

# Procedimiento recomendado para la dosimetría de pacientes en terapia con radiofármacos que incluyen $^{177}\text{Lu}$

## Recommended procedure for dosimetry of patients undergoing therapy with radiopharmaceuticals that include $^{177}\text{Lu}$

**Pablo Mínguez Gabiña<sup>1,\*</sup>, Nuria Carrasco Vela<sup>2</sup>, Leticia Irazola Rosales<sup>3</sup>, Josep María Martí-Climent<sup>4</sup>, Luis Carlos Martínez Gómez<sup>5</sup>, Teresa Monserrat Fuertes<sup>6</sup>, Carlos Montes Fuentes<sup>7</sup>, Alfredo Montes Uruen<sup>8</sup>, Raquel Barquero Sanz<sup>9</sup>**

<sup>1</sup> Unidad de Protección Radiológica y Radiológica. Hospital Universitario de Cruces-Gurutzeta/Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces Bizkaia. Barakaldo.

<sup>2</sup> Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

<sup>3</sup> Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Centro de Investigaciones Biomédicas de La Rioja (CIBIR). Logroño.

<sup>4</sup> Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

<sup>5</sup> Servicio de Radiofísica Hospitalaria. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

<sup>6</sup> Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

<sup>7</sup> Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.

<sup>8</sup> Servicio de Radiofísica Hospitalaria. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

<sup>9</sup> Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid.

**Fecha de Recepción: 28/05/2024 Fecha de Aceptación: 22/07/2024 Fecha de corrección de errata: 25/11/2025**

Actualmente los dos radiofármacos aprobados por la AEMPS que incluyen  $^{177}\text{Lu}$  son [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE para el tratamiento de tumores neuroendocrinos y [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. El RD601/2019 establece que en las exposiciones médicas de pacientes debidas a tratamientos de radioterapia o de medicina nuclear, los volúmenes de planificación se planificarán individualmente y se verificará convenientemente su realización, teniendo en cuenta que las dosis de órganos sanos y tejidos fuera de los considerados de planificación deberán ser lo más bajas que sea razonablemente posible y estarán de acuerdo con el fin deseado del tratamiento. Sin embargo, para ambos radiofármacos el tratamiento se realiza administrando ciclos de 7.4 GBq del radiofármaco — 4 ciclos para [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE y 6 ciclos para [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617. Esto implica que los tratamientos no pueden planificarse, pero si al menos verificarse mediante dosimetría. El objeto del presente documento es proporcionar unos procedimientos estandarizados para la realización de dicha dosimetría en los tratamientos con los mencionados radiofármacos.

**Palabras clave:** [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE, tumores neuroendocrinos, [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617, cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, dosimetría.

Currently the two radiopharmaceuticals approved by the AEMPS that include  $^{177}\text{Lu}$  are [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE for the treatment of neuroendocrine tumors and [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. The RD601/2019 states that for all medical exposure of patients for radiotherapeutic purposes, exposures of target volumes shall be individually planned and their delivery appropriately verified taking into account that doses to non-target volumes and tissues shall be as low as reasonably achievable and consistent with the intended radiotherapeutic purpose of the exposure. However, for both radiopharmaceuticals the treatment is performed by administering cycles of 7.4 GBq of the radiopharmaceutical — 4 cycles for [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE and 6 cycles for [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617. This implies that treatments cannot be planned, but can at least be verified by dosimetry. The purpose of the present document is to provide standardised procedures for the performance of such dosimetry in treatments with the aforementioned radiopharmaceuticals.

**Key words:** [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE, neuroendocrine tumours, [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617, metastatic castration-resistant prostate cancer, dosimetry.

\*Correspondencia: pablo.minguezgabina@osakidetza.eus

<https://doi.org/10.37004/sefm/2024.25.2.003>

## 1. Introducción

### 1.1. Lutecio-177 ( $^{177}\text{Lu}$ )

El  $^{177}\text{Lu}$  es un metal perteneciente al grupo de tierras raras que se desintegra vía  $\beta^-$  a  $^{177}\text{Hf}$ , con un periodo de semidesintegración de 6.647 días.<sup>1</sup> La emisión  $\beta^-$  más abundante, con una probabilidad de emisión del 79.3%, tiene una energía cinética máxima de 498 keV y la energía cinética media de las emisiones  $\beta^-$  es de 134 keV,<sup>2</sup> con alcances máximo y medio de éstas en tejido blando de 1.7 mm y 0.23 mm, respectivamente.<sup>3</sup> También se emiten fotones debidos al decaimiento de los estados excitados del  $^{177}\text{Hf}$  a su estado fundamental. Las emisiones más probables de estos fotones presentan energías de 113 keV y 208 keV con unas probabilidades de emisión del 6.2% y 10.4%, respectivamente.<sup>4</sup> Los fotones permiten la realización de una dosimetría personalizada, tanto a partir de imágenes adquiridas en gammacámara SPECT/CT como de medidas realizadas en contadores gamma de pozo y con monitores de radiación ambiental.

El  $^{177}\text{Lu}$  puede producirse mediante captura neutrónica del  $^{176}\text{Yb}$  para producir  $^{177}\text{Yb}$  que decae a  $^{177}\text{Lu}$  ( $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb}(\beta^-)^{177}\text{Lu}$ , método indirecto) o mediante captura neutrónica del  $^{176}\text{Lu}$  ( $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ , método directo).<sup>5</sup> En el método directo se forma como impureza el isómero  $^{177m}\text{Lu}$  en una muy baja proporción, el cual no es relevante de cara a la dosimetría, pero sí podría serlo en lo que respecta al tratamiento de los residuos radiactivos.<sup>6</sup>

### 1.2. Tratamientos de tumores neuroendocrinos con [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE

La terapia con radionucleidos unidos a ligandos dirigidos a receptores de somatostatina se emplea en el tratamiento de tumores neuroendocrinos que expresan dichos receptores. Un péptido análogo a la somatostatina, como el octreotide o el octreotate, se une a un quelante, como el DTPA o el DOTA, y finalmente un radionucleido ( $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$  o  $^{177}\text{Lu}$ ) se une a la solución quelante-péptido, dando lugar a radiofármacos como el [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE.<sup>7</sup> En 2005 se publicaron los resultados del primer gran estudio clínico con este radiofármaco, en el que se administraba de forma fraccionada a pacientes con tumores gastroenteropancreáticos en 4 ciclos de 7.4 GBq cada uno, con entre 6 y 10 semanas de intervalo entre ciclos. No se observó apenas toxicidad renal o hematológica y se observó remisión tumoral en un alto porcentaje de pacientes y, por lo tanto, se adoptó este esquema de fraccionamiento al ser considerado tanto seguro como eficaz.<sup>8</sup>

El ensayo en fase III NETTER-1 evaluó la seguridad y eficacia del [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE en el tratamiento de tumores neuroendocrinos metastásicos del intestino medio.<sup>9</sup> Demostró que el uso de este radiofármaco aumentaba la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global comparado con la somatostatina no marcada, y tuvo como consecuencia el registro en el mercado del radiofármaco comercializado hoy en día como Lutathera® (Advanced Accelerator Application, Saint-Genis-Pouilly, Francia). El protocolo de administración aprobado por la AEMPS consiste en la administración de 4 ciclos de 7.4 GBq de [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE separados 8 semanas, con infusión concomitante de aminoácidos para reducir la captación renal. No obstante, en algunos casos se han podido administrar más ciclos con esa misma actividad<sup>10</sup> e incluso algunos estudios han abordado la posibilidad de aumentar el número de ciclos hasta alcanzar un valor de DBE en los riñones cercano al límite máximo tolerable basándose en la dosimetría realizada en cada ciclo de tratamiento.<sup>11-14</sup>

### 1.3. Tratamientos de cáncer de próstata resistente a la castración con [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617

El PSMA, también conocido como glutamato carboxipeptidasa II, es una proteína transmembrana receptora de glicoproteínas presente en todos los tejidos prostáticos. En más del 90% de los casos de tumor de próstata se produce un incremento de la expresión de PSMA—hasta 1000 veces más que en células prostáticas normales—especialmente en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.<sup>15</sup> Dicha sobreexpresión ha motivado que se hayan realizado considerables esfuerzos en el desarrollo de ligandos adecuados que permitan su uso como blanco para el diagnóstico y la terapia con radiofármacos del cáncer de próstata.<sup>16</sup> En cuanto al tejido sano, se produce expresión de PSMA en los túbulos renales y el duodeno, donde es esencial para la captación y procesamiento de folatos; en el cerebro, donde se emplea para la modulación de la señal del glutamato; y en las glándulas salivares y las glándulas lacrimales, que son los órganos que normalmente más sobreexpresan PSMA.

En los últimos años se han sintetizado diferentes ligandos basados en anticuerpos o inhibidores de PSMA, que pueden ser marcados con  $^{177}\text{Lu}$  y empleados en terapia, dando lugar a radiofármacos como: [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-J591 (anticuerpos), [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-I&T (inhibidores), [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-R2 (inhibidores) y [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 (inhibidores). De los ligandos, el PSMA-617, inhibidor basado en la urea, es el más estudiado actualmente. Desde 2015, se han llevado a cabo distintos ensayos clínicos para evaluar la seguridad

dad y eficacia de estos tratamientos, ya sea de manera aislada o en combinación con otras terapias.<sup>17</sup> Para las actividades administradas en dichos ensayos, el uso de [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 resulta efectivo para fijación en la zona tumoral, a la vez que presenta valores de captación tolerables en riñones, glándulas salivares y glándulas lacrimales. Esto ha permitido su uso como una opción segura en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.<sup>18-20</sup>

Los resultados del ensayo en fase III VISION demostraron que el radiofármaco [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con PSMA positivo, en comparación con pacientes que sólo recibieron la terapia estándar.<sup>21</sup> Como consecuencia de dicho estudio se realizó el registro en el mercado del radiofármaco comercializado hoy en día como Pluvicto® (Advanced Accelerator Application, Collettero Giacosa, Italia). El protocolo de administración aprobado por la AEMPS consiste en la administración de 6 ciclos de 7.4 GBq de [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 separados 6 semanas.

#### 1.4. Dosimetría en tratamientos con radiofármacos marcados con $^{177}\text{Lu}$ : objetivos y alcance del documento

En lo que se refiere a documentos legales que afectan a la dosimetría en tratamientos con radiofármacos marcados con  $^{177}\text{Lu}$ , cabe destacar el RD 601/2019 sobre justificación y optimización del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas<sup>22</sup> (transposición de la directiva europea 2013/59/Euratom<sup>23</sup>) que establece lo siguiente: “En las exposiciones médicas de pacientes debidas a tratamientos de radioterapia o de medicina nuclear, los volúmenes de planificación se planificarán individualmente y se verificará convenientemente su realización, teniendo en cuenta que las dosis de órganos sanos y tejidos fuera de los considerados de planificación deberán ser lo más bajas que sea razonablemente posible y estarán de acuerdo con el fin deseado del tratamiento.” y el RD 673/2023<sup>24</sup> por el que se establecen los criterios de calidad y seguridad de las unidades asistenciales de medicina nuclear, que asigna la responsabilidad de la dosimetría en la administración de radiofármacos con fines terapéuticos al especialista en radiofísica hospitalaria. En los tratamientos con [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE y [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 no resulta posible actualmente realizar una optimización mediante dosimetría que permita modificar el esquema aprobado de administración basado en actividades fijas. Sin embargo, en ambos

tratamientos resulta posible el cálculo y la evaluación de las dosis absorbidas tanto en los tumores como en los órganos de riesgo.

El objeto del presente documento es proporcionar unos procedimientos estandarizados para la realización de dicha dosimetría en los tratamientos con radiofármacos marcados con  $^{177}\text{Lu}$  aprobados actualmente por la AEMPS, con el objeto de facilitar el cumplimiento de la legislación vigente en lo referente a la obligatoriedad de determinar las dosis absorbidas en los tratamientos con radiofármacos.<sup>22,24</sup> No obstante, en principio también podría aplicarse a otros radiofármacos marcados con  $^{177}\text{Lu}$ . Los procedimientos recomendados se refieren a las cuatro etapas principales para la obtención de los valores de dosis absorbida en tumores y órganos de riesgo. Dichas etapas son:

- i. Calibración del equipamiento utilizado para la dosimetría. Dentro del proceso de la dosimetría, previamente a las medidas y adquisiciones de imágenes a los pacientes, hay que realizar una caracterización del equipamiento a utilizar para obtener una serie de factores que permitan determinar las actividades del radiofármaco captadas en los tumores y los órganos de riesgo y los correspondientes volúmenes en el caso de adquisición de imágenes.
- ii. Procedimientos de medida y adquisición de imágenes. Se describen los procedimientos y protocolos recomendados para la adquisición de imágenes SPECT y planares y su secuencia temporal óptima, así como otras medidas de determinación de actividad, que permitan la obtención de las curvas actividad-tiempo en las lesiones y los órganos de riesgo y los correspondientes volúmenes en el caso de adquisición de imágenes.
- iii. Realización de los cálculos dosimétricos. El procedimiento matemático propuesto en este documento para la determinación de las dosis absorbidas sigue el esquema del comité MIRD de la SNMMI.<sup>25</sup> El informe 96 de ICRU puede ser utilizado como guía para presentar los resultados obtenidos.<sup>26</sup> Además, existe ya disponible software específico para el cálculo de dosis absorbidas en tratamientos con radiofármacos basado en imágenes, aunque su uso no es generalizado.<sup>27,28</sup> Cuando dicho software se implante como herramienta de cálculo habitual, los procedimientos desarrollados en el presente documento seguirán siendo de utilidad, ya que ayudarán a entender los pasos seguidos en el software específico mencionado y podrán ser utilizados como una verificación de los cálculos realizados con dicho software. En el anexo I aparece un ejemplo de cómo implementar los procedimientos descritos en el documento y en el anexo II aparecen los principales

programas de software disponibles o en desarrollo actualmente.

- iv. Evaluación de incertidumbres. Cuando se da el valor de una magnitud física es fundamental dar un valor de la incertidumbre de dicha magnitud. Como material complementario se ha desarrollado un programa basado en el documento para el cálculo de incertidumbres de la EANM,<sup>29</sup> que permite la determinación de las incertidumbres en las dosis absorbidas calculadas. Dicho programa está disponible en la página web de la SEFM.\*

## 2. Cálculo de la dosis absorbida

La metodología más ampliamente utilizada para realizar dosimetría interna en terapia con radiofármacos es la propuesta por el comité MIRD.<sup>25,30,31</sup> En ésta se establece que la tasa de dosis absorbida  $\dot{D}(r_T, t)$  en una región diana  $r_T$ , debida a una actividad  $A(r_S, t)$  en una o más regiones fuente  $r_S$ , en un tiempo  $t$  después de la administración del radiofármaco, viene dada por:

$$\dot{D}(r_T, t) = \sum_{r_S} A(r_S, t) \cdot S(r_T \leftarrow r_S, t) \quad (1)$$

donde el factor  $S(r_T \leftarrow r_S, t)$  representa la tasa de dosis absorbida media en una región diana, un tiempo  $t$  tras la administración, por unidad de actividad en la región fuente correspondiente. Normalmente, se asume un factor  $S(r_T \leftarrow r_S)$  independiente del tiempo que viene dado por:

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{1}{m(r_T)} \cdot \sum_i E_i \cdot Y_i \cdot \phi(r_T \leftarrow r_S, E_i) \quad (2)$$

donde  $E_i$  es la energía media de la transición nuclear  $i$  del radionucleido;  $Y_i$  es el número de transiciones nucleares  $i$  por transformación nuclear del radionucleido;  $\phi(r_T \leftarrow r_S, E_i)$  es la fracción absorbida, es decir, la fracción de la energía  $E_i$  debida a la radiación emitida desde la región fuente  $r_S$  que es absorbida en la región diana  $r_T$ ; y  $m(r_T)$  es la masa de la región diana  $r_T$ .

Para obtener la dosis absorbida,  $D(r_T)$ , en una región diana hay que integrar la tasa de dosis absorbida,  $\dot{D}(r_T, t)$ , respecto al tiempo, normalmente desde la administración del radiofármaco hasta un tiempo infinito, lo cual resulta en el producto de la actividad integrada en el tiempo,  $\tilde{A}(r_S)$ , en una región fuente,  $r_S$ , por el factor  $S(r_T \leftarrow r_S)$ , sumado a todas las posibles regiones fuente,  $r_S$ , según la expresión:

$$D(r_T) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S) \cdot S(r_T \leftarrow r_S) \quad (3)$$

La actividad integrada en el tiempo,  $\tilde{A}(r_S)$ , representa el número total de decaimientos que ocurren en la región fuente, y se obtiene integrando respecto al tiempo la curva actividad-tiempo para dicha región. Los factores  $S$  se calculan analíticamente o mediante métodos Monte Carlo sobre maniqués antropomórficos estándar y se encuentran tabulados para cada radionucleido y combinación región diana — región fuente, incluyendo para dichas regiones los órganos más relevantes para la dosimetría.<sup>32-35</sup> Además, se calculan para esferas, las cuales son utilizadas normalmente como subrogado de los tumores, coincidiendo en este caso siempre la región diana con la región fuente.<sup>36</sup> En general, la mayor contribución a la dosis absorbida en una región diana es la debida a la actividad presente en la propia región diana, que actúa a su vez como región fuente, y en la mayoría de los casos el cálculo de la dosis absorbida debida a la actividad en otras regiones fuentes se puede obviar. Para esta situación se eliminará el subíndice de la notación de la región y se considerará  $r_T = r_S = r$ . Además, la notación de regiones con letras minúsculas se referirá al caso de pacientes y con letras mayúsculas al caso de maniqués.

Para el caso de partículas con alcance mucho menor que el tamaño de la región considerada, como es normalmente el caso de los electrones, la fracción absorbida,  $\phi$ , es prácticamente igual a la unidad.<sup>37</sup> Además, asumiendo que la diferencia en la fracción absorbida de los fotones para la masa de la región en el paciente y en el maniqué puede obviarse, el factor  $S$  para los pacientes,  $S(r \leftarrow r)$ , puede aproximarse como:<sup>38,39</sup>

$$S(r \leftarrow r) = \frac{m(R)}{m(r)} \cdot S(R \leftarrow R) \quad (4)$$

donde  $S(R \leftarrow R)$  es el factor  $S$  obtenido para los maniqués de referencia, y  $m(r)$  y  $m(R)$ , son las masas del órgano del paciente, y del órgano del maniqué de referencia, respectivamente.

La aplicación del esquema MIRD no está limitada a regiones geométricas definidas a partir de los tumores u órganos de riesgo, sino que puede también ser aplicada a nivel de vóxel, distinguiendo entre vóxeles diana y fuente en la ecuación 3.<sup>40,41</sup> Aunque utilizando este concepto se podría hacer uso de histogramas dosis-volumen, hay que tener especial cuidado con la limitada resolución espacial de las imágenes SPECT, y la sensibilidad de dichos histogramas al ruido de las imágenes y a problemas de registro de las imágenes adquiridas en diferentes días.

En el caso del <sup>177</sup>Lu, el modelo de deposición local de energía para los electrones, en el que se considera

\* <https://incertdosismn.sefm.es/>

que en el cálculo de la dosis absorbida de una región la fracción absorbida de los electrones es 1 y la de los fotones es 0, es una buena aproximación para la mayoría de los casos y permite simplificar el cálculo de los factores  $S$ .<sup>36,38</sup> Para la dosimetría a nivel de vóxel la aplicación de dicho modelo implicaría no contar la contribución de los vóxeles vecinos. Esta aproximación sería razonable, ya que en muchos casos resultaría en errores inferiores a los introducidos por la limitada resolución espacial de las imágenes.<sup>36,42</sup>

### 3. Caracterización del equipamiento necesario para la dosimetría

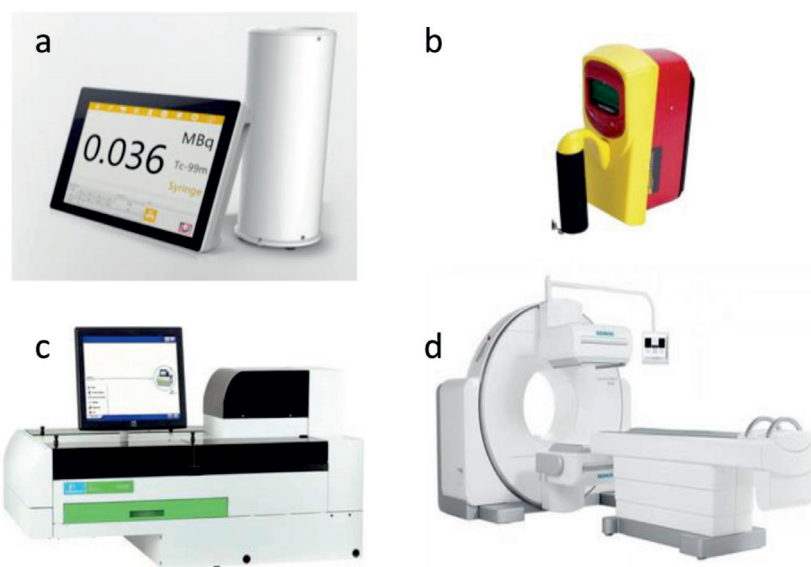
En la dosimetría de pacientes tratados con radiofármacos los equipos que pueden utilizarse son: un activímetro, un monitor de radiación ambiental, un contador gamma de pozo y una gammacámara SPECT/CT (figura 1). A continuación, se resume cómo realizar la caracterización de estos equipos para su uso en dosimetría clínica. Es importante que haya una estandarización de los procedimientos de caracterización del equipamiento para que los resultados de las dosimetrías a pacientes sean comparables entre diferentes centros.<sup>43,44</sup> Cabe resaltar la importancia de que todo el equipamiento se someta a controles de calidad periódicos,<sup>45</sup> y además se recomienda repetir las caracterizaciones realizadas para su uso en dosimetría con cierta periodicidad, en función de la estabilidad de cada equipo. En la determinación de los parámetros de caracterización se debería realizar un número suficiente de medidas para calcular su valor y la incertidumbre asociada.

#### 3.1. Activímetro

El activímetro es el instrumento empleado para medir las actividades usadas para preparar los maniqués de calibración y las de los radiofármacos a administrar a los pacientes. El resultado de su medida dependerá además del isótopo y de la actividad a medir, del volumen de la solución radiactiva, su geometría, del material del recipiente y de la posición de la fuente en el interior del pozo. En la calibración del activímetro, se debería obtener, por tanto, un factor de calibración para cada combinación de dichos parámetros, pero como sería demasiado complicado obtener todos los factores, se suele realizar la calibración para las geometrías y posiciones más utilizadas en la práctica.

El procedimiento de calibración habitual para el caso del  $^{177}\text{Lu}$  consiste en obtener, en primer lugar, el factor de calibración para un vial igual al usado para la terapia (forma física, envase, orden de actividad, volumen, etc.) y que proporciona la empresa suministradora del correspondiente radiofármaco. El valor de la actividad ha de tener trazabilidad a un laboratorio de metrología y, de este modo, la actividad medida será trazable a un patrón primario.<sup>46</sup> Posteriormente, se obtiene el factor geométrico para otras posibles configuraciones (otros tipos de viales, jeringas de diferentes volúmenes, etc.).<sup>47</sup> Tanto el factor de calibración como el factor de geometría son adimensionales.

En función del modelo de activímetro empleado, el proceso de calibración puede variar y, más que obtenerse un factor de calibración, se modifica en el activímetro el factor que aparece para el  $^{177}\text{Lu}$ , de forma que la lectura de la fuente de calibración corregida por



**Fig. 1.** Equipamiento habitualmente empleado en el proceso de la dosimetría. a) Activímetro, b) monitor de radiación ambiental, c) contador gamma de pozo y d) gammacámara SPECT/CT.

fondo sea la del vial de calibración. El factor obtenido sólo será válido para la configuración de medida usada con la fuente de calibración. Así, para cualquier otra configuración deberá ser corregido multiplicándolo por el factor de geometría,  $g$ , correspondiente, que se obtiene transfiriendo toda la actividad o una fracción de la actividad a la nueva geometría (e. g. una jeringa) como:

$$g = p \cdot \frac{L_{\text{vial}}}{L_{\text{jeringa}}} \quad (5)$$

donde  $p$  es la fracción de actividad transferida, y  $L_{\text{vial}}$  y  $L_{\text{jeringa}}$  las lecturas para el vial y la jeringa, respectivamente, corregidas por fondo.<sup>47</sup>

### 3.2. Gammacámara SPECT/CT

La gammacámara SPECT/CT es el equipo normalmente empleado para la obtención de imágenes de los pacientes que reciben terapia con radiofármacos. En los últimos tiempos han aparecido gammacámaras SPECT/CT de doble cabezal con detectores de CdZnTe (CZT) que proporcionan una mejor resolución energética que las que tienen detectores de NaI(Tl), e incluso tomógrafos SPECT/CT multidetector CZT que permiten adquisiciones de cuerpo completo de forma similar a los tomógrafos PET/CT. En el momento de escribir el presente documento las gammacámaras SPECT/CT de doble cabezal con detectores de NaI(Tl) son las más comunes, y por lo tanto el documento está enfocado en dichos equipos. Sin embargo, la metodología desarrollada podría usarse para equipos con detectores CZT, excepto la parte de imagen planar para los tomógrafos multidetector. Con las imágenes adquiridas de los pacientes, que pueden visualizarse en programas de software libre como ImageJ<sup>48</sup> o 3D Slicer,<sup>49</sup> se pueden determinar las actividades de tumores y órganos en diferentes instantes post-administración y sus volúmenes, para poder calcular las correspondientes dosis absorbidas. Previamente a la adquisición de imágenes de pacientes, es necesario realizar una caracterización de la gammacámara SPECT/CT. En esta sección se dan las recomendaciones para su realización, tanto para imágenes SPECT como para imágenes planares.

