

영상을 이용한 방사핵종 치료의 선량평가

한국원자력의학원 원자력병원 핵의학과

임일한

Image-Based Dosimetry of Radionuclide Therapy

Ilhan Lim

Department of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), Seoul, Korea

Radionuclide therapies have been applied in the diverse fields of medicine, and it has been demonstrated the usefulness of it, especially in the field of oncology. Accurate dosimetric assessment is imperative during radionuclide therapy, in order to optimize the treatment efficacy for target sites and to minimize the radiation exposure for normal organ. Recent advancement in imaging technology permits the precise determination of the absorbed dose non-invasively. This imaging based dosimetry can be routinely applicable to the bedside in the near future.

Key Words: Dosimetry, Radionuclide therapy, Image-based dosimetry

방사성 동위원소를 이용한 치료가 현재 의학의 다양한 분야에서 적용되고 있으며, 특히 종양의 치료에서 각광을 받고 있다.¹⁾ 이들 중 갑상선 치료와 갑상선암에서의 방사성요오드 치료가 가장 많은 부분을 차지하고 있어서, 2009년 대한핵의학회 통계에 의하면 연간 28,200여 건이 시행되고 있다. 방사성 동위원소 치료에서 정확한 선량평가를 하는 것은 치료 부위에 효과적인 선량의 도달과 정상 부위에 방사선 피폭을 저감하기 위하여 필요하다. 최근의 연구에 따르면 고위험 갑상선분화암 환자에서 고정된 용량의 방사성요오드를 처방받아 치료한 군에 비하여, 선량평가를 시행한 후 용량을 결정하여 치료한 군의 치료 효과가 더 좋았음을 보고하고 있어,²⁾ 정확한 선량평가의 중요성이 강조되고 있다. 근래의 single photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET) 등의 영상 진단 장비의 기술 발전은 영상을 이용하여 보다 정확한 선량평가를 가능하게 해 주었다.

영상을 이용한 선량평가로 치료 용량을 결정하는 실례를 살펴보면, 소량의 방사성 의약품을 치료 전에 주사한 후, 영상 검사로부터 방사선 선량(cGy나 rad)을 계산하면, 이 값을 바탕으로 치료 조직과 정상 조직에 적정량의 방사선이 도달하기 위한 치료 주사 용량(mCi나 GBq 단위)을 결정할 수 있다(Fig. 1).³⁾

본 논문에서는 체내 흡수선량평가의 기본원리를 살펴보고, 평면 영상 및 SPECT, PET을 이용한 선량평가를 알아보겠으며, 갑상선암에서 영상을 이용한 선량평가가 활용된 연구에 관하여 정리해 보겠다.

체내 흡수선량평가의 기본원리

방사선 흡수선량은 조직에 흡수된 에너지를 해당 조직의 질량으로 나눈 값이며, 이 값은 여러 연구를 통해 생물학적 효과와 깊은 관련이 있기 때문에 방사선량평가에 사용된다. 흡수선량을 결정하는 요인으로는 핵종

Received October 10, 2012 / Revised May 10, 2013 / Accepted May 10, 2013

Correspondence: Ilhan Lim, MD, Department of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), 75 Nowongil, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea

Tel: 82-2-970-2241, Fax: 82-2-970-2422, E-mail: ilhan@kcch.re.kr

Copyright © 2013, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

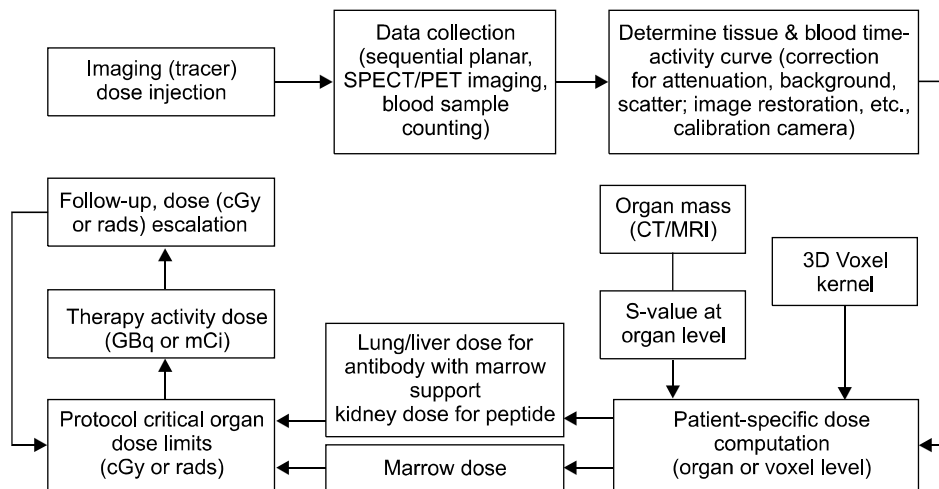


Fig. 1. Imaging and dosimetry in clinical trials of targeted radionuclide therapy.³⁾

의 붕괴속도 및 에너지 방출 특성, 방사성 의약품의 투여(administration) - 분포(distribution) - 대사(metabolism) - 배설(excretion), 선원장기와 표적장기의 구성 및 상호 간의 해부학적 위치관계 등이 있다.

