# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

# FACULTAD DE MEDICINA



# **TESIS DOCTORAL**

## Dosimetría personalizada a trabajadores y pacientes en procedimientos de Medicina Nuclear con nuevos radiofármacos teranósticos

## MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

## PRESENTADA POR

Mercedes del Carmen Riveira Martín

# DIRECTOR Antonio López Medina

Madrid, 2024

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

# FACULTAD DE MEDICINA

Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas



# **TESIS DOCTORAL**

## Dosimetría personalizada a trabajadores y pacientes en procedimientos de Medicina Nuclear con nuevos radiofármacos teranósticos

## MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

## PRESENTADA POR

Mercedes del Carmen Riveira Martín

## DIRECTOR

## Antonio López Medina

Madrid, 2024



#### DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña. Mercedes del Carmen Riveira Martín

estudiante en el Programa de Doctorado <u>Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas</u>, de la Facultad de <u>Medicina</u> de la Universidad Complutense de Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Dosimetría personalizada a trabajadores y pacientes en procedimientos de Medicina Nuclear con nuevos radiofármacos teranósticos

y dirigida por: Dr. Antonio López Medina

#### **DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a <u>18</u> de <u>diciembre</u> de 20<u>23</u>

Firmado por Mercedes del Carmen Riveira Martín 2023.12.18 17:59:37 +01'00' Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

A mis padres, por ser mi ejemplo y por habérmelo dado todo. A Borja, por estar siempre presente y por apoyarme incondicionalmente. A mis abuelos, espero que estéis siempre orgullosos.

# Agradecimientos

Es difícil agradecer tanto en tan poco espacio. Tampoco ha sido fácil la elaboración de esta tesis, pero definitivamente habría sido imposible de no ser por el apoyo de varias personas.

En primer lugar, mi director, Antonio López Medina. Enciclopedia andante y hombre polivalente. Quiero agradecerte la oportunidad que me brindaste al ofrecerme formar parte de este proyecto. Parecía un camino tortuoso al principio, pero poco a poco lo hemos ido allanando. Gracias por confiar tanto en mí, por dejarme ir a todos los congresos, cursos y seminarios habidos y por haber, y, en definitiva, por haberme enseñado tanto. Me llevo mucho aprendizaje por tu parte, y por supuesto no sólo de física o medicina. Gracias por no parar nunca de buscar nuevos retos y objetivos más allá de la labor hospitalaria (y por querer estar siempre a la última moda en política europea, claro). A mi tutora, Margarita Chevalier. Nuestra trayectoria se remonta a 2019 cuando no sabía ni lo que era una curva ROC, y ahora hasta hemos publicado un artículo sobre ello. Gracias por guiarme, aguantar mis agobios y por tranquilizarme siempre. Te debo mucho y espero poder devolvértelo algún día. A mi compañera, María Aymerich. Admiro tu manera de trabajar, científica, perseverante y ordenada a partes iguales. Gracias por enseñarme tanto en tan poco tiempo.

I would like to thank the SINFONIA Project and all its members. Especially to the SCK CEN, where I would like to highlight Lara Struelens, Werner Schoonjans, Olivier van Hoey, and Daniel Santiago Rondón. I am infinitely grateful for all the time you have dedicated to me. To the Hôpitaux Universitaire de Genève, to Prof. Habib Zaidi, for your help, time and support, and the PINlab group: Azadeh, Yazdan, Zahra et al. Working with you has been a real pleasure, thank you for welcoming me into your home as one of your own. You are great researchers with extraordinary careers and I wish you all the best. To the Stockholm University and Skandion Clinic. Maite and Mona, although it has been short, I have really enjoyed our time together, I am sure our collaboration will continue beyond this project. I must also mention Prof. Christoph Hoeschen, whose support and advice helped me find my bearings. Finally, I extend my sincere appreciation to Prof. John Damilakis for his outstanding scientific coordination of the project, and to the EIBIR team for the excellent management.

Al servicio de Radiofísica del Hospital do Meixoeiro, por acogerme como a una más. Especialmente a Francisco, por enseñarme tanto sobre Medicina Nuclear, y a Geli, por desvivirte en darme cualquier información que necesitase, aunque eso implicase interrumpir tu trabajo. A Benito, Daniela, Pablo, Nieves y Sonia, gracias por todos esos cafés/tés tan divertidos. A Fran, gracias por tu ayuda y tus ganas de hacer cosas, te deseo lo mejor. Os recordaré con cariño a todos cada vez que añada una pieza a mi *ya empezada* colección de *Sargadelos*...

Gracias también al servicio de Oncología Radioterápica, Dr. Víctor Muñoz, Dr. Íñigo Nieto y Dra. Virginia Ochagavia por vuestra colaboración, y al Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, en especial a Ana Muñoz, por todas sus gestiones.

Por supuesto, esta investigación no habría sido posible sin la colaboración del personal del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital do Meixoeiro: Nieves, Rosana, Ana Cristina, Óscar, Patricia, Carmen, Adriana, Lucía, Sonia, Olga, José Manuel, Alexandra, Inés y José. Gracias por vuestra ayuda y por dejarme disfrazaros a discreción con mis dosímetros, espero saber transmitiros que me lo habéis puesto todo muy fácil. Gracias en especial a José Muñoz, por tu apoyo incondicional desde el minuto cero, tus enseñanzas, conversaciones, y por estar siempre dispuesto a ayudarme con cualquier cosa. ¡Qué vas a hacer ahora sin que una pesada te llene de dosímetros!

Aunque esta tesis esté asociada con la Facultad de Medicina, a la cual le estoy tremendamente agradecida como doctoranda, no me quedo tranquila sin agradecer a la que fue mi primera casa, la Facultad de Ciencias Físicas. En especial, a Carmen García Payo, cuyos consejos me han ayudado más allá del ámbito académico. Y un poco más atrás en el tiempo, a mis profesoras Ana Soria, Mónica Norte y Menchu Díez Rubio, sin las cuales sé que hoy no estaría escribiendo estas palabras.

Agradecer a toda mi familia, y amigos. En especial a mi prima y amiga Marta (¿o debería decir Dra. Iglesias?). Conocerte ha sido un auténtico regalo, que guardaré siempre. Gracias por acogernos en Vigo y hacernos la vida más fácil. A María José y Javier, por hacernos sentir como en casa y en familia en todo momento. A mi Abuelo, por tus historias, tu pasión por la vida y tus ganas de aprender; y a la Yiya, por tu cariño incondicional que me ha hecho crecer. Os llevaré siempre conmigo. A la Nonna, por enseñarme a ser independiente y un poquito rebelde. A mis tíos Peca y Félix, y a mi tío Javier. No hace falta decir más que gracias por estar siempre ahí. A la familia escogida: MJ, María y el pequeño Rodrigo, qué suerte teneros. A mis amigas, Mery, Paloma, Rebe, Almu, Mery B... somos un desastre para vernos pero os quiero igual. Y por supuesto, a Cynthia, Juanan, Andrea, Patricia y Pedro, que seguirá siempre con nosotros.

A mi compañero de viaje, Borja. Hay poco que no sepas ya, así que, simplemente, gracias por estar en mi vida y por apoyarme en todo lo que hago.

Por último, a mis padres, Enrique y Gloria, porque aunque sé que todo lo que les enseño les suena a chino, siempre les encantan mis trabajos y nunca falta su apoyo. Gracias por haberme guiado, pero siempre permitiendo escoger mi propio camino. Sois mis ejemplos más grandes.

# Financiación

Este trabajo se ha realizado en el marco del proyecto europeo SINFONIA, financiado por el programa de investigación y formación Euratom 2019 - 2020 en virtud del acuerdo de subvención nº 945196

*This project has received funding from the Euratom research and training programme 2019-2020 under grant agreement No 945196.* 

# Lista de contribuciones

Esta tesis doctoral se presenta en formato de publicaciones con un total de 3 contribuciones, de acuerdo con el artículo 10.3 de la normativa de desarrollo del Real Decreto 99/2011, de 28 de enero (BOE 10/02/2011) que regula los estudios de doctorado en la Universidad Complutense de Madrid. En estas publicaciones se presentan los materiales, métodos y resultados obtenidos a lo largo del desarrollo de esta tesis doctoral, así como una discusión sobre los mismos.

- <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Struelens, Lara; Schoonjans, Werner; Sánchez-Díaz, Isaac; Muñoz Iglesias, Jose; Ferreira Dávila, Óscar; Salvador Gómez, Francisco Javier; Salgado Fernández, Manuel and López Medina, Antonio. "Occupational radiation exposure assessment during the management of [<sup>68</sup>Ga] Ga-DOTA-TOC". *EJNMMI Phys* 9, 75 (2022). DOI: https://doi.org/10.1186/s40658-022-00505-8
- <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Struelens, Lara; Muñoz Iglesias, Jose; Schoonjans, Werner; Tabuenca, Olga; Nogueiras, Jose Manuel; Salvador Gómez, Francisco Javier and López Medina, Antonio. "Radiation exposure assessment of nuclear medicine staff administering [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE with active and passive dosimetry". *EJNMMI Phys* **10**, 70 (2023). DOI: https://doi.org/10.1186/s40658-023-00592-1
- <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Akhavanallaf, Azadeh; Mansouri, Zahra; Bianchetto Wolf, Nicola; Salimi, Yazdan; Ricoeur, Alexis; Mainta, Ismini; Garibotto, Valentina; López Medina, Antonio and Zaidi, Habib. "Predictive value of <sup>99m</sup>Tc-MAA-based dosimetry in personalized <sup>90</sup>Y-SIRT planning for liver malignancies". *EJNMMI Res* 13, 63 (2023).

DOI: https://doi.org/10.1186/s13550-023-01011-3

# Índice general

Agradecimientos						
Financiación						
Lista de contribuciones						
Índice general x						
Resumen XVI						
Al	bstrac	t		XXI		
A	cróniı	nos y S	Siglas	xxv		
1.	Intro	oducció	ón	1		
	1.1.	Antec	edentes generales	2		
	1.2.	Situac	ión actual	4		
	1.3.	Teranóstica				
		1.3.1.	Teranóstica para Tumores Neuroendocrinos	10		
		1.3.2.	Radioembolización hepática con microesferas de ${}^{90}$ Y	11		
	1.4.	Dosim	netría al personal en Medicina Nuclear	12		
		1.4.1.	Motivación	12		
			1.4.1.1. Monitorización de las extremidades	13		
		1.4.2.	Magnitudes operacionales, dosímetros y límites de dosis	15		
		1.4.3.	Radiofármacos de estudio	16		
			1.4.3.1. <sup>177</sup> Lu-DOTATATE	16		
			1.4.3.1.1. Esquema de desintegración del <sup>177</sup> Lu	16		
			1.4.3.1.2. Radiofármaco	17		
			1.4.3.1.3. Implicaciones para el personal	19		
			1.4.3.2. <sup>68</sup> Ga-DOTATOC	21		
			1.4.3.2.1. Esquema de desintegración del <sup>68</sup> Ga	21		
			1.4.3.2.2. Radiofármaco	22		
			1.4.3.2.3. Implicaciones para el personal	23		
	1.5.	Dosim	netría a pacientes en RE con microesferas de $90$ Y	24		
		1.5.1.	$^{99m}$ Tc-MAA v Microesferas de $^{90}$ Y	25		
		1.5.2.	Procedimiento	25		

		1.5.3.	Situación actual	28
			1.5.3.1. Correlación entre simulación y terapia	29
			1.5.3.2. <sup>90</sup> Y-bSPECT vs. <sup>90</sup> Y-PET	29
			1.5.3.3. Dosimetría	30
	1.6.	Refere	encias	31
2.	Mot	ivaciór	ı y Objetivos	45
	2.1.	Motiv	ación y Objetivo General	46
	2.2.	Objeti	vos específicos	47
		2.2.1.	Dosimetría al personal	48
		2.2.2.	Dosimetría a pacientes tratados por RE con $^{90}$ Y	48
3.	Met	odolog	ía y Resultados	51
	3.1.	Public	cation I: Occupational doses with <sup>68</sup> Ga-DOTATOC	52
			Abstract	53
		3.1.1.	Background	54
		3.1.2.	Methods	56
			3.1.2.1. Radionuclide of study	56
			3.1.2.2. Monitored staff and radiopharmaceutical administra-	
			tion	56
			3.1.2.3. Dosimeters and detectors	59
			3.1.2.4. Statistical analysis	60
		3.1.3.	Results	61
			3.1.3.1. Extremity doses	61
			3.1.3.2. Eye lens doses	65
			3.1.3.3. Whole-body passive and active dosimetry	65
			3.1.3.4. Annual dose estimations	66
		3.1.4.	Discussion	68
			3.1.4.1. Limitations and future work	71
		3.1.5.	Conclusions	72
			Supplementary information	72
			Declarations	73
			References	73
	3.2.	Public	ation II: Occupational doses with <sup>177</sup> Lu-DOTATATE	78
			Abstract	79
		3.2.1.	Background	80
		3.2.2.	Materials and Methods	82
			3.2.2.1. Radionuclide characteristics	82
			3.2.2.2. Monitored staff and sessions	82
			3.2.2.3. Treatment protocol and shielding considerations	83
			3.2.2.4. Radiation monitoring equipment	86
			3.2.2.5. Statistical analysis	87