#### 3.2.1. Caracterización de la gammacámara SPECT/CT para cuantificar actividad en imágenes SPECT

Para realizar esta caracterización se ha de determinar un coeficiente de calibración que permita obtener la actividad a partir del valor de tasa de cuentas medida en la gammacámara SPECT/CT. Además, en las imágenes SPECT resulta necesaria la corrección del efecto de volumen parcial, para lo cual se han de determinar los

coeficientes de recuperación de actividad en función del volumen. Finalmente, podría ser necesario introducir una corrección por tiempo muerto debido a la alta tasa de cuentas en caso de adquisiciones en las primeras horas tras la administración. La cuantificación de actividad a partir de imágenes SPECT viene descrita en el documento MIRD 23<sup>50</sup> y, en más detalle para el caso del <sup>177</sup>Lu, en el documento MIRD 26<sup>51</sup> y en las recomendaciones del comité de dosimetría de la EANM.<sup>36</sup>

Si bien el <sup>177</sup>Lu presenta dos fotopicos (113 keV y 208 keV) que podrían usarse para la adquisición de imágenes de radiofármacos marcados con <sup>177</sup>Lu, el uso de la ventana del fotopico de 208 keV con un colimador de media energía permite que las imágenes adquiridas presenten una cantidad de radiación dispersa y de penetración septal notablemente inferior a las adquiridas en la ventana del fotopico de 113 keV con un colimador de baja energía.<sup>51</sup> En caso de no disponer de un colimador de media energía se adquirirían las imágenes con un colimador de baja energía en la ventana del fotopico de 113 keV. La anchura de ventana recomendada suele ser del 15% o del 20%. La corrección para la dispersión suele hacerse por el método de la triple ventana,<sup>52</sup> para lo cual se hace una adquisición en dos ventanas adyacentes a la del fotopico. La anchura de dichas ventanas no debe ser demasiado estrecha para evitar un alto nivel de ruido, y una anchura recomendable podría ser la mitad de la anchura (en porcentaje) que la de la ventana del fotopico.<sup>51</sup> Se recomienda hacer la adquisición en modo autocontorno y usar una matriz de 128 × 128, aunque con los avances tecnológicos en el software de reconstrucción de imágenes se podría utilizar una matriz de 256 × 256. El número de proyecciones recomendado es de 120-128 (contando ambos detectores) con una duración de entre 30 s y 40 s por proyección,<sup>53</sup> lo cual da lugar a un rango aproximado de tiempos de adquisición totales entre 30 min y 45 min. Para la reconstrucción tomográfica se recomiendan métodos iterativos (e. g. OSEM), con corrección de atenuación a partir de imágenes CT, corrección por dispersión y, si es posible con la modelización de la respuesta geométrica colimador-detector.<sup>50,51</sup> Se recomienda también la optimización del número de actualizaciones (iteraciones × subconjuntos) a partir de las imágenes adquiridas para determinar los coeficientes de recuperación con un maniquí de esferas NEMA IEC *Body Phantom* como el de la figura 2. Dicho número será superior que en el caso de imágenes de diagnóstico y se optimizará en relación con la recuperación de actividad en las esferas y al ruido, parámetros que aumentan al aumentar el número de actualizaciones.<sup>54</sup> Por su parte, el uso de filtros post-reconstrucción para el cálculo de dosis absorbidas medias dependerá del método usado para delinear volúmenes, de forma que, si se delinean a partir de imágenes CT no se recomienda su uso, mientras que normalmente resultan necesari-

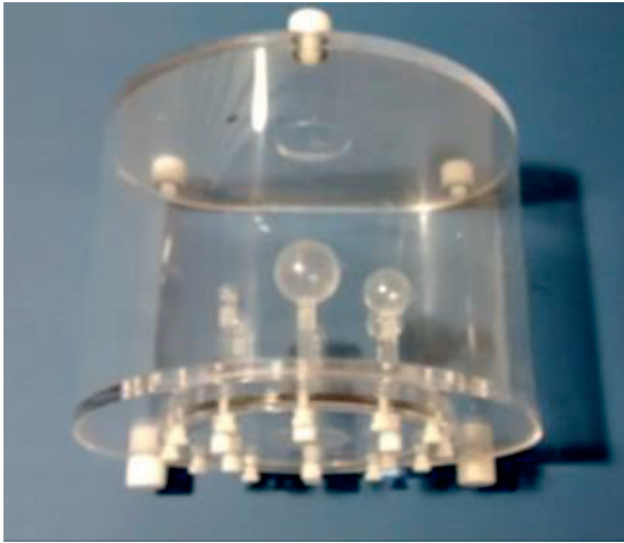


Fig. 2. Maniquí de esferas NEMA IEC *Body Phantom*.

rios si se emplean métodos basados en umbrales. Para la obtención de histogramas dosis-volumen, cuando se realice dosimetría a nivel de vóxel, se recomienda aplicar estos filtros para disminuir efectos de ruido.<sup>50</sup>

### 3.2.1.1. Coeficiente de calibración

El coeficiente de calibración se puede obtener adquiriendo una imagen de un maniquí de actividad o concentración de actividad conocida. Los maniqués que más se han usado son una fuente puntual, una placa Petri o una fuente cilíndrica extensa,<sup>50,51</sup> de los cuales la fuente cilíndrica extensa es el maniquí más recomendado, ya que se aproxima más a las condiciones de atenuación y dispersión de las imágenes de pacientes (figura 3). En este caso el coeficiente de calibración,  $K_{SPECT}$ , se obtiene a partir de la imagen tomográfica de dicho maniquí como:

$$K_{SPECT} = \frac{C_{cal, SPECT}(V)}{A_{cal, SPECT}(V)} \quad (6)$$

donde  $C_{cal, SPECT}(V)$  es la tasa de cuentas en un volumen  $V$  definido en la imagen del maniquí de calibración y  $A_{cal, SPECT}(V)$  es la actividad en el volumen para el que se obtienen las cuentas. La tasa de cuentas se obtiene dividiendo el número de cuentas en el volumen  $V$  por el tiempo de adquisición, que viene dado por el número total de proyecciones multiplicado por el tiempo por proyección. Para minimizar el efecto *spill-out*, se recomienda definir un volumen cilíndrico interior (Figura 3) y, por lo tanto, es necesario conocer la concentración de actividad introducida en el maniquí para calcular la actividad en dicho cilindro.<sup>55</sup> En caso de que el radiofármaco usado para la calibración pueda quedar adherido a las paredes internas del maniquí, se recomienda añadir algún compuesto como el EDTA para evitar este efecto.<sup>56</sup>

### 3.2.1.2. Coeficientes de recuperación

A pesar de que en la reconstrucción tomográfica se puede introducir la respuesta geométrica colimador-detector, debido a la limitación en la resolución espacial de las imágenes SPECT resulta necesario introducir una corrección por efecto de volumen parcial para la cuantificación de actividad en las imágenes adquiridas. Dicha corrección será más relevante para los volúmenes de menor tamaño y puede no ser necesaria para volúmenes superiores a  $500 \text{ cm}^3$ .<sup>57</sup> El método más usado para esta corrección es el de los coeficientes de recuperación. Dichos coeficientes se obtienen habitualmente a partir de las imágenes de un maniquí como el mencionado NEMA IEC *Body Phantom* (figura 4) en el que se inyecta en cada esfera una solución del radiofármaco de concentración de actividad conocida, y se adquiere una imagen, normalmente con el resto del maniquí relleno de agua. El coeficiente de recuperación

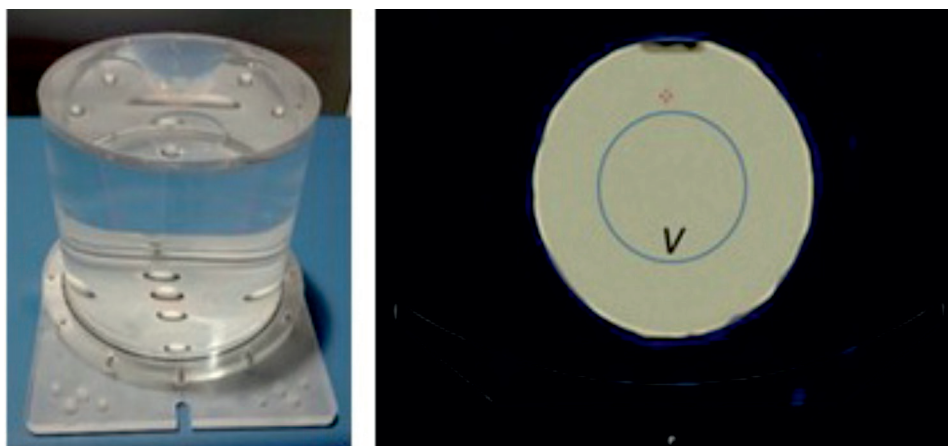


Fig. 3. Maniquí cilíndrico recomendado para obtener el coeficiente de calibración (izquierda) y sección transversal de la imagen SPECT con un volumen  $V$  cilíndrico interior definido (derecha).

para cada esfera se define como el cociente entre la actividad medida y la actividad introducida, y se puede expresar como:

$$CR(V) = \frac{C_{CR}(V)}{K_{SPECT} \cdot A_{CR}(V)} \quad (7)$$

donde  $C_{CR}(V)$  es la tasa de cuentas en el volumen  $V$  de solución de actividad introducido en la esfera correspondiente, y  $A_{CR}(V)$  es la actividad introducida en dicha esfera. La tasa de cuentas  $C_{CR}(V)$  se determina normalmente aplicando un método de umbral relativo al vóxel de mayor tasa de cuentas con el que se obtenga un número de vóxeles de volumen igual a  $V$ , o mediante delineación manual de un volumen de interés que se ajuste al volumen  $V$  en la imagen CT. En algunos casos, por ejemplo, cuando no sea factible delinear con exactitud en el CT un volumen geoméricamente igual al de la actividad en cada esfera, el sustituir en la ecuación 7 la tasa de cuentas y la actividad, por la concentración de tasa de cuentas y la concentración de actividad, respectivamente, proporcionaría un cálculo más exacto de los coeficientes de recuperación.

En la figura 4 se muestra un ejemplo de representación de coeficientes de recuperación en función del volumen de las esferas. Los puntos de la gráfica se pueden ajustar a una curva para poder obtener coeficientes de recuperación de volúmenes distintos a los medidos.<sup>58</sup> Con la introducción de las impresoras 3D, pueden utilizarse esferas de mayor volumen que las del maniquí NEMA IEC *Body Phantom*, lo que para órganos o lesiones más grandes que la esfera de mayor tamaño de dicho maniquí permitiría obtener valores de los coeficientes de recuperación más realistas que los obtenidos mediante extrapolación. Se pueden imprimir incluso objetos diferentes de las esferas con formas más parecida a las de los riñones o a las de algunas lesiones, para obtener coeficientes de recuperación más ajustados a estas geometrías.<sup>54,57,59-61</sup> Además, para simular una situa-

ción más realista, pueden realizarse las medidas de los coeficientes de recuperación  $CR(V)$  introduciendo una actividad de fondo en el maniquí, y variando la relación de la concentración de actividad de las esferas frente a la concentración del fondo, ya que los coeficientes de recuperación  $CR(V)$  variarán con esta relación de concentraciones, siendo la variación mayor cuanto más pequeña sea dicha relación.<sup>62</sup>

### 3.2.1.3. Corrección por tiempo muerto

Cuando haya una alta tasa de cuentas puede ser necesario introducir una corrección por tiempo muerto a las cuentas observadas.<sup>51,63</sup> En el caso de las actividades habitualmente administradas en la terapia (7.4 GBq), este efecto sólo es relevante en las primeras 4 h-6 h tras la administración.<sup>63</sup> El factor de corrección por tiempo muerto,  $f_{tm}$ , se puede expresar como:

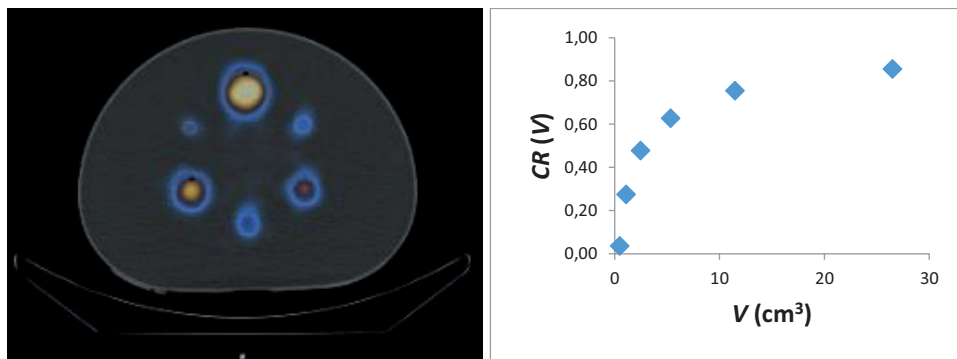
$$f_{tm} = \frac{C_{inc}}{C_{obs}} \quad (8)$$

donde  $C_{obs}$  es la tasa de cuentas observadas y  $C_{inc}$  es la tasa de cuentas incidentes.

Este factor puede obtenerse adquiriendo imágenes planares estáticas de un maniquí, como el usado para obtener el coeficiente de calibración, con un rango de actividades que cubra hasta el rango máximo de actividades inyectadas en los pacientes.<sup>64</sup> Dado que la gammacámara SPECT/CT se comporta como un sistema paralizante, la relación entre la tasa de cuentas observadas,  $C_{obs}$ , y la tasa de cuentas incidentes,  $C_{inc}$ , se obtiene como:

$$C_{obs} = C_{inc} \cdot \exp(-C_{inc} \cdot \tau) \quad (9)$$

donde  $\tau$  es el tiempo muerto del detector. El tiempo muerto también podría determinarse con el método de las dos fuentes,<sup>65</sup> y las cuentas incidentes podrían obtenerse a partir de la ecuación 9 de forma iterativa.



**Fig. 4.** Sección transversal del maniquí NEMA IEC *Body Phantom* con esferas rellenas con una solución de <sup>177</sup>Lu (izquierda) y ejemplo de curva de coeficientes de recuperación en función del volumen de las esferas (derecha).



La magnitud del efecto de tiempo muerto varía en cada proyección de la adquisición, ya que las distintas proyecciones pueden tener diferente tasa de conteo y eventos de dispersión.<sup>50</sup> Por lo tanto, la corrección habría que hacerla idealmente en cada proyección, lo cual implicaría disponer del software apropiado para ello. Una alternativa más sencilla es utilizar un factor de corrección basado en la tasa de cuentas promedio de todas las proyecciones.<sup>55,66</sup>

### 3.2.2. Caracterización de la gammacámara SPECT/CT para cuantificar actividad en imágenes planares

Al igual que para imágenes SPECT, en imágenes planares también resulta necesaria la determinación de un coeficiente de calibración para calcular la actividad a partir del valor de tasa de cuentas medido. Además, hay que determinar un coeficiente de atenuación y, en caso de adquirir una imagen temprana, también sería necesario introducir una corrección por tiempo muerto. La cuantificación de las imágenes planares viene descrita en el documento MIRD 16<sup>67</sup> y en las recomendaciones del comité de dosimetría de la EANM.<sup>36</sup>

En lo que respecta al colimador y las ventanas de energía, se aplican las mismas recomendaciones que para imagen SPECT, aunque las ventanas adyacentes al fotopico podrían no ser necesarias si se usa el coeficiente de atenuación obtenido en haz ancho, el cual incluye la corrección por dispersión. Para imágenes planares estáticas, se recomienda una matriz de  $256 \times 256$ , y para imágenes planares de cuerpo completo una matriz  $1024 \times 256$ . El tiempo de adquisición en imágenes estáticas y la velocidad de la camilla para las imágenes de cuerpo completo pueden elegirse en función de la tasa de cuentas de la fuente, y normalmente debería ser inferior al tiempo de adquisición de las imágenes SPECT.

#### 3.2.2.1. Coeficiente de calibración

El coeficiente de calibración para imágenes planares,  $K_{\text{planar}}$ , representa la tasa de cuentas por unidad de actividad para una fuente en aire situada sobre la camilla con los colimadores acercados lo más posible, sin que haya ningún contacto. Se obtiene habitualmente a partir de la adquisición de una imagen planar de una placa Petri con una actividad conocida<sup>68,69</sup> como:

$$K_{\text{planar}} = \frac{C_{\text{cal, planar}}}{A_{\text{cal, planar}}} \quad (10)$$

donde  $C_{\text{cal, planar}}$  es la tasa de cuentas medida para la fuente en aire y  $A_{\text{cal, planar}}$  es la actividad de la fuente. Para determinar el número de cuentas de la fuente se delinea una región circular alrededor de la imagen de la

placa Petri, dejando un margen para considerar aquellas cuentas debidas a la fuente que queden fuera de la proyección de la placa debido a la limitada resolución espacial del sistema.<sup>69</sup> Las cuentas de esta región se dividen por el tiempo de adquisición para obtener la tasa de cuentas,  $C_{\text{cal, planar}}$ . En el caso de un barrido de cuerpo completo puede usarse el tiempo de adquisición que aparece en la cabecera DICOM con las propiedades de la imagen (DICOM tag: 0018,1242 *Actual Frame Duration*), aunque es conveniente verificar esta información para un estudio en el que el tiempo de adquisición sea conocido. La calibración se realiza para los dos detectores de la gammacámara SPECT/CT y se calcula el coeficiente de calibración como la media geométrica de los coeficientes de cada detector.

#### 3.2.2.2. Corrección de atenuación

Las imágenes planares tendrán que corregirse por atenuación de acuerdo a lo descrito en el documento MIRD 16.<sup>67</sup> Para obtener el coeficiente de atenuación del  $^{177}\text{Lu}$  en geometría de haz ancho puede utilizarse la placa Petri usada para obtener el coeficiente de calibración previamente descrito. Se han de obtener para ello imágenes de la placa Petri en aire e interponiendo planchas de PMMA o un material similar, con una distancia-fuente colimador fija.<sup>67</sup> El coeficiente de atenuación para el  $^{177}\text{Lu}$  en haz ancho,  $\mu_{\text{ef}}$ , se obtiene entonces mediante el ajuste lineal de la representación de la siguiente expresión:

$$\ln \left( \frac{C(E)}{C(0)} \right) = -\mu_{\text{ef}} \cdot E \quad (11)$$

donde  $C(E)$  son las cuentas para un espesor  $E$  de planchas y  $C(0)$  son las cuentas medidas en aire. Nótese que, como se ha mencionado antes, el coeficiente de atenuación medido en haz ancho,  $\mu_{\text{ef}}$ , incluye, además de la corrección por atenuación, la corrección por dispersión. Si no se obtiene el valor de  $\mu_{\text{ef}}$  experimentalmente, puede usarse como una aproximación aceptable un valor de  $0.12 \text{ cm}^{-1}$ .<sup>36,70</sup>

#### 3.2.2.2. Corrección por tiempo muerto

En caso de ser necesaria una corrección por tiempo muerto, éste se podría calcular siguiendo el método explicado para el caso de imágenes SPECT (sección 3.2.1.3. *Corrección por tiempo muerto*).

## 3.3. Contador gamma de pozo

El contador gamma de pozo se utiliza para obtener la concentración de actividad de las muestras de sangre extraídas de los pacientes y así poder determinar la dosis absorbida en médula ósea roja. Para ello, resulta necesaria la determinación de un coeficiente de calibra-

ción que permita el paso de la tasa de cuentas medida en un volumen de sangre a la actividad de  $^{177}\text{Lu}$  en dicho volumen.

Para determinar el coeficiente de calibración del contador gamma de pozo,  $K_{\text{contador}}$ , se recomienda preparar una muestra de  $1\text{ cm}^3$  en un tubo de ensayo a partir de una solución con una concentración de actividad de  $^{177}\text{Lu}$  conocida e inferior a  $0.1\text{ MBq/cm}^3$ .<sup>56</sup> Es necesario determinar el volumen de la muestra con gran exactitud, ya sea a partir de una pipeta calibrada o de una balanza de precisión. En caso de que se usen diferentes volúmenes, debería estudiarse la variación del coeficiente de calibración con el volumen de llenado para obtener factores de geometría de forma similar al caso de los activímetros (sección 3.1. *Activímetro*). En el contador se medirán para un tiempo determinado las cuentas de la muestra con actividad  $A_{\text{cal, contador}}$  en la ventana centrada en el fotopico del  $^{177}\text{Lu}$  de 208 keV con una anchura normalmente del 20%. El tiempo de adquisición será lo suficientemente alto como para tener un número de cuentas corregidas por fondo mayor que  $10^4$  y así tener un error estadístico menor del 1%.<sup>71</sup> El coeficiente de calibración del contador gamma de pozo,  $K_{\text{contador}}$ , vendrá dado por:

$$K_{\text{contador}} = \frac{C_{\text{cal, contador}}}{A_{\text{cal, contador}}} \quad (12)$$

donde  $C_{\text{cal, contador}}$  es la tasa de cuentas medida corregida por fondo. Dicha corrección puede obtenerse a partir de la medida de un tubo de ensayo igual al usado para preparar la concentración de actividad de  $^{177}\text{Lu}$ , pero vacío. Aunque un contador gamma de pozo se comporta como un sistema paralizante, la tasa de cuentas obtenida en la medida para la concentración de actividad mencionada debería ser suficientemente baja como para no ser necesaria una corrección por tiempo muerto.

### 3.4. Monitor de radiación ambiental

Para determinar la evolución temporal de la actividad total en el paciente, se pueden emplear las lecturas de un monitor de radiación ambiental realizadas siempre en las mismas condiciones. Para el paso de dichas lecturas a actividad, no se suele determinar un coeficiente de calibración obtenido a partir de medidas en maniqués y que pueda ser usado para todos los pacientes. En este caso, se determina un factor de conversión,  $Q_{\text{cuerpo}}$ , para cada paciente a partir de la actividad administrada,  $A_{\text{adm}}$ , y la media geométrica de las medidas AP y PA realizadas a tiempo  $t = 0$  tras la administración,  $L_{\text{AP}}(0)$  y  $L_{\text{PA}}(0)$ :

$$Q_{\text{cuerpo}} = \frac{\sqrt{L_{\text{AP}}(0) \cdot L_{\text{PA}}(0)}}{A_{\text{adm}}} \quad (13)$$

Para determinar la actividad administrada es importante restar a la actividad inicial en el vial con el radiofármaco la actividad que quede en el vial tras la administración del tratamiento. En caso de que en los catéteres de administración quede también una actividad significativa, se realizará una estimación de dicha actividad para restarla también a la actividad inicial en el vial.

## 4. Dosimetría clínica

### 4.1. Dosis absorbidas en órganos y tumores

En los tratamientos con  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$  las captaciones fisiológicas más relevantes se dan en órganos como el hígado, el bazo, los riñones y la glándula pituitaria. Se recomienda considerar los riñones y la médula ósea roja —por la irradiación debida a la sangre que circula por ella y la contribución del resto del cuerpo— como órganos de riesgo,<sup>72</sup> aunque en algunos casos también se ha considerado la glándula pituitaria.<sup>36</sup> En los tratamientos con  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ , las captaciones fisiológicas más relevantes se dan, además de en los riñones, en las glándulas salivares y lacrimales que, junto con la médula ósea roja, por las mismas razones que para el caso del  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$ , se consideran como órganos de riesgo.<sup>36</sup> En cuanto a las captaciones patológicas, en los tratamientos con  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$  normalmente hay metástasis localizadas en la zona abdominal, aunque pueden aparecer también en otras regiones. En los tratamientos con  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ , lo más habitual es la presencia de metástasis óseas que se pueden presentar de forma diseminada por todo el cuerpo, aunque también puede haber metástasis viscerales. En la sección 5 *Aspectos dosimétricos relativos a órganos de riesgo y tumores* se muestran los principales resultados dosimétricos publicados para órganos de riesgo y tumores.

En general, para el cálculo de las dosis absorbidas en tumores y órganos a partir de imágenes, sólo se considerará el término de autoirradiación. Como se ha comentado previamente, salvo para geometrías muy excepcionales la contribución del resto del cuerpo no es relevante frente a dicho término — por ejemplo, en los riñones dicha contribución se ha estimado en torno al 2%.<sup>70</sup> Por lo tanto, en un tumor o un órgano  $r$ , la dosis absorbida  $D(r)$  se calcularía como:

$$D(r) = \tilde{A}(r) \cdot S(r \leftarrow r) \quad (14)$$

donde  $\tilde{A}(r)$  es la actividad integrada en el tiempo en el tumor u órgano  $r$  y  $S(r \leftarrow r)$  es el factor  $S$  para el tumor u órgano  $r$ .

Para el cálculo de la dosis absorbida en médula ósea roja, además del término de autoirradiación, normalmente se tiene en cuenta la contribución del resto del cuerpo y, dentro de ésta, se puede considerar por separado la posible contribución de otras regiones con captación apreciable (órganos o hueso). Por lo tanto, la dosis absorbida en médula ósea roja,  $D(\text{mr})$ , sería:

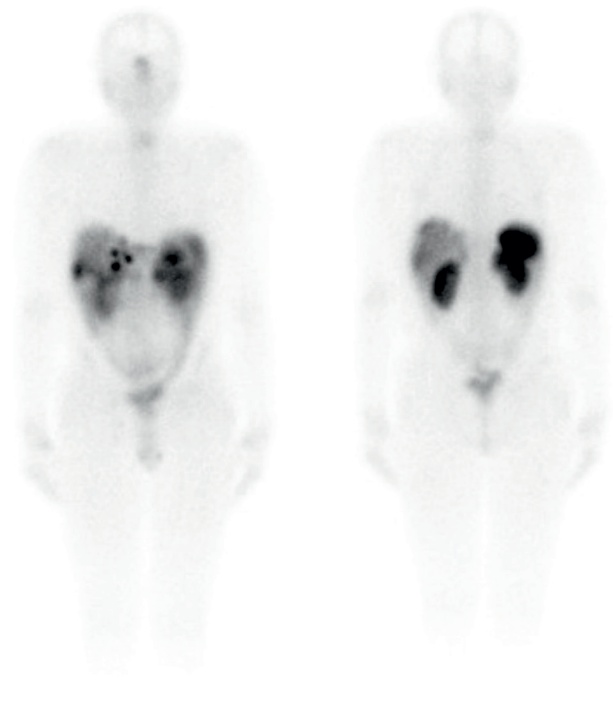
$$D(\text{mr}) = \tilde{A}(\text{mr}) \cdot S(\text{mr} \leftarrow \text{mr}) + \tilde{A}(\text{rc}) \cdot S(\text{mr} \leftarrow \text{rc}) + \sum_{\text{o}} \tilde{A}(\text{o}) \cdot S(\text{mr} \leftarrow \text{o}) + \tilde{A}(\text{h}) \cdot S(\text{mr} \leftarrow \text{h}) \quad (15)$$

donde  $\tilde{A}(\text{mr})$ ,  $\tilde{A}(\text{o})$ ,  $\tilde{A}(\text{h})$  y  $\tilde{A}(\text{rc})$  son respectivamente, las actividades integradas en el tiempo en médula ósea roja, órganos de mayor captación, hueso y resto del cuerpo; y  $S(\text{mr} \leftarrow \text{mr})$ ,  $S(\text{mr} \leftarrow \text{o})$ ,  $S(\text{mr} \leftarrow \text{h})$  y  $S(\text{mr} \leftarrow \text{rc})$  son, respectivamente los factores  $S$  de autoirradiación de la médula ósea roja y de irradiación a médula ósea roja de los órganos de mayor captación, de hueso y del resto del cuerpo. La posible contribución de los dos últimos factores de la ecuación 15 es normalmente mucho menor que la de los dos primeros y, por lo tanto, en la práctica habitual podría no considerarse. Esto implica que la contribución de los órganos de mayor captación y de hueso se incluiría dentro del término correspondiente al resto del cuerpo.

