποσότητα μη ραδιενεργού ισότοπου του ραδιενεργού φαρμάκου που ο ιστός προσλαμβάνει φυσιολογικά. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ουσία που δεν είναι χημικά ταυτόσημη με το ραδιοφάρμακο, που όμως βιολογικά χρησιμοποιείται από τον ιστό καθ' όμοιο τρόπο όπως και η ραδιενεργός ουσία.

Μάζα και Σχήμα Οργάνου-

Η μάζα του οργάνου που συγκέντρωσε το ραδιοϊσότοπο και ακτινοβολεί καθώς και η μάζα του οργάνου που δέχεται ακτινοβολία πρέπει να είναι γνωστή για τους υπολογισμούς της συγκέντρωσης και της απορροφουμένης δόσης. Η μάζα εκτιμάται με βάση το σπινθηρογράφημα, SPECT/CT, PET/CT, υπερηχογράφημα, φυσική εξέταση και βιβλιογραφικά δεδομένα.

Οι τιμές της μάζας οργάνων του 70 kg «μέσου πρότυπου άνδρα» έχουν καταχωρηθεί σε πίνακες από Διεθνείς Οργανισμούς όπως ο Διεθνής Οργανισμός Ακτινοπροστασίας ICRP.

Στους υπολογισμούς απορροφουμένης δόσης, συχνά θεωρείτο ότι τα όργανα είναι σφαιρικά σε σχήμα και ομοιογενή με πυκνότητα ίση με τη μονάδα (Μέσα ανθρωπομορφικά πρότυπα της MIRD). Το MIRD ομοίωμα αναπτύχθηκε την δεκαετία του 1960 με 22 εσωτερικά όργανα και 100 υποπεριοχές. Πρότυπα βιοκινητικής έδιναν περιορισμένη πληροφορία για το συγκεκριμένο άτομο. Αυτές οι υποθέσεις συνήθως οδηγούσαν σε υπερεκτίμηση της απορροφουμένης δόσης αφού η σφαίρα είναι το σχήμα που δίδει τη **μέγιστη αυτό-απορρόφηση ακτινοβολίας**.

Τα περισσότερα όργανα δεν είναι σφαιρικά και επομένως απορροφούν λιγότερη ακτινοβολία από σφαίρα ισοδύναμης μάζας. Το σφάλμα είναι μεγάλο στον υπολογισμό της ολόσωμης απορροφουμένης δόσης και ένα πιο ρεαλιστικό γεωμετρικό μοντέλο, όπως ένα ελλειψοειδές ή ένας κύλινδρος χρησιμοποιείτο για να δώσει ακριβέστερο αποτέλεσμα.

Το μέγεθος, η μάζα και η μεταβολική δραστηριότητα αλλάζει από το νεογέννητο μέχρι την ενηλικίωση του ατόμου. Αυτοί οι παράγοντες έχουν σημαντικό αποτέλεσμα στην απορροφουμένη δόση. Βασισμένα στο MIRD ομοίωμα, πολλές παραλλαγές ομοιωμάτων ανεπτύχθησαν τις επόμενες δεκαετίες. Αυτά περιλαμβάνουν, ενδεικτικά, τα ομοιώματα της σειράς "Family" την δεκαετία του 1980, τα ομοιώματα "ADAM", "EVA" από το GSF της Γερμανίας. Η παρουσίαση των εσωτερικών οργάνων σε αυτά τα μαθηματικά ομοιώματα ήταν αδρή περιγράφοντας κυρίως την θέση και την γεωμετρία κάθε οργάνου. Με την ανάπτυξη των ηλεκτρονικών υπολογιστών και της τεχνολογίας των τομογραφικών απεικονίσεων, η δοσιμετρία οδηγήθηκε στην νέα εποχή των VOXEL (volumetric pixel) ομοιωμάτων. Διαγνωστικά δεδομένα μετατρέπονται σε μορφή εικονιδίων όγκου, ανακατασκευάζοντας το ανθρώπινο σώμα σε τρισδιάστατη ψηφιακή μορφή.

Σήμερα υπάρχουν 38 ανθρώπινα VOXEL ομοιώματα – και συνεχώς δημιουργούνται νέα- από Αμερική, Γερμανία, Ιαπωνία, Αυστραλία, Ηνωμένο Βασίλειο, Κίνα, Κορέα, κυρίως για την βελτίωση ύψους και βάρους στις παραλλαγές των πληθυσμών.

Η εφαρμογή αυτών των υπολογιστικών ομοιωμάτων στην θεραπεία με ραδιοφάρμακα αναπτύσσεται με μαθηματικές εξομοιώσεις Monte Carlo και χρήση απεικονιστικών τεχνικών. Οι πλέον πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα είναι τα Boundary Representation (BREP) ομοιώματα. Είναι υπολογιστικά πρότυπα που περιέχουν εξωτερικά και εσωτερικά χαρακτηριστικά του ανθρώπινου σώματος.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν, σήμερα, τα ομοιώματα των οποίων η γεωμετρία μπορεί εύκολα να προσαρμοσθεί σε εξειδικευμένα φυσικά όργανα, σχήματα, μεγέθη και στάση του σώματος. Η ανάπτυξη και εφαρμογή των ομοιωμάτων αυτών αναμφίβολα θα δώσει ακριβέστερες δοσιμετρικές εκτιμήσεις που εξασφαλίζουν καλύτερη γνώση του βιολογικού αποτελέσματος.