	3.2.3.	Results
		3.2.3.1. Effect of lead apron
		3.2.3.2. Dose rates
		3.2.3.3. Whole-body doses
		3.2.3.4. Extremity doses
		3.2.3.5. Eye lens
		3.2.3.6. Estimation of the annual sessions limit 95
	3.2.4.	Discussion
	3.2.5.	Conclusion
		Supplementary information
		Declarations
		References
3.3.	Public	ation III: Patient dosimetry in SIRT
		Abstract
	3.3.1.	Background
	3.3.2.	Methods
		3.3.2.1. Patients
		3.3.2.2. Radioembolization and imaging
		3.3.2.3. Workflow
		3.3.2.3.1. Image semgmentation
		3.3.2.3.2. Image registration
		3.3.2.3.3. Absorbed dose calculation
		3.3.2.4. Statistical analysis
	3.3.3.	Results
		3.3.3.1. Study population
		3.3.3.2. Absorbed dose metrics for TL, NTLt and NTLw 119
		3.3.3.3. Tumoral volume
		3.3.3.4. TNR
		3.3.3.5. Mean absorbed dose difference versus various para-
		meters
	3.3.4.	Discussion
	3.3.5.	Conclusion
		Supplementary information
		Declarations
		References
3.4.	Additi	ional results
	3.4.1.	Publication I
		3.4.1.1. Materials and methods
		3.4.1.2. Results and discussion
		3.4.1.2.1. Extremities
		3.4.1.2.2. Eye lens doses
		3.4.1.2.3. Whole-body passive and active dosimetry 146

		3.4.1.3. Conclusion	. 147				
4.	Disc	Discusión integradora					
	4.1. Dosimetría al personal						
		4.1.1. Discusión y comparación de resultados	. 153				
		4.1.2. Limitaciones	. 164				
		4.1.3. Investigación actual y futura	. 165				
	4.2.	Dosimetría en RE con ${}^{90}$ Y	. 166				
		4.2.1. Limitaciones	. 173				
		4.2.2. Investigación actual y futura	. 174				
	4.3.	Referencias	. 175				
F	Com		100				
5.	<b>Con</b>	Decimetría personalizada al personal de Medicina Nuclear	109				
	5.1.	Dosimetría personalizada al personal de Medicina Nuclear $\dots$	107				
	5.2.		. 192				
A.	Mat	erial suplementario	195				
	A.1.	Publication I: Supplementary Material	. 195				
	A.2.	Publication II: Supplementary Material	. 196				
	A.3.	Publication III: Supplementary Material	. 202				
B.	Corr	Correcciones					
	B.1.	Corrección en Publicación I	. 207				
	В.2.	Corrección en Publicación III	. 208				
_	-						
C.	Con	tribuciones adicionales	209				
	C.1.	Contribuciones a congresos	. 209				
		C.1.1. En formato <i>Comunicación oral</i>	. 209				
		C.1.2. En formato <i>Póster</i>	. 210				
	C.2.	Otras contribuciones	. 211				
		C.2.1. Publicaciones	. 211				
		C.2.2. Contribuciones a congresos	. 211				

# Resumen

La Medicina Nuclear ha experimentado un notable crecimiento en la última década, impulsado por avances en teranóstica y mejoras en sistemas de imagen, lo que ha llevado a un incremento de la oferta y demanda de radiofármacos teranósticos. Aunque esta tendencia representa beneficios significativos para los pacientes, también plantea desafíos y consideraciones que deben abordarse de manera adecuada.

El personal de Medicina Nuclear está diariamente expuesto a altas dosis, especialmente en las extremidades durante el manejo manual de fuentes emisoras de partículas, predominantes entre los radiofármacos terapéuticos. La introducción del <sup>177</sup>Lu-DOTATATE y su análogo <sup>68</sup>Ga-DOTATOC para tratamiento y diagnóstico de tumores neuroendocrinos, respectivamente, ha mostrado resultados prometedores, por lo que no sólo se anticipa un incremento en su uso, sino en la variedad de terapias basadas en estos radionucleidos, como el <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 para tratamiento de cáncer de próstata. Es necesario garantizar la viabilidad clínica segura de estos radiofármacos, lo que requiere estudios individualizados sobre la exposición del personal.

Esta tendencia implica también mayores dosis para los pacientes. Aunque se prioriza la curación de la enfermedad, es necesario optimizar estas dosis para minimizar efectos secundarios. La Protección Radiológica en Medicina Nuclear se ha centrado tradicionalmente en reducir la actividad administrada. Sin embargo, los tratamientos actuales, más precisos y selectivos, requieren métodos de dosimetría interna basados en imagen cuantitativa que tengan en cuenta la heterogeneidad de la distribución de dosis absorbida.

La radioembolización con microesferas de <sup>90</sup>Y es una buena alternativa para el tratamiento de tumores hepáticos inoperables. Sin embargo, presenta algunos retos relacionados con la fase de simulación con el compuesto de macroagregados marcados con <sup>99m</sup>Tc (<sup>99m</sup>Tc-MAA), el tipo de escáner para realizar la imagen post-tratamiento (PET/CT o SPECT/CT), y los métodos dosimétricos utilizados para planificar y evaluar el tratamiento.

Esta tesis doctoral aborda la dosimetría en Medicina Nuclear a personal y pacientes basada en tres publicaciones científicas: dos de ellas centradas en dosis al personal durante la administración de <sup>68</sup>Ga-DOTATOC y <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, y la tercera enfocada a dosimetría personalizada a pacientes sometidos a radioembolización hepática con microesferas de <sup>90</sup>Y.

En los dos primeros trabajos se han analizado las dosis al personal de Medicina Nuclear del Hospital do Meixoeiro (Vigo, España). Se han monitorizado 72 administraciones de 200 MBq de <sup>68</sup>Ga-DOTATOC y 32 de 7.4 GBq de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, utilizando distintos dispositivos de dosimetría. Se han obtenido las dosis en extremidades con dosímetros de termoluminiscencia (TLD) distribuidos en distintas posiciones de las manos, así como con los dosímetros de anillo y muñeca utilizados en la práctica clínica para dosimetría rutinaria. Se han obtenido las dosis en cristalino con TLDs oculares, así como las dosis a cuerpo entero con dosímetros pasivos y activos, capaces de determinar las dosis y tasas de dosis en tiempo real. Las dosis en extremidades, ojos y cuerpo entero se han evaluado en términos de las magnitudes dosimétricas Hp(0.07), Hp(3) y Hp(10), respectivamente.

Los resultados indican que la mano no dominante está generalmente más expuesta que la dominante, siendo esta diferencia más notable durante la administración de <sup>68</sup>Ga debido a la geometría de administración. La punta del dedo índice y pulgar se han determinado las posiciones más expuestas con mayor frecuencia. Para estimar las dosis máximas con dosímetros situados en las bases de los dedos, se recomienda la colocación de un dosímetro de anillo en la base del dedo medio o anular, con el detector orientado hacia el interior de la palma de la mano, y la aplicación de un factor 4 para la administración de <sup>68</sup>Ga y de un factor 5 en el caso del <sup>177</sup>Lu.

En la administración de <sup>68</sup>Ga se ha observado que el blindaje de la jeringa con un tungsteno reduce cualitativamente las dosis en manos, sobre todo en la mano dominante. En la administración de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE se recomienda un sistema de doble blindaje, utilizando una primera barrera de un material de bajo número atómico para frenar los electrones emitidos, como metacrilato, y un delantal equivalente a 0.5 mm de plomo para los fotones de frenado y de la desintegración.

Se ha observado que no hay riesgo de sobreexposición al cristalino y cuerpo entero, pero se recomienda mantener una vigilancia constante debido a la posibilidad de alcanzar los niveles de dosis permitidos en situaciones de contaminación, irradiación no intencionada o en caso de un aumento en el número de pacientes.

**En el tercer trabajo**, se ha explorado el valor predictivo de las métricas de dosis absorbida derivadas de la simulación con <sup>99m</sup>Tc-MAA, en comparación con aquellas obtenidas a través de <sup>90</sup>Y SPECT/CT tras la terapia. Se han examinado 79 pacientes sometidos al tratamiento de radioembolización hepática con microesferas de <sup>90</sup>Y en el Hospital Universitario de Ginebra (Ginebra, Suiza). Para cada paciente, se ha calculado la dosis media absorbida (MAD), el ratio tumor-no tumor y los parámetros de dosis obtenidos del histograma dosis-volumen (DVH) para tres volúmenes de interés: tejido tumoral (TL), tejido sano del lóbulo objetivo (NTLt) y tejido sano del hígado (NTLw). Se han utilizado cálculos de dosimetría tridimensional basada en vóxel sobre imágenes de <sup>99m</sup>Tc-SPECT/CT de la simulación y de <sup>90</sup>Y-bSPECT/CT de la terapia, utilizando el método de deposición local y calibración propia.

Los resultados revelan una fuerte correlación entre las MADs de la simulación y la terapia para todos los volúmenes analizados, aunque se observa una tendencia de la simulación a sobrestimar las dosis tumorales con respecto a la terapia en un 26 %. Las métricas DVH también presentan una buena correlación, pero se han identificado diferencias significativas en varias métricas, principalmente extraídas del tejido no tumoral.

Este estudio respalda la existencia de una fuerte correlación entre las métricas de dosis absorbida derivadas de la simulación y de la terapia basada en imagen SPECT/CT, y destaca la capacidad predictiva del <sup>99m</sup>Tc-MAA en términos de MAD y de distribución de dosis.

El desarrollo de esta tesis doctoral, enmarcada dentro del proyecto SINFONIA, supone una investigación detallada en dosimetría en Medicina Nuclear enfocada a dos grupos clave, personal y pacientes, como consecuencia del crecimiento significativo de esta especialidad impulsado por el desarrollo de la teranóstica.

# Abstract

Nuclear Medicine has experienced remarkable growth in the last decade, driven by advancements in theranostics and improvements in imaging systems, leading to an increase in the supply and demand for theranostic radiopharmaceuticals. While this trend represents significant benefits for patients, it also poses challenges and considerations that need to be adequately addressed.

Personnel in Nuclear Medicine are daily exposed to high doses, especially to the extremities during manual handling of particle-emitting sources, predominant among therapeutic radiopharmaceuticals. The introduction of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE and its analogue <sup>68</sup>Ga-DOTATOC for the treatment and diagnosis of neuroendocrine tumours, respectively, has shown promising results, anticipating not only an increase in their usage but also in the variety of therapies based on these radionuclides, such as <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 for prostate cancer treatment. Ensuring safe clinical viability of these radiopharmaceuticals needs individualized studies on personnel exposure.

This trend also implies higher doses for patients. Although cure of disease is prioritized, optimizing these doses to minimize side effects is necessary. Radiological Protection in Nuclear Medicine has traditionally focused on reducing administered activity. However, current treatments, more precise and selective, require internal dosimetry methods based on quantitative imaging that consider the heterogeneity of absorbed dose distribution.

Radioembolization with <sup>90</sup>Y microspheres is a viable alternative for the treatment of inoperable liver tumours. However, it presents challenges related to the simulation phase with macroaggregated compounds labelled with <sup>99m</sup>Tc (<sup>99m</sup>Tc-MAA), the type of scanner for post-treatment imaging (PET/CT or SPECT/CT), and the dosimetric methods used to plan and assess treatment.

This doctoral thesis addresses dosimetry in Nuclear Medicine for both personnel and patients based on three scientific publications: two focused on personnel doses during the administration of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC and <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, and the third centered on personalized dosimetry for patients undergoing hepatic radioembolization with <sup>90</sup>Y microspheres.

**In the first two studies**, personnel doses in the Nuclear Medicine department of Hospital do Meixoeiro (Vigo, Spain) were analysed. Seventy-two administrations of 200 MBq of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC and 32 of 7.4 GBq of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE were monitored,

using different dosimetry devices. Doses in extremities were obtained using thermoluminescent dosimeters (TLDs) positioned at different locations within the hand, as well as with ring and wrist dosimeters used in clinical routine dosimetry. Eye doses were obtained with ocular TLDs, and whole-body doses with passive and active dosimeters, the latter capable of determining real-time doses and dose rates. Doses in extremities, eyes, and whole body were evaluated in terms of the dosimetric quantities Hp(0.07), Hp(3), and Hp(10), respectively.

Results indicate that the non-dominant hand is generally more exposed than the dominant one, with this difference being more pronounced during the administration of  $^{68}$ Ga due to the administration geometry. The tips of the index finger and thumb were found to be the most frequently exposed positions. To estimate maximum doses with dosimeters placed at the finger bases, the placement of a ring dosimeter at the base of the middle or ring finger, with the detector oriented towards the palm of the hand, is recommended, applying a factor of 4 for  $^{68}$ Ga administration and 5 for  $^{177}$ Lu.

In the <sup>68</sup>Ga administration, shielding the syringe with tungsten qualitatively reduces hand doses, especially in the dominant hand. For <sup>177</sup>Lu-DOTATATE administration, a double shielding system is recommended, using an initial barrier of a low atomic number material to stop emitted electrons, such as methacrylate, and an apron equivalent to 0.5 mm lead to stop bremsstrahlung and decay photons.

Results indicate no risk of overexposure to the lens and whole body, but constant monitoring is recommended due to the possibility of reaching dose levels permitted in contamination situations, unintended irradiation, or as the number of patients increases.

**In the third study**, the predictive value of absorbed dose metrics derived from <sup>99m</sup>Tc-MAA simulation was explored in comparison with those obtained through <sup>90</sup>Y SPECT/CT after therapy. Seventy-nine patients undergoing hepatic radioembolization therapy with <sup>90</sup>Y microspheres at the University Hospital of Geneva (Geneva, Switzerland) were examined. For each patient, the mean absorbed dose (MAD), tumor-to-non-tumor ratio, and dose parameters obtained from the dose-volume histogram (DVH) for three volumes of interest (tumor tissue (TL), non-targeted lobe healthy tissue (NTLt), and liver healthy tissue (NTLw)) were calculated. Voxel-based three-dimensional dosimetry calculations were performed on <sup>99m</sup>Tc-SPECT/CT simulation and <sup>90</sup>Y-SPECT/CT therapy images using the local deposition method and self-calibration.