El método más habitual actualmente para la dosimetría de médula ósea roja combina medidas de concentración de actividad en sangre y medidas de tasa de dosis, asumiendo que se incluye la contribución de los órganos de más captación y de hueso en la contribución del resto del cuerpo.<sup>71</sup> No obstante, la dosimetría de médula ósea roja también podría realizarse por medio de imágenes únicamente, seleccionando como volumen de interés alguna región de médula ósea roja de la imagen SPECT. Preferentemente se elegirían regiones óseas que contengan un mayor volumen de médula ósea roja y estén localizadas en general suficientemente lejos de las regiones de más alta captación (normalmente las vértebras lumbares, la pelvis o el fémur). En caso de que hubiese alguna metástasis cercana se debería elegir otra región ósea alejada de cualquier metástasis.<sup>71,73-75</sup> Además, como se ha mencionado, en principio habría que considerar la contribución del resto del cuerpo que se podría estimar a partir de barridos de cuerpo completo, dentro de la cual estaría incluida la posible contribución de los órganos de más captación y de hueso.<sup>71</sup> Sin embargo, en tratamientos con  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTA-TATE y  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA-617 se han publicado recientemente resultados de dosimetría basados en imágenes considerando únicamente el término de autoirradiación,<sup>73,76-78</sup> obteniendo incluso correlación con la toxicidad hematoló-

gica.<sup>78</sup> Los valores obtenidos a partir de imágenes son más altos que los obtenidos a partir de la medida de la concentración de actividad en sangre ya que puede producirse captación específica en la médula ósea roja. Por lo tanto, para un método basado en imágenes, la no consideración de la contribución del resto del cuerpo podría estar justificada ya que es mucho menor que el término de autoirradiación.

Aunque la adquisición de imágenes planares o de barridos de cuerpo completo puede llevar menos tiempo que la de imágenes SPECT, en general se recomienda realizar la dosimetría de tumores y órganos de riesgo a partir de imágenes SPECT.<sup>36,79,80</sup> Esto es debido a que el uso de imágenes planares o barridos de cuerpo completo proporciona resultados menos exactos<sup>80</sup> y presenta como principal inconveniente la superposición de las diferentes regiones con captación del radiofármaco (figura 5). Las adquisiciones de barridos de cuerpo completo podrían usarse para el cálculo de la actividad en el cuerpo completo, lo cual podría utilizarse para la dosimetría de médula ósea roja.<sup>81,82</sup> Además, podrían adquirirse imágenes planares estáticas en la dosimetría de las glándulas salivares, lacrimales y pituitaria para disminuir los tiempos totales de adquisición en el caso de que sea necesario



**Fig. 5.** Barrido de cuerpo completo AP (izquierda) y PA (derecha) de un paciente tratado con  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTA-TATE en las que se puede observar el solapamiento de las lesiones hepáticas con la captación en el propio hígado, del riñón derecho con el hígado y del riñón izquierdo con el bazo.

adquirir más de dos campos de visión en imágenes SPECT.<sup>20,83,84</sup> Sin embargo, las mejoras en el software de reconstrucción de imágenes permiten realizar adquisiciones con tiempos por proyección cada vez más cortos o con un número menor de proyecciones,<sup>85</sup> lo cual hace posible pensar en realizar adquisiciones SPECT/CT de cuerpo completo en tiempos razonables. En el caso de las adquisiciones CT, es recomendable optimizar los parámetros de adquisición para que la dosis a los pacientes sea lo más baja posible dentro de unos parámetros de calidad de imagen aceptables.

## 4.2. Determinación de actividades y volúmenes

A continuación, se presentan los distintos métodos para determinar la actividad y el volumen de tumores y órganos a partir de imágenes adquiridas con gammacámara SPECT/CT, así como la actividad de médula ósea roja a partir de medidas con contador gamma de pozo y la actividad en el cuerpo completo a partir de medidas con monitor de radiación ambiental. En lo que respecta al número de adquisiciones idealmente han de adquirirse tres imágenes por cada fase de la biocinética del radiofármaco. Sin embargo, a veces es necesario buscar un equilibrio entre la exactitud de la determinación de la dosis absorbida y la comodidad de los pacientes o la gestión de recursos del centro, y este número puede reducirse (ver sección 4.3.2. *Dosimetría basada en una única adquisición de imágenes*).

### 4.2.1. Determinación de la actividad y el volumen basada en imágenes

Para determinar la dosis absorbida es necesario adquirir imágenes en diferentes tiempos tras la administración, idealmente con el paciente colocado de la misma forma en todas, con objeto de facilitar un registro de las mismas para delinear los volúmenes de interés. Se recomienda adquirir tres imágenes: dos adquisiciones pasados 1 d y 7 d desde la administración y una adquisición intermedia pasados entre 3 d y 5 d.<sup>36</sup>

#### 4.2.1.1. Imágenes SPECT: adquisición y reconstrucción

Antes de hacer las adquisiciones de imágenes, es necesario conocer la localización de los tumores para saber cuántos campos de visión serán necesarios para cubrir todos los tumores y órganos de riesgo. Esta información puede obtenerse de imágenes usadas para el diagnóstico de la enfermedad con radiofármacos que tendrían un patrón de captación similar al radiofármaco de tratamiento (e.g. Tektrotyd o [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TATE para tratamiento con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>18</sup>F]

F-PSMA-1007 o [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-617 para tratamiento con [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617), o incluso de las imágenes de un barrido de cuerpo completo adquirido el mismo día de la adquisición de la primera imagen SPECT.

Se recomienda usar los parámetros de adquisición de imágenes empleados en la caracterización de la gammacámara SPECT/CT (sección 3.2.1. *Caracterización de la gammacámara SPECT/CT para cuantificar actividad en imágenes SPECT*). En las adquisiciones más tardías los tiempos por proyección pueden ser algo mayores que para las más tempranas, ya que la tasa de cuentas será menor. En caso de que se adquiriera más de un campo de visión, podrían reducirse los tiempos por proyección (por ejemplo, hasta 20 s) o alternativamente el número total de proyecciones (por ejemplo, hasta 60 o 64 para cada campo de visión). Recientemente, se han conseguido resultados similares en la cuantificación con métodos de reconstrucción estándar usando 120 proyecciones y con métodos de reconstrucción que usan inteligencia artificial con 30 proyecciones.<sup>85</sup> Además, es fundamental que los parámetros usados en la reconstrucción de imágenes de los pacientes sean los mismos que los empleados en la caracterización de la gammacámara SPECT/CT.

#### 4.2.1.2. Imágenes SPECT: cuantificación de la actividad y obtención del volumen

La actividad  $A(r, t)$  en una región  $r$  un tiempo  $t$  después de la administración puede obtenerse como:

$$A(r, t) = \frac{C(v, t) \cdot f_{tm}}{K_{SPECT} \cdot CR(v)} \quad (16)$$

donde  $C(v, t)$  es la tasa de cuentas en el volumen de interés de volumen  $v$  delineado sobre la región  $r$  un tiempo  $t$  después de la administración y  $f_{tm}$  es el factor de corrección por tiempo muerto que se aplicaría si fuera necesario (ver sección 3.2.1.3. *Corrección por tiempo muerto*).

Para obtener el volumen  $v$  de los órganos se recomienda, en principio, usar las imágenes CT, aunque también podrían usarse las imágenes SPECT. Las lesiones tumorales pueden no ser fáciles de distinguir en las imágenes CT, salvo que se usen imágenes con contraste inyectado y, por lo tanto, para obtener su volumen lo más habitual es el uso de imágenes SPECT. Los métodos más habituales empleados con imágenes SPECT son los basados en umbrales con porcentajes fijos<sup>58</sup> o en umbrales adaptados o automatizados.<sup>86,87</sup> En general, los valores de los métodos basados en umbrales se obtienen del análisis de las imágenes adquiridas de un maniquí con insertos de distintos volúmenes como el maniquí de esferas NEMA IEC *Body Phantom* (figura 2). Alternativamente a los métodos basados en umbrales, pueden usarse métodos más complejos, como los

de adaptación de superficie basados en gradientes<sup>88</sup> y los basados en redes neuronales convolucionales.<sup>89</sup> Una alternativa consistiría en considerar un volumen en el centro del órgano o del tumor, por ejemplo, una esfera, y estimar la dosis absorbida para ese volumen como representativa de la dosis absorbida del órgano o del tumor.<sup>72,90</sup>

Un volumen delineado en una imagen CT puede propagarse al resto de las imágenes CT mediante un registro rígido, aunque en algunos casos pudiera ser necesario un registro deformable. Generalmente, no hay diferencias superiores a la incertidumbre en el propio valor del volumen entre los volúmenes de la serie de imágenes adquiridas, aunque en algunos casos pueden aparecer diferencias importantes. En esos casos, la integración de la curva de la tasa de dosis absorbida en función del tiempo puede proporcionar una estimación de la dosis absorbida más exacta que el método más habitualmente usado, que es la ecuación 3.

#### 4.2.1.3. Imágenes planares: adquisición

Como se ha mencionado en la sección 4.1. *Dosis absorbidas en órganos y tumores*, aunque la recomendación es usar imágenes SPECT, en caso de que sean necesarios más de dos campos de visión, para evitar tiempos de adquisición excesivamente largos para el paciente, pueden usarse imágenes planares estáticas para las glándulas salivares, lacrimales y pituitaria. Si se adquieren barridos de cuerpo completo, no se recomienda su uso para dosimetría de lesiones o riñones salvo que se use un método híbrido<sup>91</sup> (ver sección 4.2.1.5. *Método híbrido de cuantificación de actividad mediante imágenes planares y SPECT*), y podrían usarse en la dosimetría de médula ósea roja para obtener la actividad en el cuerpo completo.

En cuanto a los parámetros de adquisición, se recomienda usar los mismos parámetros empleados en la caracterización de la gammacámara SPECT/CT (sección 3.2.2. *Caracterización de la gammacámara SPECT/CT para cuantificar actividad en imágenes planares*). Los tiempos de adquisición de imágenes estáticas o la velocidad de la camilla en imágenes de cuerpo completo podrían variarse dependiendo de la tasa de cuentas de la imagen del paciente en las diferentes adquisiciones post-administración, lo cual habría de tenerse en cuenta en el cálculo de las tasas de cuentas.

#### 4.2.1.4. Imágenes planares: cuantificación de la actividad

Para la cuantificación a partir de imágenes planares AP y PA, el método más usado es el método de la imagen conjugada.<sup>67,92</sup> En este método, la actividad  $A(r, t)$  en una región captante  $r$  en un tiempo  $t$  se calcula como:

$$A(r, t) = \sqrt{\frac{C_{AP, corr}(r, t) \cdot C_{PA, corr}(r, t)}{\exp(-\mu_{ef} \cdot L)}} \cdot \frac{f_r}{K_{planar}} \cdot f_{im} \quad (17)$$

donde  $C_{AP, corr}(r, t)$  y  $C_{PA, corr}(r, t)$  son las tasas de cuentas corregidas por fondo<sup>67,93</sup> en las proyecciones de la región captante  $r$  en un tiempo  $t$  delineadas en las imágenes AP y PA, respectivamente,  $L$  es el espesor del paciente en la parte del paciente donde está la región captante  $r$ , y el factor  $f_r$ , cuyo valor es muy próximo a la unidad, representa el término de autoatenuación en la región captante  $r$  y viene dado por:

$$f_r = \frac{\mu_r \cdot e_r / 2}{\sinh(\mu_r \cdot e_r / 2)} \quad (18)$$

donde  $\mu_r$  es el coeficiente de atenuación para la región captante  $r$  y  $e_r$  es el espesor de la región captante  $r$ . Para el valor de  $\mu_r$  podría usarse como una aproximación aceptable el valor de  $\mu_{ef}$  medido experimentalmente o un valor de  $0.12 \text{ cm}^{-1}$ , corregidos si es necesario por la densidad másica de la región captante  $r$ .<sup>36,70</sup> La tasa de cuentas corregida por fondo para la proyección AP,  $C_{AP, corr}(r, t)$ , puede obtenerse a partir de la tasa de cuentas sin corregir,  $C_{AP}(r, t)$ , como:

$$C_{AP, corr}(r, t) = C_{AP}(r, t) - C_{AP}(r_{ady}, t) \cdot \left(1 - \frac{e_r}{L}\right) \quad (19)$$

donde  $C_{AP}(r_{ady}, t)$  es la tasa de cuentas en una región adyacente  $r_{ady}$  a la región captante  $r$  y de igual área. Si las áreas fueran diferentes habría que introducir un factor de corrección. Para la proyección PA, la corrección se realiza de forma análoga.

La delineación de las regiones se realiza normalmente de forma manual, aunque para órganos de riesgo podría usarse un escanograma del CT. En la sección 3.2.2.2. *Coeficiente de atenuación* se ha resumido cómo determinar el valor del coeficiente  $\mu_{ef}$  para el fotopico de 208 keV del  $^{177}\text{Lu}$ , pero dicho coeficiente también podría derivarse a partir de una imagen de transmisión del paciente con una fuente plana de  $^{57}\text{Co}$  o de un escanograma del CT.<sup>94,95</sup> Para ello, el mapa de atenuación obtenido en cada caso debería ser escalado a la energía del fotopico de 208 keV, pudiéndose usar, por ejemplo, en el caso del escanograma del CT el método de escalado bilineal.<sup>95,96</sup>

La actividad en el cuerpo completo podría determinarse a partir de un barrido de cuerpo completo mediante la ecuación 17, usando un espesor promedio para el cuerpo o, de forma aproximada y más sencilla, usando solo la tasa de cuentas correspondiente a las proyecciones AP y PA del cuerpo y ecuaciones análogas a las usadas en el método con el monitor de radiación ambiental (secciones 3.4. *Monitor de radiación ambiental* y 4.2.3. *Determinación de la actividad en el cuerpo*

completo basada en medidas con el monitor de radiación ambiental).

#### 4.2.1.5. Método híbrido de cuantificación de actividad mediante imágenes planares y SPECT

La cuantificación de actividad basada en una combinación de varias imágenes planares y una imagen SPECT se ha utilizado como una alternativa a la cuantificación basada únicamente en imágenes SPECT,<sup>91</sup> ya que, como se ha mencionado anteriormente, la adquisición de imágenes planares puede llevar menos tiempo que la de imágenes SPECT. En este caso, las actividades obtenidas a partir de las imágenes planares en diferentes tiempos post-administración se usarían para determinar la forma de la curva actividad-tiempo más que su amplitud, y dichas actividades serían renormalizadas al valor de la actividad determinada a partir de la imagen SPECT. Por lo tanto, en la cuantificación en las imágenes planares las correcciones para los efectos de atenuación y dispersión o la corrección por fondo serían de menor relevancia frente a una cuantificación basada exclusivamente en imágenes planares. En los casos de solapamiento de la región captante para la que se hace la dosimetría con otras regiones captantes se ha visto que el método híbrido tiende a subestimar los valores de las actividades integradas en el tiempo obtenidas por medio de imágenes SPECT.<sup>97</sup> Para estos casos, en lugar de delinear toda la región captante, se podría delinear una subregión perteneciente a dicha región y fuera de la zona de solapamiento.<sup>36</sup>

#### 4.2.2. Determinación de la actividad en médula ósea roja basada en medidas con el contador gamma de pozo

Las medidas de la concentración de actividad en sangre se realizan en un contador gamma de pozo a partir de las muestras de sangre extraídas al paciente, preferentemente del brazo contralateral al de la administración del radiofármaco para evitar así contaminaciones. Un patrón para las extracciones de sangre puede ser realizar al menos seis extracciones durante las primeras 24 h post-administración y al menos una o dos más entre las 24 h y las 168 h, por ejemplo, extracciones al cabo de 10 min, 0.5 h, 1 h, 2 h, 6 h, 24 h, 96 h y 168 h tras administrar el tratamiento. Los tubos para las extracciones contendrán anticoagulante y se agitarán tras la extracción para mezclar bien el contenido. Al ser muestras biológicas, las extracciones de sangre se mantendrán preferentemente refrigeradas antes de preparar las muestras que se usarán en la medición en el contador gamma de pozo. De cada extracción se recomienda preparar una muestra de 1 cm<sup>3</sup>, lo cual se hace usualmente con una pipeta calibrada o con una balanza de precisión. El mantener siempre el volumen y

la geometría de la muestra usados en la calibración del contador es importante, ya que variaciones en dichos parámetros pueden afectar a la eficiencia geométrica del contador. La concentración de actividad en sangre en un tiempo  $t$  después de administrar el tratamiento,  $[A(s, t)]$ , para cada muestra vendrá dada por:

$$[A(s, t)] = \frac{C(s, t)}{K_{\text{contador}}} \cdot 2^{\Delta d/6.647} \quad (20)$$

donde  $C(s, t)$  es la tasa de cuentas medida para la muestra extraída un tiempo  $t$  después de administrar el tratamiento, y  $\Delta d$  es el tiempo en días desde la extracción de la muestra hasta la medida. Nótese que, en caso de que se haya estudiado la variación del coeficiente de calibración con el volumen de llenado, podría no ser necesaria la manipulación de las muestras de sangre.

La actividad en la médula ósea roja en un tiempo  $t$ ,  $A(\text{mr}, t)$  a partir de medidas de concentración de actividad en sangre se determinará como:

$$A(\text{mr}, t) = [A(s, t)] \cdot \text{RMBLR} \cdot m(\text{mr}) \quad (21)$$

donde RMBLR es el cociente de la concentración de actividad en médula ósea roja y en sangre (RMBLR = 1 para los casos del [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617), y  $m(\text{mr})$  es la masa de la médula ósea roja del paciente, que se obtiene como:

$$m(\text{mr}) = m(\text{MR}) \cdot \frac{m(\text{c})}{m(\text{C})} \quad (22)$$

donde  $m(\text{MR})$  y  $m(\text{C})$  son respectivamente las masas de la médula ósea roja y del cuerpo completo del maniquí de referencia y  $m(\text{c})$  es la masa del paciente.

#### 4.2.3. Determinación de la actividad en el cuerpo completo basada en medidas con el monitor de radiación ambiental

El uso de medidas de tasa de dosis es uno de los métodos recomendados para el cálculo de la actividad en cuerpo completo.<sup>71</sup> Idealmente se deberían realizar dos mediciones en posiciones reproducibles, una en AP y otra en PA, para obtener la media geométrica de las dos. Una distancia de medida adecuada puede ser 1 m, ya que distancias mayores provocarían lecturas cercanas al fondo para tiempos largos post-administración, mientras que distancias menores provocarían grandes variaciones en la medida por incertidumbres en la posición del detector y por la biodistribución del radiofármaco en el organismo. La posición de medida ha de ser reproducible en lo que respecta al detector

y al paciente. La distancia entre ambos debe ser fijada mediante marcas en el suelo o comprobarse mediante una vara o metro. Si se dispone de un monitor de radiación fijo en el techo o la pared de la habitación de terapia metabólica, se puede obtener la primera fase de eliminación en más detalle. Como normalmente esos monitores estarán a una distancia mayor de 1 m, en este caso es necesario relacionar una medida del monitor fijo con una de un monitor portátil a 1 m de distancia, para poder usar las medidas tomadas en la habitación junto con las medidas de tasas de dosis tomadas a 1 m tras el alta del paciente.

La primera medida de tasa de dosis debe efectuarse tras la administración del radiofármaco, y antes de que el paciente excrete actividad. De esta forma, las medidas posteriores se podrán normalizar a la actividad administrada utilizando el factor de conversión  $Q_{cuerpo}$  definido en la sección 3.4. *Monitor de radiación ambiental*.<sup>71</sup> Tras la primera medida se recomienda obtener al menos 5 o 6 medidas más, preferiblemente tras vaciado de vejiga. Por ejemplo, pueden realizarse 2 o 3 medidas durante las 6 primeras horas y las otras 3 medidas en los días de adquisición de imágenes, es decir al cabo de 1 d; entre 3 d y 5 d; y al cabo de 7 días post-administración.

La actividad en cuerpo completo para las medidas realizadas en AP y PA un tiempo  $t$  post-administración,  $A(c, t)$ , se obtendrá como la media geométrica de ambas medidas,  $L_{AP}(t)$  y  $L_{PA}(t)$ , dividida por el factor de conversión  $Q_{cuerpo}$ :

$$A(c, t) = \frac{\sqrt{L_{AP}(t) \cdot L_{PA}(t)}}{Q_{cuerpo}} \quad (23)$$

La actividad en el resto del cuerpo un tiempo  $t$  post-administración,  $A(rc, t)$ , puede obtenerse como:

$$A(rc, t) = A(c, t) - A(mr, t) - \sum_o A(o, t) - A(h, t) \quad (24)$$

donde  $A(o, t)$  y  $A(h, t)$  son respectivamente las actividades en los órganos de mayor captación y en hueso un tiempo  $t$  post-administración, pero como se ha mencionado previamente, los dos últimos términos no se consideran normalmente.

### 4.3. Determinación de la actividad integrada en el tiempo

La actividad integrada en el tiempo para cada caso se obtiene integrando respecto al tiempo, desde la administración del radiofármaco hasta un tiempo infinito, la curva obtenida a partir de las actividades calculadas en los diferentes tiempos post-administración. Lo más habitual es ajustar los puntos adquiridos, depen-

diendo del número de fases de eliminación, a una curva monoexponencial o a una suma de exponenciales que pueda reproducir lo mejor posible la biocinética del radiofármaco. La exactitud de la actividad integrada en el tiempo dependerá de la bondad de la caracterización de dicha biocinética.<sup>36</sup> Nótese que en caso de que se integre la tasa de dosis absorbida, es decir, el producto de la actividad por el factor  $S$  (obtenido de la forma descrita en la sección 4.5. *Factores S*) se obtendría directamente la dosis absorbida.

#### 4.3.1. Farmacocinética del [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y del [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617

La eliminación del [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y del [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 del cuerpo completo consta de dos fases, siendo la eliminación en la primera fase considerablemente más rápida que en la segunda.<sup>72</sup> La eliminación de la sangre sigue también un patrón de dos fases similar al del cuerpo completo.<sup>98</sup> Para los riñones, la farmacocinética del [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y del [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 está caracterizada por una fase inicial de rápida eliminación del plasma renal que dura unas pocas horas, seguida de una eliminación monoexponencial.<sup>36</sup> Para las glándulas salivares y lacrimales se ha observado un incremento de la captación hasta aproximadamente 1 d tras la administración del [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 y luego una eliminación monoexponencial,<sup>18</sup> y la glándula pituitaria seguiría un patrón similar tras la administración del [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE.<sup>99</sup> Para el caso de los tumores, también se ha observado un incremento de la captación, pero hasta tiempos más cortos que para las glándulas salivares, lacrimales y pituitaria.<sup>36</sup>

En el presente documento, se ha intentado cumplir con la recomendación de que han de adquirirse tres medidas o imágenes por cada fase de la biocinética del radiofármaco.<sup>67</sup> Esto implica que el número de medidas o imágenes óptimo dependería de la región captante para la que se va a realizar la dosimetría. La adquisición de las tres imágenes recomendadas permitiría caracterizar las eliminaciones monoexponenciales tanto de los órganos como de los tumores. En el caso de los riñones, la contribución de la fase inicial de rápida eliminación a la actividad integrada en el tiempo puede obviarse frente a la eliminación monoexponencial posterior.<sup>100</sup> Para las glándulas salivares, lacrimales y pituitaria este patrón de adquisición no permitiría determinar la primera fase de captación del radiofármaco.<sup>36,99</sup> En caso de querer una mayor exactitud podría usarse una función lineal que vaya desde el origen de coordenadas hasta la captación máxima (aproximadamente al cabo de 1 d) y después una segunda fase con una función monoexponencial.<sup>101</sup> Para los tumores tampoco se determinaría la primera fase de captación, pero el uso de una fun-

**Tabla 1.** Valores del semiperiodo efectivo de eliminación para cuerpo completo, sangre, riñones, glándulas salivares y tumores recogidos de la literatura. Para el cuerpo completo y la sangre se recogen los datos para una eliminación en dos fases, mientras que para el resto de los casos sólo para la eliminación monoexponencial usada para el cálculo de dosis absorbida.