전리 방사선을 치료에 이용할 때, 종양과 정상 조직에 대한 정확한 방사선 흡수선량의 평가는 매우 중요하다. 왜냐하면, 외부 방사선 조사치료가 근접 방사선 조사치료와는 다르게, 환자의 체내로 주입된 방사성 의약품은 환자의 체내에 머무르며 상대적으로 낮은 용량의 방사선을 장기간 방출하기 때문이다. 일반적으로 새로운 방사성 의약품의 치료능(종양 표적방사선량)과 안전성(전신 및 골수 방사선량)을 평가할 때에는 이미 정해진 모델을 사용하여 방사선 흡수선량을 평가하며, 이를 사용하여 환자의 체중 또는 체표면적당 정해진 양의 방사성 의약품을 투여하게 된다. 현실적으로 측정방법상의 불확실성 때문에 흡수선량평가는 개개의 환자마다 시행하지는 않는 경우가 많으나, 핵의학 영상 정량분석기술의 발전으로 점점 보다 용이하게 평가가 시도되고 있다. 그러나 아직까지는 치료 전의 계획 보다는 치료 도중 얻어진 자료를 이용하여 후향적으로 평가하는 경우가 많다. 기존의 내부선량평가법은 Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) 체계를 이용한다. 이는 1960년대에 처음 표준화된 방법으로 진단과정에서 표적장기에의 평균 선량을 평가할 목적으로 고안되었다. 이 방법은 선원장기(source organ) 및 표적장기(target organ)를 확인하여 각각의 경우에 선원장기에서 표적장기에 전달되는 특정(i) 방사선에 의한 흡수선량($D_t \leftarrow s$)을 선원장기내의 집적 방사능량(A_s)과 평형흡수선량계수(Δ_i ; equilibrium absorbed dose constant), 표적장기의 무게, 흡수분획(Φ_i ; absorbed fraction)의 함수

로 표현한 것이다. 장기 흡수선량(absorbed dose)의 일반적인 공식은 다음과 같다:⁴⁾

$$D = \frac{k\tilde{A} \sum_i n_i E_i \Phi_i}{m}$$

D = 흡수선량(rad 또는 Gy)

\tilde{A} = 축적 방사능($\mu\text{Ci} \cdot \text{h}$ or $\text{MBq} \cdot \text{s}$)

n_i = 단위 방사성 붕괴 시 방출되는 i종류 방사선의 수

E_i = i 종류 방사선의 평균 에너지(MeV)

Φ_i = 표적 영역에 흡수되는 에너지의 비

m = 표적 영역의 질량(g 또는 kg)

k = 비율 상수($\text{rad} \cdot \text{g} / \mu\text{Ci} \cdot \text{h} \cdot \text{MeV}$ 또는 $\text{Gy} \cdot \text{kg} / \text{MBq} \cdot \text{sec} \cdot \text{MeV}$)

MIRD 체계에 따른 선량계산을 간략하게 다음의 3 단계로 요약할 수 있다.³⁾

(1) 선원의 부피에 대한 축적 방사능을 구한다. 축적 방사능(\tilde{A})은 선원장기 또는 영역에 대한 시간-방사능 곡선의 곡선 아래 면적으로 정의된다. 축적 방사능이란, 방사성 동위원소의 방사성 붕괴에 대한 시간 적분량(time integral)을 말한다. 이는 임상에서는 영상을 이용한 정량화를 통하여 전임상에서는 생분포(biodistribution) 실험을 통하여 구할 수 있다.

(2) i 종류 방사능의 축적 방사능당 평균 방출 에너지를 구한다. 이것은 보통 각종 동위원소의 발표된 자료를 이용하거나 MIRDOSE와 같은 선량평가 소프트웨어⁵⁾ 이용하여 구할 수 있다.

(3) 표적 부위 내의 흡수된 에너지의 분획을 구한다. 이것은 방사선의 종류(투과를 하는지 그렇지 않은지),

선원과 표적 부위 간의 해부학적 또는 기하학적 위치에 좌우된다.

평면 감마 영상을 이용한 선량평가

현재까지도 대다수의 영상을 이용한 선량평가는 평면 감마 영상을 사용한다. 대부분 널리 사용되는 방법은 환자의 전면과 후면상을 얻은 후, 이를 정량화하여 사용한다. 일반적으로 전면상과 후면상의 방사능 계수의 기하평균을 구하여 선량평가에 사용한다(Fig. 2). 또한, 정확한 정량화를 위하여 투과 영상을 얻는다. 감마선 방출 방사성 동위원소(I-131, Sm-153, Re-186, Re-188)를 치료에 사용하는 경우에는 선량평가가 가능하며, 순수 베타선 방출 핵종의 경우 이 물질의 성질을 대변할 대리 동위원소가 필요하다(순수베타 방출 핵종인 Y-90의 경우 감마선 방출 핵종인 In-111을 사용하여 영상화한다.⁶⁾).

기하평균을 사용할 때 큰 장점은 기하평균이 선원의 방사능을 깊이 정보 없이도 정량화할 수 있다는 것이다. 이것은 computed tomography (CT)나 magnetic resonance imaging (MRI) 등을 사용하기 힘들던 1970, 1980년대에는 큰 의미가 있었으나, 지금은 CT나 MRI에서 선원의 깊이 정보를 알 수 있기 때문에 중요도가 줄었다. 기하평균을 사용하는 선량평가법의 경우 선원

의 병소가 뚜렷이 보이지 않는 경우에는 사용되지 말아야 한다. 왜냐하면, 95% 이상의 방사능 계수가 주변 조직의 방사능 계수에서 생겨났을 수 있기 때문이다. 이러한 방사능 계수가 선량계산에 개입될 경우 더 많은 오차가 생겨날 수 있다.