Results reveal a strong correlation between simulation and therapy MADs for all analysed volumes, although a tendency of simulation to overestimate tumour doses by 26 % compared to therapy is observed. DVH metrics also show good correlation,

but significant differences have been identified in several metrics, mainly extracted from non-tumoral tissue.

This study supports the existence of a strong correlation between absorbed dose metrics derived from simulation and therapy based on SPECT/CT imaging, highlighting the predictive capacity of <sup>99m</sup>Tc-MAA in terms of both MAD and dose distribution.

The development of this doctoral thesis, framed within the SINFONIA project, represents detailed research in Nuclear Medicine dosimetry focused on two key groups, personnel, and patients, as a consequence of the significant growth in this specialty driven by theranostic advancements.

# Acrónimos y Siglas

<sup>130</sup>I: Yodo-130 (*Iodine-130*)

<sup>131</sup>I: Yodo-131 (*Iodine-131*)

<sup>137</sup>Cs: Cesio-137 (*Caesium-137*)

<sup>166</sup>**Ho**: Holmio-166 (*Holmium-166*)

<sup>177</sup>**Hf**: Hafnio-177 (*Hafnium*-177)

<sup>177</sup>Lu: Lutecio-177 (*Lutetium-177*)

<sup>18</sup>F: Flúor-18 (*Fluorine-18*)

<sup>188</sup>**Re**: Renio-188 (*Rhenium-188*)

<sup>198</sup>Au: Oro-198 (*Gold-198*)

<sup>68</sup>Ga: Galio-68 (*Gallium-68*)

<sup>68</sup>Ge: Germanio-68 (Germanium-68)

<sup>68</sup>Zn: Zinc-68 (*Zinc-68*)

<sup>86</sup>Y: Ytrio-86 (*Yttrium-86*)

<sup>90</sup>Y: Ytrio-90 (*Yttrium-90*)

<sup>90</sup>Zr: Zirconio-90 (*Zirconium-90*)

<sup>99m</sup>Tc: Tecnecio-99 metaestable (*Technetium-99m metastable*)

<sup>99</sup>Mo: Molibdeno-99 (*Molybdenum-99*)

A: Actividad total medida (Total measured activity)

AC: Corrección por atenuación (Attenuation-Correction)

ALARA: As Low As Reasonably Achievable

**BSA**: método de la superficie corporal (*Body Surface Area*)

**bSPECT**: *Bremsstrahlung* SPECT

**CBCT**: Tomografía volumétrica digital de haz cónico (*Cone Beam Computed To-mography*)

**CE-MRI**: MRI con contraste (Contrast-Enhanced MRI)

**CE**: Captura Electrónica (*Electronic Capture*)

CF: Factor de corrección (Correction Factor)

CND: Centro Nacional de Dosimetría (Spanish national dosimetry centre)

**CR<sup>32</sup>PO**<sub>4</sub>: Fosfato Crómico (*Chromic Phosphate*)

CSN: Consejo de Seguridad Nuclear (Spanish Nuclear Safety Council)

CT: Tomografía Computerizada (Computed Tomography)

D: Dominante (Dominant)

**DL**: Deep Learning

DOTANOC: DOTA-NaI3-Octreotide

DOTATATE: DOTA-Tyr3-Octreotate

DOTATOC: DOTA-Phe1-Tyr3-Octreotide

DPK: Modelo de convolución de punto de dosis (Dose-Point Kernel)

**DVH**: Histograma Dosis-Volumen (Dose-Volume Histogram)

**EANM**: Asociación Europea de Medicina Nuclear (*European Association of Nuclear Medicine*)

**EBRT**: Radioterapia externa (*External Beam Radiation Therapy*)

EMA: Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency)

**ESSE**: Effective-Source Scatter Estimation

**FDA**: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*US Food and Drug Administration*)

FDG: Fluorodesoxiglucosa (Fluorodeoxyglucose)

FOV: Campo de visión de la imagen (Field-of-View)

**GEP**: Gastroenteropancreático (Gastroenteropancreatic)

GHIH: Hormona del crecimiento (Growth Gormone-Inhibiting Hormone)

HCC: Carcinoma hepatocelular (Hepatocellular Carcinoma)

HSA: Suero de albúmina humana (Human Serum Albumin)

IA: Inteligencia Artificial (Articicial Intelligence)

**IAEA**: Organismo Internacional de la Energía Atómica (*International Atomic Energy Agency*)

ICC: Colangiocarcinoma intrahepático (Intrahepatic Cholangiocarcinoma)

**ICRP**: Comisión Internacional de Protección Radiológica (*International Commission of Radiological Protection*)

IQR: Rango intercuartílico (Interquartile Range)

IR: Ritmo de infusión (Infusion Rate)

**IXRPC**: Comité Internacional de Protección contra los Rayos X y el Radio (*International X-ray and Radium Protection Committe*)

LDL: Límite inferior de detección (Lowest Detection Limit)

LDM: Método de deposición local (Local Deposition Method)

LiF: Fluoruro de Litio (Lithium Fluoride)

**LSF**: Shunt pulmonar (*Lung Shunt Fraction*)

MAA: Macroagregados de Albúmina (Macro Aggregated Albumin)

MAD: Dosis media absorbida (Mean Absorbed Dose)

MC: Monte Carlo

mCRC: Cáncer colorrectal metastático (Metastatic Colorectal Cancer)

ML: Machine Learning

**MRI**: Imagen por resonancia magnética (*Magnetic Resonance Imaging*)

**NaCl**: Cloruro de Sodio (*Sodium Chloride*)

**NCRP**: Consejo Nacional de Mediciones y Protección contra la Radiación de Estados Unidos (*National Council on Radiation Protection & Measurements*)

ND: No dominante (Non-Dominant)

**NET**: Tumores neuroendocrinos (*Neuroendocrine Tumours*)

NM: Medicina Nuclear (Nuclear Medicine)

NTL: Hígado no-tumoral (Non-tumoral liver)

NTLt: Hígado no-tumoral objetivo (Non-tumoral liver target)

NTLw: Hígado no-tumoral completo (Non-tumoral whole liver)

**ORAMED**: Optimization of Radiation Protection of Medical Staff

**OSEM3D**: Three-dimensional ordered-subset expectation maximization

**OSL**: Luminiscencia ópticamente estimulada (*Optically stimulated luminescence*)

Pb: Plomo (Lead)

PCa: Cáncer de Próstata (Prostate Cancer)

**PED**: Dosímetros electrónicos personales (*Personal Electronic Dosimeters*)

PET: Tomografía por emisión de positrones (Positron Emission Tomography)

PM: Modelo de partición (Partition Model)

**PMMA**: Metacrilato (*Polymethyl Methacrylate*)

**PODIUM:** Personal Online Dosimetry Using Computational Methods

**PRRT**: Terapia con péptidos marcados con radionúclidos (*Peptide Receptor Radionuclide Therapy*)

**PSMA**: Antígeno prostático específico de membrana (*Prostate-Specific Membrane Antigen*)

PVE: Efecto del Volumen Parcial (Partial Volume Effect)

RAI: Radioyodo (Radioiodine)

RE: Radioembolización (Radioembolization)

**REILD**: Enfermedad hepática inducida por radioembolización (*Radioemboliza-tion Induced Liver Disease*)

**RIT**: Radioinmunoterapia (*Radioimmunotherapy*)

**SCK CEN**: Centro de Investigación Nuclear de Bélgica (*Belgian Nuclear Research Centre*)

SD: Desviación estándar (Standard Deviation)

SERGAS: Servicio Gallego de Salud (Galician Health Service)

**SINFONIA**: *Radiation risk appraisal for detrimental effects from medical exposure during management of patients with lymphoma or brain tumour* 

**SIRT**: Radioterapia Interna Selectiva (*Selective Internal Radiation Therapy*)

**SPECT**: Tomografía de emisión por fotón único (*Single-Photon Emission Computed Tomography*)

**SSTR**: Receptores de somatostatina (Somatostatin Receptors)

SUV: Valor de captación estándar (Standard Uptake Value)

TACE: Quimioembolización transarterial (Trans Arterial Chemoembolisation)

TARE: Radioembolización transarterial (Trans Arterial Radioembolisation)

**TCP**: Probabilidad de control tumoral (*Tumour Control Probability*)

TcSC: Azufre coloidal marcado con tecnecio (99mTc Sulfur Colloid)

TL: Hígado tumoral (Tumoral Liver)

TLD: Dosímetros de termoluminiscencia (Thermoluminescent dosimeters)

TNR: Ratio tumor-tejido sano (Tumour-to-normal ratio)

**TOF**: Tiempo de vuelo (*Time-of-flight*)

**UNSCEAR**: Comité Científico de las Naciones Unidas para el estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas (*United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*)

**VOI**: Volumen de interés (Volume Of Interest)

W: Tungsteno (Tungsten)

WP: Paquete de trabajo (Work Package)

Z: Número atómico (Atomic Number)

# Capítulo 1

# Introducción

«A correct diagnosis is three-fourths the remedy»

Mahatma Gandhi

En este capítulo se realizará una introducción a la dosimetría en Medicina Nuclear, orientada tanto a personal como a pacientes. Se mostrarán los antecedentes generales y su implicación en la Protección Radiológica, así como la situación actual, enfocada principalmente a la teranóstica. Posteriormente, se comentarán los aspectos más importantes sobre la dosimetría al personal con especial énfasis en los radiofármacos <sup>177</sup>Lu-DOTATATE y <sup>68</sup>Ga-DOTATOC. Finalmente, se mencionarán los aspectos principales sobre la radioembolización hepática con microesferas de <sup>90</sup>Y. Se explicarán los fundamentos de esta técnica, su procedimiento, así como el estado científico actual y los desafíos que plantea su aplicación clínica.

#### 1.1. Antecedentes generales

El estudio y la aplicación de las radiaciones ionizantes al ámbito sanitario ha supuesto grandes beneficios para la salud humana. Tras el descubrimiento de los Rayos X por Wilhelm Röntgen en 1895, sus posibles aplicaciones en procesos diagnósticos comenzaron a surgir rápidamente y, aunque un tiempo más tarde, también terapéuticos. A este suceso, le siguieron importantes descubrimientos como el de la radiactividad del Uranio por Henri Becquerel en 1896, la radiactividad natural por el matrimonio Curie en 1898, o el descubrimiento de la radiactividad artificial en 1934 por Irène y Frédéric Joliot-Curie. Estos hitos no solo marcaron el inicio de la era de las radiaciones ionizantes, sino que inspiraron muchos de los descubrimientos posteriores esenciales para el desarrollo de la medicina actual, en concreto, de la Radiología, la Radioterapia y la Medicina Nuclear.

Los orígenes de la Medicina Nuclear se remontan a principios del s. XX, cuando George de Hevesy planteó por primera vez el uso de isótopos radioactivos del plomo como "trazadores" químicos, lo que sentó las bases de los actuales radiotrazadores [1–3]. Poco después, los doctores Saul Hertz y Arthur Roberts comenzaron a administrar pequeñas dosis de vodo radioactivo con el propósito de tratar la Enfermedad de Graves [4]. El éxito de estas técnicas condujo naturalmente a su expansión para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides y otras patologías, culminando en la aprobación del yodo-131 (131 I) para el tratamiento de enfermedades tiroideas en 1951. Este logro marcó un hito significativo, siendo el primer radiofármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, US Food and Drug Administration) para su uso médico. Desde entonces, la investigación sobre las aplicaciones clínicas de los radiofármacos ha aumentado significativamente [5], potenciado por grandes invenciones como el contador de centelleo, construido por Cassen en la Universidad de Los Ángeles en 1949, el escáner de la mano de Red y Libby en 1951, la gammacámara de Anger en 1963 y de manera más reciente, la introducción de equipamiento para obtención de imágenes tomográficas, como son los sistemas de tomografía de emisión por fotón único (SPECT, Single Photon Emission Computed Tomography) y de tomografía por emisión de positrones (PET, Positron Emission Tomography).

A pesar de sus innegables beneficios, los aspectos perjudiciales de las radiaciones ionizantes se hicieron evidentes pocos meses después de su descubrimiento. El propio Röntgen comenzó a experimentar pérdida de cabello e irritaciones cutáneas de forma inminente, y fueron varios los casos reportados de dermatitis causada por la exposición a estos rayos [6]. En consecuencia, tras un año del descubrimiento de los rayos X, el ingeniero Wolfram Fuchs, pionero en la Protección Radiológica, formuló tres recomendaciones esenciales: reducir el tiempo de exposición lo máximo posible, no permanecer a menos de 30 cm de una fuente de rayos X, y cubrir la piel de las

zonas que van a ser expuestas con una barrera de vaselina [7]. No obstante, los primeros esfuerzos conjuntos hacia la definición y estandarización de los riesgos de la radiación no comenzaron hasta la primera década del s. XX con la adopción de las primeras recomendaciones de Protección Radiológica por la *British Roentgen Society* en 1915 [8], y la creación del Comité Internacional de Protección contra los Rayos X y el Radio (IXRPC, *International X-ray and Radium Protection Committe*) en 1928, lo que posteriormente se convertiría en la actual Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP, *International Commission of Radiological Protection*).