Semiperiodo efectivo de eliminación (h)				
		$[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOA-TATE}$		$[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$
Cuerpo completo	(1ª fase)	1.3 h (0.9 h-1.5 h)	72,90	1.7 h $\pm$ 0.8 h 102
	(2ª fase)	50 h (45 h-57 h)	72,90	41.1 h $\pm$ 9.3 h 102
Sangre	(1ª fase)	1.3 h (0.4 h-2.9 h)	98	0.16 h $\pm$ 0.09 h 103
	(2ª fase)	26 h (15 h-52 h)	98	10.8 h $\pm$ 2.5 h 103
Riñones		50 h-60 h	11,104,105	15 h-46.5 h 106,107
Glándulas salivares		—		23.9 h-42.2 h 107
Tumores		50 h-120 h	97,108,109	13 h-417 h 107

ción monoexponencial se considera una aproximación aceptable.<sup>36</sup> En la tabla 1 se dan algunos tiempos de semiperiodos efectivos de eliminación publicados.

de eliminación obtenidos en el primer ciclo, a partir de la observación de que dichos valores no presentan grandes cambios en ciclos posteriores.<sup>109,112,116</sup>

#### 4.3.2. Dosimetría basada en una única adquisición de imágenes

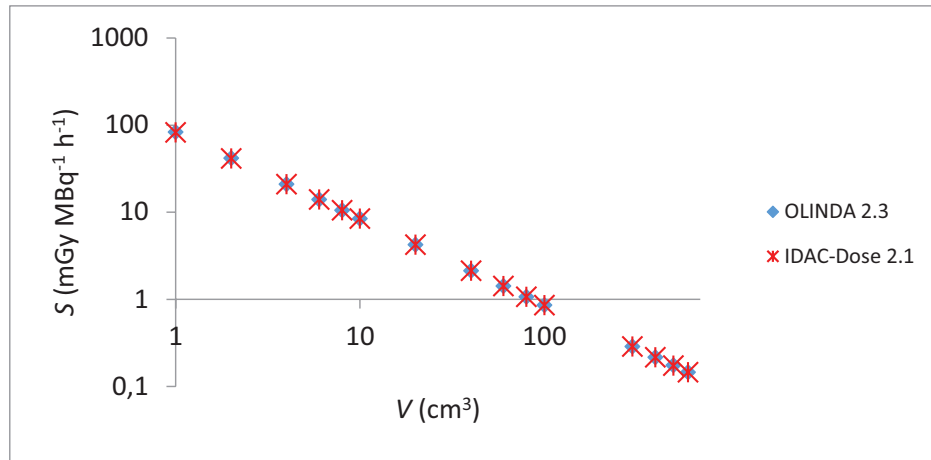
La recomendación general para hacer dosimetría es adquirir una imagen temprana y una tardía al cabo de 1 d y 7 d post-administración, respectivamente, además de una imagen intermedia pasados entre 3 d y 5 d<sup>36</sup> (en caso de sólo poder adquirir dos imágenes se recomendaría prescindir de la imagen intermedia). Sin embargo, con el objeto de minimizar el impacto de la dosimetría en los pacientes y en el uso de la gammacámara SPECT/CT, hay estudios que han investigado incluso la posibilidad de determinar la dosis absorbida a partir de una sola adquisición, principalmente aplicado al caso de los riñones.<sup>110-114</sup> Dicha metodología funcionaría mejor para el caso de la existencia de rangos no muy amplios de valores de semiperiodos efectivos de eliminación en un número de pacientes significativo, como es el caso de los riñones.<sup>36,115</sup> Un análisis de resultados publicados para tratamientos con  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOA-TATE}$  y con  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$  muestra que los resultados para una única adquisición son mejores para el caso de los tratamientos con  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOA-TATE}$  comparado con los tratamientos con  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ , especialmente para la dosimetría de riñones con una adquisición a las 72 h. Para los tratamientos con  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ , el uso de una sola adquisición tiende a subestimar la actividad integrada en el tiempo.<sup>112,115</sup>

Para el caso de dosimetría realizada en ciclos posteriores al primer ciclo, también se ha estudiado la posibilidad de realizar dosimetría basada en la adquisición de una única imagen utilizando los semiperiodos efectivos

#### 4.4. Factores S

Como se ha mencionado en la sección 2 *Cálculo de la dosis absorbida*, los factores *S* para los distintos órganos se obtienen normalmente a partir de cálculos sobre maniqués antropomórficos estándar, y para los tumores a partir de cálculos sobre esferas de la misma densidad que el agua. Existen diferentes programas, como OLINDA/EXM,<sup>32</sup> IDAC-Dose<sup>33</sup> y OpenDose,<sup>34</sup> que permiten obtener los factores *S* tanto para órganos en hombre y mujer adultos, como para el caso de las esferas. En estos programas, los valores relativos a los radionucleidos están obtenidos de la publicación ICRP 107.<sup>117</sup> Para el caso de los órganos, los resultados que dan los programas mencionados se obtienen a partir de simulaciones Monte Carlo, usando datos de cálculos de maniqués de las publicaciones ICRP 89,<sup>118</sup> ICRP 110<sup>119</sup> e ICRP 133.<sup>35</sup> Una vez obtenido el valor del factor *S* de un órgano para el caso de hombres y mujeres adultos estándar, el factor *S* individualizado para el órgano se puede obtener a partir de la ecuación 4. La masa del órgano puede obtenerse, por ejemplo, a partir del volumen obtenido para el cálculo de la actividad multiplicándolo por la densidad másica del mismo, cuyo valor puede obtenerse con las unidades Hounsfield de la imagen CT a partir de una curva de calibración previamente obtenida de densidad en función de las unidades Hounsfield. Nótese que si se ha hecho dosimetría basada en imágenes planares será necesario disponer de alguna modalidad de imágenes en 3D para obtener los volúmenes.





**Fig. 6.** Factores *S* para esferas de densidad igual a la del agua calculados con OLINDA/EXM 2.3<sup>32</sup> e IDAC-Dose 2.1.<sup>33</sup> Los resultados del ajuste de las curvas son  $S_{OLINDA/EXM\ 2.3}(V \leftarrow V) = 82.594 \times V^{-0.991}$  y  $S_{IDAC-Dose\ 2.1}(V \leftarrow V) = 83.458 \times V^{-0.993}$ .

En la tabla 2 se recogen algunos factores *S* de maniqués antropomórficos estándar para la autoirradiación de los riñones, *S*(R ← R), la médula ósea roja, *S*(MR ← MR), y las glándulas salivares, *S*(GS ← GS) y pituitaria, *S*(GP ← GP), así como las masas usadas para esos factores *S*, para OLINDA/EXM 2.3, IDAC-Dose 2.1 y OpenDose. Nótese que en OLINDA/EXM 2.3 no se calcula dicho factor para las glándulas salivares y pituitaria y que en OpenDose no se calcula el factor *S* para la autoirradiación de la médula ósea roja. Para el caso de las glándulas lacrimales, los factores *S* no se encuentran en los programas mencionados y, al igual que para el caso de los tumores, se utilizarían los valores para esferas de densidad igual a la del agua y del mismo volumen.<sup>36</sup> Para la masa de las glándulas lacrimales, puede usarse un valor de 1.4 g.<sup>120,121</sup> Como para su cálculo se usan esferas de densidad igual a

la del agua, tanto para las glándulas lacrimales como para los tumores el factor *S* se dividirá por el valor de su densidad másica,<sup>122</sup> el cual puede obtenerse con las unidades Hounsfield de la imagen CT como se ha mencionado anteriormente. En la figura 6 se representan los factores *S* en función del volumen para el caso de esferas de densidad igual a la del agua.

Los factores *S* de irradiación cruzada a la médula ósea roja para pacientes pueden obtenerse, de forma aproximada, a partir de los factores *S* de maniqués usando la ecuación 4. Así, el factor *S* del resto del cuerpo a médula ósea roja puede escribirse como:<sup>123</sup>

$$S(mr \leftarrow rc) = \left( S(MR \leftarrow C) \cdot \frac{m(c)}{m(rc)} - S(MR \leftarrow MR) \cdot \frac{m(mr)}{m(rc)} - \sum_o S(MR \leftarrow O) \cdot \frac{m(o)}{m(rc)} - S(MR \leftarrow H) \cdot \frac{m(h)}{m(rc)} \right) \cdot \frac{m(C)}{m(c)} \tag{25}$$

**Tabla 2.** Factores *S* para la autoirradiación de riñones, *S*(R ← R), de médula ósea roja, *S*(MR ← MR), de glándulas salivares, *S*(GS ← GS), y de glándula pituitaria, *S*(GP ← GP), calculados para un maniqué de mujer adulta (m) y de hombre adulto (h). Entre paréntesis se da el valor de la masa usada para el cálculo. N. B. OLINDA/EXM 2.3 no calcula ni *S*(GS ← GS) ni *S*(GP ← GP), y OpenDose no calcula directamente el factor *S*(MR ← MR).

	Factor <i>S</i> (mGy MBq <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> )		
	OLINDA/EXM 2.3 <sup>32</sup>	IDAC-Dose 2.1 <sup>33</sup>	OpenDose <sup>34</sup>
<i>S</i> (R ← R) (m)	3.14 × 10 <sup>-1</sup> (275 g)	2.41 × 10 <sup>-1</sup> (357 g)	3.14 × 10 <sup>-1</sup> (275.013 g)
<i>S</i> (R ← R) (h)	2.89 × 10 <sup>-1</sup> (299 g)	2.04 × 10 <sup>-1</sup> (422 g)	2.79 × 10 <sup>-1</sup> (309.994 g)
<i>S</i> (MR ← MR) (m)	5.37 × 10 <sup>-2</sup> (900 g)	4.57 × 10 <sup>-2</sup> (1064 g)	—
<i>S</i> (MR ← MR) (h)	4.14 × 10 <sup>-2</sup> (1170 g)	3.49 × 10 <sup>-2</sup> (1394 g)	—
<i>S</i> (GS ← GS) (m)	—	1.17 (72.15 g)	1.20 (70.004 g)
<i>S</i> (GS ← GS) (h)	—	9.47 × 10 <sup>-1</sup> (88.98 g)	9.94 × 10 <sup>-1</sup> (84.969 g)
<i>S</i> (GP ← GP) (m)	—	129 (0.618 g)	134 (0.597 g)
<i>S</i> (GP ← GP) (h)	—	127 (0.628 g)	133 (0.602 g)

**Tabla 3.** Factores  $S$  para la irradiación de cuerpo completo a médula ósea roja,  $S(\text{MR} \leftarrow \text{C})$  calculados para un maniquí de mujer adulta (m) y de hombre adulto (h). Entre paréntesis se da el valor de la masa de la médula ósea roja usada para el cálculo.

	Factor $S$ ( $\text{mGy MBq}^{-1} \text{h}^{-1}$ )	
	OLINDA/EXM 2.3 <sup>32</sup>	IDAC-Dose 2.1 <sup>33</sup>
$S(\text{MR} \leftarrow \text{C})$ (m)	$1.19 \times 10^{-3}$ (900 g)	$1.39 \times 10^{-3}$ (1064 g)
$S(\text{MR} \leftarrow \text{C})$ (h)	$9.61 \times 10^{-4}$ (1170 g)	$1.33 \times 10^{-3}$ (1394 g)

donde  $S(\text{MR} \leftarrow \text{C})$ ,  $S(\text{MR} \leftarrow \text{O})$ ,  $S(\text{MR} \leftarrow \text{H})$  son los factores  $S$  de irradiación cruzada a médula ósea roja de cuerpo completo, órganos y hueso referidos al maniquí de referencia correspondiente. Los parámetros  $m(\text{o})$ ,  $m(\text{h})$  y  $m(\text{rc})$  son, respectivamente, las masas del órgano captante, de la captación ósea y del resto del cuerpo del paciente. Sin embargo, como se ha mencionado en la sección 4.1. *Dosis absorbidas en órganos y tumores*, en la mayoría de los casos no es necesario considerar por separado la contribución a la dosis absorbida de la médula ósea roja de los órganos de mayor captación y de hueso, y puede incluirse dentro de la contribución del resto del cuerpo. Por lo tanto, en el paréntesis de la ecuación 25 bastaría con considerar los dos primeros términos. En relación a dicha ecuación, como alternativa al uso de la ecuación 4 para obtener el factor  $S$  de pacientes a partir del factor  $S$  de maniquíes, para el caso de irradiación cruzada del cuerpo completo a médula ósea roja podrían aplicarse los resultados de un método más desarrollado.<sup>124</sup> En la tabla 3 se dan los factores  $S$  para maniquíes antropomórficos estándar de cuerpo completo a médula ósea roja.

## 5. Aspectos dosimétricos relativos a órganos de riesgo y tumores

En esta sección se recogen los principales datos dosimétricos publicados para órganos de riesgo y tumores en los tratamientos con radiofármacos que incluyen <sup>177</sup>Lu. Además, se recogen las toxicidades observadas para los órganos de riesgo en función de las dosis absor-

bidas, así como las correlaciones dosis absorbida-efecto observadas para tumores. Nótese que, aunque el presente documento se ha centrado en los radiofármacos [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617, en esta sección también se incluyen datos de radiofármacos que incluyen otros análogos de la somatostatina y otros ligandos. Por simplificar la nomenclatura, se ha mantenido [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE para datos de tratamiento de tumores neuroendocrinos y [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 para datos de tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

### 5.1. Riñones

La mayoría de los datos dosimétricos publicados en los tratamientos con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE o [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 han sido para los riñones. En ambas terapias el radiofármaco transita por los riñones y, además, en el caso del [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE se produce acumulación del radiofármaco.<sup>36</sup> Por lo tanto, como se ha mencionado anteriormente, los riñones se consideran un órgano de riesgo en dichos tratamientos, y en los tratamientos con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE se administra de forma concomitante una infusión de aminoácidos como protección renal,<sup>125</sup> que no se considera necesaria en los tratamientos con [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617.<sup>126</sup> En la tabla 4 se recogen algunos de los valores publicados de dosis absorbida por unidad de actividad administrada en riñones. Los rangos de valores parecen ser principalmente debidos a una variabilidad entre pacientes, así como una dependencia de la metodología seguida

**Tabla 4.** Valores de dosis absorbida por unidad de actividad administrada (Gy/GBq) en riñones en tratamientos con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 (Valor medio  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango)).

[ <sup>177</sup> Lu]Lu-DOTA-TATE		[ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617	
$0.88 \pm 0.19$	7	$0.6 \pm 0.2$	20
$0.9 \pm 0.3$	108	$0.8 \pm 0.3$	103
$0.65$ (0.32, 1.67)	90	$0.6 \pm 0.2$	127
$1.0 \pm 0.2$	128	$0.6 \pm 0.4$	129
$0.55 \pm 0.20$	13	$0.4 \pm 0.2$	130

para la dosimetría. En menor medida, también podría influir una cierta variación para un mismo paciente en ciclos diferentes.

Se han observado casos de toxicidad renal en tratamientos con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE o [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617, incluyendo estudios con actividades administradas superiores a las aprobadas para su uso clínico actualmente, pero son escasos.<sup>12,131,132</sup> De acuerdo a los estudios de toxicidad renal en radioterapia externa, el límite de dosis absorbida tolerada está en el rango entre 21 Gy a 23 Gy.<sup>125</sup> Una dosis absorbida de 23 Gy a los riñones causa efectos deterministas en un 5% de los pacientes en 5 años (TD5/5) mientras que 28 Gy a los riñones está relacionado con un 50% de efectos deterministas en 5 años (TD50/5).<sup>133</sup> Se considera además que dosis absorbidas mayores de 25 Gy pueden causar nefropatías agudas por radiación con un periodo de latencia de 6 a 12 meses, e incluso que dosis absorbidas más bajas pueden dar lugar a manifestaciones clínicas de 1 a 5 años después de la irradiación.<sup>133,134</sup> Sin embargo, estos límites de dosis absorbida extraídos de la experiencia en radioterapia externa no tienen por qué ser válidos en terapia con radiofármacos ya que el fraccionamiento, la distribución temporal de la dosis absorbida y la heterogeneidad de la deposición de energía son muy diferentes. Para tener en cuenta algunos de estos efectos se ha usado la DBE<sup>135</sup> y estudios recientes parecen indicar un valor tolerable de DBE superior a los 23 Gy derivados de la experiencia en radioterapia externa.<sup>11-13,126,131</sup>

## 5.2. Médula ósea roja

La médula ósea es el tejido más radiosensible del cuerpo. Aproximadamente un tercio de la médula ósea corresponde a médula ósea roja, que es el tejido hematopoyéticamente activo y, por lo tanto, la radiosensibilidad de la médula ósea está asociada con las células de la médula ósea roja situadas en las cavidades del hueso.<sup>36,71</sup> El resto de médula ósea es médula

ósea amarilla que principalmente consiste en grasa y no produce células sanguíneas. En la tabla 5 aparecen algunos de los valores publicados de dosis absorbida en médula ósea roja por unidad de actividad administrada. En general los valores son mayores cuando el método usado es el basado en imágenes, y para tratamientos con [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 dichos valores tienden a ser mayores cuando los pacientes presentan metástasis óseas.<sup>36</sup>

Se han observado toxicidades hematológicas de grado 3 y 4 en aproximadamente un 10% de pacientes tratados con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE o [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617, así como correlaciones significativas, aunque débiles, entre la dosis absorbida y la toxicidad hematológica. La dificultad para encontrar una mejor correlación puede deberse, principalmente, al efecto de los tratamientos previamente recibidos, ya que los tratamientos con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE o [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 no corresponden actualmente a una primera línea de tratamiento, y también a la radiosensibilidad individual.<sup>140,141</sup> De la experiencia en los tratamientos con <sup>131</sup>I se ha utilizado un valor máximo tolerable a médula ósea roja de 2 Gy,<sup>136</sup> pero dicho valor debe ser validado en estudios con un gran número de pacientes tratados con radiofármacos que incluyan <sup>177</sup>Lu.<sup>36</sup>

## 5.3. Glándulas salivares, lacrimales y pituitaria

En los tratamientos con [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 se produce captación en las glándulas salivares (compuestas por las glándulas parótidas, submandibulares y sublinguales) y en las glándulas lacrimales, que podría causar respectivamente xerostomía y xerofthalmia.<sup>36</sup> En el caso de las glándulas salivares se ha observado xerostomía reversible hasta en el 30% de los pacientes tratados.<sup>142</sup> Las causas últimas de la alta radiosensibilidad de las glándulas salivares no están claras, siendo un órgano de baja tasa de proliferación y

**Tabla 5.** Valores de dosis absorbida por unidad de actividad administrada (Gy/GBq) en médula ósea roja en tratamientos con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 (Valor medio ± desviación estándar o mediana (rango)).

<sup>177</sup> Lu]Lu-DOTA-TATE		<sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617	
0.07 ± 0.01	7	0.012 ± 0.005	20
0.03 ± 0.03	136	0.027 ± 0.010	103
0.012 (0.009-0.016)	72	0.042 ± 0.028	129
0.03 ± 0.01	137	0.044 ± 0.017	138
0.067 ± 0.007	105	0.061 ± 0.038	139
0.028 (0.010-0.107)	76	0.017 ± 0.003	77
0.061 (0.019-0.251)	76	0.025 ± 0.009	77

**Tabla 6.** Valores de dosis absorbida por unidad de actividad administrada (Gy/GBq) en tratamientos con [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 para las glándulas salivares y lacrimales (Valor medio ± desviación estándar).

Dosis absorbida / actividad administrada (Gy/GBq)			
Glándulas salivares		Glándulas lacrimales	
1.4 ± 0.5	20	2.82 ± 0.76	120
0.72 ± 0.14	120	1.01 ± 0.69	129
1.24 ± 0.27	18	3.8 ± 1.4	146
1.0 ± 0.6	127	0.36 ± 0.18	130

altamente diferenciado, pero se piensa que es un efecto asociado a diferentes factores, que involucran también daños al tejido nervioso y endotelial asociado.<sup>143</sup> Es importante, por tanto, el diseño de estrategias que permitan evitar estos efectos o minimizarlos en lo posible. Estas estrategias pueden ir encaminadas a limitar la captación en las glándulas del compuesto [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 empleado, la administración de radioprotectores, o bien la restauración de la función de las glándulas una vez finalizado el tratamiento.<sup>144</sup> Aunque algunos estudios sugieren que las dosis absorbidas en glándulas lacrimales podrían limitar los tratamientos,<sup>120</sup> en la práctica clínica la toxicidad lacrimal significativa es rara.<sup>145</sup> En la tabla 6 se muestran algunos de los valores publicados de dosis absorbida por unidad de actividad administrada en glándulas salivares y lacrimales.

La glándula pituitaria expresa receptores de somatostatina y, por lo tanto, capta [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE. La irradiación recibida puede afectar el eje hipotalámico-pituitario, que es un regulador clave de la función endocrina. De las células secretoras de hormonas, las más radiosensibles son las somatotropas y las menos radiosensibles las tirotropas.<sup>36</sup> Las dosis absorbidas por unidad de actividad administrada en glándula pituitaria publicadas están en el rango entre 0.46 Gy/GBq y 1.8 Gy/GBq.<sup>99</sup>

Al igual que para el caso de los riñones, existen límites de dosis absorbida obtenidos de radioterapia externa para las glándulas salivares, lacrimales y pituitaria. Se recomienda un valor aproximado de 25 Gy tanto

para el caso de las glándulas salivares<sup>147,148</sup> como para el caso de las glándulas lacrimales.<sup>149</sup> Para la glándula pituitaria se recomienda un valor de 20 Gy para evitar una deficiencia en la hormona del crecimiento, y de 45 Gy para evitar panhipopituitarismo (déficit completo de todas las hormonas hipofisarias).<sup>149</sup>

## 5.4. Tumores

Tanto para el caso de los tratamientos con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE como para el caso de los tratamientos con [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 se han publicado para tumores amplios rangos de valores de dosis absorbida por unidad de actividad administrada. Idealmente dichos valores deberían estar notablemente por encima de los valores de los órganos de riesgo anteriormente mencionados. Se ha observado en ambas terapias una disminución de dichos valores en ambos tratamientos a medida que avanza el número de ciclos administrados.<sup>80,109,146,150</sup> En la tabla 7 se recogen algunos de los valores de dosis absorbida por unidad de actividad administrada en tumores.

Se han encontrado correlaciones dosis absorbida-efecto en tumores.<sup>13,58,107,130</sup> Para el caso del [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, en el estudio más relevante se observó una correlación entre las dosis absorbidas y la reducción del volumen del tumor.<sup>58</sup> En otro estudio, aunque no se obtuvo una correlación con la respuesta radiológica, sí que se observó que las lesiones que recibieron dosis absorbidas por encima de 130 Gy no

**Tabla 7.** Valores de dosis absorbida por unidad de actividad administrada (Gy/GBq) en tumores en tratamientos con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE y [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 (Valor medio ± desviación estándar o mediana (rango)).

[ <sup>177</sup> Lu]Lu-DOTA-TATE		[ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617	
6.8 (1.3-23)	58	5.3 ± 3.7	20
2.6 ± 1.5	151	3.3 (0.03-78)	152
4.4 (0.1-32)	13	2.8 ± 0.5	129
2.3 ± 1.8	153	3.2 ± 2.6	146
3.8 (1.3-15.5)	150	5.28 ± 2.46	130

progresaron y también una respuesta bioquímica, con una correlación inversa entre los niveles de cromogranina A y la dosis absorbida.<sup>13</sup> Para el caso del [ $^{177}\text{Lu}$ ] Lu-PSMA-617, se observó una correlación entre la disminución de los niveles de PSA y la dosis absorbida.<sup>107,130</sup>

## 6. Conclusiones

La metodología explicada en este documento permite entender y realizar la dosimetría de órganos de riesgo y tumores en tratamientos con radiofármacos que incluyen  $^{177}\text{Lu}$ . Para ello pueden utilizarse equipos como un activímetro, una gammacámara SPECT/CT, un contador gamma de pozo o un monitor de radiación ambiental, así como algunos maniqués. Además, es necesario el uso del software asociado a los equipos y algún software para visualización de imágenes. El software específico para la dosimetría en la terapia con radiofármacos, que hoy en día está empezando a implementarse en algunos hospitales, facilitará la realización de la dosimetría, ya que la mayoría de los pasos están integrados dentro de un mismo programa, y permitirá una mejor comparabilidad de los resultados obtenidos por diferentes centros de trabajo. Es conveniente realizar un informe dosimétrico que resuma los principales datos dosimétricos, para lo cual puede tomarse como modelo el informe 96 de ICRU.<sup>26</sup>

En la mayoría de los casos la dosimetría puede realizarse a partir de una serie de imágenes adquiridas en una gammacámara SPECT/CT, para lo cual se recomienda usar imágenes SPECT siempre que sea posible. Las imágenes planares podrían usarse en el caso de que fueran necesarios más de dos campos de visión, por ejemplo, para adquirir imágenes de las glándulas salivares, lacrimales o pituitaria, o también para el caso en el que se quiera cuantificar la actividad total en el cuerpo completo. Sin embargo, dadas las mejoras en los algoritmos de reconstrucción, una futura alternativa podría ser adquirir imágenes SPECT de cuerpo completo reduciendo los tiempos por proyección o el número de proyecciones.

En principio se recomienda usar 3 imágenes, de las cuales dos se adquirirían al cabo de 1 d y 7 d, y otra intermedia entre 3 d y 5 d después de la administración. Sin embargo, es de reseñar que como alternativa se han desarrollado métodos para realizar la dosimetría a partir de una única imagen, generalmente a costa de perder algo de exactitud. La dosimetría de médula ósea roja es más común realizarla actualmente usando medidas de la concentración de actividad en la sangre, con un contador gamma de pozo, y en el cuerpo completo, con un monitor de radiación ambiental. En este caso, la contribución de la captación del radiofármaco en los órganos de mayor captación o en hueso

normalmente se incluiría en la contribución del resto del cuerpo. Para ello se necesitaría realizar una serie de extracciones de sangre (por ejemplo, 6 entre la administración del radiofármaco y las primeras 24 h y dos más entre las 24 h y las 168 h) y una serie de medidas de tasa de dosis (por ejemplo, 2 o 3 medidas durante las primeras 6 h y las otras 3 medidas en los días de adquisición de imágenes). Sin embargo, como se ha observado que la captación específica del [ $^{177}\text{Lu}$ ] Lu-DOTA-TATE y del [ $^{177}\text{Lu}$ ] Lu-PSMA-617 en médula ósea roja puede ser relevante, este método puede subestimar la dosis absorbida en médula ósea roja y el método basado en imágenes considerando el únicamente el término de autoirradiación puede ser más representativo de la toxicidad hematológica.