SPECT 영상을 이용한 선량평가

평면 영상은 여러 선원들이 겹쳐 있을 때 3차원 정보의 부족으로 평가에 한계가 있다. SPECT 영상은 방사능의 3차원 분포 정보를 알게 하므로 환자별 3차원 선량 분포를 결정할 수 있게 한다(Fig. 3). 그렇지만 SPECT의 경우에도 (1) 긴 영상획득 시간, (2) 평면 영상에 비하여 공간 해상도의 제한, (3) 산란 광자에 따른 간섭이라는 약점을 가지고 있다. 일반적으로 SPECT 영상에서 만들어진 방사능 계수의 20-40%가 산란에 따른 방사능 계수로 설명된다.^{7,8)} 최근에는 기능의 영상인 SPECT와 동시에 해부학적인 CT 영상을 얻을 수 있는 SPECT/CT가 임상에서 사용되고 있어서 보다 정확한 선량평가에 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

PET 영상을 이용한 선량평가

PET는 현재 조직 내 방사능 집적을 평가하는 가장

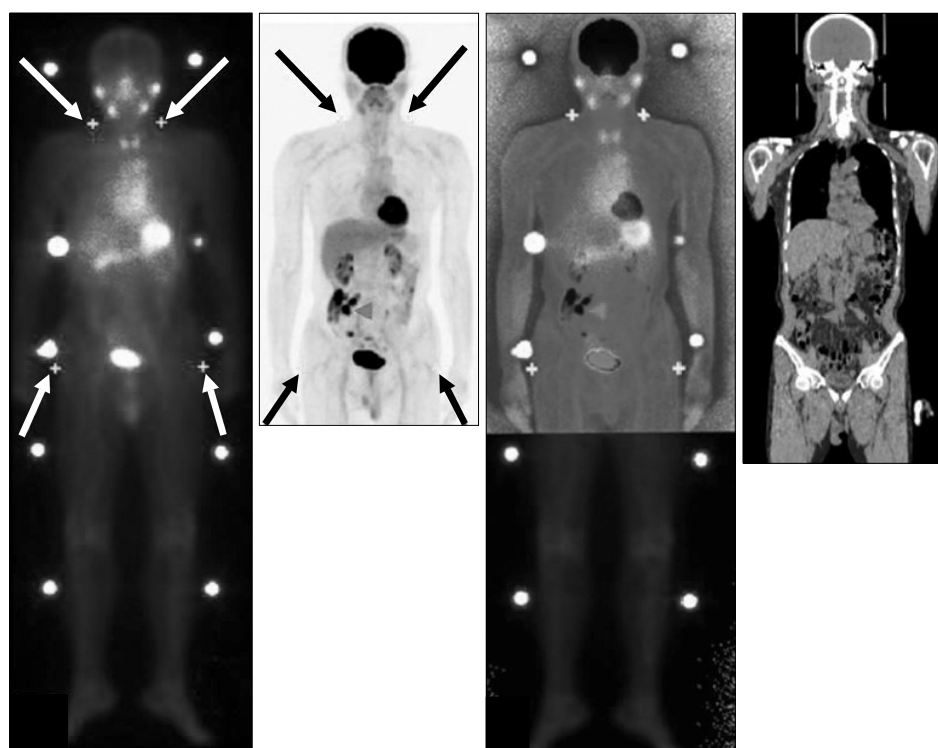


Fig. 2. Dosimetry after I-131 Rituximab treatment for lymphoma using planar gamma camera imaging.³⁴⁾