Históricamente, la Protección Radiológica ha estado enfocada en mayor medida a los efectos de los rayos X en las áreas de Radiología y Radioterapia. Sin embargo, tras el consecuente desarrollo de reactores nucleares y la bomba atómica durante la Segunda Guerra Mundial (1939 – 1945), el interés por la protección frente a la exposición nuclear creció significativamente en los años posteriores, lo que desencadenó la necesidad de establecer políticas de actuación para la protección de la ciudadanía. De estas iniciativas surgieron distintas organizaciones, como el Comité Científico de las Naciones Unidas para el estudio de los Efectos de las Radiaciones Atómicas (UNS-CEAR, *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*) en 1955 para evaluar los niveles de dosis y los efectos de las radiaciones ionizantes [9], o el Organismo Internacional de la Energía Atómica (IAEA, *International Atomic Energy Agency*) en 1957, para promover el uso pacífico y responsable de las tecnologías nucleares [10].

Tras el periodo de guerra, muchos de los términos actuales utilizados en Protección Radiológica fueron definidos, como la dosis absorbida o dosis equivalente, y se realizaron los primeros estudios epidemiológicos con radiaciones ionizantes a largo plazo, que influirían profundamente en los conceptos, recomendaciones y normativas de Protección Radiológica durante los próximos 70 años [11]. Por otro lado, aunque antes de la Guerra podían sintetizarse algunos radioisótopos utilizando ciclotrones, como el <sup>130</sup>I o el <sup>131</sup>I, las cantidades generadas eran muy pequeñas. Gracias a la investigación en materia nuclear y al desarrollo de los reactores nucleares, se pudieron sintetizar grandes cantidades de <sup>131</sup>I y otros elementos radioactivos, los cuales eran mucho más fáciles de manejar que el Radio, haciéndolos a su vez más seguros de cara al personal encargado de su administración [12]. Un ejemplo de este escenario es la sustitución del coloide de oro-198 (198Au) por fosfato crómico (Cr<sup>32</sup>PO<sub>4</sub>) tras haber provocado elevadas dosis absorbidas en el personal de enfermería y otros pacientes hospitalizados [13]. Con la aparición del generador de molibdeno-tecnecio (<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc) en los años 60 [14] seguido del desarrollo de *kits* de fabricación instantánea [15], la Medicina Nuclear experimentó un gran avance.

Este crecimiento también implicó un aumentó del riesgo de exposición a radiaciones ionizantes, por lo que se exigió la profesionalización de la física de la salud [16] y la estandarización de nuevos protocolos. Gracias a ello, surgieron múltiples informes

en materia de Protección Radiológica [17], incluido el primer informe de la ICRP en 1959 [18].

Las aplicaciones médicas de los radioisótopos siguieron aumentando entre las décadas de 1970 y 1990. La aparición de los sistemas PET condujo a la incorporación de nuevos radiofármacos emisores de positrones, lo que de nuevo implicó un aumento de las dosis recibidas por el personal y los pacientes [19]. Sin embargo, aunque había una clara preocupación por la exposición a las radiaciones en los departamentos de Radioterapia y Radiología, seguía habiendo una carencia de información e investigación sobre la efectividad de los procedimientos de Protección Radiológica en los departamentos de Medicina Nuclear [20]. En consecuencia, se incrementaron los esfuerzos por mejorar las técnicas de blindaje y de diseño de instalaciones para reducir la exposición. También mejoraron los métodos utilizados para el cálculo de dosis, como por ejemplo con el desarrollo de maniquíes antropomórficos, lo que supuso una mejora en la comprensión de la relación dosis-respuesta. Esta información quedó recogida en los informes de 1976 [21] y 1977 [22] del Consejo Nacional de Mediciones y Protección contra la Radiación de Estados Unidos (NCRP, National Council on Radiation Protection & Measurements), los cuales se actualizaron a principios de la década de los 2000 [11].

#### 1.2. Situación actual

Actualmente, se diferencian tres grandes especialidades médicas basadas en el uso de las radiaciones ionizantes: Radiología, Radioterapia y Medicina Nuclear. La Radiología se centra en el diagnóstico del paciente por medio de imágenes bidimensionales o tomográficas obtenidas con equipos emisores de rayos X. En el mismo rango de energía se encuentra la Radiología Intervencionista, cuyos procedimientos se basan en el guiado de un catéter por el interior del paciente a través de imágenes de escopia en tiempo real.

La Radioterapia externa (EBRT, *External Beam Radiation Therapy*) busca la acción terapéutica, generalmente orientada al tratamiento del cáncer, a través de la emisión de distintos tipos de radiaciones ionizantes a altas energías, como fotones, electrones o protones, tratando de minimizar el daño al tejido sano.

La Medicina Nuclear está basada en la administración de fuentes radioactivas (radiofármacos) al paciente. De esta forma, la radiación emitida puede ser utilizada bien para la producción de imágenes diagnósticas, conocido como medicina nuclear diagnóstica o imagen molecular, con intención terapéutica, también llamada terapia metabólica, o ambas, conocido actualmente como *teranóstica*.

A diferencia de la Radiología o la EBRT, en las cuales la radiación ionizante se dirige desde el exterior al interior del paciente, en las distintas modalidades de la Medicina
Nuclear es dicho paciente el que se convierte en una fuente radioactiva, lo que implica que la radiación se emite desde el interior al exterior del cuerpo. Esta forma de administración de la radiación requiere especial atención en materia de Protección Radiológica, dado que la exposición no se limita únicamente a la persona sometida al procedimiento, sino que también se extiende al personal médico involucrado y a cualquier individuo que permanezca cerca o en contacto con el paciente hasta que el material radioactivo haya decaído o se haya eliminado por vías biológicas.

La ICRP definió en 1991 tres tipos de exposición en Medicina Nuclear: ocupacional, médica o del público [23]. La exposición ocupacional hace referencia al personal de Medicina Nuclear expuesto como consecuencia del manejo de radiofármacos o fuentes radioactivas. La exposición médica se refiere a la exposición del paciente sometido a procedimientos diagnósticos o terapéuticos, el cual se espera que se se beneficie de dicha exposición. Por último, el tercer grupo hace referencia a la exposición del resto de la población y el medioambiente.

El número de exploraciones y procedimientos médicos en los que se emplean radiaciones ionizantes ha aumentado de forma continua en los últimos años [5]. Aunque este crecimiento tiene repercusiones positivas para el paciente, también implica un aumento en la exposición global a las radiaciones.

El último informe de 2020/2021 de la UNSCEAR estima que el número anual de trabajadores monitorizados expuestos a radiaciones originadas por fuentes artificiales ha aumentado de 10 millones en el periodo de 1995-1999 a más de 11.4 millones en 2010-2014, predominando el sector médico con más de un 80 % del personal expuesto [24]. Particularmente, la Medicina Nuclear es una especialidad que ha cobrado especial importancia en las últimas décadas. De acuerdo con el mismo informe, se estima que anualmente se realizan un total de 40 millones de procedimientos de Medicina Nuclear diagnósticos, lo que representa un aumento del 22 % con respecto a los 32.5 millones de procedimientos reportados en el informe de 2008. Además, la frecuencia media mundial se ha incrementado de 5.1 a 5.5 procedimientos por cada 1,000 habitantes al año, lo que supone un aumento del 8 % [24, 25]. El incremento más significativo se ha experimentado en los procedimientos terapéuticos con radiofármacos, o terapia con radionucleidos, la cual ha tenido un desarrollo significativo en los últimos años. La UNSCEAR estima un incremento del 63 % en el número de procedimientos terapéuticos en Medicina Nuclear, pasando de 880,000 a 1.4 millones de tratamientos, lo que supone un aumento del 43 % por cada 1,000 habitantes. Además, esta tendencia continúa la evolución temporal creciente observada en anteriores informes de la UNSCEAR (Fig.1.1) [24–28].

A pesar de que el número de tratamientos en Medicina Nuclear sigue siendo inferior al de Radioterapia, con 1.4 millones en comparación con 6.2 millones, respectivamente, es importante destacar que los procedimientos en Radioterapia han experimentado un crecimiento del 22 %, un aumento significativamente menor en comparación con el 63 % reportado para los procedimientos terapéuticos en Medicina Nuclear. Del mismo modo, aunque el número de procedimientos en Medicina Nuclear diagnóstica no sea comparable al de las pruebas radiológicas (40 millones frente a 2.36 mil millones), resulta relevante observar una disminución del 9 % en los procedimientos radiológicos en contraste con el aumento del 22 % en los procedimientos de Medicina Nuclear diagnóstica.



**Figura 1.1:** Tendencia de la frecuencia global anual del uso de radiofármacos con objetivos terapéuticos (izquierda) y diagnósticos (derecha) a lo largo de los periodos abarcados por sucesivos informes de la UNSCEAR, siendo estos periodos: de 1980 – 1984 el informe de 1988; de 1985 – 1990 el informe de 1993; de 1991 – 1996 el informe del 2000; de 1997 – 2007 el informe de 2008; de 2009 – 2018 el informe de 2020/2021 (vigente). Los datos se muestran en número de procedimientos por cada 1,000 habitantes.

Durante la última década, se han introducido diversas terapias innovadoras que actualmente se encuentran disponibles en numerosos países. En particular, la UNS-CEAR resalta la importancia de tres tratamientos específicos en el ámbito de la Medicina Nuclear en su último informe [24]: la radioembolización hepática con microesferas de ytrio-90 (<sup>90</sup>Y) para el tratamiento de tumores hepáticos inoperables, el uso del lutecio-177 (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotida ([<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-(Tyr3)-octreotate o <sup>177</sup>Lu-DOTATATE) para tratar tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados, y la aplicación del antígeno de membrana específico [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 para combatir el cáncer de próstata resistente a la castración.

La relevancia de estos radiofármacos no solo radica en sus propiedades terapéuticas intrínsecas, sino también en su capacidad teranóstica. Este término hace referencia a la habilidad de estos compuestos para ser utilizados conjuntamente con otros radiofármacos diagnósticos que compartan características biológicas similares, como es el caso del galio-68 (<sup>68</sup>Ga) octreotida (<sup>68</sup>Ga-DOTATOC). De esta manera, el comportamiento biológico del fármaco terapéutico se asemeja al observado en la fase diagnóstica del tratamiento. Esta técnica ha ampliado el espectro de pacientes aptos para recibir estos radiofármacos, especialmente en casos de tumores metastásicos.

Para ilustrar este crecimiento, se puede mencionar un estudio realizado en 2019

que reveló que, solo en Estados Unidos, el número anual de pacientes adecuados para someterse a tratamientos teranósticos era de 20,000 individuos para diagnósticos PET/CT con <sup>68</sup>Ga-DOTATATE y de 7,500 pacientes con tumores neuroendocrinos que no eran candidatos para cirugía pero sí para el tratamiento con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Además, se identificaron 160,000 pacientes con cáncer de próstata aptos para diagnóstico mediante <sup>68</sup>Ga-PSMA y 40,000 pacientes aptos para terapia con <sup>177</sup>Lu-PSMA [29].

Estos datos revelan la importancia clínica y científica de estos procedimientos, así como los beneficios que aportan a los pacientes. Sin embargo, esta tendencia creciente conlleva una serie de desafíos y consideraciones que deben abordarse adecuadamente en el ámbito médico y regulatorio:

- En primer lugar, se observa un aumento en el número de trabajadores de Medicina Nuclear expuestos a radiaciones ionizantes. Estudios recientes han asociado al personal de Medicina Nuclear con las dosis ocupacionales más elevadas en el hospital, pudiendo llegar incluso a superar los límites de dosis permitidos si las medidas de Protección Radiológica no son adecuadas [5, 30, 31]. Este fenómeno se debe al manejo manual y frecuente de fuentes radioactivas no selladas y de alta actividad, lo que puede incrementar las dosis ocupacionales, especialmente en el caso de las extremidades.
- Los radiofármacos terapéuticos están asociados con actividades y tasas de dosis más elevadas que los radiofármacos utilizados para el diagnóstico. Dado que son los procedimientos terapéuticos los que están experimentando un mayor crecimiento, se espera un incremento en las tasas de dosis recibidas por el personal de Medicina Nuclear.
- Por otro lado, la aparición de nuevos radiofármacos teranósticos plantea la necesidad de implementar protocolos estandarizados. Sin embargo, la rapidez en el desarrollo y la comercialización de estos fármacos presenta diversos desafíos, como la falta de personal especializado, la falta de capacidad de almacenamiento seguro e incluso la falta de estandarización a nivel global de los protocolos de actuación [32]. Además, la introducción de nuevos protocolos representa un proceso prolongado y complejo para cada centro hospitalario, lo que puede ocasionar retrasos en los tratamientos, accidentes o exposiciones indebidas.
- Por último, la exposición de los pacientes sometidos a estos tratamientos también se verá incrementada. Es fundamental realizar una optimización adecuada para asegurar que los pacientes no estén expuestos a irradiaciones innecesarias y minimizar efectos secundarios. Históricamente, los principales esfuerzos para aumentar la Protección Radiológica en Medicina Nuclear se han centrado en la reducción de la actividad administrada [33]. Sin embargo, dado que

la dinámica de cada radiofármaco puede mostrar variabilidad entre pacientes, esta medida representa una solución generalizada a un problema que requiere una solución específica. En este contexto, la cuantificación dosimétrica personalizada basada en imagen en pacientes sometidos a procedimientos tanto diagnósticos como terapéuticos en Medicina Nuclear desempeñan un papel fundamental en el desarrollo, uso clínico y optimización de estas aplicaciones. Puesto que ello implica también un aumento en la carga de trabajo, es esencial optimizar los métodos de determinación de dosis mediante su investigación.