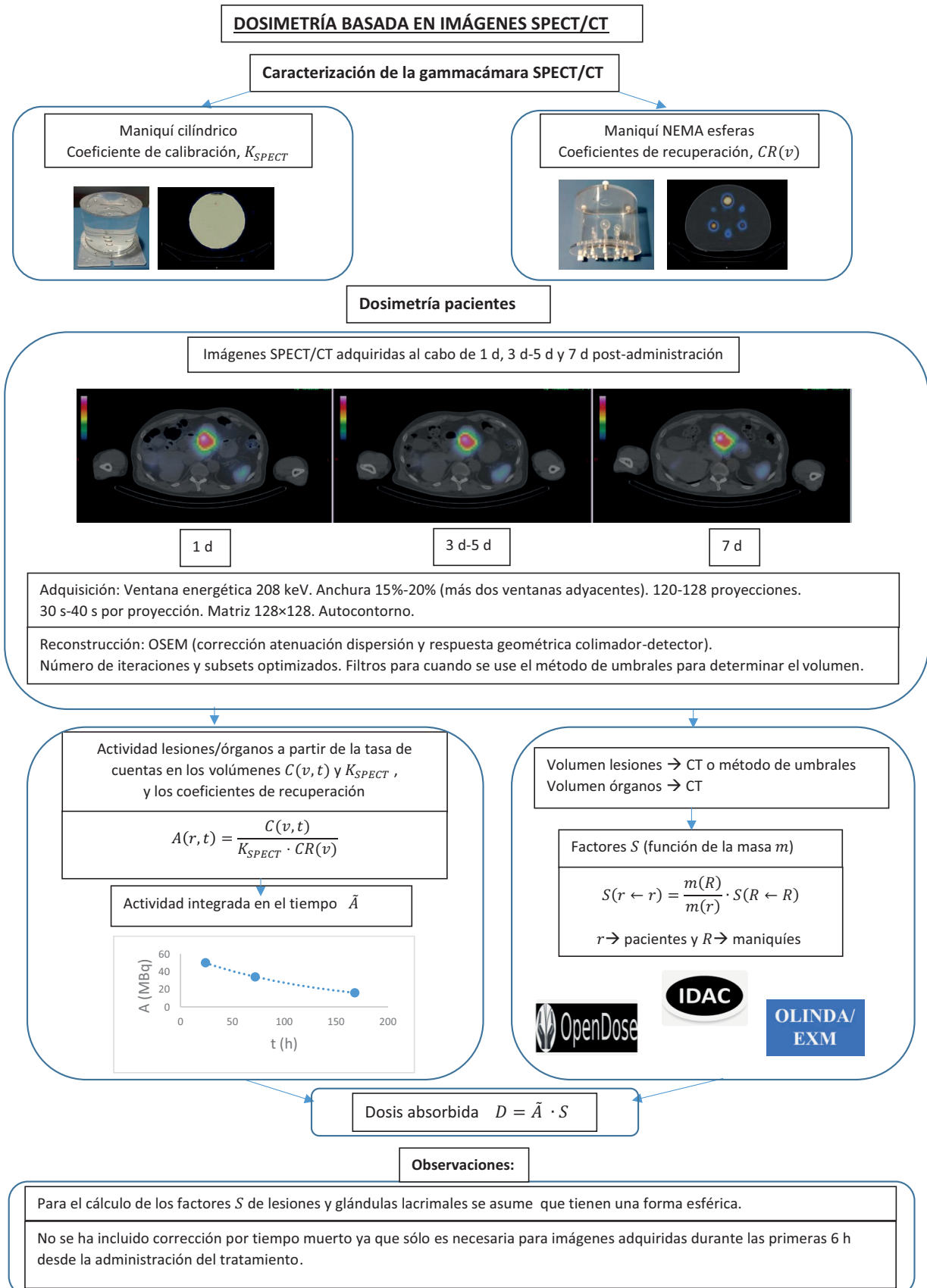
Previamente a realizar la dosimetría de los pacientes es necesario realizar una caracterización del equipamiento, empezando por el activímetro. Para el caso de la dosimetría basada en imágenes SPECT hay que obtener el coeficiente de calibración para pasar de tasa de cuentas a actividad, y los coeficientes de recuperación para poder determinar la actividad real en los órganos y tumores. Para imágenes planares también hay que determinar el coeficiente de calibración para pasar de tasa de cuentas a actividad y, normalmente, un coeficiente de atenuación efectivo para corregir por los efectos de atenuación y dispersión. En general, para ambos tipos de imágenes no es necesario aplicar corrección por tiempo muerto, salvo para adquisiciones dentro de las primeras 6 h tras la administración del radiofármaco. Para la dosimetría de médula ósea roja es necesario obtener el coeficiente de calibración del contador gamma de pozo para pasar de tasa de cuentas a actividad, mientras que para el monitor de radiación ambiental bastaría obtener un factor de conversión para cada paciente para pasar de tasa de dosis a actividad.

En las figuras 7 y 8 se muestran, respectivamente, esquemas de los principales pasos a seguir para la dosimetría de lesiones y órganos basada en imágenes SPECT y de médula ósea roja basada en extracciones de sangre y medidas de tasa de dosis.

## Anexo I. Ejemplo práctico de dosimetría en un tratamiento con [ $^{177}\text{Lu}$ ] Lu-DOTA-TATE

### Introducción

Se presenta a continuación un ejemplo para mostrar la implementación práctica de los procedimientos descritos en el documento para el caso del radiofármaco [ $^{177}\text{Lu}$ ] Lu-DOTA-TATE. En particular, se muestra la caracterización del equipamiento y la dosimetría realizada al paciente.



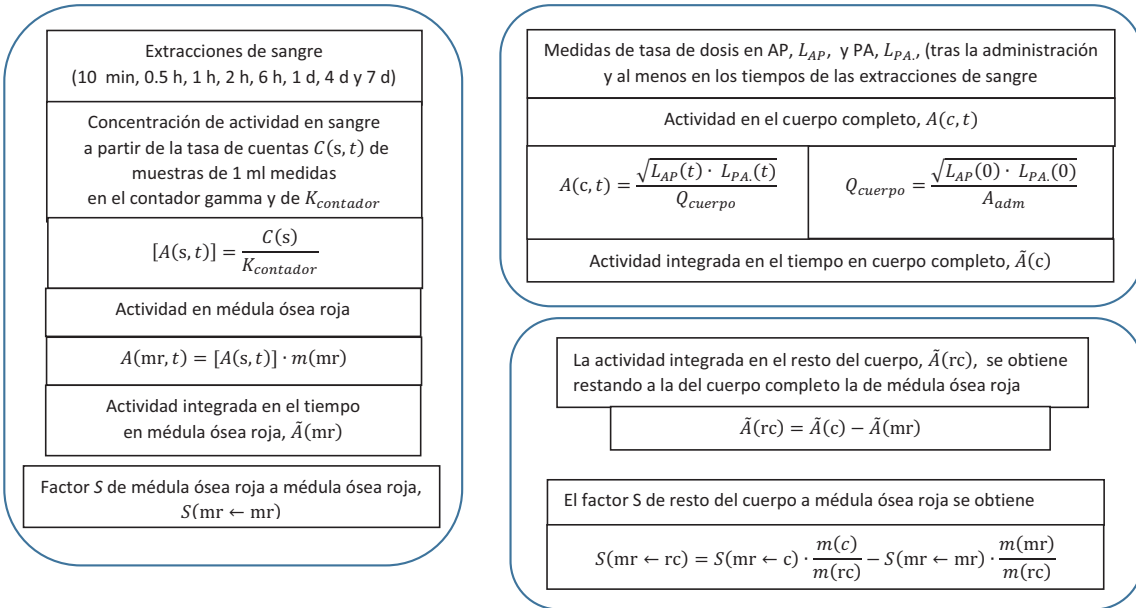
**Fig. 7.** Esquema de los principales pasos a seguir para la dosimetría de lesiones y órganos basada en imágenes SPECT.

**DOSIMETRÍA DE MÉDULA ÓSEA ROJA BASADA EN EXTRACCIONES DE SANGRE Y MEDIDAS DE TASA DE DOSIS**

**Caracterización del contador gamma de pozo**

Coefficiente de calibración,  $K_{contador}$   
(medida de 1 ml de solución de concentración de actividad inferior a 0.1 MBq/ml)

**Dosimetría pacientes**



La dosis absorbida a médula ósea roja se calcula como:

$$D(mr) = \tilde{A}(mr) \cdot S(mr \leftarrow mr) + \tilde{A}(rc) \cdot S(mr \leftarrow rc)$$

**Observaciones:**

Es recomendable medir todas las muestras de sangre a la vez y después corregir por el semiperiodo de desintegración físico del <sup>177</sup>Lu.

Para el monitor de radiación ambiental no hace falta un coeficiente de calibración ya que las actividades en el cuerpo completo de los pacientes se obtienen a partir del factor de conversión  $Q_{cuerpo}$ .

Los factores S para los pacientes se pueden calcular a partir de los factores S obtenidos para maniqués multiplicando por la masa del maniqué y dividiendo por la masa del paciente.

Nótese que en la expresión de la dosis absorbida a médula ósea roja  $D(mr)$  se han incluido la contribución de los órganos más captantes y de hueso en la contribución del resto del cuerpo.

**Fig. 8.** Esquema de los principales pasos a seguir para la dosimetría de médula ósea roja basada en extracciones de sangre y medidas de tasa de dosis.

Se plantea el caso de un paciente de 71 kg de peso, diagnosticado con tumor primario previamente reseccionado de estirpe neuroendocrina y con dos metástasis hepáticas, que expresa receptores de somatostatina. En la imagen adquirida con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-Tektrotyd se observa captación en las dos lesiones hepáticas.

El paciente cumple todos los criterios exigibles para tratamiento con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, por lo que se le prescriben 4 ciclos de 7.4 GBq cada uno, con intervalos de 8 semanas entre cada uno. El cálculo dosimétrico presentado corresponde al primer ciclo de tratamiento, e incluye el cálculo de dosis absorbidas en las lesiones mencionadas, y en los riñones y la médula ósea roja como órganos de riesgo.

El cálculo de incertidumbres se llevó a cabo siguiendo recomendaciones internacionales de EANM<sup>29</sup> y de GUM<sup>154</sup>. Los resultados para el caso de la dosimetría de riñones y lesiones hepáticas se comprobaron con el software disponible en la página web de la SEFM para el cálculo de incertidumbres en dosimetría en tratamientos con radiofármacos.\*

## Caracterización del equipamiento

### Caracterización de la gammacámara

Antes de adquirir las imágenes clínicas se obtuvo el coeficiente de calibración de la gammacámara y se calcularon los coeficientes de recuperación para corregir por efecto de volumen parcial. Todas las actividades utilizadas fueron medidas en un activímetro CRC®-55tR (Capintec Inc., Florham Park, New Jersey, US) calibrado con un vial de <sup>177</sup>Lu con un valor de actividad con trazabilidad a un laboratorio de metrología o de referencia. Asimismo, se determinó el factor geométrico para jeringas. Nótese que, para todo el proceso de caracterización del equipamiento, cuando se hace referencia al <sup>177</sup>Lu, lo que se utiliza es una muestra del propio radiofármaco [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE.

Se utilizaron dos maniqués para la caracterización de la gammacámara: i) Un maniqué de calidad de imagen NEMA con seis esferas de distintos volúmenes (28.8 ml, 11.2 ml, 5.6 ml, 2.5 ml, 1,1 ml y 0.4 ml) rellenas con una solución de <sup>177</sup>Lu con una concentración de actividad en el momento inicial de 0.9 MBq/ml y con fondo frío de agua. Este maniqué se utilizó para obtener los coeficientes de recuperación y corregir por efecto de volumen parcial. ii) Un maniqué cilíndrico de 20 cm de diámetro y 20 cm de altura relleno con agua al cual se le añadieron 550 MBq de actividad de <sup>177</sup>Lu. Este maniqué se utilizó para obtener el coeficiente de calibración.

Se adquirieron imágenes tomográficas en una gammacámara SPECT/CT modelo Discovery NM/CT 670 (General Electric Healthcare, Chicago, Illinois, USA) con doble cabezal, cristal de NaI(Tl) de 9.5 mm de espesor y colimadores MEGP (media energía y propósito general). Cada adquisición se realizó en modo autocontorno, usando una matriz de 128 × 128 con 120 proyecciones (60 por detector) de 30 segundos de duración cada una. Se utilizó una ventana de fotopico centrada en 208 keV con anchura 20% y dos ventanas para radiación dispersa centradas en 178 keV y 240 keV, respectivamente, ambas con anchura 10%. Para obtener el coeficiente de calibración se realizaron tres adquisiciones y se promediaron los tres resultados.

La reconstrucción de los datos se llevó a cabo con el software Xeleris 5.0, de General Electric, mediante el método iterativo OSEM, con 8 iteraciones y 10 subconjuntos. El número de subconjuntos usado fue el recomendado por el fabricante y el número de iteraciones se obtuvo incrementando dicho número hasta que los coeficientes de recuperación de las esferas no aumentasen significativamente con el número de actualizaciones (iteraciones × subconjuntos) para evitar un incremento del ruido en las imágenes. La corrección por atenuación se realizó a partir de las imágenes de transmisión del CT. La corrección por dispersión se realizó mediante el método de la triple ventana. Además, se introdujo la corrección geométrica por efecto colimador-detector. No se aplicó filtro post-reconstrucción, ya que tanto las lesiones como los órganos fueron delineados a partir de las imágenes CT (ver sección 3.4. *Dosimetría de lesiones y riñones*). Tampoco se aplicó corrección por tiempo muerto, ya que no era necesario para los tiempos post-administración en los que se realizaron las adquisiciones.

Como resultados, se obtuvo el coeficiente de calibración  $K_{\text{SPECT}} = 6.9 \pm 0.4$  cps/MBq y los coeficientes de recuperación que están representados en la figura 9. Con los seis coeficientes de recuperación obtenidos se realizó un ajuste paramétrico con el software Matplotlib,<sup>155</sup> obteniéndose la siguiente expresión:

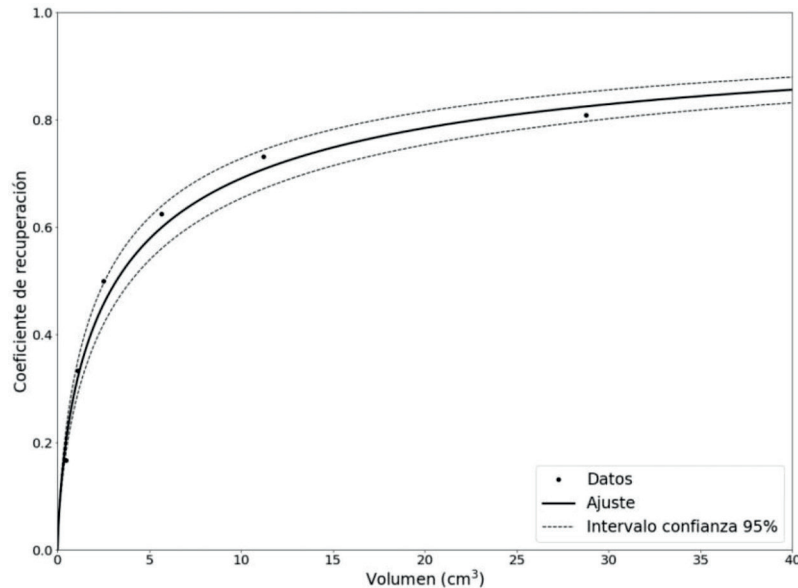
$$RC = \frac{1}{1 + \left(\frac{3.193}{V}\right)^{0.705}} \quad (26)$$

### Contador gamma de pozo

La concentración de actividad de las muestras de sangre se midió en un contador gamma de pozo CAPRAC®-t (Capintec, Inc., Florham Park, New Jersey, US). Para caracterizar el contador gamma de pozo se preparó una solución de <sup>177</sup>Lu a partir de una actividad medida en el activímetro.

\*<https://incertdosismn.sefm.es/>





**Fig. 9.** Coeficientes de recuperación en función del volumen para corregir por efecto de volumen parcial.

Se extrajo una alícuota de 1 ml con una actividad de  $(44 \pm 5)$  kBq. Así, la tasa de cuentas de la alícuota de calibración era lo suficientemente baja como para no generar pérdidas por tiempo muerto en el contador. Se realizaron 5 medidas de esta fuente y se calculó el promedio para obtener el coeficiente de calibración, que resultó ser  $K_{\text{contador}} = (8.8 \pm 0.9) \cdot 10^6$  cpm/MBq.

### Monitor de radiación ambiental

Las medidas de actividad remanente en el cuerpo completo se realizaron con un monitor de radiación ambiental Victoreen 450P (Victoreen, Solon, Ohio, USA). El factor de conversión se obtuvo a partir de la primera medida, la cual se realizó inmediatamente después de haber finalizado la administración y antes de que el paciente hubiera miccionado (ver sección 3.5.3. *Actividad y actividad integrada en el tiempo en el cuerpo completo*).

### Dosimetría del paciente

#### Administración del radiofármaco

La actividad administrada en el primer ciclo fue de  $7.3 \pm 0.5$  GBq. Dicha actividad se calculó midiendo en el activímetro calibrado CRC@-55tR (Capintec Inc., Florham Park, New Jersey, US) las actividades en el vial lleno ( $A_{\text{lleno}} = 7.4 \pm 0.4$  GBq) y vacío ( $A_{\text{vacío}} = (59 \pm 3) \cdot 10^{-3}$  GBq), aplicando la correspondiente corrección por decaimiento radiactivo del  $^{177}\text{Lu}$ .

### Objetivo dosimétrico

Se realizó dosimetría de las dos metástasis hepáticas siguiendo el método MIRD, así como de los riñones y la médula ósea roja, que se consideran los órganos de riesgo. Además, se cuantificó la actividad en el bazo para ver su contribución a la dosis absorbida en médula ósea roja. Cabe aclarar que en el método MIRD el término “riñones” agrupa, en un único órgano, a ambos riñones.

### Resumen de adquisiciones para la dosimetría

En la tabla 8 se muestra la planificación de las adquisiciones SPECT/CT, la extracción de muestras de sangre y las medidas con monitor de radiación ambiental que se realizaron durante la primera semana tras la administración del tratamiento para efectuar los cálculos dosimétricos.

### Dosimetría de lesiones y riñones

#### Adquisición y reconstrucción de imágenes

Se adquirieron imágenes tomográficas en la gammacámara SPECT/CT modelo Discovery NM/CT 670 (General Electric Healthcare, Chicago, Illinois, USA), una vez caracterizada. Las imágenes se adquirieron al cabo de 24 h, 72 h y 168 h tras la administración del tratamiento.

Tabla 8. Plan de muestreo.

Tiempo	Tarea <sup>1,2</sup>	Comentarios <sup>3</sup>
0	Administración de [ <sup>177</sup> Lu]Lu-DOTA-TATE	
	Extracción muestra de sangre 1	1 ml
	Medida con monitor radiación ambiental 1 (para conversión de cuentas-actividad)	Medida antes del primer vaciamiento de vejiga
1 h	Extracción muestra de sangre 2	1 ml
2 h	Extracción muestra de sangre 3	1 ml
4 h	Extracción muestra de sangre 4	1 ml
	Medida con monitor radiación ambiental 2	Medida tras vaciamiento de vejiga
8 h	Extracción muestra de sangre 5	1 ml
	Medida con monitor radiación ambiental 3	Medida tras vaciamiento de vejiga
24 h	Extracción muestra de sangre 6	1 ml
	Medida con monitor radiación ambiental 4	Medida tras vaciamiento de vejiga
	Adquisición SPECT/CT 1	Centrado en hígado y riñones
72 h	Extracción muestra de sangre 7	1 ml
	Medida con monitor radiación ambiental 5	Medida tras vaciamiento de vejiga
	Adquisición SPECT/CT 2	Centrado en hígado y riñones
168 h	Extracción muestra de sangre 8	1 ml
	Medida con monitor radiación ambiental 6	Medida tras vaciamiento de vejiga
	Adquisición SPECT/CT 3	Centrado en hígado y riñones

<sup>1</sup>Muestras de sangre tomadas en el brazo contralateral.

<sup>2</sup>Medidas con el monitor de radiación ambiental (AP y PA) tomadas a 1 m del paciente y a la altura del apéndice xifoides.

<sup>3</sup>El volumen de 1 ml se refiere a la alícuota que se prepara para medir en el contador gamma de pozo.

Las adquisiciones y las reconstrucciones de las imágenes se realizaron con los parámetros mencionados para la caracterización de la gammacámara.

### Actividad y actividad integrada en el tiempo

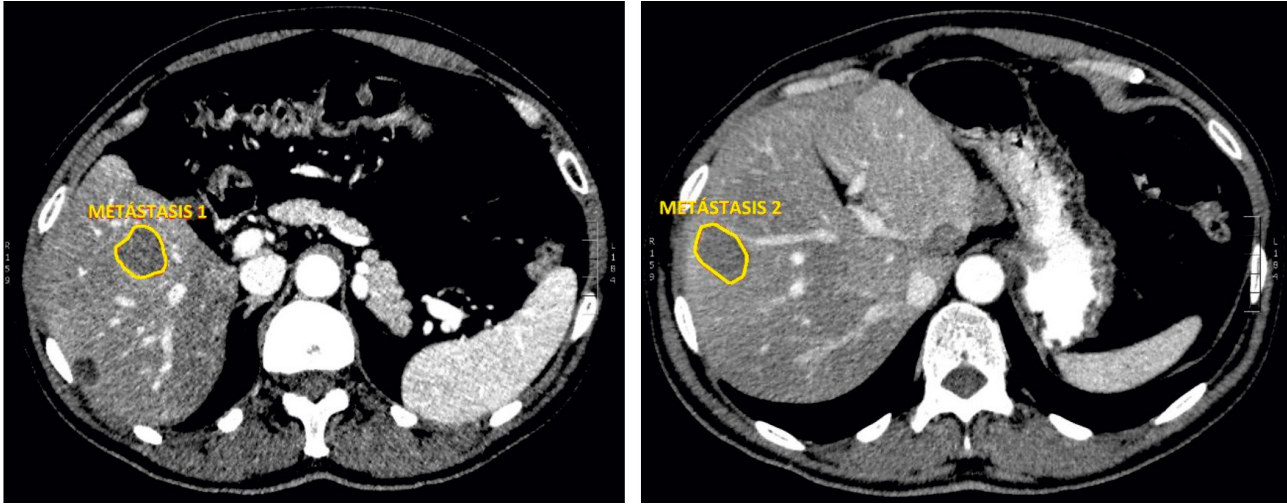
Se delinearón los volúmenes de interés (VOI) corte a corte sobre la imagen de CT, tanto para las lesiones como para los riñones y el bazo, obteniendo así su volumen. En este caso se utilizó un software propio

escrito en Python,<sup>156</sup> pero puede utilizarse software libre como ImageJ<sup>48</sup> o 3D Slicer.<sup>49</sup> A partir de los VOIs se obtuvo, en la imagen SPECT, la tasa de cuentas de cada uno. Posteriormente, la tasa de cuentas se corrigió por el coeficiente de recuperación obtenido a partir de la curva de ajuste dada por la ecuación 26 para el volumen correspondiente.

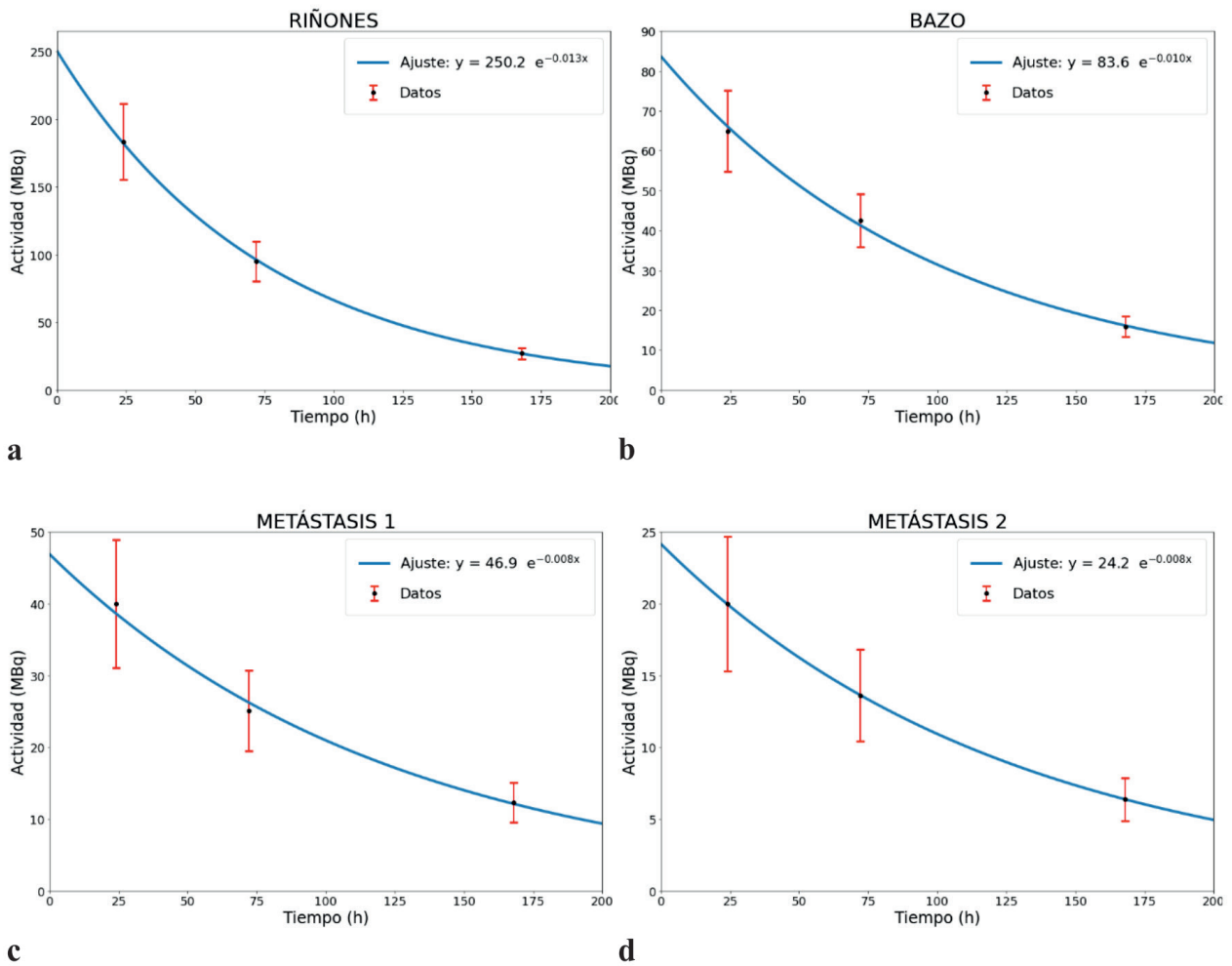
Los factores de recuperación para las metástasis 1 y 2 fueron, respectivamente,  $RC_1 = 0.72 \pm 0.09$  y  $RC_2 = 0.67 \pm 0.11$ . Para los riñones y el bazo se obtu-

Tabla 9. Resultados de masas y parámetros de ajuste de las curvas actividad-tiempo para las cuatro regiones consideradas en este ejemplo.