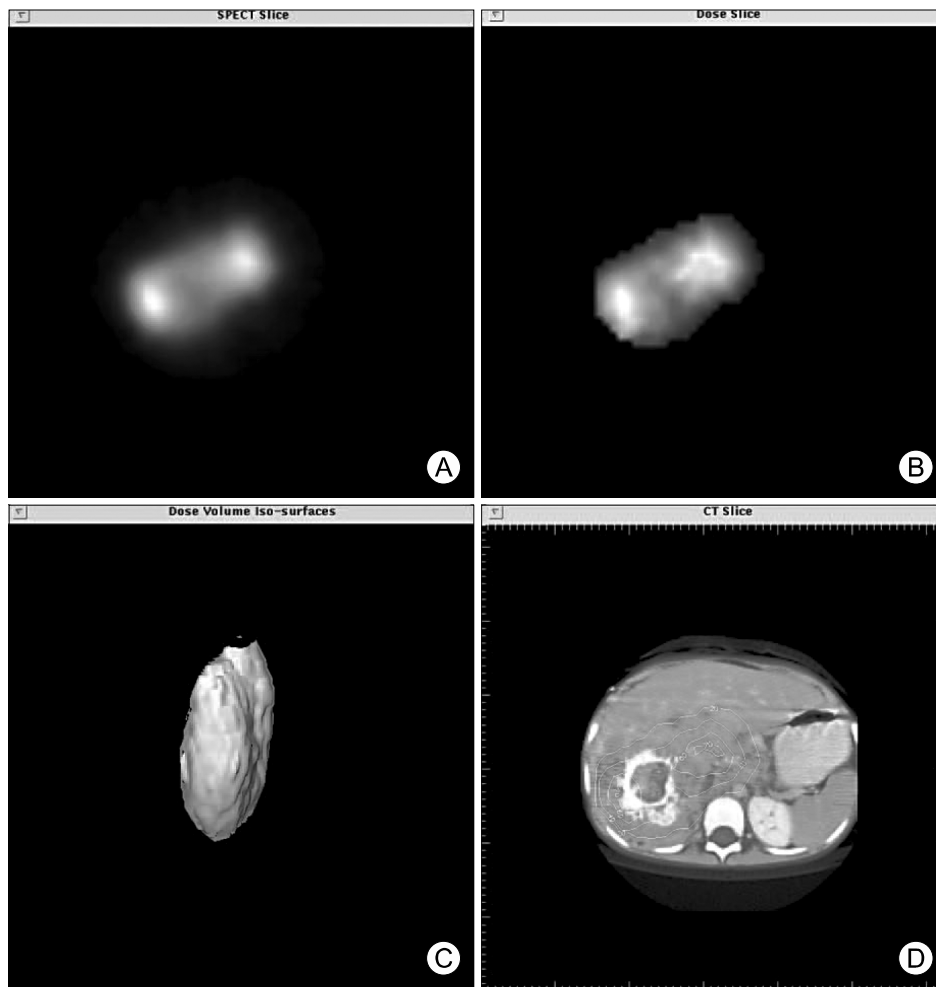


Fig. 3. Transaxial slice of a dose distribution resulting from I-131 mIBG therapy of neuroblastoma.³⁵⁾ (A) SPECT slice acquired post-therapy. (B) Corresponding absorbed dose distribution. (C) Rendered view of absorbed dose distribution. (D) Isodose contours from targeted therapy superimposed onto registered CT slice.

정확한 방법이다. PET는 소멸 광자(annihilation photon)를 검출하는 것으로 SPECT에 비하여 우수한 민감도를 나타내며, 정량화 방법도 잘 확립되어 있다. 그러나 임의의 동시 발생(random coincidence) 신호의 제거, 불응 시간 고려, 감쇠 보정, 산란 보정 등의 기술적 사항이 필요하다.

PET 영상을 선량평가에 사용하기 위하여 치료에 사용되는 동위원소와 같은 원소를 사용하는 것이 이상적이다. I-131로 치료하는 경우 I-124를 이용한 PET 영상을 사용하고, Y-90의 경우 Y-86을 사용하여 선량평가를 실시할 수 있다. I-124는 1986년부터 선량평가에 사용되기 시작했으며,⁹⁾ 양성 갑상선질환의 방사성요오드 치료에 널리 적용되었다.^{10,11)} 1991년에 I-124를 이용하여 방사면역치료를 위한 생체 내 종양의 방사선 집적 및 방사선의 체내 분포를 정량화하였다.¹²⁻¹⁴⁾ I-124의 복잡한 방사성 붕괴 과정 때문에 F-18과 같은 방법으로는 정량화를 할 수 없고 보다 복잡한 과정이 필요하다. Pentlow 등¹⁵⁾은 해상도, 선형성을 측정하였고, 다양한

크기의 구체에서 방사능을 정량화하였다. I-124의 정량화는 성공적으로 이루어졌고, 통상의 PET 동위원소와 비교할 때에도 해상도 및 정량화 정도가 약간만 떨어질 뿐이었다.^{15,16)}

I-124 PET은 갑상선 부피를 측정하는데 이용되기 시작하였고, 갑상선분화암에서 I-131 치료 방침을 결정하는데 사용되고 있다. 이러한 I-124 PET 활용은 주로 종양의 선량평가에 이용된다(Fig. 4).¹⁷⁾

PET을 이용한 선량평가로 Y-86을 이용하여 소마토스타틴 수용체 발현 종양에서 방사선 치료를 계획할 때 사용할 수 있다.^{18,19)} 그러나, Y-86 역시 붕괴 과정이 복잡하여 정량화를 위하여 많은 과정의 보정을 필요로 하기 때문에 일반적인 PET 스캐너로 작업하기에는 쉽지 않다. 기존의 연구에서 Y-86-DOTA-Phe¹-Tyr³-octreotide를 이용하여 선량평가를 하는 것이 In-111-pentetreotide를 이용하여 선량평가를 하는 것보다 더 우수한 결과를 보인다고 발표하였다.¹⁸⁾ In-111을 이용하여 선량평가를 실시하였을 때, 신장, 비장의 선량은 과대 평가되었

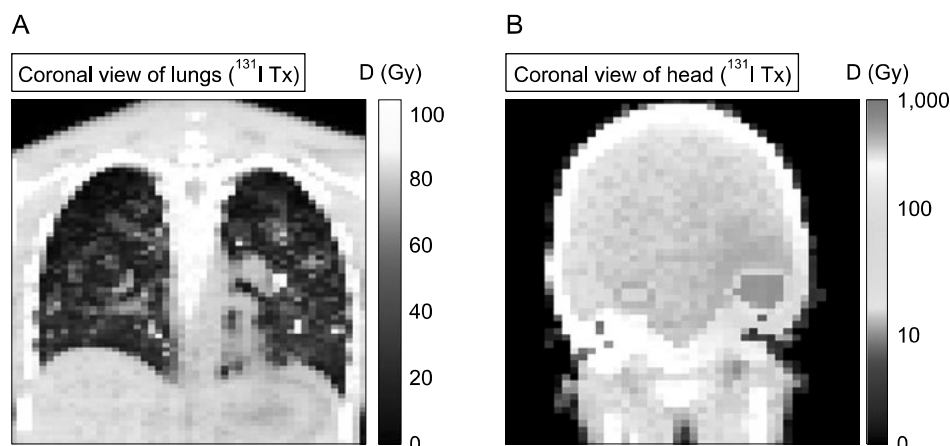


Fig. 4. I-124 PET imaging based dosimetry.¹⁷⁾ Representative coronal slices of absorbed dose (D) maps of two different data sets: torso (measured) (A) and head (modeled) (B).