En consecuencia, es necesario reforzar la investigación, por un lado, en la determinación y monitorización exhaustiva de las dosis recibidas por el personal de Medicina Nuclear implicado en la administración de estos nuevos radiofármacos y asegurar que su exposición sea inferior a los límites de dosis, y por otro, en la evaluación de la dosimetría interna basada en imagen de los pacientes sometidos a estos procedimientos. Los beneficios para los pacientes deben ser suficientes para justificar el riesgo al que son sometidos (es decir, justificar la exposición) [34], pero en ningún caso puede omitirse el riesgo al que se somete el personal que proporciona estos tratamientos. Por lo tanto, en ambas situaciones es necesaria una optimización de las dosis recibidas en base al principio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) [35].

# 1.3. Teranóstica

En el ámbito de la Medicina Nuclear, el término teranóstica (proveniente del inglés *theranostic* o *theragnostic*, como combinación de *therapy* y *diagnostic*) hace referencia al uso de agentes radioactivos que comparten características biológicas entre sí para aplicaciones diagnósticas y/o terapéuticas. Esta combinación ofrece grandes ventajas, como la capacidad de simular el comportamiento que mostrará el radiofármaco terapéutico en una primera fase diagnóstica y, con ello, seleccionar los pacientes aptos para un tratamiento, maximizando el beneficio y reduciendo toxicidades. Además, permite observar la evolución temporal de la respuesta tumoral y determinar visual y cuantitativamente la distribución del fármaco terapéutico tras su administración, lo que posibilita "tratar lo que se ve" y "ver lo que se trata".

Tanto los radiofármacos diagnósticos como terapéuticos constan de un compuesto radioactivo (radionucleido) y un péptido con afinidad selectiva a un determinado receptor (ligando, en inglés *targeting peptide*) unidos mediante un conector o agente quelante (Fig. 1.2). Gracias a la afinidad del ligando con los receptores específicos de membrana, el radiofármaco es dirigido e introducido en las células objetivo con sobreexpresión de dichos receptores. La capacidad diagnóstica o terapéutica del fármaco depende del tipo de radiación emitida por el radionucleido, pudiendo ser gamma ( $\gamma$ ), beta (en forma de electrones  $\beta^-$  o positrones  $\beta^+$ ) o alfa ( $\alpha$ ). La emisión de rayos  $\gamma$ , tanto directamente provenientes de la desintegración como de la aniquilación del par positrón - electrón, es detectada por los sistemas de imagen (SPECT y

PET, respectivamente), por lo que su emisión está mayormente asociada al aspecto diagnóstico. Por otro lado, los radiofármacos de emisión  $\beta^-$  y  $\alpha$  son generalmente utilizados con fines terapéuticos, debido a que la alta transferencia de energía de estas partículas puede causar daños severos en las moléculas de ADN. Este tipo de terapia selectiva se conoce como terapia con radionucleidos o PRRT (del inglés, *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*).

Existen varias modalidades de teranóstica en Medicina Nuclear. En el caso de un radiofármaco con emisión dual de partículas gamma y beta, las partículas beta tendrán finalidad terapéutica, mientras que posteriormente se aprovechará la emisión de rayos gamma para obtener una imagen de la distribución del radiofármaco. Este es el caso del <sup>131</sup>I o radioyodo (RAI), ampliamente utilizado para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. También pueden emplearse dos radiofármacos diferentes, uno diagnóstico y otro terapéutico, que compartan comportamientos biológicos iguales o similares, es decir, con distintos radionucleidos pero el mismo o similar ligando. A este par de radiofármacos se le conoce como "par teranóstico". Algunos de los pares teranósticos más utilizados en Medicina Nuclear se detallan en la Tabla 1.1. Este concepto se ilustra en la Figura 1.2.



**Figura 1.2:** Representación esquemática del funcionamiento del par teranóstico en Medicina Nuclear. Los términos entre paréntesis indican un ejemplo del elemento en cuestión. En particular, en este caso se ejemplifica el conector DOTA, el ligando TATE y los receptores de somatostatina (SSTR), por lo que podría tratarse del radiofármaco diagnóstico <sup>68</sup>Ga-DOTATATE o el terapéutico <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, mientras que la célula sería una célula neuroendocrina tumoral.

Agente diagnóstico*	Agente terapéutico*	Receptor <sup>†</sup>	<b>Patología</b> §
<sup>123</sup> I (NaI)	<sup>131</sup> I (NaI)	NIS	CDT HT
<sup>68</sup> Ga-DOTATOC <sup>68</sup> Ga-DOTATATE <sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	SSTR	NET
<sup>68</sup> Ga-PSMA	<sup>177</sup> Lu-PSMA	PSMA	mCRPC
<sup>99m</sup> Tc-MAA	<sup>90</sup> Y-microesferas	Microcirculación hepática	HCC Metástasis ICC

**Tabla 1.1:** Pares teranósticos utilizados comúnmente en Medicina Nuclear. Tabla adaptada de la referencia [36]

\*DOTA = tetraazacyclododecane tetraacetic acid, TOC = Phe1-Tyr3-octreotide, TATE = octreotate, NOC = NaI3-octreotide, PSMA = antígeno prostático específico de la membrana, MAA = macroagregados de albumina

<sup>†</sup>NIS = Cotransportador de sodio-yoduro, SSTR = receptores de somatostatina, PSMA = antígeno prostático específico de la membrana

<sup>§</sup>CDT = carcinoma diferenciado de tiroides, HT = Hipertiroidismo, NET = tumores neuroendocrinos, mCRPC = cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, HCC = carcinoma hepatocelular, ICC = colangiocarcinoma intrahepático

Este trabajo se va a centrar en dos procedimientos teranósticos que, como se ha mencionado anteriormente, actualmente son de especial relevancia. Dichos procedimientos son el tratamiento de tumores neuroendocrinos con el par teranóstico <sup>68</sup>Ga-DOTATOC y <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, y la radioembolización hepática con microesferas de <sup>90</sup>Y precedida por una fase de simulación con macroagregados de albúmina humana marcados con tecnecio-99 metaestable (<sup>99m</sup>Tc-MAA).

### 1.3.1. Teranóstica para Tumores Neuroendocrinos

Los tumores neuroendocrinos (NET) son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas que pueden originarse en células neuroendocrinas de diversas partes del cuerpo, incluyendo ganglios, glándulas endocrinas, bronquios, piel y otros órganos [37]. Los tipos más comunes son los tumores gastrointestinales o pancreáticos, conocidos como tumores neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos (GEP-NET, por sus siglas en inglés), que representan aproximadamente el 55-70 % de todos los NET. Aunque tradicionalmente han sido considerados poco frecuentes, con una incidencia de 2.5 a 5 casos anuales por cada 100,000 habitantes en población caucásica[38], su incidencia y prevalencia se ha visto en aumento en las últimas décadas. En Estados Unidos, por ejemplo, la incidencia se ha multiplicado por más de seis en los últimos 40 años [39]. Se plantea que esta tendencia ha sido originada tanto por un aumento real en la incidencia como por los avances experimentados en su diagnóstico.

Los GEP-NET bien diferenciados se caracterizan por presentar una sobreexpresión de los receptores de somatostatina (SSTR) [37]. La somatostatina (SST), también conocida como hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (GHIH), es un péptido cíclico que ejerce efectos inhibidores sobre la secreción de hormonas endocrinas y exocrinas [40]. Actualmente se conocen cinco tipos de receptores (SSTR1 – SSTR5), siendo los SSTR2 los más abundantes en los GEP-NETs, seguidos de los SSTR5.

Los tumores neuroendocrinos localizados pueden tratarse con cirugía. Sin embargo, aproximadamente el 40 % de los pacientes ya presentan metástasis en el diagnóstico [37], por lo que no pueden someterse a una extirpación. En este contexto, la PRRT con análogos de somatostatina ha presentado grandes resultados [41–43]. Destacan como par teranóstico para el tratamiento y diagnóstico de GEP-NETs el <sup>177</sup>Lu-DOTATATE y el <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, respectivamente, los cuales se explicarán en detalle posteriormente.

## 1.3.2. Radioembolización hepática con microesferas de <sup>90</sup>Y

A diferencia del enfoque teranóstico previamente expuesto, en el cual el radiofármaco se introduce mediante vía intravenosa con el propósito de adherirse a las células que presentan una sobreexpresión de receptores específicos, la técnica de radioembolización hepática (RE) o radioterapia selectiva (SIRT, Selective Internal Radiation Therapy o TARE, Transarterial Radioembolization), implica la administración directa en el tumor de microesferas radioactivas marcadas con <sup>90</sup>Y a través de vías arteriales. Esta modalidad de administración se fundamenta en la observación de que el hígado sano recibe su irrigación principalmente a través de la vena porta (sistema venoso), mientras que los tumores son preferentemente irrigados por la arteria hepática (sistema arterial) [44, 45]. Gracias a esta característica diferenciación en la vascularización, la radiación beta puede dirigirse de manera selectiva hacia el tumor, preservando prácticamente inalterado el tejido sano circundante. Además, las microesferas poseen dimensiones adecuadas para alcanzar el tumor, al mismo tiempo que son lo suficientemente grandes como para quedar atrapadas en los capilares arteriales. Esto asegura que permanezcan implantadas de forma permanente en los microvasos del tumor, sin experimentar degradación biológica, lo que facilita que la radiación resultante de la desintegración del <sup>90</sup>Y se concentre directamente en el volumen tumoral.

El carácter teranóstico de esta práctica destaca de dos formas. En primer lugar, previo al tratamiento, es necesario realizar una primera fase de simulación para determinar la futura distribución de las microesferas de <sup>90</sup>Y. Para ello, se administra de forma análoga a la inyección de las esferas un radiofármaco con características similares pero de menor actividad. Actualmente se hace uso de un compuesto de macroagregados de albúmina humana (MAA) marcado con <sup>99m</sup>Tc (<sup>99m</sup>Tc-MAA), el cual permite obtener una imagen gammagráfica y/o de SPETC/CT. Con este procedimiento se busca desestimar el tratamiento en los pacientes que puedan sufrir derivaciones a otros órganos, evitando futuras complicaciones causadas por la radiación, así como determinar la actividad de <sup>90</sup>Y que es necesario administrar para alcanzar las dosis tumoricidas minimizando el daño al parénquima sano.

En segundo lugar, aunque el <sup>90</sup>Y esté considerado un emisor puro de electrones (por tanto, terapéutico) es posible aprovechar el espectro de emisiones gamma y  $\beta^+$  de menor intensidad para obtener una imagen <sup>90</sup>Y-SPECT o <sup>90</sup>Y-PET, respectivamente, para evaluar la distribución real de las microesferas tras su administración. Con ello, es posible determinar la correcta administración del tratamiento, así como comparar la dosis absorbida con la calculada en la simulación, buscando maximizar la respuesta tumoral. Este proceso se explicará en detalle en la sección 1.5.

## 1.4. Dosimetría al personal en Medicina Nuclear

### 1.4.1. Motivación

Desde mediados del siglo XX, los estándares y las técnicas en Protección Radiológica han mejorado considerablemente, lo que ha ayudado a disminuir las dosis ocupacionales [46]. No obstante, conforme se ha detallado previamente, en los últimos años la Medicina Nuclear ha experimentado un incremento en el número de procedimientos realizados y la tasa de dosis asociada a cada uno de ellos, así como de nuevos radiofármacos que son aprobados anualmente. La rapidez con la que se desarrollan y comercializan estos nuevos compuestos radioactivos puede resultar en una falta de estandarización y generar problemas logísticos, los cuales podrían conllevar un aumento en la exposición del personal a dosis elevadas. Esta tendencia suscita preocupación en relación con los riesgos asociados y los medios de protección para el personal expuesto [47].

La exposición ocupacional en Medicina Nuclear proviene, principalmente, de la preparación y la administración de radiofármacos [31, 47]. La magnitud de la exposición dependerá del tipo de radionucleido, su actividad y la frecuencia con la que un trabajador manipule dicho fármaco [24, 48]. Esto implica que, tal y como demuestran estudios recientes [49–51], el personal de Medicina Nuclear está expuesto a una amplia gama de dosis de radiación que depende de varios factores, por lo que una cuantificación general de las dosis de radiación puede ser muy complicado. En este contexto, la correcta monitorización personalizada juega un papel fundamental para determinar las dosis a la que el personal está expuesto en función de la actividad manejada y los procedimientos realizados.

Es importante destacar que el nivel de exposición de un trabajador puede minimizarse bajo las correctas prácticas de Protección Radiológica de acuerdo con el principio ALARA: maximizar la distancia a la fuente, usar medios de blindaje de forma óptima, y disminuir el tiempo transcurrido cerca de la fuente, ya sea el radiofármaco o el paciente administrado [52, 53]. Estas medidas, junto con una correcta monitorización de las dosis al personal, podrán prevenir la aparición de efectos deterministas y minimizar la probabilidad de aparición de efectos estocásticos.

Aunque estudios recientes han demostrado que las dosis efectivas anuales del personal de Medicina Nuclear se mantienen por debajo de los límites permitidos [52–54], no son escasos los estudios en los que se han reportado dosis recibidas por encima de los límites permitidos en ciertos procedimientos [31, 54]. Por otro lado, mientras que la relación entre las dosis altas de radiación y el riesgo de desarrollar un cáncer radioinducido es evidente, los efectos a dosis bajas, comunes en Medicina Nuclear diagnóstica, siguen siendo objeto de debate actualmente, por lo que históricamente la prevención de las dosis ocupacionales en Medicina Nuclear no ha suscitado tanta preocupación como en otras áreas. No obstante, cada vez son más los estudios a favor de una relación directa entre la radiación a dosis bajas y posibles daños carcinogénicos [48, 55–58]. Por ello, se considera prudente asumir que toda exposición a radiaciones ionizantes, independientemente de su magnitud, conlleva un riesgo para la salud, y en este contexto, la monitorización del personal es esencial para asegurar que ningún trabajador reciba dosis aproximadas, o superiores, a los límites recomendados por la ICRP (Tabla 1.2).