	Masa (g)	Actividad inicial $A_0$ (MBq)	Semiperiodo efectivo (h)
Riñones	300 ± 70	250 ± 40	52 ± 6
Bazo	200 ± 50	84 ± 10	71 ± 10
Metástasis 1	12 ± 8	47 ± 10	86 ± 20
Metástasis 2	9 ± 6	24 ± 6	87 ± 20



**Fig. 10.** Cortes transversales de la zona abdominal del CT con contraste del paciente, donde se muestran las dos metástasis hepáticas consideradas en la dosimetría.



**Fig. 11.** Curvas actividad–tiempo en (a) riñones, (b) bazo, (c) metástasis 1 y (d) metástasis 2.

vieron  $RC = 0.96 \pm 0.01$  y  $RC = 0.95 \pm 0.01$ , respectivamente. Nótese que para los riñones y el bazo los valores de los volúmenes son mayores que los de las esferas usadas para obtener los valores  $RC$  en la figura 9 y, por lo tanto, sus correspondientes valores  $RC$  fueron extrapolados. Finalmente, se pasó de tasa de cuentas a actividad utilizando el coeficiente de calibración  $K_{SPECT}$ . En la figura 10 pueden verse dos cortes transversales donde se localizan las metástasis hepáticas.

La actividad integrada en el tiempo  $\tilde{A}$  en cada VOI se obtuvo ajustando, con el software Matplotlib, las tres medidas a una exponencial simple e integrando de manera analítica (figura 11). Los resultados de la masa de cada VOI (obtenida de multiplicar el valor del volumen por la densidad másica) y de los parámetros de ajuste se muestran en la tabla 9. Las actividades integradas en el tiempo se muestran en la tabla 10 para los riñones y las lesiones, y en la tabla 11 para el bazo.

## Factores $S$

En la dosimetría a órganos sólidos y metástasis solo se tuvo en cuenta la componente de la dosis absorbida debida a la actividad presente en el propio órgano. Los factores  $S$  para la región  $r$  se obtuvieron del programa de cálculo de dosis OLINDA/EXM y aplicando la ecuación 4. Los factores  $S$  obtenidos se muestran en la tabla 10.

## Dosis absorbida

Con las actividades integradas en el tiempo y los factores  $S$ , aplicando la ecuación 14 se obtuvieron las dosis absorbidas medias en riñones y metástasis, como se muestra en la tabla 10. La dosis absorbida en bazo no se calculó, por no ser de interés en estos tratamientos.

## Dosimetría de médula ósea roja

### Adquisición de datos

Se extrajeron ocho muestras de sangre del paciente, en los momentos especificados en la tabla 8. Posteriormente, de cada una de ellas se extrajo, con una pipeta, un volumen de 1 ml que se introdujo en un tubo apto para medir en el contador gamma de pozo. Los tubos eran idénticos al de calibración, de modo que no fueron necesarias correcciones geométricas. También se comprobó que las tasas de cuentas eran lo suficientemente bajas como para no generar pérdidas por tiempo muerto en el contador.

Se realizaron seis adquisiciones con el monitor de radiación ambiental. Las adquisiciones se realizaron

tras la administración del tratamiento según lo especificado en la tabla 8. Excepto la primera, que se utilizó para obtener el factor de conversión, todas ellas se realizaron tras vaciado de vejiga. Cada adquisición, realizada un tiempo  $t$  post-administración, consistió a su vez en dos medidas: una con el paciente de frente (AP),  $L_{AP}(t)$ , y otra con el paciente de espaldas (PA),  $L_{PA}(t)$ , a una distancia de 1 metro y a la altura del apéndice xifoides.

### Actividad y actividad integrada en el tiempo en médula ósea roja

Una vez preparados los ocho tubos de sangre con 1 ml cada uno, se midió su actividad en el contador gamma de pozo y se corrigió por decaimiento al momento de la extracción de la muestra del paciente. Conocido el volumen (1 ml), a partir de la actividad se obtuvo la concentración de actividad en cada una de las ocho muestras de sangre. Para calcular la actividad en médula ósea roja  $A(\text{mr})$  se aplicaron las ecuaciones 21 y 22.

Con el software Matplotlib se ajustaron los puntos a una función biexponencial y se integró de forma analítica (figura 12a). El resultado obtenido para la actividad integrada en el tiempo fue  $\tilde{A}(\text{mr}) = (0.2 \pm 0.2) \cdot 10^4$  MBq·h.

### Actividad y actividad integrada en el tiempo en el cuerpo completo

Con la primera adquisición realizada con el monitor de radiación ambiental se obtuvo el factor de conversión  $Q_{\text{cuerpo}} = (39 \pm 4) \cdot 10^{-4}$  ( $\mu\text{Sv/h}$ )/MBq. Para calcular la actividad en el cuerpo completo  $A(c, t)$  se aplicó la ecuación 23.

Con el software Matplotlib se ajustaron los puntos a una biexponencial y se integró de forma analítica (figura 12b). El resultado obtenido para la actividad integrada en el tiempo fue  $\tilde{A}(c) = (5.1 \pm 0.3) \cdot 10^5$  MBq·h.

### Actividad integrada en el tiempo en el resto del cuerpo

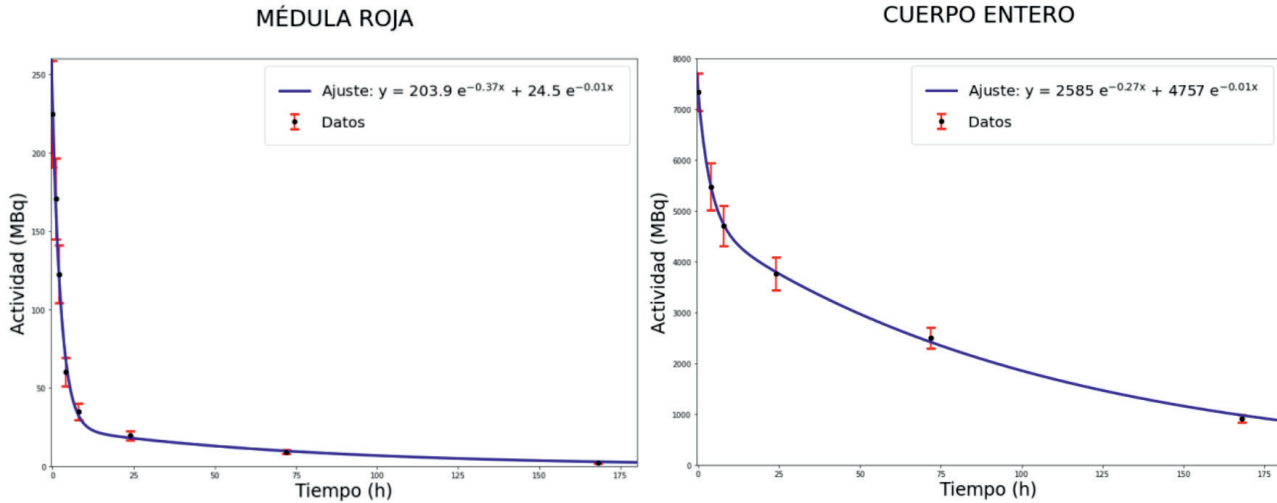
Conocidas las actividades integradas en el tiempo en el cuerpo completo,  $\tilde{A}(c)$ , médula ósea roja,  $\tilde{A}(\text{mr})$ , y órganos sólidos (riñones y bazo),  $\tilde{A}(o)$ , se calculó la actividad integrada en el tiempo en el resto del cuerpo,  $\tilde{A}(\text{rc})$ , aplicando la ecuación

$$\tilde{A}(\text{rc}) = \tilde{A}(c) - \tilde{A}(\text{mr}) - \sum_o \tilde{A}(o) \quad (27)$$

donde el sumatorio se aplica a los riñones y el bazo, que son los órganos de mayor captación. El resultado se muestra en la tabla 11.

**Tabla 10.** Cálculo de dosis absorbida en lesiones y riñones.

	Actividad integrada en el tiempo (MBq·h)		Factor S (Gy/MBq·h)		Dosis absorbida (Gy)
Metástasis 1	$(0.6 \pm 0.2) \cdot 10^4$	×	$(0.7 \pm 0.4) \cdot 10^{-2}$	=	$40 \pm 20$
Metástasis 2	$(3.0 \pm 0.7) \cdot 10^3$	×	$(0.9 \pm 0.6) \cdot 10^{-2}$	=	$30 \pm 10$
Riñones	$(1.9 \pm 0.3) \cdot 10^4$	×	$(2.9 \pm 0.6) \cdot 10^{-4}$	=	$5.4 \pm 0.9$



**Fig. 12.** Curvas actividad-tiempo (a) para médula ósea roja a partir de las muestras de sangre y (b) para cuerpo completo con las medidas del monitor de radiación ambiental. En ambos casos se realizó un ajuste biexponencial.

**Factores S**

Los factores S se obtuvieron del programa de cálculo de dosis absorbida OLINDA/EXM. Los factores S de médula ósea roja a médula ósea roja,  $S(\text{mr} \leftarrow \text{mr})$ , y de órganos a médula ósea roja  $S(\text{mr} \leftarrow \text{o})$ , se escalaron a la masa del paciente a partir de los factores del maniquí de referencia  $S(\text{MR} \leftarrow \text{MR})$  y  $S(\text{MR} \leftarrow \text{O})$ , respectivamente. El factor S del resto del cuerpo a médula ósea roja,  $S(\text{mr} \leftarrow \text{rc})$ , se calculó aplicando la ecuación:

$$S(\text{mr} \leftarrow \text{rc}) = \left( S(\text{MR} \leftarrow \text{C}) \cdot \frac{m(\text{c})}{m(\text{rc})} - S(\text{MR} \leftarrow \text{MR}) \cdot \frac{m(\text{mr})}{m(\text{rc})} - \sum_{\text{O}} S(\text{MR} \leftarrow \text{O}) \cdot \frac{m(\text{o})}{m(\text{rc})} \right) \cdot \frac{m(\text{C})}{m(\text{c})} \tag{28}$$

donde  $S(\text{MR} \leftarrow \text{C})$  y  $S(\text{MR} \leftarrow \text{O})$  son los factores S de irradiación cruzada a médula ósea roja de cuerpo completo y órganos referidos al maniquí de referencia correspondiente. Los parámetros  $m(\text{O})$  y  $m(\text{RC})$  son, respectivamente, las masas del órgano captante y del

resto del cuerpo del maniquí de referencia. El resultado se muestra en la tabla 11.

**Dosis absorbida**

La dosis absorbida en médula ósea roja se calculó aplicando la ecuación:

$$D(\text{mr}) = \tilde{A}(\text{mr}) \cdot S(\text{mr} \leftarrow \text{mr}) + \tilde{A}(\text{rc}) \cdot S(\text{mr} \leftarrow \text{rc}) + \sum_{\text{O}} \tilde{A}(\text{o}) \cdot S(\text{mr} \leftarrow \text{o}) \tag{29}$$

obteniendo una dosis absorbida total  $D(\text{mr}) = 0.2 \pm 0.1$  Gy. Los detalles se muestran en la tabla 11. Se observa que en este caso la principal contribución de la dosis absorbida en médula ósea roja es debida a la actividad presente en el resto del cuerpo y a la que circula en sangre por la propia médula ósea roja, pudiendo en realidad no considerarse las contribuciones de riñones y bazo.

En la figura 13 se muestra un esquema resumiendo los cálculos y resultados obtenidos en el ejemplo práctico, y en la figura 14, un ejemplo de informe dosimétrico

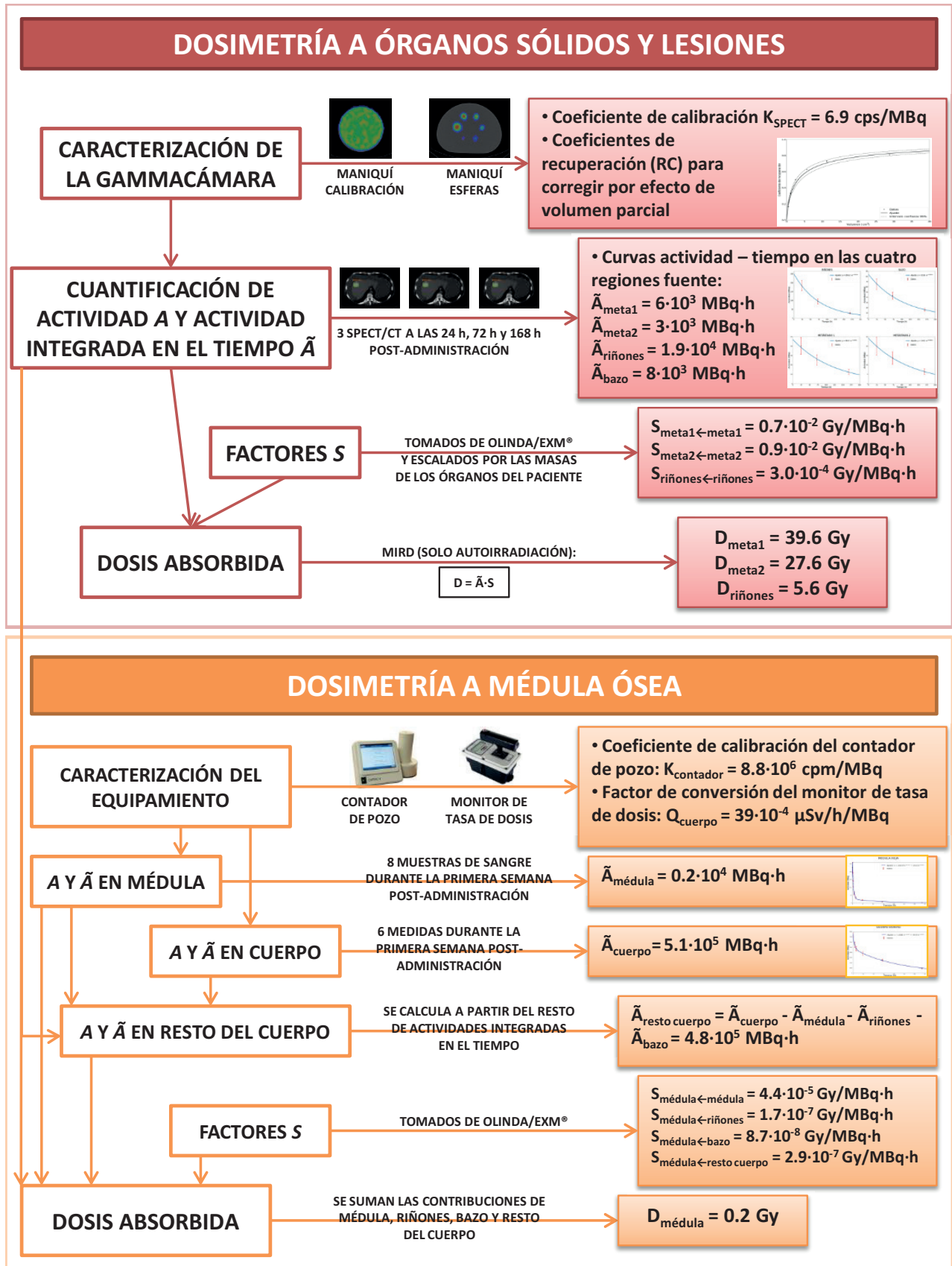


Fig. 13. Esquema de los cálculos y resultados obtenidos en el ejemplo práctico.

## Informe dosimétrico tratamiento con [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE

### Datos paciente:

Nombre: XXX

Fecha nacimiento: XXX

Número historia clínica: XXX

### Tratamiento:

Radiofármaco: [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE

Fecha: XXX

Actividad administrada:  $7.3 \pm 0.5$  GBq

Ciclo: X/4

Patología tratada: XXXXX

### *i) Dosimetría en regiones de tratamiento*

Id.	Masa (g)	Actividad inicial (MBq)	Semiperiodo efectivo (h)	Actividad integrada en el tiempo (MBq·h)	Factor S (Gy/MBq·h)	Dosis absorbida (Gy)	Método
<b>Metástasis 1</b>	$12 \pm 8$	$47 \pm 10$	$86 \pm 20$	$(0.6 \pm 0.2) \cdot 10^4$	$(0.7 \pm 0.4) \cdot 10^{-2}$	<b><math>40 \pm 20</math></b>	a, e, f
<b>Metástasis 2</b>	$9 \pm 6$	$24 \pm 6$	$87 \pm 20$	$(3.0 \pm 0.7) \cdot 10^3$	$(0.9 \pm 0.6) \cdot 10^{-2}$	<b><math>30 \pm 10</math></b>	a, e, f

### *ii) Dosimetría en regiones de riesgo*

Id.	Masa (g)	Actividad inicial (MBq)	Semiperiodo efectivo (h)	Actividad integrada en el tiempo (MBq·h)	Factor S (Gy/MBq·h)	Dosis absorbida (Gy)	Método
<b>Riñones</b>	$300 \pm 70$	$250 \pm 40$	$52 \pm 6$	$(1.9 \pm 0.3) \cdot 10^4$	$(3.0 \pm 0.6) \cdot 10^{-4}$	<b><math>5.6 \pm 0.9</math></b>	a, e, f

Id.	Región fuente	Actividad integrada en el tiempo (MBq·h)	Factor S a médula roja (Gy/MBq·h)	Dosis absorbida debida a la actividad en cada región fuente (Gy)	Método
<b>Médula roja</b>	Médula roja	$(0.2 \pm 0.2) \cdot 10^4$	$(44.0 \pm 0.6) \cdot 10^{-6}$	$(1.1 \pm 0.7) \cdot 10^{-1}$	c, e, g
	Riñones	$(1.9 \pm 0.3) \cdot 10^4$	$(17.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-8}$	$(3.2 \pm 0.5) \cdot 10^{-3}$	a, e, f
	Bazo	$(0.8 \pm 0.1) \cdot 10^4$	$(8.7 \pm 0.1) \cdot 10^{-8}$	$(0.7 \pm 0.1) \cdot 10^{-3}$	a, e, f
	Resto del cuerpo	$(4.8 \pm 0.3) \cdot 10^5$	$(2.9 \pm 0.1) \cdot 10^{-7}$	$(1.4 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$	d, e, g
<b>Dosis absorbida total en médula roja (Gy)</b>				<b><math>0.2 \pm 0.1</math></b>	

Método de cálculo: Se ha seguido el método del documento "Procedimiento recomendado para la dosimetría de pacientes en terapia con radiofármacos que incluyen  $^{177}\text{Lu}$ " de la Sociedad Española de Física Médica.

- |  |  |
|--|--|
| a. SPECT/CT. $3 \rightarrow 24\text{h}, 72\text{h}, 168\text{h}$ .   | e. Software: <u>Desarrollo propio</u>        |
| b. Imágenes planares. Tiempos: <u>N/A</u>  | f. Integración tras ajuste a monoexponencial |
| c. Muestras de sangre del paciente. $8 \rightarrow 0\text{h}, 1\text{h}, 2\text{h}, 4\text{h}, 8\text{h}, 24\text{h}, 72\text{h}, 168\text{h}$ . | g. Integración tras ajuste a biexponencial   |
| d. Medidas de tasa de dosis. Número: $6 \rightarrow 0\text{h}, 4\text{h}, 8\text{h}, 24\text{h}, 72\text{h}, 168\text{h}$ .                      | h. Otros: _____                              |

Radiofísico/a responsable de la dosimetría:

Fecha:

Fig. 14. Ejemplo de esquema de informe dosimétrico.

Tabla 11. Cálculo de dosis absorbida en médula ósea roja.

Región fuente	Actividad integrada en el tiempo (MBq·h)	Factor <i>S</i> a médula ósea roja (Gy/MBq·h)	Dosis absorbida debida a la actividad en cada región fuente (Gy)
Médula ósea roja	$(0.2 \pm 0.2) \cdot 10^4$	$(44.0 \pm 0.6) \cdot 10^{-6}$	$(1.1 \pm 0.7) \cdot 10^{-1}$
Riñones	$(1.9 \pm 0.3) \cdot 10^4$	$(17.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-8}$	$(3.2 \pm 0.5) \cdot 10^{-3}$
Bazo	$(0.8 \pm 0.1) \cdot 10^4$	$(8.7 \pm 0.1) \cdot 10^{-8}$	$(0.7 \pm 0.1) \cdot 10^{-3}$
Resto del cuerpo	$(4.8 \pm 0.3) \cdot 10^5$	$(2.9 \pm 0.1) \cdot 10^{-7}$	$(1.4 \pm 0.2) \cdot 10^{-1}$
Total	—	—	<b>0.2 ± 0.1</b>

con algunas de las ideas recogidas en el informe 96 de ICRU.<sup>26</sup>

## Anexo II. Principales programas de software disponibles

### Programas para dosimetría

Actualmente existen diversos programas que sirven de apoyo en la realización de la dosimetría clínica en los tratamientos con radiofármacos que incluyen <sup>177</sup>Lu. Cabe distinguir entre los programas dedicados únicamente al paso final del proceso de dosimetría, esto es, a la obtención de la dosis absorbida en cada región de interés a partir de la actividad previamente determinada por el usuario en una serie de puntos de tiempo con herramientas de imagen independientes como ImageJ<sup>48</sup> o 3D Slicer;<sup>49</sup> y aquellos que trabajan sobre toda la cadena de dosimetría incluyendo el procesado de las imágenes. Estos últimos serían los conocidos como planificadores de medicina nuclear,<sup>27</sup> los cuales permiten la segmentación y registro de imágenes y se corresponderían con el concepto de planificador, entendido de modo similar al concepto utilizado en radioterapia externa.

Los distintos planificadores de medicina nuclear abordan de forma dispar la calibración del equipamiento, el manejo de las imágenes, el ajuste temporal de la curva actividad-tiempo y los algoritmos para el cálculo final de la dosis absorbida, lo que puede conducir a variaciones en los resultados dosimétricos. Recientemente, se han presentado los resultados de una intercomparación entre centros que realizaron de modo independiente la dosimetría de dos pacientes tratados con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE.<sup>157,158</sup> Participaron 119 centros, y dentro de los 71 centros que realizaron una dosimetría a nivel de vóxel, el 47% usó un planificador de medicina nuclear. Se evidenció una gran variabilidad en las dosis absorbidas finales, incluso entre los centros que usaron dichos planificadores. Por lo tanto,

el uso de planificadores de medicina nuclear requiere el conocimiento de las metodologías empleadas por ellos y, en la medida de lo posible, una estandarización de los procedimientos generales del proceso de la dosimetría si deseamos poder comparar resultados dosimétricos entre centros.

### Programas sin imágenes

Entre los programas que actualmente no incluyen el tratamiento de imágenes destacan:

- OpenDose<sup>\*34</sup>
- IDAC-Dose<sup>\*\*33</sup>
- OLINDA/EXM<sup>32</sup> distribuido actualmente por Hermes Medical Solutions.

Existe un módulo de OpenDose para la aplicación libre 3D Slicer, denominado OpenDose 3D, que permitiría integrar el manejo de las imágenes, el ajuste de las curvas de actividad-tiempo y la dosimetría, pero todavía se encuentra en versión beta, y por lo tanto se ha considerado aún a OpenDose como un programa sin imágenes. IDAC-Dose y OpenDose se materializan en webs de acceso libre mientras que OLINDA/EXM es una aplicación comercial. OLINDA/EXM, al contrario que IDAC-Dose y OpenDose, permite el ajuste por mínimos cuadrados a suma de exponenciales de los datos de la curva actividad tiempo y análisis biocinéticos.

En los tres programas la información sobre la desintegración radiactiva está basada en la publicación ICRP 107.<sup>117</sup> En cuanto a los factores *S* incorporados, OpenDose utiliza los calculados a través de los códigos de Monte Carlo más populares para los maniqués voxelizados de hombre y mujer adultos de la publicación ICRP 110.<sup>119</sup> La primera versión IDAC-Dose 1.0 se basaba en los maniqués de Cristy & Eckerman<sup>159</sup> mientras que la versión IDAC-Dose 2.1 está basada en los

\* <https://opendose.org>

\*\* <https://www.idac-dose.org/>



valores publicados en la publicación ICRP 133<sup>35</sup> para los maniqués voxelizados de la publicación ICRP 110. IDAC-Dose ha sido usado desde 1987 por la ICRP para estimar las dosis absorbidas en pacientes tratados con radiofármacos. OLINDA/EXM 1.0 utiliza la metodología RADAR,<sup>160</sup> similar a las metodologías usadas por los comités MIRD y de la ICRP basándose en los modelos antropomórficos de Oak Ridge, que son modelos antropomórficos de 6 maniqués que representan a adultos y niños de distintas edades<sup>159</sup> y los 4 maniqués que representan a la mujer adulta, ya sea no embarazada o en diferentes etapas del embarazo.<sup>161</sup> En su nueva versión, el programa OLINDA/EXM 2 sustituye los modelos antropomórficos de Oak Ridge por los modelos de tipo NURBS basados en la publicación ICRP 89.<sup>118</sup> Estos maniqués se utilizaron en simulaciones de Monte Carlo para producir fracciones absorbidas específicas de órganos y con los datos de desintegración radiactiva para producir factores de dosis absorbidas de órganos.