Ανομοιογενής κατανομή Ραδιενέργειας

Ο υπολογισμός της απορροφουμένης δόσης **μη διεισδυτικής ακτινοβολίας** βασίζεται σε δυο υποθέσεις: 1) Το ραδιοϊσότοπο κατανέμεται ομοιόμορφα σε ιστό ομοιογενούς σύστασης και 2) η εμβέλεια των β-σωματιδίων είναι μικρή συγκρινόμενη με τις διαστάσεις του ιστού όπου κατανέμεται το Ραδιοϊσότοπο. **Αν αυτές οι προϋποθέσεις δεν είναι ακριβείς, η ακτινοβολία θεωρήθηκε εσφαλμένα ως μη διεισδυτική.**

Ο υπολογισμός της απορροφουμένης δόσης στο κύτταρικό επίπεδο μπορεί να είναι αμφισβητήσιμης αξίας εκτός αν ληφθεί υπόψη:

1. η θέση του σεσημασμένου (ραδιενεργού) συμπλέγματος στο κύτταρο,
2. η βιοχημεία του σεσημασμένου συμπλέγματος,
3. η θέση του ραδιοϊσοτόπου στο σύμπλεγμα και
4. τα χαρακτηριστικά του ραδιοϊσοτόπου.

Φαινόμενα όπως ρήξη του δεσμού σαν αποτέλεσμα της πυρηνικής επιβράδυνσης λόγω της β-εκπομπής, ή η χημική δράση του πυρηνικού μετασχηματισμού στην ολική λειτουργικότητα του μορίου και η χωρική κατανομή της απορροφουμένης δόσης δεν μπορούν να εκτιμηθούν αν λάβουμε υπόψη την ολοκληρωμένη, ΜΟΝΟ, απορροφουμένη δόση. Η απορροφουμένη δόση μπορεί να υπολογισθεί, μέχρι τάξης μεγέθους βιολογικής ύλης 10^{-11} gr και μικρότερο, και τότε σωματικά αποτελέσματα μπορούν να προβλεφθούν σ' αυτή τη βάση.

Επίδραση της εξατομικευμένης βιολογικής κατανομής, στην

Απορροφουμένη Δόση

Η παθολογική κατάσταση ενός ασθενούς μπορεί να αλλάξει δραστικά την αναμενόμενη βιολογική κατανομή του ραδιοφαρμάκου και επομένως και την απορροφουμένη δόση. Η βιολογική κατανομή του ραδιοφαρμάκου καθώς και ο ενεργός χρόνος ημιζωής μπορεί να είναι σημαντικά διαφορετικός για διαγνωστικές ή θεραπευτικές ποσότητες ενεργότητας του ίδιου ραδιοφαρμάκου.

Ακόμη, Η ειδική ραδιενέργεια του ραδιοφαρμάκου μπορεί να αλλάξει σημαντικά τη βιολογική κατανομή του.

Η εξατομικευμένη δοσιμετρία σε θεραπεία με ραδιοφάρμακα αναπτύχθηκε μετά την δυνατότητα ποσοτικής τριών διαστάσεων απεικόνισης στην πυρηνική ιατρική. Η ποσοτικοποίηση της ενεργότητας σε εικόνες SPECT είναι περισσότερο ακριβής με την προϋπόθεση ότι οι παράγοντες (εξασθένηση, σκέδαση, κ.α) που επιδρούν αρνητικά στην ποσοτικοποίηση του περιεχομένου των εικόνων έχουν εξισορροπηθεί. Επί πλέον, ανομοιογενής συγκέντρωση του ραδιονουκλεϊδίου στο

όργανο ανιχνεύεται και πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν, ιδιαίτερα σε δοσιμετρικές εκτιμήσεις σε “κρίσιμα” όργανα και στον ιστό της βλάβης.

Η επιθυμία να επιτύχουμε τον εντοπισμό του ραδιοϊσοτόπου στα κύτταρα της βλάβης και προτιμότερον στους πυρήνες των κυττάρων οδηγεί στην θεώρηση του αυξημένου βιολογικού αποτελέσματος μέσω του ιστογράμματος απορροφούμενης δόσης – όγκου της βλάβης (Dose-Volume Histogram, DVH).

Θα μπορούσαμε να πούμε ότι κοιτάζοντας μπροστά κανείς στην δοσιμετρική πορεία της θεραπείας με ραδιοφάρμακα, ότι ο δρόμος προς τις ακριβείς εκτιμήσεις είναι ακόμη μακρύς. Αλλά κοιτάζοντας πίσω είναι αδύνατο να αρνηθεί την συνεισφορά της ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑΣ στο θεραπευτικό αποτέλεσμα.