Por otro lado, cualquier manipulación de radionucleidos o fuentes no encapsuladas, irá acompañada de la posibilidad de fugas, derrames u otros accidentes, que den lugar a la contaminación del medio con ese radiofármaco o incluso a su ingestión en el organismo. Estos riesgos podrán minimizarse tomando las precauciones básicas, como el uso adecuado de ropa protectora, guantes desechables, o realizar las manipulaciones en instalaciones especializadas y construidas a dicho efecto. La monitorización individual del personal es también esencial para detectar posibles fuentes de contaminación externa. En este caso, la dosimetría en tiempo real es crucial, ya que permitirá, por un lado, actuar de manera instantánea en el momento de la contaminación para evitar su propagación, y por otro, permitirá al profesional mejorar en el manejo de los radiofármacos, ya que podrán experimentar las consecuencias de sus acciones de manera instantánea y adoptar medidas correctoras.

#### 1.4.1.1. Monitorización de las extremidades

El trabajo diario en Medicina Nuclear requiere el uso manual de fuentes no encapsuladas de alta actividad a muy corta distancia de la piel, lo que puede aumentar el riesgo de exposición especialmente en las manos [59–61]. Además, la manipulación de fuentes emisoras de partículas beta, como los emisores de positrones utilizados para el diagnóstico en PET o, recientemente, algunos radiofármacos terapéuticos, presenta un riesgo significativo, ya que el corto alcance de estas partículas propicia **Tabla 1.2:** Límites de dosis recomendados por la ICRP recogidos principalmente en la Tabla 6 de la Publicación 103. El límite ocupacional para el cristalino procede la Declaración sobre las reacciones de los tejidos (ICRP *Statement on Tissue Reactions*) de la Publicación 118 (Parte 1, apartado 3). Estos límites están actualmente recogidos en la Directiva 2013/59/EURA-TOM y en la normativa española vigente establecida por el Real Decreto 1029/2022.

Tipo de límite y zona	Valor del límite ocupacional	
Dosis efectiva <sup>a</sup>	20 mSv/año	
Dosis equivalente en cristalino <sup>a</sup>	20 mSv/año	
Dosis equivalente en piel <sup>b</sup>	500 mSv/año	
Dosis equivalente en extremidades (manos, pies)	500 mSv/año	

<sup>a</sup> Promediada en periodos definidos de 5 años, sin que ninguno exceda 50 mSv

<sup>b</sup> Promediado en 1 cm<sup>2</sup> de piel, independientemente del área expuesta

la deposición de su energía directamente en las zonas de las manos más próximas a las fuentes, como la punta de los dedos. Esto implica que se genere un gradiente muy pronunciado entre las puntas de los dedos, donde se estaría recibiendo la dosis máxima, y el resto de la mano, como las bases de los dedos y la muñeca. Por ello, los dosímetros de anillo y muñeca, comúnmente utilizados para monitorización del personal en Medicina Nuclear, tienden a subestimar sistemáticamente las dosis máximas.

El proyecto europeo ORAMED (Optimization of Radiation Protection of Medical Staff), comprendido entre 2008 y 2011, llevó a cabo una gran campaña de medición para determinar la dosis máxima y la distribución de la dosis en manos en trabajadores de Medicina Nuclear, proporcionando información sobre los niveles de dosis de referencia para cada procedimiento [31, 33]. En el estudio se detectó un amplio rango de exposiciones individuales incluso para el mismo procedimiento, desde dosis por debajo de los límites de detección hasta por encima de los límites recomendados en caso de malas prácticas. Observaron que la elección del tipo de dosímetro y su posición es de gran importancia para evaluar las dosis correctamente, y determinaron que si no es posible obtener la posición de máxima dosis de manera individual para cada trabajador, el dosímetro de anillo deberá colocarse en la base del dedo índice de la mano no dominante y aplicar un factor de corrección 6. No obstante, el proyecto ORAMED estuvo limitado a los radiofármacos diagnósticos marcados con <sup>99m</sup>Tc y  $^{18}$ F, a la PRRT con  $^{90}$ Y y a la radioinmunoterapia, por lo que no reflejan los efectos en la dosimetría del personal expuesto a las nuevas generaciones de radiofármacos teranósticos, como <sup>177</sup>Lu o <sup>68</sup>Ga, los cuales han surgido posteriormente al desarrollo del estudio.

Sin embargo, a pesar de su importancia, los estudios publicados en dosimetría en extremidades al personal de Medicina Nuclear son escasos. De acuerdo con un reciente artículo de revisión realizado por Kollaard et al. [30], el número de publicaciones sobre exposición de extremidades a nuevos radiofármacos era muy limitado en ese momento, destacando la existencia de solo cuatro publicaciones con <sup>177</sup>Lu [51, 62– 64] y dos con <sup>68</sup>Ga [65, 66]. Adicionalmente, de acuerdo con una encuesta también reciente basada en los registros nacionales de dosis, llevada a cabo por Kyriakidou et al. [67], persisten grandes variaciones en los métodos de dosimetría y en la determinación de las dosis máximas en las extremidades dentro de los departamentos de Medicina Nuclear, tanto a nivel internacional, entre distintos países, como a nivel regional, entre hospitales ubicados en una misma región. Por ello, es necesario desarrollar métodos capaces de reducir la incertidumbre en la estimación de las dosis de Medicina Nuclear que además faciliten las comparaciones entre los diferentes resultados dosimétricos.

#### 1.4.2. Magnitudes operacionales, dosímetros y límites de dosis

El valor de la exposición individual está determinado por la dosis equivalente personal,  $H_p(d)$ . Esta magnitud se define como la dosis equivalente a una profundidad d con respecto a la posición del dosímetro en el cuerpo humano. Para la evaluación de órganos superficiales se emplean profundidades de 0.07 mm para la piel y 3 mm para el cristalino, es decir,  $H_p(0.07)$  y  $H_p(3)$ , respectivamente. Para el control de órganos internos o dosis efectiva, se emplean 10 mm de profundidad, es decir, la magnitud  $H_p(10)$ , también llamada dosis equivalente profunda. La unidad de estas magnitudes es el Sievert (Sv).

Generalmente, las dosis recibidas por los trabajadores expuestos en Medicina Nuclear se determinan a partir de la vigilancia individual por medio de dosímetros físicos de carácter pasivo (i.e., acumulativos). En España, esta vigilancia debe estar mediada por servicios de dosimetría autorizados por el Consejo de Seguridad Nuclear (CSN). Estos dispositivos de medida suelen ser dosímetros de solapa (proporcionando la dosis en términos de  $H_p(10)$ ) y de extremidades, comúnmente de anillo y de muñeca (reportando las dosis en términos de  $H_p(0.07)$ ). También pueden utilizarse dosímetros de cristalino (en términos de  $H_p(3)$ ) pero aunque su uso puede suponer grandes beneficios en Medicina Nuclear, generalmente han sido utilizados en el ámbito de la Radiología Intervencionista. Del mismo modo, en Radiología Intervencionista pueden utilizarse también los dosímetros activos o de tiempo real, sin embargo, no son una práctica común en Medicina Nuclear, a pesar de sus ventajas expuestas anteriormente.

Estos valores proporcionan una estimación de la dosis efectiva (*E*) y la dosis equivalente en un tejido  $T(H_T)$  que puede recibir un trabajador expuesto, de manera que se aseguren las dosis por debajo de los límites recomendados por la ICRP y recogidos en la directiva vigente, en este caso, la Directiva 2013/59/EURATOM. Estos valores se encuentran recogidos en la Tabla 1.2 para trabajadores expuestos.

#### 1.4.3. Radiofármacos de estudio

A continuación, se explicarán las principales características de los radiofármacos en los que se ha centrado la dosimetría al personal en este trabajo, así como las implicaciones de su emisión radioactiva: el <sup>177</sup>Lu-DOTATATE y el <sup>68</sup>Ga-DOTATOC.

## 1.4.3.1. <sup>177</sup>Lu-DOTATATE

El radiofármaco <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, conocido también como <sup>177</sup>Lu-Oxodotreotide o [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-(Tyr3)-octreotate está formado por un péptido análogo a la somatostatina marcado con <sup>177</sup>Lu, por lo que muestra gran afinidad por los receptores SSTR2. El esquema de la molécula se encuentra en la figura 1.3.



<sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE = radionucleido (<sup>177</sup>Lu) + agente quelante (DOTA) + ligando (octreotate, TATE)

Figura 1.3: Estructura molecular del radiofármaco <sup>177</sup>Lu-DOTATATE.

## 1.4.3.1.1. Esquema de desintegración del <sup>177</sup>Lu

El <sup>177</sup>Lu decae a hafnio-177 (<sup>177</sup>Hf) con un periodo de semidesintegración de 6.7 días (162h) mediante la emisión de electrones ( $\beta$ -) con energías máximas de 497 keV (78.6 %), 384 keV (9.1 %) y 176 keV (12.2 %) [68]. El rango máximo y medio de los electrones en tejido blando es de 1.7 mm y 0.23 mm, respectivamente, lo que lo clasifica como un emisor de electrones de bajo alcance [69]. Además de partículas  $\beta$ , en la desintegración también se producen rayos gamma de baja a media energía, de

113 keV (6.6 %) y 208 keV (11 %), además de otras energías de menor probabilidad. El esquema de desintegración se muestra en la Fig.1.4.



Figura 1.4: Esquema de desintegración del <sup>177</sup>Lu.

### 1.4.3.1.2. Radiofármaco

El tratamiento de GEP-NETs con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2017 [70] y por la FDA en 2018 [71] tras el éxito recogido en el estudio clínico NETTER-1 [72]. Actualmente, este fármaco se comercializa bajo el nombre de *Lutathera*<sup>®</sup> (*Advanced Accelerator Applications*, una compañía de *Novartis*). Además del estudio clínico inicial, varios estudios han demostrado su efectividad en el control de NETs metastásicos en estados avanzados, la mejora en la calidad de vida del paciente y la ralentización en la progresión de la enfermedad [41–43, 73].

Este tratamiento conlleva un total de cuatro ciclos (sesiones), cada uno administrado con un intervalo aproximado de 8 semanas, por lo que el tratamiento completo suele extenderse 32 semanas. En cada ciclo, se administra un vial monodosis de Lutathera por vía intravenosa (IV) con una actividad de 7400 MBq (200 mCi), por lo que el paciente es inyectado un total de 29.6 GBq a lo largo de todo el tratamiento. El vial de Lutathera es una solución a una concentración radioactiva de 370 MBq/ml en la fecha y hora de calibración, por lo que el volumen de la solución puede variar entre 20.5 y 25.0 ml para ajustar la actividad [74].

El método de administración puede variar entre centros, aunque el actualmente recomendado por el fabricante es el método por gravedad, esquematizado en la Fig.1.5, ya que permite administrar el fármaco lentamente por vía IV. Este método se basa en la infusión por incremento de la presión en el interior del vial. Para ello, dentro del vial de Lutathera se insertan dos agujas: una corta que no esté en contacto con el líquido radioactivo, y una aguja larga que sí esté en contacto. La aguja corta se encuentra conectada a una solución salina (NaCl 0.9%), cuyo flujo hace aumentar la presión en el interior del vial, forzando la salida del radiofármaco por la aguja larga. Puesto que la aguja larga está conectada al paciente por el otro extremo, el radiofármaco fluye del vial al interior del paciente lentamente. Al mismo tiempo, el paciente es administrado con una solución de aminoácidos para evitar complicaciones renales, la cual comienza 30 minutos antes de la infusión del radiofármaco y se extiende hasta las 4 h posteriores. En total, la infusión de Lutathera debe durar entre 20 – 30 min, siendo recomendado comenzar la infusión salina a un ritmo lento (100 ml/h) los primeros 5 min e incrementarlo a 400 ml/h el resto del tiempo hasta agotar el contenido.



Figura 1.5: Esquema de la administración de Lutathera por el método de gravedad.

Gracias a la emisión gamma del <sup>177</sup>Lu, es posible observar la distribución del radiofármaco tras la administración por medio de un SPECT/CT o una gammagrafía. De esta forma, la comparación de imágenes entre ciclos hace posible evaluar la respuesta tumoral a lo largo del tratamiento, como se muestra en la Fig.1.6.



**Figura 1.6:** Imágenes gammagráficas de un paciente con GEP-NET sometido a tratamiento con péptidos análogos de la somatostatina marcados con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (Lutathera®). Las imágenes a-d corresponden a cada unos de los cuatro ciclos de tratamiento y fueron adquiridas aproximadamente a las 24 horas de la administración endovenosa del tratamiento. Las imágenes se muestran con una intensidad normalizada a la actividad de las lesiones tumorales en la primera dosis. Las figuras e y f corresponden a imágenes diagnósticas MIP (Maximun Intensity Projection) con <sup>68</sup>Ga-DOTATOC pre y post-tratamiento con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, respectivamente.