A la fecha de elaboración de este documento, en OpenDose el usuario puede consultar el valor numérico de los factores  $S$ , y es necesario exportar dichos factores  $S$  y realizar la dosimetría de modo independiente con herramientas propias del usuario. Por el contrario, IDAC-Dose y OLINDA/EXM tienen la ventaja de incorporar el cálculo final de dosis absorbida de acuerdo con el esquema MIRD a partir de la actividad integrada en el tiempo en cada órgano, que debe ser introducida por el usuario. OpenDose no facilita ninguna opción para el cálculo de dosis absorbida en tumor mientras que IDAC-Dose y OLINDA/EXM permiten el cálculo de dosis absorbidas en tumores asumiendo volúmenes esféricos.

## Programas con tratamiento de imágenes

La tabla 12 resume los principales programas comerciales, también llamados planificadores de medicina nuclear, disponibles hoy en día y que sí incluyen en la cadena del cálculo de dosis absorbida el tratamiento de imágenes. En esta tabla se indica si incluyen o no la reconstrucción de imágenes, la segmentación de los volúmenes de interés y el cálculo de dosis absorbida final. En caso de no incorporar este último paso de la cadena de dosimetría se indica si recomiendan el uso de algún software externo.

Se detallan a continuación las particularidades de cada uno de los planificadores, para la versión indicada en la tabla 12. En la literatura pueden obtenerse más referencias sobre el uso y comparación de los programas.<sup>28,162,163</sup> DTK, QT y MIM permiten la reconstrucción a partir de las proyecciones mientras que STRATOS, PDOSE y QDOSE trabajan directamente con imágenes reconstruidas. OD y VOXELD recomiendan el uso del software de Hermes llamado Hermia SPECT Reconstruction Tool. Algunos de los planificadores ya

incluyen correcciones por efecto de volumen parcial en la reconstrucción de las imágenes. Por ejemplo, PDOSE ofrece un módulo especial de segmentación funcional avanzada, según el cual envía un protocolo de adquisición de imágenes con un maniquí de esferas que el usuario debe seguir. Una vez enviadas dichas imágenes para que se calculen las correcciones, PDOSE incorpora el modelo resultante en el programa. Alternativamente, si no se contrata este módulo, se puede indicar en el programa la resolución axial y transversal de la imagen SPECT en forma de FWHM que el programa tendrá en cuenta en los cálculos. Por otro lado, en la nueva versión 7.3.4 de MIM también se incorporan diversas estrategias para la corrección por efecto de volumen parcial. El usuario puede introducir una ecuación para los coeficientes de recuperación en función del volumen de la región de interés o su área superficial, aunque también es posible indicar coeficientes de recuperación individuales para cada lesión u órgano. Alternativamente, MIM permite realizar una segmentación doble, una anatómica y otra funcional, asignando las cuentas funcionales a la segmentación anatómica.

A excepción de MIM, el resto de los planificadores no incorporan un módulo específico para la calibración de las imágenes, aunque sí que se indican ciertas recomendaciones. La tabla 13 resume los métodos de calibración propuestos por cada uno de los planificadores.

Todos los planificadores admiten imágenes DICOM y permiten realizar la dosimetría a partir de una serie de adquisiciones SPECT/CT. Algunos de ellos, también pueden abordar la dosimetría a partir de una serie de adquisiciones planares junto con una imagen SPECT (método híbrido) u ofrecen la posibilidad de realizar la dosimetría a partir de una única imagen SPECT y una biocinética conocida, ya sea a partir de ciclos previos o a partir de parámetros poblacionales estándar o utilizando métodos como los de Hängscheid<sup>110</sup> o Madsen.<sup>164</sup> En la tabla 14 se resumen estas posibilidades.

De entre las imágenes en distintos momentos temporales, es necesario elegir cuál es la adquisición de referencia y segmentar sobre ella las regiones de interés: órganos de riesgo y tumores. Posteriormente, esta imagen se registra con el resto. Todos los planificadores incorporan herramientas para la segmentación manual, automática o semiautomática y algoritmos rígidos y/o elásticos para el registro. La tabla 15 resume los detalles en la segmentación y registro de cada uno de los planificadores considerados.

La integración de la curva actividad-tiempo se puede realizar a nivel de órgano/tumor, o a nivel de vóxel, lo que permite evaluar histogramas dosis volumen. La tabla 16 resume las opciones de cada planificador. El tiempo necesario para la integración es mayor en caso de realizarse el ajuste e integración a nivel vóxel. En general, la integración a nivel órgano/

**Tabla 12.** Planificadores de medicina nuclear disponibles a fecha de la publicación del documento, abreviación utilizada, fabricante y marcado CE/FDA disponible. Para cada planificador, se indica si incluye o no la reconstrucción de las imágenes, la segmentación de los volúmenes de interés y el cálculo final de dosis absorbida.

Planificador	Abreviación	Fabricante	CE/FDA	Reconstrucción imágenes	Segmentación volúmenes de interés	Cálculo de dosis
Dosimetry Toolkit	DTK	General Electric, integrado en Xeleris	CE	Aplicación: Preparation for Dosimetry Toolkit	✓	Recomienda OLINDA/EXM 1
Q.Thera AI	QT	General Electric, integrado en Xeleris	CE	Q.Volumetrix MI for Q.Thera AI	Q.Volumetrix MI for Q.Thera AI	✓
Organ Dosimetry Module v5.1	OD	Hermes Medical Solutions	CE/FDA	Software externo de Hermes: Hermia SPECT Reconstruction Tool	✓	Integra OLINDA/EXM 2.2
Voxel Dosimetry v1.0.1	VOXELD	Hermes Medical Solutions	CE/FDA	Software externo de Hermes: Hermia SPECT Reconstruction Tool	✓	✓
STRATOS (*)	STRATOS	Philips, integrado en Imalytics		✗	✓	✓
Planet® Dose v3	PDOSE	DOSIsoft SA	CE/FDA	✗	✓	✓
SurePlan™ MRT v7.3.4	MIM	MIM Software Inc.	CE/FDA	✓	✓	✓
QDOSE® v1.1	QDOSE	ABX-CRO advanced Pharmaceutical	CE	✗	✓	✓

(\*) No se distribuye en la actualidad.

tumor proporciona resultados más estables en caso de imágenes ruidosas.

Se suelen ofrecer diferentes métodos de interpolación de las curvas actividad-tiempo, como la integración trapezoidal o la realización de ajustes mono, bi o triex-

ponencial. También existen diferentes aproximaciones para considerar la extrapolación a  $t = 0$ : puede extrapolarse el ajuste a tiempos inferiores al primer punto de adquisición  $t_1$  con un ajuste monoexponencial, puede considerarse que la actividad a  $t = 0$ ,  $A_0$ , es igual a la

**Tabla 13.** Método de calibración propuesto por cada planificador y unidades del coeficiente de calibración.

Planificador (abreviación)	Método de calibración	Unidades del coeficiente de calibración
DTK	A partir de una adquisición planar de una placa Petri. El coeficiente de calibración se transfiere automáticamente con la adquisición SPECT/CT o introduce manualmente en la aplicación Q.Volumetrix	Cuentas · s <sup>-1</sup> · MBq <sup>-1</sup>
QT	A partir de una adquisición planar de una placa Petri. El coeficiente de calibración se transfiere automáticamente con la adquisición SPECT/CT o introduce manualmente en la aplicación Q.Volumetrix	Cuentas · s <sup>-1</sup> · MBq <sup>-1</sup>
OD	A partir de una adquisición SPECT/CT	MBq · cuentas <sup>-1</sup>
VOXELD	Trabaja con imágenes cuantificadas en Bq/ml	—
STRATOS	Valor introducido por el usuario	Bq · cuentas <sup>-1</sup> · s
PDOSE	Valor introducido por el usuario que puede ser diferente en cada punto temporal	Bq · cuentas <sup>-1</sup> · s
MIM	Coficiente de calibración calculado por los desarrolladores a partir de una fuente puntual o un maniquí de calibración volumétrico o siguiendo las indicaciones del flujo correspondiente	MBq · cuentas <sup>-1</sup>
QDOSE	Permite especificar las unidades de la imagen cargada o su coeficiente de calibración	—

**Tabla 14.** Posibilidad de cada planificador para realizar dosimetría híbrida o basada en un único punto temporal.

Planificador (abreviación)	Dosimetría híbrida	Dosimetría con un punto temporal
DTK	✓	✗ Requiere un mínimo de 3 SPECT/CT o 3 rastreos planares o 1 SPECT/CT y 2 rastreos planares
QT	✓ Importando resultados de DTK	✓
OD	✓	✗ Requiere un mínimo de 3 SPECT/CT
VOXELD	✓	✓
STRATOS	✓	✗
PDOSE	✓	✓
MIM	✓	✓
QDOSE	✓	✗

actividad en el primer punto de adquisición ( $A_0 = A(t_1)$ ), o que  $A_0$  es una fracción de la actividad administrada  $A_{adm}$ ,  $A_0 = f \cdot A_{adm}$  con  $0 \leq f \leq 1$ . Más allá del último punto temporal adquirido es posible extrapolar el ajuste o utilizar un ajuste monoexponencial con el semiperiodo

físico. En la tabla 17 se describen las distintas opciones en cada planificador.

Finalmente, la dosis absorbida se puede calcular asumiendo modelos de deposición local de energía (LDM) o mediante la convolución con kernels de dosis

**Tabla 15.** Posibilidades de cada planificador para la segmentación y el registro.

Planificador (abreviación)	Segmentación manual	Segmentación automática	Registro rígido	Registro deformable
DTK	✓	✓ Basada en umbral de captación o CT	✓ Basado en CT (FOV completo)	✓
QT	✓	✓ Con Q.Volumetrix. Basada en umbral de captación o CT por inteligencia artificial	✓ Basado en CT	✗
OD	✓	✓	✓	✗
VOXELD	✓	✓	✓	✗
STRATOS	✓	✓	✓	✗
PDOSE	✓	✓ Basada en umbral de captación en porcentaje o cuentas, o volumen fijo en los distintos momentos temporales	✓ Basado en CT ( para cada estructura)	✓ Basado en CT (para cada estructura)
MIM	✓	✓ Basada en umbral de captación o atlas anatómico	✓	✓ (*)
QDOSE	✓	✓	✓	✓

(\*) MIM permite realizar registro deformable entre imágenes CT basado en cajas o estructuras o en intensidad de vóxel, así como registro multi-modal.

**Tabla 16.** Posibilidad de realizar integración de la curva actividad-tiempo a nivel órgano/tumor o vóxel de cada planificador.

Planificador (abreviación)	Integración a nivel órgano/tumor	Integración a nivel vóxel
DTK	✓	✗
QT	✓	✗
OD	✓	✗
VOXELD	✗	✓
STRATOS	✗	✓
PDOSE	✓	✓
MIM	✓	✓
QDOSE	✓	✓

**Tabla 17.** Tipos de ajuste de la curva actividad-tiempo disponibles ( $T_{fis}$  = semiperiodo físico.  $T_{ef}$  = semiperiodo efectivo).

Planificador (abreviación)	Extrapolación a $t = 0$	Ajuste de los puntos adquiridos	Extrapolación a $t \rightarrow \infty$
DTK	Extrapolación del ajuste	Monoexponencial exclusivamente	Extrapolación del ajuste
QT	Incluye la opción de realizar un ajuste trapezoidal hasta un punto prefijado	Trapezoidal, mono bi-exponencial	En el caso trapezoidal, extrapolación monoexponencial con $T_{fis}$ Si se realiza ajuste exponencial, extrapolación del ajuste
OD	$A_0 = A(t_1)$	Mono bi-exponencial	Extrapolación del ajuste, excepto si $T_{ef} > T_{fis}$ en cuyo caso se utilizará $T_{fis}$
VOXELD	$A_0 = A(t_1)$	Trapezoidal desde la primera imagen hasta el punto temporal seleccionado por el usuario y ajuste mono o bi-exponencial desde ese punto hasta la última imagen	Extrapolación del ajuste, excepto si $T_{ef} > T_{fis}$ en cuyo caso se utilizará $T_{fis}$
STRATOS		Trapezoidal	Monoexponencial con $T_{fis}$
PDOSE	$A_0 = A(t_1)$ $A_0 = f A_{adm}$ Extrapolación del ajuste	Trapezoidal, mono-, bio tri-exponencial. Incluye herramientas para evaluar la bondad del ajuste	Extrapolación del ajuste Extrapolación monoexponencial con $T_{fis}$
MIM	Extrapolación del ajuste	Mono o biexponencial (**) Es capaz de determinar el mejor ajuste a los puntos (Akaike Information Criterion)	Extrapolación del ajuste
	Extrapolación monoexponencial con $T_{fis}$ (*)	Trapezoidal	Extrapolación monoexponencial con $T_{fis}$ (*)
QDOSE	$A_0 = A(t_1)$ $A_0 = f A_{adm}$ Extrapolación del ajuste	Trapezoidal, mono, bi o triexponencial Incluye herramientas para evaluar la bondad del ajuste	Extrapolación del ajuste Extrapolación monoexponencial con $T_{fis}$

(\*) si se realiza un ajuste trapezoidal,

(\*\*) en el ajuste biexponencial es posible forzar uno de los tiempos de desintegración.

**Tabla 18.** Posibilidades para el cálculo de la dosis absorbida con cada planificador.

Planificador (abreviación)	DPK	LDM	Correcciones por densidad	Semi-MC (*)
VOXELD	✗	✗	✓	✓
STRATOS	✓	✓	✓	✗
PDOSE	✓	✓	✓	✗
MIM	✓	✓	✓	✗
QDOSE	✓	✗	✗	✗

(\*) LDM para los electrones y algoritmo de Monte Carlo (MC) para los fotones junto con el CT del paciente para la corrección de atenuación.

(DPK). En ambos casos, el cálculo puede realizarse con o sin corrección por la densidad de medio. Las diferentes posibilidades de cada planificador están resumidas en la tabla 18. Se excluyen de esta tabla DTK y OD que, como se indicó en la tabla 12, no integran en su flujo de trabajo el cálculo final de la dosis absorbida. El resultado final de DTK y OD es la actividad integrada en el tiempo en cada órgano, que puede ser exportada a OLINDA/EXM para el cálculo de la dosis absorbida. Q.Thera, también excluido de la tabla ya que solo permite cálculo a nivel órgano, incorpora factores *S* para distintos modelos (recién nacido, niño y adulto hombre y mujer), permitiendo también corrección por masa del paciente. Además del cálculo de dosis absorbida voxelizado, QDOSE también incorpora IDAC-Dose 2.1 para el cálculo de dosis absorbida media a órganos.

## Listado de abreviaciones

- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AP: Antero Posterior
- CT: Computed Tomography
- DBE: Dosis Biológica Equivalente
- DICOM: Digital Imaging and Communication in Medicine
- EANM: European Association of Nuclear Medicine
- EDTA: Ácido Etilendiaminotetraacético
- FOV: Field of View
- FWHM: Full Width Half Maximum
- GUM: Guide to the expression of uncertainty in measurement
- ICRP: International Commission on Radiological Protection
- ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements
- IEC: International Electrotechnical Commission
- MEGP: Medium Energy General Purpose
- MIRD: Medical Internal Radiation Dose

- NEMA: National Electrical Manufacturers Association
- NURBS: Non-Uniform Rational B-Spline
- OSEM: Ordered Subset Expectation Maximisation
- PA: Postero Anterior
- PET/CT: Positron Emission Tomography / Computed Tomography
- PMMA: Poly Methyl Methacrylate
- PSA: Prostate Specific Antigen
- PSMA: Prostate Specific Membrane Antigen
- RD: Real Decreto
- SEFM: Sociedad Española de Física Médica
- SNMMI: Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
- SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography
- SPECT/CT: Single Photon Emission Computed Tomography / Computed Tomography
- RADAR: Radiation Dose Assessment Resource
- VOI: Volume of Interest
- 3D: 3 Dimensiones

## Referencias

1. Kondev FG. Nuclear data sheets for A=177. Nuclear data sheets. 2019;159:1-412.
2. Deepa S, Vijay Sai K, Gowrishankar R, Rao D, Venkataramaniah K. Precision electron-gamma spectroscopic measurements in the decay of <sup>177</sup>Lu. Appl Radiat Isot. 2011;69(6):869-74. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2011.02.012>
3. Hosono M, Ikebuchi H, Nakamura Y, Nakamura N, Yamada T, Yanagida S, et al. Manual on the proper use of lutetium-177-labeled somatostatin analogue (Lu-177-DOTA-TATE) injectable in radionuclide therapy (2nd ed.). Ann Nucl Med. 2018;32(3):217-35. <https://doi.org/10.1007/s12149-018-1230-7>
4. Schötzig U, Schrader H, Schönfeld E, Günther E, Klein R. Standardisation and decay data of <sup>177</sup>Lu and <sup>188</sup>Re. Appl Radiat Isot. 2001;55(1):89-96. [https://doi.org/10.1016/S0969-8043\(00\)00362-6](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(00)00362-6)
5. Vogel WV, van der Marck SC, Versleijen MWJ. Challenges and future options for the production of lutetium-177. Eur

- J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48(8):2329-35. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05392-2>
6. Gleisner KS, Brolin G, Sundlöv A, Mjekiqi E, Östlund K, Tennvall J, et al. Long-Term Retention of <sup>177</sup>Lu/<sup>177m</sup>Lu-DOTATATE in Patients Investigated by  $\gamma$ -Spectrometry and  $\gamma$ -Camera Imaging. *J Nucl Med*. 2015;56(7):976-84. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.155390>
  7. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Konijnenberg MW, Srinivasan A, Erion JL, et al. [<sup>177</sup>Lu-DOTA0Tyr3]octreotate: comparison with [<sup>111</sup>In-DTPA0]octreotide in patients. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(9):1319-25. <https://doi.org/10.1007/s002590100574>
  8. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, et al. Radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2754-62. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.066>
  9. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasenot B, et al. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
  10. Mitjavila M, Jimenez-Fonseca P, Belló P, Pubul V, Percovich JC, Garcia-Burillo A, et al. Efficacy of [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE in metastatic neuroendocrine neoplasms of different locations: data from the SEPTRALU study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(8):2486-500. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06166-8>
  11. Sundlöv A, Sjögren-Gleisner K, Svensson J, Ljungberg M, Olsson T, Bernhardt P, et al. Individualised <sup>177</sup>Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1480-9. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3678-4>
  12. Garske-Román U, Sandström M, Fröss Baron K, Lundin L, Hellman P, Welin S, et al. Prospective observational study of <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(6):970-88. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3945-z>
  13. Del Prete M, Buteau FA, Arsenault F, Saighi N, Bouchard LO, Beaulieu A, et al. Personalized <sup>177</sup>Lu octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: a simulation study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(3):728-42. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4209-7>
  14. Sundlöv A, Gleisner KS, Tennvall J, Ljungberg M, Warfvinge CF, Holgersson K, et al. Phase II trial demonstrates the efficacy and safety of individualized, dosimetry-based <sup>177</sup>Lu-DOTATATE treatment of NET patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(11):3830-40. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05786-w>
  15. Zhang H, Koumna S, Pouliot F, Beaugregard JM, Kolinsky M. PSMA Theranostics: Current Landscape and Future Outlook. *Cancers (Basel)*. 2021;13(16). <https://doi.org/10.3390/cancers13164023>
  16. Gourni E, Henriksen G. Metal-Based PSMA Radioligands. *Molecules*. 2017;22(4). <https://doi.org/10.3390/molecules22040523>
  17. Jones W, Griffiths K, Barata PC, Paller CJ. PSMA Theranostics: Review of the Current Status of PSMA-Targeted Imaging and Radioligand Therapy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6). <https://doi.org/10.3390/cancers12061367>
  18. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, Damle NA, Sahoo RK, Seth A, et al. Post-therapeutic dosimetry of <sup>177</sup>Lu-DKFZ-PSMA-617 in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2017;38(1):91-8. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000606>
  19. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, Damle NA, Sahoo RK, Seth A, et al. Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(1):81-91. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3481-7>
  20. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, Brunegrab A, Gosewisch A, Gildehaus FJ, et al. Dosimetry for (<sup>177</sup>Lu)-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):42-51. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3174-7>
  21. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>
  22. Real Decreto 601/2019, de 18 de octubre, sobre justificación y optimización del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas.
  23. COUNCIL DIRECTIVE 2013/59/EURATOM of 5 December 2013 laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. *Official Journal of the European Union* 2014. p. 1-73.
  24. Real Decreto 673/2023, de 18 de julio, por el que se establecen los criterios de calidad y seguridad de las unidades asistenciales de medicina nuclear.
  25. Loevinger R, Budinger TF, Watson EE, Society of Nuclear Medicine (1953). Medical Internal Radiation Dose Committee. MIRD primer for absorbed dose calculations. *Society of Nuclear Medicine*; 1988:xiii, 128 p.
  26. ICRU Report 96, Dosimetry-Guided Radiopharmaceutical Therapy. 2022.
  27. Della Gala G, Bardiès M, Tipping J, Strigari L. Overview of commercial treatment planning systems for targeted radionuclide therapy. *Phys Med*. 2021;92:52-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.11.001>
  28. Mora-Ramirez E, Santoro L, Cassol E, Ocampo-Ramos JC, Clayton N, Kayal G, et al. Comparison of commercial dosimetric software platforms in patients treated with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for peptide receptor radionuclide therapy. *Med Phys*. 2020;47(9):4602-15. <https://doi.org/10.1002/mp.14375>
  29. Gear JJ, Cox MG, Gustafsson J, Gleisner KS, Murray I, Glatting G, et al. EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(13):2456-74. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4136-7>
  30. Loevinger R, Berman M. A formalism for calculation of absorbed dose from radionuclides. *Phys Med Biol*. 1968;13(2):205-17. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/13/2/306>

31. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: A generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry standardization of nomenclature. *J Nucl Med.* 2009;50(3):477-84. <https://doi.org/10.2967/jnu-med.108.056036>
32. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med.* 2005;46(6):1023-7.
33. Andersson M, Johansson L, Eckerman K, Mattsson S. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms. *EJNMMI Res.* 2017;7(1):88. <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0339-3>
34. Chauvin M, Borys D, Botta F, Bzowski P, Dabin J, Denis-Bacelar AM, et al. OpenDose: Open-Access Resource for Nuclear Medicine Dosimetry. *J Nucl Med.* 2020;61(10):1514-9. <https://doi.org/10.2967/jnu-med.119.240366>
35. ICRP Publication 133: the ICRP computational framework for internal dose assessment for reference adults: specific absorbed fractions. *Ann ICRP*; 2016.
36. Sjögreen Gleisner K, Chouin N, Gabina PM, Cicone F, Gnesin S, Stokke C, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of <sup>177</sup>Lu-labelled somatostatin-receptorand PSMA-targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:1778-809. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05727-7>
37. Snyder W, Ford M, Warner G, Watson S. MIRD pamphlet no. 11:S, absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. *Society of Nuclear Medicine*; 1975.
38. Amato E, Lizio D, Baldari S. Absorbed fractions for photons in ellipsoidal volumes. *Phys Med Biol.* 2009;54(20):N479-87. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/20/N02>
39. Amato E, Lizio D, Baldari S. Absorbed fractions in ellipsoidal volumes for beta(-) radionuclides employed in internal radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2009;54(13):4171-80. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/13/013>
40. Lanconelli N, Pacilio M, Lo Meo S, Botta F, Dia AD, Torres Aroche LA, et al. A free database of radionuclide voxel S values for the dosimetry of nonuniform activity distributions. *Phys Med Biol.* 2012;57(2):517-33. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/2/517>
41. Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, Wessels BW, Siegel JA, Howell RW, et al. MIRD pamphlet No. 17: The dosimetry of nonuniform activity distributions--radionuclide S values at the voxel level. *Medical Internal Radiation Dose Committee.* *J Nucl Med.* 1999;40(1):11S-36S.
42. Ljungberg M, Sjögreen-Gleisner K. The accuracy of absorbed dose estimates in tumours determined by quantitative SPECT: a Monte Carlo study. *Acta Oncol.* 2011;50(6):981-9. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.584559>
43. Wevrett J, Fenwick A, Scuffham J, Johansson L, Gear J, SSchlögl S, et al. Inter-comparison of quantitative imaging of lutetium-177 (<sup>177</sup>Lu) in European hospitals. *EJNMMI Phys.* 2018;5(1):17. <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0213-z>
44. Tran-Gia J, Denis-Bacelar AM, Ferreira KM, Robinson AP, Calvert N, Fenwick AJ, et al. A multicentre and multinational evaluation of the accuracy of quantitative Lu-177 SPECT/CT imaging performed within the MRTDosimetry project. *EJNMMI Phys.* 2021;8(1):55. <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00397-0>
45. Protocolo de control de calidad de la instrumentación de Medicina Nuclear versión 2020. CREIN, Soluciones Integrales de Comunicación; 2020.
46. Saldarriaga Vargas C, Bauwens M, Pooters INA, Pommé S, Peters SMB, Segbers M, et al. An international multicenter investigation on the accuracy of radionuclide calibrators in nuclear medicine theragnostics. *EJNMMI Phys.* 2020;7(1):69. <https://doi.org/10.1186/s40658-020-00338-3>
47. Dominguez P, Escalada C, Ferrer N, García-Torano E, Plaza R, Rodríguez C, et al. Protocolo para la calibración y el uso de activímetros. *Ciemat*; 2003.
48. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods.* 2012;9(7):671-5. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2089>
49. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging.* 2012;30(9):1323-41. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001>
50. Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, Brill AB, Roberson P, Zanzonico PB, et al. MIRD pamphlet No. 23: quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2012;53(8):1310-25. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.100123>
51. Ljungberg M, Celler A, Konijnenberg MW, Eckerman KF, Dewaraja YK, Sjögreen-Gleisner K. MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD Guidelines for Quantitative <sup>177</sup>Lu SPECT Applied for Dosimetry of Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med.* 2016;57(1):151-62. <https://doi.org/10.2967/jnu-med.115.159012>
52. Ogawa K, Harata Y, Ichihara T, Kubo A, Hashimoto S. A practical method for position-dependent Compton-scatter correction in single photon emission CT. *IEEE Trans Med Imaging.* 1991;10(3):408-12. <https://doi.org/10.1109/42.97591>
53. Wevrett J, Fenwick A, Scuffham J, Johansson L, Gear J, SSchlögl S, et al. Inter-comparison of quantitative imaging of lutetium-177. *EJNMMI Phys.* 2018;5(1):17. <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0213-z>
54. Tran-Gia J, Lassmann M. Optimizing Image Quantification for <sup>177</sup>Lu SPECT/CT Based on a 3D Printed 2-Compartment Kidney Phantom. *J Nucl Med.* 2018;59(4):616-24. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.200170>
55. Gear J, Chiesa C, Lassmann M, Mínguez Gabiña P, Tran-Gia J, Stokke C, Flux G, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for internal dosimetry for <sup>131</sup>I mIBG treatment of neuroendocrine tumours. *EJNMMI Phys.* 2020;7(1):15. <https://doi.org/10.1186/s40658-020-0282-7>
56. Marin G, Vanderlinden B, Karfis I, Guiot T, Wimana Z, Flamen P, et al. Accuracy and precision assessment for activity quantification in individualized dosimetry of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE therapy. *EJNMMI Phys.* 2017;4(1):7. <https://doi.org/10.1186/s40658-017-0174-7>
57. Finocchiaro D, Berenato S, Grassi E, Bertolini V, Castellani G, Lanconelli N, et al. Partial volume effect of SPECT images in PRRT with <sup>177</sup>Lu labelled somatostatin analogues: A practical solution. *Phys Med.* 2019;57:153-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.12.029>