고, 간조직의 경우에는 과소평가되었다. 이러한 정확한 선량평가는 치료 후 발생할 수 있는 신기능저하를 예측하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다.¹⁹⁾

아직까지 남겨진 숙제들은 많은 대리 동위원소들이 치료에 사용되는 동위원소보다 반감기가 짧아서 시간-방사능 곡선 등을 온전히 그리고 생체 분포를 정확히 표현하는데 한계가 있다는 점과 PET을 이용한 선량평가 중에 동시 발생 에너지에서 추가적인 감마선 방출이 나와서 좀 더 전문적인 정량화 과정을 필요로 한다는 점, 사이클로트론에서 생산하기 힘든 동위원소를 사용하는 점, 그리고 아직까지 손쉽게 사용할 수 있는 소프트웨어가 없다는 점이 지적된다.

갑상선암에서의 적용

I-124 PET을 이용한 치료 선량평가

기존의 연구에 의하면 갑상선암의 전이 병변에 I-131 치료의 효과가 나타나기 위하여 80-100 Gy의 흡수선량이 필요하며,^{20,21)} 표적장기인 골수에 독성이 나타나지 않기 위하여 혈액의 흡수선량은 2 Gy를 넘지 않게 조절해야 되는 것이²²⁾ 알려져 있다. I-124를 연속적으로 촬영하는 것은 병변의 선량평가를 위한 효과적인 방법으로 이는 PET 영상이 감마 카메라 영상보다 고해상도의 영상을 얻을 수 있고, 민감하며 정량화가 가능하기 때문이다(Fig. 5).^{23,24)} I-124 PET/CT를 이용하여 선량평가를 실시할 경우 주사된 I-131 방사능당 병변 흡수 선량(lesional absorbed dose per administered I-131 activity; LDpA)을 구하여, 실제 치료에 사용되는 I-131 주사량을 계산할 수 있다. 지금까지 발표된 연구들을 살펴보면 환자의 LDpA 값은 환자 간에 많은 차이가

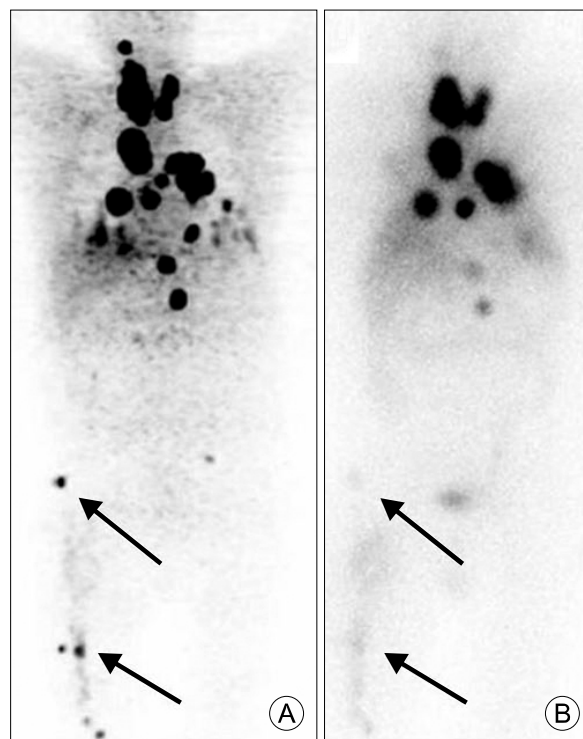


Fig. 5. A pretherapy I-124 PET scan (A, 24 hours after administration of 25 MBq I-124) and a posttherapy I-131 whole-body scintigraphy scan (B, 7 days after administration of 10 GBq I-131) in the same patient demonstrate the advantages of PET including increased sensitivity and better spatial resolution.³⁶⁾ In the PET image (A) two foci of increased activity can clearly be detected whereas in the whole-body scintigraphy scan (B) only diffuse activity is seen.

나며, 같은 환자에서도 꽤 차이가 나는 것으로 알려져 있다. Eschmann 등²⁵⁾의 연구에 따르면 LDpA는 10-21 Gy/GBq 정도로 2명의 환자의 4개의 전이 병소에서 측정되었고, Freudenberg 등²⁶⁾의 연구에 따르면 28명의

갑상선분화암 환자를 대상으로 I-124 PET을 이용한 선량평가를 실시하였을 때, 73개의 뼈 전이 병변의 경우 LDpA 중간값이 95 Gy/GBq이었고, 32개의 림프절 전이의 경우 113 Gy/GBq, 14개의 폐 전이 병변의 경우 86 Gy/GBq으로 나타났다.

아직 장기간 추적 관찰을 하여 I-124 PET 선량평가의 임상적 우수성을 밝힌 연구는 있지 않지만, I-124 PET은 고위험군 갑상선암 환자의 I-131 방사성요오드 치료 전 선량평가에서 유용하게 사용될 것으로 기대된다. 특히 종양이 갑상선주위 연부조직으로 침범한 경우, 종양 제거 수술 후 현미경으로 관찰되는 잔여 종양이 남은 경우(R1 절제), 조직학적으로 확진된 림프 전이, 계속 상존하는 림프절 전이, 원격전이 환자에서 정확한 선량의 평가 목적과 18세 이하의 어린 환자에서 방사선 피폭을 줄이기 위한 목적으로 활발히 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

I-131 치료 후 스캔을 이용한 잔여 갑상선조직의 평가

갑상선암 발견 후 갑상선전절제술을 받더라도 수술

이후 방사성요오드 치료를 받을 경우 환자의 목 부분 잔여 갑상선에 방사성요오드가 섭취되는 것을 관찰할 수 있다. 이는 수술로 갑상선을 완전히 제거하는 것이 현실적으로 불가능하기 때문에 수술 후에 남아 있는 정상 갑상선조직에 방사성요오드가 섭취되는 것이다. 목 부위 잔여 갑상선조직은 감마선 계수기를 이용해서도 그 양을 측정할 수 있으나, 영상을 얻는 경우 눈으로도 구분이 되고, 쉽게 정량화할 수 있다.