#### **1.4.3.1.3.** Implicaciones para el personal

El esquema de desintegración del <sup>177</sup>Lu muestra una emisión beta de alta intensidad, pero también emisión gamma (Fig.1.4). Esta emisión dual suscita una preocupación tanto por el personal que realiza el tratamiento como por las personas que puedan permanecer cercanas al paciente durante el periodo de semidesintegración. Por un lado, el manejo del vial de <sup>177</sup>Lu puede dar lugar a altas dosis en las manos debido a la radiación beta si esta no está correctamente blindada. Para ello, es necesario utilizar materiales de bajo número atómico (Z), como el metacrilato (PMMA), ya que, en comparación con materiales de alto Z, como el plomo (Pb), permiten frenar los electrones emitiendo menor radiación de frenado o *Bremsstrahlung*. Por otro, el mayor alcance de las emisiones gamma puede contribuir a incrementar la dosis efectiva y

la dosis equivalente en cristalino [50]. Puesto que los fotones sí son atenuados por plomo, en este caso el uso de delantales plomados puede reducir la exposición. Sin embargo, el delantal plomado en Medicina Nuclear es una cuestión de debate, ya que con el manejo de ciertos radiofármacos, como los normalmente utilizados en diagnóstico con PET, pueden resultar contraproducentes, debido a que la eficiencia del delantal se ve muy reducida a la energía de las emisiones (en este caso, 511 keV), además de la posible generación de radiación de frenado en el interior del delantal. Por ello, la implementación del delantal durante la administración de <sup>177</sup>Lu no sigue un estándar uniforme, con algunos centros optando por su uso y otros prescindiendo de él.

Recientemente se han realizado estudios para determinar las tasas de dosis externas tras la administración de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE con el objetivo de definir los criterios óptimos de alta de los pacientes en base a la exposición recibida por los cuidadores o familiares [49, 75, 76], así como para definir una buena praxis en su administración [77–79]. Sin embargo, en lo que respecta al personal de Medicina Nuclear, hay muy pocos estudios que analicen las dosis recibidas durante el tratamiento, y ninguno considerando el conjunto de dosis a cuerpo entero, extremidades y ojos, y complementado con la determinación de las tasas de dosis en tiempo real, tal y como se ha realizado en este estudio.

Además, se espera que el uso de radiofármacos basados en <sup>177</sup>Lu no se incremente exclusivamente debido al tratamiento con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. En 2022, la FDA y la EMA aprobaron el uso del radiofármaco [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 (Pluvicto<sup>®</sup>, *AAA*) para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, respaldado por los resultados del ensayo clínico VISION. En este estudio se demostró una reducción de la mortalidad global en un 38 % y de la progresión de la enfermedad en un 60 % cuando al combinar el tratamiento con [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 en combinación con la terapia estándar [80]. En vista de estos resultados, se prevé que la incorporación de este radiofármaco en la práctica clínica diaria sea inminente, por lo que son necesarios estudios previos sobre exposición a la radiación con <sup>177</sup>Lu para garantizar su segura incorporación. Esta comparación es posible ya que se ha demostrado que la exposición y la tasa de excreción del <sup>177</sup>Lu-DOTATATE y el <sup>177</sup>Lu-PSMA es similar [81], por lo que los estudios sobre el primero pueden proporcionar resultados preliminares sobre el segundo.

El uso del <sup>177</sup>Lu también se está investigando para el tratamiento de otros tumores con sobreexpresión de somatostatina además de los NET, como el cáncer de pulmón

microcítico<sup>1</sup> y el meningioma<sup>2</sup> [32], e incluso como alternativa para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides con baja respuesta al RAI [82], lo que también podrá aumentar significativamente la exposición a este radionucleido.

## 1.4.3.2. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC

El radiofármaco <sup>68</sup>Ga-DOTATOC (<sup>68</sup>Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotide o <sup>68</sup>Ga-Edotreotide) es un radiotrazador utilizado para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos con sobreexpresión de somatostatina en pacientes adultos y pediátricos mediante imagen PET [83]. El esquema de la representación de esta molécula se encuentra en la figura 1.7.



<sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC = radionucleido (<sup>68</sup>Ga) + agente quelante (DOTA) + ligando (octreotide, TOC)

Figura 1.7: Estructura molecular del radiofármaco <sup>68</sup>Ga-DOTATOC.

## 1.4.3.2.1. Esquema de desintegración del <sup>68</sup>Ga

El <sup>68</sup>Ga decae mediante captura electrónica (CE) y emisión de positrones con un periodo de semidesintegración de 67.7 min al isótopo estable zinc-68 (<sup>68</sup>Zn). La energía

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Ensayo clínico en proceso: A Safety Study of [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE in Newly Diagnosed Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) Patients in Combination With Carboplatin, Etoposide and Tislelizumab (ID: NCT05142696)

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Ensayo clínico en proceso: Phase II Study of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE Radionuclide in Adults With Progressive or High-risk Meningioma (ID: NCT03971461)

máxima y media de los positrones emitidos es de 1899 keV y 836 keV con un rendimiento del 89.1 %. El rango medio de los positrones antes de su aniquilación es de 1.05 mm en tejido blando. Aunque con una intensidad muy baja (3.22 %) emite radiación gamma de 1077.4 keV. El esquema de la desintegración está representado en la Fig.1.8.



**Figura 1.8:** Esquema de desintegración del <sup>68</sup>Ga. Por motivos visuales, se han omitido las emisiones gamma de intensidad menor del 0.09 %.

#### 1.4.3.2.2. Radiofármaco

El uso en Europa del <sup>68</sup>Ga-DOTATOC para diagnóstico de GEP-NETs fue autorizado por la EMA en diciembre de 2016 con la aprobación de su distribución comercial bajo el nombre de SomaKit TOC<sup>®</sup> (*Advanced Accelerator Applications*, de *Novartis*), en agosto de 2019 por la FDA. El uso de este *kit* junto con un generador de germanio/galio (<sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga) autorizado permite la preparación *in situ* de <sup>68</sup>Ga-DOTATOC incluso en pequeñas instalaciones.

El <sup>68</sup>Ga-DOTATOC se administra por vía intravenosa dentro de las 4 h posteriores al marcaje radioactivo, con una actividad recomendada entre 100 y 260 MBq por inyección [84]. La dosis efectiva se ha calculado en 0.021 mSv/MBq, por lo que para una actividad de 200 MBq se estima que un paciente reciba aproximadamente 4.2 mSv [85]. Puesto que se trata de un radiofármaco diagnóstico, no requiere pautas de administración como en el caso del <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, de modo que la imagen PET con <sup>68</sup>Ga-DOTATOC se realizará a demanda del facultativo responsable. No obstante, la situación más común es realizar una imagen previa al tratamiento, la cual servirá de imagen diagnóstica y para evaluar la aptitud del paciente al tratamiento con análogos de somatostatina, y otra imagen posterior al tratamiento para realizar el seguimiento del paciente y la evaluación de la respuesta tumoral, como se muestra en el ejemplo de la Figura 1.6.

Cabe pensar que el <sup>177</sup>Lu-DOTATATE y el <sup>68</sup>Ga-DOTATOC no son estrictamente un par teranóstico, puesto que los péptidos son diferentes (octreotide y octreotate). De hecho, el <sup>68</sup>Ga-DOTATATE presenta 10 veces más afinidad a los receptores SST2 que el <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, siendo estos los predominantemente expresados en los NET [86], mientras que el <sup>68</sup>Ga-DOTATOC presenta, además de afinidad por los SSTR2, por los SSTR5 [83]. No obstante, a pesar de sus capacidades algo distintas de interacción con la célula, investigaciones recientes han demostrado que la mayor afinidad por los SSTR2 del <sup>68</sup>Ga-DOTATATE no resulta clínicamente relevante [85, 87]. Estos estudios demuestran que ambos radiofármacos no presentan diferencias clínicas significativas, y poseen un valor diagnóstico comparable en la detección de lesiones NET. También demuestran que en términos del *Standarized Uptake Value* (SUV), el <sup>68</sup>Ga-DOTATOC mostraba valores superiores. Por tanto, la elección entre uno u otro dependerá de cada centro, y el par teranóstico <sup>177</sup>Lu-DOTATATE – <sup>68</sup>Ga-DOTATOC está perfectamente aceptado.

#### 1.4.3.2.3. Implicaciones para el personal

Puesto que el <sup>68</sup>Ga decae mayoritariamente por emisión de positrones, la preocupación principal en términos de Protección Radiológica recae en la dosis recibida por los trabajadores en las manos. Como se ha explicado anteriormente, la deposición de energía de las partículas beta genera un gradiente de dosis a lo largo de las manos, siendo mayor la dosis recibida en las puntas de los dedos que en las bases. Por ello, es necesario establecer un factor de corrección para la emisión de <sup>68</sup>Ga a partir de medidas individuales, para asegurar que las lecturas de los dosímetros de anillo y muñeca no subestiman el valor máximo.

Por otro lado, aunque las actividades administradas con otros radiofármacos comunes en PET, como el <sup>18</sup>F, sean del mismo orden de magnitud que con el <sup>68</sup>Ga (entre 100 – 300 MBq) [30] la energía máxima de los positrones del <sup>68</sup>Ga (1.899 MeV) es considerablemente superior a la del <sup>18</sup>F (0.634 MeV), lo que implica que a misma actividad, la dosis absorbida a partir del manejo del <sup>68</sup>Ga puede ser mayor, por lo que la exposición a este radionucleido debe estudiarse exhaustiva e individualmente. Además de las extremidades, la dosis efectiva también puede incrementarse considerablemente por la exposición a los fotones de aniquilación de 511 keV. Sin embargo, como se ha explicado anteriormente, el blindaje en este escenario es complicado, ya que la eficiencia del delantal plomado a estas energías se ve muy reducida. Por ello, la monitorización con dosímetros de lectura pasiva y directa es esencial para controlar la exposición radioactiva.

El uso del <sup>68</sup>Ga ha aumentado considerablemente en los últimos años, especialmente para el diagnóstico de cáncer de próstata con <sup>68</sup>Ga-PSMA y de NET con <sup>68</sup>Ga-DOTATOC y <sup>68</sup>Ga-DOTATATE. Sin embargo, puesto que se trata de un conjunto de radiofármacos novedosos, al igual que en el caso del <sup>177</sup>Lu-DOTATATE los estudios que abordan la dosimetría ocupacional derivada de su exposición son escasos [30].

## 1.5. Dosimetría a pacientes en RE con microesferas de <sup>90</sup>Y

La radiembolización hepática (RE), también conocida como SIRT (Selective Internal Radiation Therapy) o TARE (Transarterial Radioembolization), es un procedimiento utilizado para tratar principalmente tumores hepáticos inoperables, especialmente para el carcinoma hepatocelular (HCC), colangiocarcinoma intrahepático (ICC) y estados metastásicos, entre los que destacan las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (mCRC). Para pacientes con tumores inoperables, la RE ha demostrado extender de meses a años de vida con un incremento en la calidad de vida. Ha demostrado tener menos efectos secundarios que la radioterapia externa, además de impartir mayores tasas de dosis al tumor en una sola sesión. Además de la incisión a nivel femoral para la introducción del catéter, no requiere una gran intervención quirúrgica, por lo que el procedimiento es mínimamente invasivo. La RE ha demostrado superioridad frente a la quimioembolización hepática (TACE) en el tratamiento de tumores en estadios tempranos, avanzados y metastásicos [88], y puede tener fines curativos, paliativos, e incluso el objetivo de frenar el crecimiento tumoral para que el paciente pueda ser candidato a una hepatectomía o un trasplante. En función del área de afectación, el tratamiento puede cubrir un único segmento hepático, un lóbulo o ambos lóbulos hepáticos, tratándose en este caso el hígado completo.

Los orígenes de las terapias basadas en el tratamiento del hígado vía embolización arterial se remontan a principios de 1950, cuando diversos estudios demostraron que los tumores hepáticos reciben el 80 % del flujo sanguíneo a través de la arteria hepática, mientras que el parénquima hepático sano es irrigado principalmente por la vena porta [44, 45].

La terapia SIRT ha evolucionado de ser un tratamiento con intención paliativa, a convertirse en un tratamiento potencialmente curativo y altamente selectivo. Por esta razón, la dosimetría ha pasado de estar basada en cálculos generales a cálculos específicos para cada paciente e incluso para cada lesión, con distribuciones de dosis adaptadas a cada caso clínico particular [89]. Se ha demostrado que las dosis en tumor están altamente correlacionadas con la respuesta y la TCP, mientras que la dosis en tejido sano incrementa la probabilidad de uno de los efectos secundarios más graves de esta técnica, la enfermedad hepática inducida por radiación (REILD) [90– 93]. Por ello, planificar de forma precisa la dosis de radiación que absorberá el tejido tumoral y el tejido sano es esencial para asegurar el éxito del tratamiento y mejorar la eficacia clínica [94–97]. Para lograr esta evaluación dosimétrica altamente selectiva es necesario desarrollar métodos de dosimetría personalizada e individualizada para cada paciente, alejada de los métodos tradicionales semi-empiricos de planificación de dosis, los cuales no tienen en cuenta el ratio tumor - no tumor (TNR). Por ello, aunque los inicios de esta terapia se remontan a la mitad del s. XX, la investigación en este campo está actualmente en auge gracias a las técnicas computacionales modernas, las cuales están permitiendo desarrollar métodos de dosimetría altamente personalizada.

# 1.5.1. <sup>99m</sup>Tc-MAA y Microesferas de <sup>90</sup>Y

El <sup>90</sup>Y es un radionucleido terapéutico que decae a zirconio-90 (<sup>90</sup>Zr) por emisión  $\beta^-$  con una vida media de 2.67 d (64.05 h). Decae con energías máxima y media de 2.28 MeV y 0.937 MeV, correspondiente a un rango máximo y medio en tejido blando de 11 y 2.5 mm, respectivamente [98]. Aunque es prácticamente un emisor  $\beta^-$  puro, en una intensidad muy baja (0.017 %) el <sup>90</sup>Y decae al primer estado excitado del <sup>90</sup>Zr a 1.76 MeV, seguido por una desexcitación  $\beta^+/\beta^-$  de baja probabilidad (3.186 ± 0.047 × 10<sup>-5</sup>) [99]. Como se explicará posteriormente, esta emisión permitirá realizar imagen PET/CT tras la administración de <sup>90</sup>Y. El esquema de desintegración del <sup>90</sup>Y se muestra en la Fig.1.9.