58. Ilan E, Sandström M, Wassberg C, Sundin A, Garske-Román U, Eriksson B, et al. Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. *J Nucl Med*. 2015;56(2):177-82. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.148437>
59. Sundlöv A, Gustafsson J, Brolin G, Mortensen N, Hermann R, Bernhardt P, et al. Feasibility of simplifying renal dosimetry in <sup>177</sup>Lu peptide receptor radionuclide therapy. *EJNMMI Phys*. 2018;5(1):12. <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0210-2>
60. Robinson AP, Tipping J, Cullen DM, Hamilton D, Brown R, Flynn A, et al. Organ-specific SPECT activity calibration using 3D printed phantoms for molecular radiotherapy dosimetry. *EJNMMI Phys*. 2016;3(1):12. <https://doi.org/10.1186/s40658-016-0148-1>
61. Mínguez Gabiña P, Monserrat Fuertes T, Jauregui I, Del Amo C, Rodeño Ortiz de Zarate E, Gustafsson J. Activity recovery for differently shaped objects in quantitative SPECT. *Phys Med Biol*. 2023;68(12). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/acd982>
62. Ramonaheng K, van Staden JA, du Raan H. The effect of calibration factors and recovery coefficients on <sup>177</sup>Lu SPECT activity quantification accuracy: a Monte Carlo study. *EJNMMI Phys*. 2021;8(1):27. <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00365-8>
63. Uribe CF, Esquinas PL, Gonzalez M, Zhao W, Tanguay J, Celler A. Deadtime effects in quantification of <sup>177</sup>Lu activity for radionuclide therapy. *EJNMMI Phys*. 2018;5(1):2. <https://doi.org/10.1186/s40658-017-0202-7>
64. Koral KF, Zasadny KR, Ackermann RJ, Ficaro EP. Deadtime correction for two multihead Anger cameras in <sup>131</sup>I dual-energy-window-acquisition mode. *Med Phys*. 1998;25(1):85-91. <https://doi.org/10.1118/1.598162>
65. Silosky M, Johnson V, Beasley C, Kappadath SC. Characterization of the count rate performance of modern gamma cameras. *Med Phys*. 2013;40(3):032502. <https://doi.org/10.1118/1.4792297>
66. Desy A, Bouvet GF, Lafrenière N, Zamanian A, Després P, Beaugard JM. Impact of the dead-time correction method on quantitative <sup>177</sup>Lu-SPECT (QSPECT) and dosimetry during radiopharmaceutical therapy. *EJNMMI Phys*. 2022;9(1):54. <https://doi.org/10.1186/s40658-022-00484-w>
67. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, et al. MIRDO 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.
68. Pacilio M, Cassano B, Chiesa C, Giancola S, Ferrari M, Pettinato C, et al. The Italian multicentre dosimetric study for lesion dosimetry in <sup>223</sup>Ra therapy of bone metastases: Calibration protocol of gamma cameras and patient eligibility criteria. *Phys Med*. 2016;32(12):1731-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.09.013>
69. Ljungberg M, Sjögreen Gleisner K. 3-D Image-based dosimetry in radionuclide therapy. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*. 2018;2(6):527-40.
70. Larsson M, Bernhardt P, Svensson JB, Wängberg B, Ahlman H, Forssell-Aronsson E. Estimation of absorbed dose to the kidneys in patients after treatment with <sup>177</sup>Lu-octreotate: comparison between methods based on planar scintigraphy. *EJNMMI Res*. 2012;2(1):49. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-2-49>
71. Hindorf C, Glatting G, Chiesa C, Lindén O, Flux G, Committee ED. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(6):1238-50. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1422-4>
72. Sandström M, Garske-Román U, Granberg D, Johansson S, Widström C, Eriksson B, et al. Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate treatment. *J Nucl Med*. 2013;54(1):33-41. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.107524>
73. Hemmingsson J, Svensson J, Hallqvist A, Smits K, Johanson V, Bernhardt P. Specific Uptake in the Bone Marrow Causes High Absorbed Red Marrow Doses During [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTATATE Treatment. *J Nucl Med*. 2023. <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.265484>
74. Hagmarker L, Svensson J, Rydén T, van Essen M, Sundlöv A, Gleisner KS, et al. Bone Marrow Absorbed Doses and Correlations with Hematologic Response During <sup>177</sup>Lu-DOTATATE Treatments Are Influenced by Image-Based Dosimetry Method and Presence of Skeletal Metastases. *J Nucl Med*. 2019;60(10):1406-13. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.225235>
75. Gosewisch A, Delker A, Tattenberg S, Ilhan H, Todica A, Brosch J, et al. Patient-specific image-based bone marrow dosimetry in Lu-177-[DOTA0,Tyr3]-Octreotate and Lu-177-DKFZ-PSMA-617 therapy: investigation of a new hybrid image approach. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):76. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0427-z>
76. Vallot D, Brillouet S, Pondard S, Vija L, Texier JS, Dierckx L, et al. Impact of different models based on blood samples and images for bone marrow dosimetry after <sup>177</sup>Lu-labeled somatostatin-receptor therapy. *EJNMMI Phys*. 2024;11(1):32. <https://doi.org/10.1186/s40658-024-00615-5>
77. Grob D, Privé BM, Muselaers CHJ, Mehra N, Nagarajah J, Konijnenberg MW, et al. Bone marrow dosimetry in low volume mHSPC patients receiving Lu-177-PSMA therapy using SPECT/CT. *EJNMMI Phys*. 2024;11(1):34. <https://doi.org/10.1186/s40658-024-00636-0>
78. Blakkisrud J, Peterson AB, Wildermann SJ, Kingkiner G, Wong KK, Wang C, et al. SPECT/CT Image-Derived Absorbed Dose to Red Marrow Correlates with Hematologic Toxicity in Patients Treated with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE. *J Nucl Med*. 2024;65(5):753-60. <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.266843>
79. Sanders JC, Kuwert T, Hornegger J, Ritt P. Quantitative SPECT/CT Imaging of (<sup>177</sup>Lu) with In Vivo Validation in Patients Undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Mol Imaging Biol*. 2015;17(4):585-93. <https://doi.org/10.1007/s11307-014-0806-4>
80. Garkavij M, Nickel M, Sjögreen-Gleisner K, Ljungberg M, Ohlsson T, Wingårdh K, et al. <sup>177</sup>Lu-[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer*. 2010;116(4 Suppl):1084-92. <https://doi.org/10.1002/cncr.24796>
81. Hagmarker L, Svensson J, Rydén T, Gjertsson P, Bernhardt P. Segmentation of Whole-Body Images into Two Compartments in Model for Bone Marrow Dosimetry Increases the Correlation with Hematological Response in. *Cancer Biother*



- Radiopharm. 2017;32(9):335-43. <https://doi.org/10.1089/cbr.2017.2317>
82. Svensson J, Rydén T, Hagmarker L, Hemmingsson J, Wängberg B, Bernhardt P. A novel planar image-based method for bone marrow dosimetry in (177)Lu-DOTATATE treatment correlates with haematological toxicity. *EJNMMI Phys.* 2016;3(1):21. <https://doi.org/10.1186/s40658-016-0157-0>
  83. Kabasakal L, AbuQbeith M, Aygün A, Yeyin N, Ocak M, Demirci E, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (177)Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(13):1976-83. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3125-3>
  84. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med.* 2016;57(8):1170-6. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.171397>
  85. Rydén T, Van Essen M, Marin I, Svensson J, Bernhardt P. Deep-Learning Generation of Synthetic Intermediate Projections Improves 177Lu SPECT Images Reconstructed with Sparsely Acquired Projections. *J Nucl Med.* 2021;62(4):528-35. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.245548>
  86. Grimes J, Celler A, Shcherbinin S, Piwowska-Bilska H, Birkenfeld B. The accuracy and reproducibility of SPECT target volumes and activities estimated using an iterative adaptive thresholding technique. *Nucl Med Commun.* 2012;33(12):1254-66. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283598395>
  87. Otsu N. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Trans Syst Man Cybern.* 1979;SMC-9(1):62-6.
  88. Gustafsson J, Sundlöv A, Sjögreen Gleisner K. SPECT image segmentation for estimation of tumour volume and activity concentration in 177Lu-DOTATATE radionuclide therapy. *EJNMMI Res.* 2017;7(1):18. <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0262-7>
  89. Jackson P, Hardcastle N, Dawe N, Kron T, Hofman MS, Hicks RJ. Deep Learning Renal Segmentation for Fully Automated Radiation Dose Estimation in Unsealed Source Therapy. *Front Oncol.* 2018;8:215. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00215>
  90. Sandström M, Garske U, Granberg D, Sundin A, Lundqvist H. Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with (177)Lu-DOTA-D-Phe (1)-Tyr (3)-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(2):212-25. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1216-8>
  91. Koral KF, Zasadny KR, Kessler ML, Luo JQ, Buchbinder SF, Kaminski MS, et al. CT-SPECT fusion plus conjugate views for determining dosimetry in iodine-131-monoclonal antibody therapy of lymphoma patients. *J Nucl Med.* 1994;35(10):1714-20.
  92. Fleming JS. A technique for the absolute measurement of activity using a gamma camera and computer. *Phys Med Biol.* 1979;24(1):176-80. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/24/1/017>
  93. Buijs WC, Siegel JA, Boerman OC, Corstens FH. Absolute organ activity estimated by five different methods of background correction. *J Nucl Med.* 1998;39(12):2167-72.
  94. Minarik D, Sjögreen K, Ljungberg M. A new method to obtain transmission images for planar whole-body activity quantification. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005;20(1):72-6. <https://doi.org/10.1089/cbr.2005.20.72>
  95. Gleisner KS, Ljungberg M. Patient-specific whole-body attenuation correction maps from a CT system for conjugate-view-based activity quantification: method development and evaluation. *Cancer Biother Radiopharm.* 2012;27(10):652-64. <https://doi.org/10.1089/cbr.2011.1082>
  96. Kinahan PE, Alessio AM, Fessler JA. Dual energy CT attenuation correction methods for quantitative assessment of response to cancer therapy with PET/CT imaging. *Technol Cancer Res Treat.* 2006;5(4):319-27. <https://doi.org/10.1177/153303460600500403>
  97. Roth D, Gustafsson J, Sundlöv A, Sjögreen Gleisner K. A method for tumor dosimetry based on hybrid planar-SPECT/CT images and semiautomatic segmentation. *Med Phys.* 2018;45(11):5004-18. <https://doi.org/10.1002/mp.13178>
  98. Eberlein U, Nowak C, Bluemel C, Buck AK, Werner RA, Scherthan H, et al. DNA damage in blood lymphocytes in patients after (177)Lu peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(11):1739-49. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3083-9>
  99. Sundlöv A, Sjögreen-Gleisner K, Tennvall J, Dahl L, Svensson J, Åkesson A, et al. Pituitary Function after High-Dose 177Lu-DOTATATE Therapy and Long-Term Follow-Up. *Neuroendocrinology.* 2021;111(4):344-53. <https://doi.org/10.1159/000507761>
  100. Huizing DMV, de Wit-van der Veen BJ, Verheij M, Stokkel MPM. Dosimetry methods and clinical applications in peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: a literature review. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):89. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0443-z>
  101. Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Sonnenschein W, Knust J, Bockisch A. Optimized 124I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2008;49(6):1017-23. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.047159>
  102. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, Stegger L, Schäfers M, Rahbar K. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in 177 Lu-PSMA-targeted therapies. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):32. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0386-4>
  103. Kabasakal L, Toklu T, Yeyin N, Demirci E, Abuqbeith E, Ocak M, et al. Lu-177-PSMA-617 Prostate-Specific Membrane Antigen Inhibitor Therapy in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: Stability, Bio-distribution and Dosimetry. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2017;26(2):62-8. <https://doi.org/10.4274/mirt.08760>
  104. Marin G, Vanderlinden B, Karfis I, Guiot T, Wimana Z, Reynaert N, et al. A dosimetry procedure for organs-at-risk in 177Lu peptide receptor radionuclide therapy of patients with neuroendocrine tumours. *Phys Med.* 2018;56:41-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.11.001>
  105. Bergsma H, Konijnenberg MW, van der Zwan WA, Kam BLR, Teunissen JJM, Kooij PP, et al. Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(10):1802-11. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3382-9>
  106. Uijen MJM, Privé BM, van Herpen CML, Westdorp H, van Gemert WA, de Bakker M, et al. Kidney absorbed

- radiation doses for [177Lu]Lu-PSMA-617 and [177Lu]Lu-PSMA-I&T determined by 3D clinical dosimetry. *Nucl Med Commun.* 2023;44(4):270-5. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001658>
107. Peters SMB, Privé BM, de Bakker M, de Lange F, Jentzen W, Eek A, et al. Intra-therapeutic dosimetry of [177Lu]Lu-PSMA-617 in low-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer patients and correlation with treatment outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(2):460-9. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05471-4>
  108. Wehrmann C, Senftleben S, Zachert C, Müller D, Baum RP. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu DOTA-TATE and 177Lu DOTA-NOC. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007;22(3):406-16. <https://doi.org/10.1089/cbr.2006.325>
  109. Roth D, Gustafsson J, Warfvinge CF, Sundlöv A, Åkesson A, Tennvall J, et al. Dosimetric Quantities in Neuroendocrine Tumors over Treatment Cycles with. *J Nucl Med.* 2022;63(3):399-405. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262069>
  110. Hänscheid H, Lapa C, Buck AK, Lassmann M, Werner RA. Dose Mapping After Endoradiotherapy with 177Lu-DOTATATE/DOTATOC by a Single Measurement After 4 Days. *J Nucl Med.* 2018;59(1):75-81. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.193706>
  111. Willowson KP, Eslick E, Ryu H, Poon A, Bernard EJ, Bailey DL. Feasibility and accuracy of single time point imaging for renal dosimetry following 177Lu-DOTATATE ('Lutate') therapy. *EJNMMI Phys.* 2018;5(1):33. <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0232-9>
  112. Hou X, Brosch J, Uribe C, Desy A, Böning G, Beauger JM, et al. Feasibility of Single-Time-Point Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapies. *J Nucl Med.* 2021;62(7):1006-11. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.254656>
  113. Beykan S, Tran-Gia J, Borup Jensen S, Lassmann M. Is a single late SPECT/CT based kidney 177Lu-dosimetry superior to hybrid dosimetry with sequential multiple time-point whole-body planar scans in combination with an early SPECT/CT? *Phys Med.* 2022;100:39-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2022.06.002>
  114. Jackson PA, Hofman MS, Hicks RJ, Scalzo M, Violet J. Radiation Dosimetry in (177)Lu-PSMA-617 therapy using a single posttreatment SPECT/CT scan: a novel methodology to generate time and tissue-specific dose factors. *J Nucl Med.* 2020;61(7):1030-6. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.233411>
  115. Gustafsson J, Taprogge J. Theoretical aspects on the use of single-time-point dosimetry for radionuclide therapy. *Phys Med Biol.* 2022;67(2). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac46e0>
  116. Garske U, Sandström M, Johansson S, Sundin A, Granberg D, Eriksson B, et al. Minor changes in effective half-life during fractionated 177Lu-octreotate therapy. *Acta Oncol.* 2012;51(1):86-96. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.618511>
  117. ICRP Publication 107: Nuclear decay data for dosimetric calculations. *Ann ICRP;* 2008.
  118. ICRP Publication 89: Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection reference values. *Ann ICRP;* 2002.
  119. ICRP publication 110: Adult reference computational phantoms. *Ann ICRP;* 2009.
  120. Hohberg M, Eschner W, Schmidt M, Dietlein M, Kobe C, Fischer T, et al. Lacrimal Glands May Represent Organs at Risk for Radionuclide Therapy of Prostate Cancer with [(177)Lu]DKFZ-PSMA-617. *Mol Imaging Biol.* 2016;18(3):437-45. <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0942-0>
  121. Bukhari AA, Basheer NA, Joharijy HI. Age, gender, and inter-racial variability of normal lacrimal gland volume using MRI. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2014;30(5):388-91. <https://doi.org/10.1097/IOP.000000000000117>
  122. Dieudonné A, Hobbs RF, Lebtahi R, Maurel F, Baechler S, Wahl RL, et al. Study of the impact of tissue density heterogeneities on 3-dimensional abdominal dosimetry: comparison between dose kernel convolution and direct Monte Carlo methods. *J Nucl Med.* 2013;54(2):236-43. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.105825>
  123. Stabin MG, Siegel JA, Sparks RB, Eckerman KF, Breitz HB. Contribution to red marrow absorbed dose from total body activity: a correction to the MIRD method. *J Nucl Med.* Mar 2001;42(3):492-8.
  124. Traino AC, Ferrari M, Cremonesi M, Stabin MG. Influence of total-body mass on the scaling of S-factors for patient-specific, blood-based red-marrow dosimetry. *Phys Med Biol.* 2007;52(17):5231-48. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/17/009>
  125. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(5):800-16. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2330-6>
  126. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with (177)Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(12):2536-44. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04485-3>
  127. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget.* Jan 10 2017;8(2):3581-3590. doi:10.18632/oncotarget.12240
  128. Guerriero F, Ferrari ME, Botta F, et al. Kidney dosimetry in 177Lu and 90Y peptide receptor radionuclide therapy: influence of image timing, time-activity integration method, and risk factors. *Biomed Res Int.* 2013;2013:935351. doi:10.1155/2013/935351
  129. Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, et al. The (68)Ga/(177)Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* May 2017;44(5):788-800. doi:10.1007/s00259-016-3609-9
  130. Violet J, Jackson P, Ferdinandus J, et al. Dosimetry of Lu-177 PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: correlations between pre-therapeutic imaging and "whole body" tumor dosimetry with treatment outcomes. *J Nucl Med.* 04 2019;60(4):517-523. doi:10.2967/jnumed.118.219352
  131. Sabet A, Ezziddin K, Pape UF, et al. Accurate assessment of long-term nephrotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol*

- Imaging. Mar 2014;41(3):505-10. doi:10.1007/s00259-013-2601-x
132. Schäfer H, Mayr S, Büttner-Herold M, et al. Extensive <sup>177</sup>Lu-PSMA Radioligand Therapy Can Lead to Radiation Nephropathy with a Renal Thrombotic Microangiopathy-like Picture. *Eur Urol*. Jun 07 2022;doi:10.1016/j.euro.2022.05.025
  133. Emami B, Lyman J, Brown, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;15(21(1)):109-122.
  134. Cassady JR. Clinical radiation nephropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 30 1995;31(5):1249-56. doi:10.1016/0360-3016(94)00428-N
  135. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*. Aug 1989;62(740):679-94. doi:10.1259/0007-1285-62-740-679
  136. Forrer F, Krenning EP, Kooij PP, et al. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [<sup>177</sup>Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Jul 2009;36(7):1138-46. doi:10.1007/s00259-009-1072-6
  137. Denoyer D, Lobachevsky P, Jackson P, Thompson M, Martin OA, Hicks RJ. Analysis of <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate therapy-induced DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. Apr 2015;56(4):505-11. doi:10.2967/jnumed.114.145581
  138. Sarnelli A, Belli ML, Di Iorio V, et al. Dosimetry of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 after mannitol infusion and glutamate tablet administration: preliminary results of EUDRACT/RSO 2016-002732-32 IRST Protocol. *Molecules*. Feb 11 2019;24(3)doi:10.3390/molecules24030621
  139. Gosewisch A, Ilhan H, Tattenberg S, et al. 3D Monte Carlo bone marrow dosimetry for Lu-177-PSMA therapy with guidance of non-invasive 3D localization of active bone marrow via Tc-99m-anti-granulocyte antibody SPECT/CT. *EJNMMI Res*. Aug 14 2019;9(1):76. doi:10.1186/s13550-019-0548-z
  140. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Jan 2015;42(1):5-19. doi:10.1007/s00259-014-2893-5
  141. Cremonesi M, Ferrari ME, Bodei L, et al. Correlation of dose with toxicity and tumour response to <sup>90</sup>Y- and <sup>177</sup>Lu-PRRT provides the basis for optimization through individualized treatment planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 12 2018;45(13):2426-2441. doi:10.1007/s00259-018-4044-x
  142. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium <sup>177</sup>-PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci*. Mar 2017;64(1):52-60. doi:10.1002/jmrs.227
  143. Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jul 15 2005;62(4):1187-94. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.12.051
  144. Heynickx N, Herrmann K, Vermeulen K, Baatout S, Aerts A. The salivary glands as a dose limiting organ of PSMA-targeted radionuclide therapy: A review of the lessons learnt so far. *Nucl Med Biol*. 2021 Jul-Aug 2021;98-99:30-39. doi:10.1016/j.nucmedbio.2021.04.003
  145. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 06 2018;19(6):825-833. doi:10.1016/S1470-2045(18)30198-0
  146. Okamoto S, Thieme A, Allmann J, et al. Radiation Dosimetry for (<sup>177</sup>)Lu-PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: absorbed dose in normal organs and tumor lesions. *J Nucl Med*. 03 2017;58(3):445-450. doi:10.2967/jnumed.116.178483
  147. Hey J, Setz J, Gerlach R, et al. Parotid gland-recovery after radiotherapy in the head and neck region--36 months follow-up of a prospective clinical study. *Radiat Oncol*. Sep 27 2011;6:125. doi:10.1186/1748-717X-6-125
  148. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 01 2010;76(3 Suppl):S58-63. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.090
  149. Lambrecht M, Eekers DBP, Alapetite C, et al. Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus. *Radiother Oncol*. 07 2018;128(1):26-36. doi:10.1016/j.radonc.2018.05.001
  150. Jahn U, Ilan E, Sandström M, Lubberink M, Garske-Román U, Sundin A. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) with (<sup>177</sup>)Lu-DOTATATE; differences in tumor dosimetry, vascularity and lesion metrics in pancreatic and small intestinal neuroendocrine neoplasms. *Cancers (Basel)*. Feb 25 2021;13(5)doi:10.3390/cancers13050962
  151. Kupitz D, Wetz C, Wissel H, et al. Software-assisted dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lutetium-DOTATATE for various imaging scenarios. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187570. doi:10.1371/journal.pone.0187570
  152. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. <sup>177</sup>Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med*. 07 2016;57(7):1006-13. doi:10.2967/jnumed.115.168443
  153. Rudisile S, Gosewisch A, Wenter V, et al. Salvage PRRT with metastatic neuroendocrine tumor (NET): dosimetry, toxicity, efficacy, and survival. *BMC Cancer*. Aug 08 2019;19(1):788. doi:10.1186/s12885-019-6000-y
  154. Kristiansen J. The Guide to expression of uncertainty in measurement approach for estimating uncertainty: an appraisal. *Clin Chem*. Nov 2003;49(11):1822-9. doi:10.1373/clinchem.2003.021469
  155. Hunter J. Matplotlib: a 2D Graphics Environment. *Computing in Science & Engineering*. 2007;9:90-95.
  156. Monserrat T, Peinado M, Montenegro N, Álvarez D, Herrero J, Bruzos D. Development and verification of a software tool to calculate absorbed doses at the voxel level in molecular radiotherapy treatments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46((Suppl 1):S479):(Suppl 1):S479.
  157. Uribe C, Peterson A, Van B, et al. An International Study of Factors Affecting Variability of Dosimetry Calculations, Part 1: Design and Early Results of the SNMMI Dosimetry Challenge. *J Nucl Med*. Dec 2021;62(Suppl 3):36S-47S. doi:10.2967/jnumed.121.262748
  158. Brosch-Lenz J, Ke S, Wang H, et al. An International Study of Factors Affecting Variability of Dosimetry Calculations, Part

- 2: Overall Variabilities in Absorbed Dose. *J Nucl Med.* Jul 2023;64(7):1109-1116. doi:10.2967/jnumed.122.265094
159. Cristy M, Eckerman KF. Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photon sources.
160. Stabin MG, Siegel JA. RADAR Dose Estimate Report: A Compendium of Radiopharmaceutical Dose Estimates Based on OLINDA/EXM Version 2.0. *J Nucl Med.* Jan 2018;59(1):154-160. doi:10.2967/jnumed.117.196261
161. Stabin MG, Watson EE, Cristy M, et al. Mathematical models and specific absorbed fractions of photon energy in the non-pregnant adult female and at the end of each trimester of pregnancy. 1995.
162. Huizing DMV, Peters SMB, Versleijen MWJ, et al. A head-to-head comparison between two commercial software packages for hybrid dosimetry after peptide receptor radionuclide therapy. *EJNMMI Phys.* Jun 01 2020;7(1):36. doi:10.1186/s40658-020-00308-9
163. Santoro L, Pitalot L, Trauchessec D, et al. Clinical implementation of PLANET® Dose for dosimetric assessment after [177Lu]Lu-DOTA-TATE: comparison with Dosimetry Toolkit® and OLINDA/EXM® V1.0. *EJNMMI Res.* Jan 04 2021;11(1):1. doi:10.1186/s13550-020-00737-8
164. Madsen MT, Menda Y, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS. Technical Note: Single time point dose estimate for exponential clearance. *Med Phys.* May 2018;45(5):2318-2324. doi:10.1002/mp.12886