이러한 목 부위 잔여 갑상선조직의 정량화를 이용하여 양측 겨드랑이-유방 접근 내시경 수술(bilateral axillo-breast approach, BABA) 이후에도 절개 수술을 시행한 것과 잔여 갑상선의 섭취가 유의한 차이가 나지 않기에 내시경 수술의 효과를 객관적으로 입증한 연구가 있다.²⁷⁾ 또한, 목 부위 잔여 갑상선조직을 정량화한 값이 방사성요오드 치료 후 관해(ablation)에 도달하는 것과 무병 상태를 예측할 수 있는 지표임을 밝힌 연구도 있다(Fig. 6).²⁸⁾

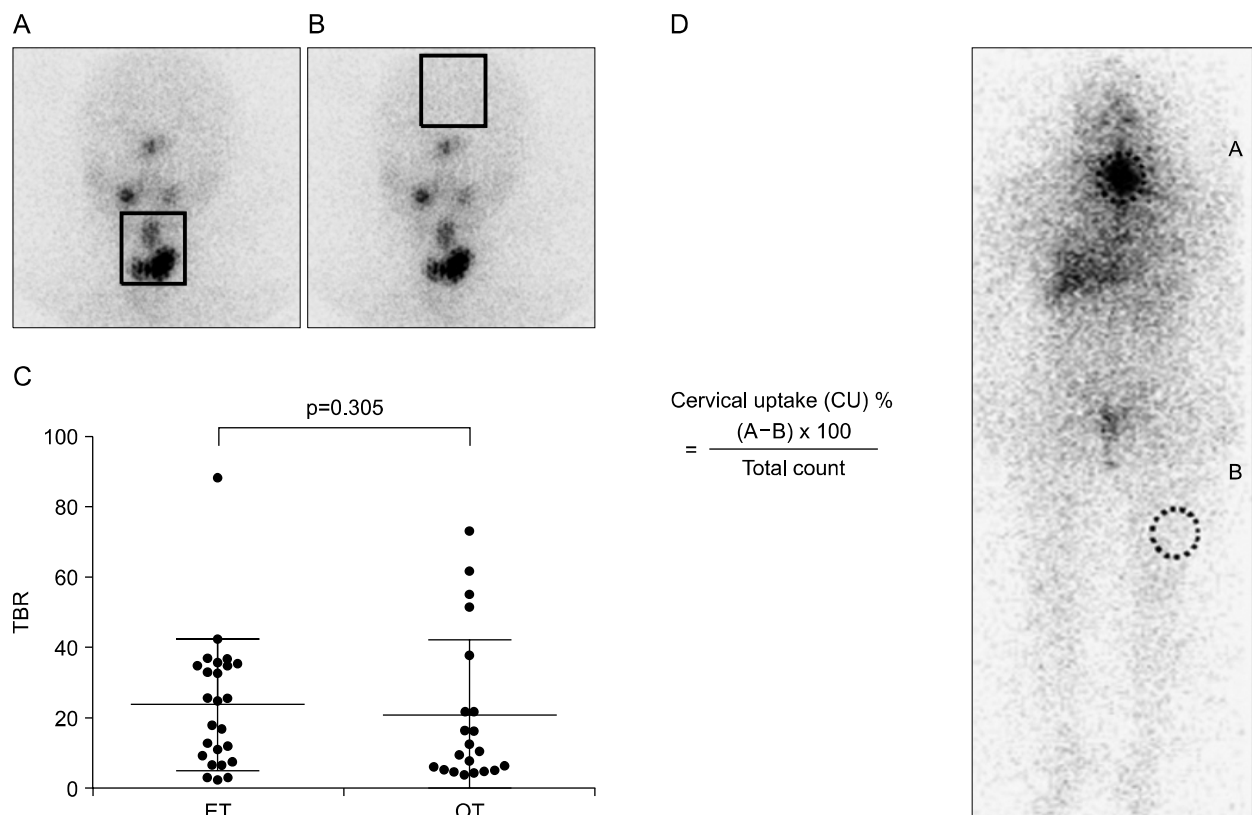


Fig. 6. Quantification of remnant thyroid tissue using whole body scan after I-131 treatment.^{27,28)} Measurement of neck remnant thyroid tissue count by ROI (A). Measurement of skull count by ROI (B). Calculated the thyroid-to-background ratio (TBR). Comparison of remnant thyroid tissue between after endoscopic thyroidectomy (ET) and open thyroidectomy (OT) (C). Another quantification method of remnant thyroid tissue (D).

I-124 PET을 이용한 침샘 선량평가

방사성요오드는 갑상선과 갑상선암 세포뿐 아니라, sodium iodide symporter (NIS)를 발현하는 침샘에도 흡수된다.²⁹⁾ 그래서 15-20%의 환자에서 침샘 염을 일으켜 구강 건조증을 일으킨다. I-131과 I-124를 이용하여 방사성요오드 치료 후 침샘에서의 흡수선량을 구해 보았을 때, 방사선으로 인한 손상이 일어나지 않을 정도의 소량만이 관찰되어³⁰⁻³²⁾ 실제 환자의 경우는 균일하지 않게 방사성요오드가 분포하고 있을 것을 짐작할 수 있다. 현재 많은 병원에서 침샘을 보호하기 위하여 많은 시도들이 이루어지고 있으며, I-131 투여 직후 신사탕이나 레몬 등을 환자에게 섭취하게 하여, 침샘 분비를 촉진하는 것으로 침샘에서의 방사성요오드 배출을 시켜 침샘을 보호하려는 것이 보편적으로 행해지고 있다. 그러나 I-124를 이용한 선량평가 연구에서³²⁾ 침샘을 자극하지 않는 환자군이 평균 28% 침샘에 선량이 더 낮게 노출된다는 발표를 하고 있으며, 이 선량의 차이는 귀밀샘에서 유의한 차이가 나타나는 것으로 보고하고 있다. 이러한 현상의 작용기전은 오히려 I-131 투여 직후 신 음식을 섭취하는 것이 오히려 침샘에 방사성요오드의 집적을 가져오기 때문으로 설명된다. 이는 I-131 치료 직후 1시간 이내에 신 음식을 섭취하는 것이 실제 침샘 보호 효과가 없으며 오히려 더 안 좋은 효과를 준다는 전향적 연구와도 일치한다.³³⁾ 아직 더 많은 연구가 필요하지만, 영상을 이용한 선량평가를 이용하여 I-131로 인해 생기는 부작용을 예측하고 보다 입체적으로 평가할 수 있음을 알 수 있다.

결 론

영상을 이용하여 방사성 동위원소 치료의 선량을 평가하는 것은 환자 개개인의 치료 효과 예측과 부작용을 막기 위한 효과적인 방법으로 아직은 보편적으로 임상에서 사용되고 있지 않으나, 환자 개개인의 특성에 따른 맞춤 치료를 할 수 있기에 조금 더 손쉬운 새로운 방법이 개발되기를 기대하고 있다. 현재 평면 감마 영상으로도 선량평가가 가능하며, SPECT와 PET를 이용할 경우 보다 정확한 선량평가가 가능할 것으로 생각된다.

갑상선암의 경우 방사성요오드 치료가 널리 사용되고 있기 때문에, 영상을 이용한 선량평가를 지금도 여러 분야에서 적용하고 있다. I-124 PET 영상을 이용하여 갑상선암조직과 표적장기인 골수에서의 I-131의 선

량을 예측하고 있고, 치료 후 요오드 전신 영상을 이용하여 잔여 갑상선조직의 양을 평가할 수 있으며, 침샘에서의 선량을 평가하여 침샘의 부작용을 예측할 수 있음을 확인할 수 있었다. 앞으로 임상에서 선량평가에 대한 더 많은 관심을 가지고, 이에 걸맞은 신기술이 개발된다면, 더 많은 궁금증을 효과적으로 해결할 수 있을 것으로 생각한다.

중심단어: 선량평가, 방사핵종 치료, 영상을 이용한 선량평가.

References

- 1) Kramer-Marek G, Capala J. *The role of nuclear medicine in modern therapy of cancer*. *Tumour Biol* 2012;33(3):629-40.
- 2) Klubo-Gwiedzinska J, Van Nostrand D, Atkins F, Burman K, Jonklaas J, Mete M, et al. *Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of ¹³¹I for therapy of differentiated thyroid cancer*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):3217-25.
- 3) Reilly RM. *Monoclonal antibody and peptide-targeted radiotherapy of cancer*. In: Shen S, Fiveash JB, editors. *Dosimetry for targeted radiotherapy*. Hoboken: John Wiley & Sons; 2010.
- 4) Chung JK, Lee MC. *Koh chang-soon nuclear medicine*. 3rd ed. Seoul: Korea Medical Science; 2008.
- 5) Stabin MG. *MIRDose: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine*. *J Nucl Med* 1996;37(3):538-46.
- 6) DeNardo SJ, Kramer EL, O'Donnell RT, Richman CM, Salako QA, Shen S, et al. *Radioimmunotherapy for breast cancer using indium-111/yttrium-90 BrE-3: results of a phase I clinical trial*. *J Nucl Med* 1997;38(8):1180-5.
- 7) Tsui BM, Zhao X, Frey EC, McCartney WH. *Quantitative single-photon emission computed tomography: basics and clinical considerations*. *Semin Nucl Med* 1994;24(1):38-65.
- 8) Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, 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(2):37S-61S.
- 9) Akbari RB, Ott RJ, Trott NG, Sharma HL, Smith AG. *Radionuclide purity and radiation dosimetry of ¹²⁴I used in positron tomography of the thyroid*. *Phys Med Biol* 1986;31(7):789-91.
- 10) Flower MA, Irvine AT, Ott RJ, Kabir F, McCready VR, Harmer CL, et al. *Thyroid imaging using positron emission tomography—a comparison with ultrasound imaging and conventional scintigraphy in thyrotoxicosis*. *Br J Radiol* 1990;63(749):325-30.
- 11) Ott RJ, Batty V, Webb BS, Flower MA, Leach MO, Clack R, et al. *Measurement of radiation dose to the thyroid using positron emission tomography*. *Br J Radiol* 1987;60(711):245-51.
- 12) Westera G, Reist HW, Buchegger F, Heusser CH, Hardman N, Pfeiffer A, et al. *Radioimmuno positron emission tomography with monoclonal antibodies: a new approach to quantifying in*

- vivo* tumour concentration and biodistribution for radioimmunotherapy. *Nucl Med Commun* 1991;12(5):429-37.
- 13) Pentlow KS, Graham MC, Lambrecht RM, Cheung NK, Larson SM. Quantitative imaging of I-124 using positron emission tomography with applications to radioimmunodiagnosis and radioimmunotherapy. *Med Phys* 1991;18(3):357-66.
- 14) Larson SM, Pentlow KS, Volkow ND, Wolf AP, Finn RD, Lambrecht RM, et al. PET scanning of iodine-124-3F9 as an approach to tumor dosimetry during treatment planning for radioimmunotherapy in a child with neuroblastoma. *J Nucl Med* 1992;33(11):2020-3.
- 15) Pentlow KS, Graham MC, Lambrecht RM, Daghighian F, Bacharach SL, Bendriem B, et al. Quantitative imaging of iodine-124 with PET. *J Nucl Med* 1996;37(9):1557-62.
- 16) Lubberink M, Lundqvist H, Westlin JE, Tolmachev V, Schneider H, Lovqvist A, et al. Positron emission tomography and radioimmunotargeting—aspects of quantification and dosimetry. *Acta Oncol* 1999;38(3):343-9.
- 17) Sgouros G, Hobbs RF, Atkins FB, Van Nostrand D, Ladenson PW, Wahl RL. 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:S41-7.
- 18) Helisch A, Forster GJ, Reber H, Buchholz HG, Arnold R, Goke B, et al. Pre-therapeutic dosimetry and biodistribution of 86Y-DOTA-Phe1-Tyr3-octreotide versus 111In-pentetreotide in patients with advanced neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(10):1386-92.
- 19) Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L, 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 1:99S-106S.
- 20) Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983;309(16):937-41.
- 21) Maxon HR, Thomas SR, Samarasinghe RC. Dosimetric considerations in the radioiodine treatment of macrometastases and micrometastases from differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1997;7(2):183-7.
- 22) 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;87:171-82.
- 23) Freudenberg LS, Fromke C, Petrich T, Marlowe RJ, Koska WW, Brandau W, et al. Thyroid remnant dose: 124I-PET/CT dosimetric comparison of rhTSH versus thyroid hormone withholding before radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118(7):393-9.
- 24) O'Connell ME, Flower MA, Hinton PJ, Harmer CL, McCready VR. Radiation dose assessment in radioiodine therapy. Dose-response relationships in differentiated thyroid carcinoma using quantitative scanning and PET. *Radiother Oncol* 1993;28(1):16-26.
- 25) Eschmann SM, Reischl G, Bilger K, Kupferschlag J, Thelen MH, Dohmen BM, et al. Evaluation of dosimetry of radioiodine therapy in benign and malignant thyroid disorders by means of iodine-124 and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(6):760-7.
- 26) Freudenberg LS, Jentzen W, Gorges R, Petrich T, Marlowe RJ, Knust J, et al. 124I-PET dosimetry in advanced differentiated thyroid cancer: therapeutic impact. *Nuklearmedizin* 2007;46(4):121-8.
- 27) Im HJ, Koo do H, Paeng JC, Lee KE, Chung YS, Lim I, et al. Evaluation of surgical completeness in endoscopic thyroidectomy compared with open thyroidectomy with regard to remnant ablation. *Clin Nucl Med* 2012;37(2):148-51.
- 28) Lim I, Kim SK, Hwang SS, Kim SW, Chung KW, Kang HS, et al. Prognostic implication of thyroglobulin and quantified whole body scan after initial radioiodine therapy on early prediction of ablation and clinical response for the patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med* 2012;26(10):777-86.
- 29) Schmitz G, Fuzesi L, Struck J, Siefker U, Hamann A, Sahlmann CO, et al. Expression of the sodium iodide symporter in differentiated thyroid cancer: clinical evidence. *Nuklearmedizin* 2005;44(3):86-93.
- 30) Jentzen W, Schneider E, Freudenberg L, Eising EG, Gorges R, Muller SP, et al. Relationship between cumulative radiation dose and salivary gland uptake associated with radioiodine therapy of thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2006;27(8):669-76.
- 31) Jentzen W, Hobbs RF, Stahl A, Knust J, Sgouros G, Bockisch A. Pre-therapeutic (124)I PET/(CT) dosimetry confirms low average absorbed doses per administered (131)I activity to the salivary glands in radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(5):884-95.
- 32) Jentzen W, Balschuweit D, Schmitz J, Freudenberg L, Eising E, Hilbel T, et al. The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using 124I PET/(CT) imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(12):2298-306.
- 33) Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005;46(2):261-6.
- 34) Byun BH, Kim KM, Woo SK, Choi TH, Kang HJ, Oh DH, et al. Image-based assessment and clinical significance of absorbed radiation dose to tumor in repeated high-dose (131)I anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Mol Imaging* 2009;43(1):60-71.
- 35) Flux G, Bardies M, Monsieurs M, Savolainen S, Strands SE, Lassmann M. The impact of PET and SPECT on dosimetry for targeted radionuclide therapy. *Z Med Phys* 2006;16(1):47-59.
- 36) Freudenberg LS, Jentzen W, Stahl A, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ. Clinical applications of 124I-PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38 Suppl 1:S48-56.