Actualmente existen dos tipos de microesferas aprobadas para su uso comercial: microesferas de resina (SIR-Spheres<sup>®</sup>, *Sirtex*, St. Leonards, Australia), aprobadas por la FDA en 2002 y con marcado CE para su uso en Europa, y microesferas de vidrio (TheraSphere<sup>®</sup>, *Boston Scientific*, Marlborough, MA, EE. UU.), con marcado CE desde 2014 y aprobadas por la FDA en 2021. Presentan algunas diferencias en su composición y tamaños, aunque la diferencia más importante reside en la tasa de actividad por cada esfera y, por tanto, el volumen de microesferas que es necesario administrar. Las características más relevantes de estos dos tipos de microesferas, junto con los <sup>99m</sup>Tc-MAA, están resumidas en la Tabla 1.3. No obstante, en los resultados de esta tesis se hará referencia a las microesferas de vidrio y los macroagregados.

### 1.5.2. Procedimiento

El proceso de radioembolización se encuentra esquematizado en la Fig.1.10, y abarca los siguientes pasos:



Figura 1.9: Esquema de desintegración del <sup>90</sup>Y.

- Selección del paciente: previo al tratamiento, el paciente es evaluado y considerado apto o no apto para el tratamiento en función de las características de la patología, evaluadas en una imagen diagnóstica que puede ser una resonancia magnética con contraste (CE-MRI), una imagen multimodal como un PET/CT, o un CT con contraste (CE-CT).
- 2. Simulación con <sup>99m</sup>Tc-MAA: dada la alta actividad de las esferas de <sup>90</sup>Y, su posible diseminación hacia otros órganos puede dar lugar a severos efectos adversos [100, 101]. Por ello, la planificación y simulación del tratamiento con un elemento de comportamiento similar es esencial para un resultado óptimo de la terapia. La simulación se realiza mediante una arteriografía en la que se inyectan entre 74 y 148 MBq de <sup>99m</sup>Tc-MAA a través de la arteria femoral hasta alcanzar la arteria hepática. Aproximadamente una hora después de la administración se obtienen una imagen gammagráfica y otra de SPECT/CT. En base a dichas imágenes se evaluará la distribución de los macroagregados, se calculará la captación del tejido tumoral con respecto al tejido sano (T/N o TNR, de sus siglas en inglés *Tumor-to-Normal tissue ratio*) y se determinarán las posibles derivaciones extrahepáticas (*shunt*) a otros órganos esenciales. Destacan el aparato gastrointestinal y los pulmones, en cuyo caso se habla de shunt pulmonar o *lung shunt fraction* (LSF). En caso de que la distribución no sea favorable, o el paciente presente valores elevados de LSF (LSF > 20%) u otros

Especificaciones	SIR-Spheres <sup>®</sup>	TheraSpheres®	<sup>99m</sup> Tc-MAA
Material	Resina con <sup>90</sup> Y en la superficie	<sup>90</sup> Y incorporado en una matriz de vidrio	Macroagregados de de albúmina humana (MAA)
Diámetro [rango] (µm)	32.5 [20 – 60]	25.0 [20 – 30]	31.2 [10 – 100] (no esféricas)
Actividad del vial (GBq)	2.5 - 10.0*	De 3 <sup>+</sup> – 20 <sup>+</sup> en incrementos de 0.5	$1.5 - 3.7^{\Delta}$
Actividad por partícula (Bq)	42 - 166*	4354, 1539 <sup>‡</sup> , 544 <sup>§</sup>	333 – 822∆
Uso de contraste yodado durante la administración	Recomendado	No necesario	No necesario

Tabla 1.3: Especificaciones de las microesferas de resina, vidrio y los macroagregados

\* En función del momento de inyección (hasta 4 días tras la calibración)

<sup>+</sup> Medido en la fecha de referencia

<sup>‡/§</sup> Tras 4/8 días de la fecha de referencia

 $^{\Delta}$  Para 4.5 millones de MAA

*shunts*, se desestima el tratamiento de RE para ese paciente. Si no se detectan contraindicaciones, esta simulación servirá de referencia para el tratamiento, y se utilizará además para calcular la actividad que es necesario administrar y para realizar una dosimetría pre-tratamiento. Esta práctica, por tanto, no solo previene las complicaciones posteriores a la terapia, sino que además selecciona a los pacientes con un resultado potencialmente favorable, descartando aquellos que puedan sufrir una enfermedad hepática inducida por radioembolización (REILD, por sus siglas en inglés).

3. Tratamiento: la administración de las microesferas de <sup>90</sup>Y debe realizarse en las 2-3 semanas posteriores a la planificación y de acuerdo con la simulación, es decir, replicando las posiciones de los catéteres e inyectando la actividad calculada necesaria. En el caso de las microesferas TheraSpheres<sup>®</sup>, la actividad de cada vial está personalizada para cada paciente. Tras la administración de las microesferas, se necesita determinar cualitativa y cuantitativamente la distribución de las esferas y la dosis absorbida para verificar que el tratamiento se ha realizado como se había planeado en la simulación e identificar discrepancias existentes, así como para detectar posibles derivaciones indeseadas a

otros órganos. Esta modalidad de imagen puede realizarse mediante un  $^{90}$ Y-PET/CT o mediante un  $^{90}$ Y-SPECT/CT. En el primer caso, se aprovecha la pequeña fracción de positrones emitidos en la desintegración del estado 0<sup>+</sup> - 0<sup>+</sup>, los cuales permiten obtener una imagen PET de baja intensidad. En el segundo, la imagen SPECT se crea por emisión de fotones de frenado o *Bremsstrahlung*. Posteriormente, se explicarán las ventajas y desventajas de cada una de estas modalidades.

4. Seguimiento del paciente: el paciente es sometido a una imagen diagnóstica (CE-MRI, CE-CT o PET/CT) para evaluar la respuesta tumoral. Es recomendable realizar esta evaluación aproximadamente tres meses tras la intervención, ya que en los primeros meses el tumor puede sufrir una reacción inflamatoria como respuesta a la radiación.



Figura 1.10: Esquematización del proceso de radioembolización con microesferas de <sup>90</sup>Y.

### 1.5.3. Situación actual

La planificación y dosimetría en la terapia de RE con microesferas de <sup>90</sup>Y es esencial para asegurar que la radiación ha seguido la correcta distribución entre el tejido tumoral y normal. Numerosos estudios han confirmado que la dosis absorbida por el tejido tumoral guarda una correlación significativa con la respuesta tumoral y la probabilidad de control tumoral (TCP, *Tumour Control Probability*), mientras que la dosis absorbida por el tejido no tumoral se vincula con la toxicidad hepática y el desarrollo de la REILD [90–93]. No obstante, aún existen cuestiones por dilucidar en lo que respecta a esta terapia y que se detallan en los tres próximos apartados de esta sección.

#### 1.5.3.1. Correlación entre simulación y terapia

La simulación previa al tratamiento se fundamenta en la hipótesis de que la distribución biológica del 99mTc-MAA y las microesferas de 90Y es idéntica, dado que tanto el tamaño como la densidad de ambos tipos de compuestos es similar [102, 103]. Sin embargo, desde que comenzó a utilizarse esta técnica, se han publicado diversos estudios mostrando una gran variabilidad en la correlación existente entre la distribución y cuantificación de los <sup>99m</sup>Tc-MAA y las microesferas [104], lo que genera dudas sobre el uso del <sup>99m</sup>Tc-MAA como análogo diagnóstico del <sup>90</sup>Y. Algunos estudios han tratado de determinar si estas discrepancias entre simulación y terapia están relacionadas con la naturaleza misma de los macroagregados de albúmina o por la necesidad de administrar ambos compuestos exactamente de la misma forma [102]. Algunos de los parámetros que se han determinado claves para una correcta correlación entre la fase de simulación y terapia son, entre otros, el número de partículas inyectadas, los parámetros físicos de las microesferas y los MAA (tamaño, densidad, etc.), variaciones fisiológicas causadas en el flujo sanguíneo hepático, progresión de la enfermedad entre simulación y terapia, o la posición del catéter [105–108]. Sin embargo, estos parámetros son muy complicados de cuantificar, por lo que es necesario incrementar la investigación sobre la correlación entre la distribución de dosis en la simulación y terapia.

## 1.5.3.2. <sup>90</sup>Y-bSPECT vs. <sup>90</sup>Y-PET

La imagen post-tratamiento de <sup>90</sup>Y puede realizarse bien mediante la detección de los fotones de *Bremsstrahlung* mediante un SPECT/CT (llamado <sup>90</sup>Y-bSPECT), o bien aprovechando la pequeña fracción de positrones emitidos en la desintegración utilizando, en este caso, un escáner PET/CT (<sup>90</sup>Y-PET).

La dosimetría basada en <sup>90</sup>Y-bSPECT es complicada, pues la ausencia de un fotopico característico de emisión obliga a aumentar considerablemente la ventana de detección, provocando que se detecten tanto los fotones primarios (es decir, sin interacción previa a la llegada a los cristales) como fotones dispersados por el colimador, el paciente u otros materiales [105].

La baja probabilidad de emisión de positrones en la desintegración del <sup>90</sup>Y (3.186  $\pm 0.047 \times 10^{-5}$ , es decir, aproximadamente 32 por cada millón de desintegraciones) también dificulta la obtención de la imagen PET, ya que la tasa de emisión de fotones de aniquilación es más baja que con los radiofármacos comunes utilizados en PET. No obstante, varios estudios han demostrado la superioridad de la dosimetría con imagen <sup>90</sup>Y-PET cuando la radiactividad está altamente concentrada, como sucede

en la RE [98, 109, 110], por lo que los últimos estudios tienden a sustituir la imagen <sup>90</sup>Y-bSPECT por <sup>90</sup>Y-PET.

Sin embargo, debido a su precio más asequible y a su mayor disponibilidad a nivel global, los escáneres SPECT continúan siendo una opción ampliamente utilizada a nivel clínico y mantienen su relevancia en la aplicación de estos tratamientos [111]. Además, cabe destacar que los sistemas PET recomendados a este respecto deben ser de alta sensibilidad, como los sistemas con tiempo de vuelo (*time-of-flight*) TOF-PET, lo que hace que este tipo de imagen esté aún menos disponible para una gran cantidad de centros hospitalarios. Por todo ello, los estudios de dosimetría personalizada basados en <sup>90</sup>Y-bSPECT siguen siendo hoy en día relevantes y necesarios.

#### 1.5.3.3. Dosimetría

En RE, la dosimetría específica de paciente, tanto pre como post-tratamiento (es decir, a partir de las imágenes SPECT/CT tras la administración de <sup>99m</sup>Tc-MAA y de <sup>90</sup>Y-bSPECT o <sup>90</sup>Y-PET) es esencial para optimizar las absorbidas y para maximizar la eficacia clínica, por lo que se espera que su aplicación juegue un papel fundamental en futuros ensayos clínicos de radioterapia interna [97, 107]. Hasta la fecha se han usado diversas aproximaciones para el cálculo de la dosis absorbida. Las más comunes, como el modelo mono-compartimental [112] y el modelo multi-compartimental o modelo de partición [103] (PM, del inglés *Partition Model*) están basadas en el cálculo de la dosis media en base al formalismo MIRD dentro de cada uno de los compartimentos determinados.

El modelo mono-compartimental se basa en la masa del volumen objetivo (tumoral) para calcular la actividad a administrar, independientemente de la carga tumoral, por lo que no se tiene en cuenta la distribución espacial de la dosis. El modelo de partición sigue un enfoque más personalizado, pues evalúa la actividad en tres compartimentos con absorciones de dosis distintas (tumores, tejido no tumoral y pulmones), maximizando la dosis en tumor y limitando la dosis citotóxica en tejido sano. No obstante, estos métodos presuponen que la distribución de las microesferas dentro de cada compartimento es uniforme, sin considerar las posibles variaciones que podrían provocar una absorción de dosis heterogénea.

Los métodos tridimensionales de dosimetría, en los que la unidad independiente más pequeña en la que se evalúa la dosis absorbida es un vóxel (*volumetric pixel*), permiten la obtención de mapas de dosis y con ello la noción sobre la distribución espacial y heterogénea de la dosis absorbida. Estos mapas tridimensionales permiten obtener la dosis media en el interior de un determinado segmento, pero además permiten obtener histogramas dosis-volumen (DVHs) de manera similar a los obtenidos en EBRT [113]. No obstante, al contrario que en EBRT, en Medicina Nuclear el cálculo de la distribución de dosis se ve afectado por la baja resolución de las imágenes, el ruido y posibles artefactos, como el efecto de volumen parcial (PVE, *Partial Volume Effect*). Por ello, mientras que algunos estudios defienden que la dosimetría basada en vóxel es superior a la obtención de la dosis media absorbida para establecer la relación dosis-efecto en RE [114, 115], otros estudios sostienen que no hay pruebas suficientes de que dicha relación esté corroborada por estudios clínicos fiables y que dadas las limitaciones en el muestreo espacial de la imagen en Medicina Nuclear, el cálculo de la dosis media absorbida es suficiente para la dosimetría [95, 116]. Además, los estudios que investigan la relación entre los parámetros DVH obtenidos de la simulación y de la terapia son escasos, siendo necesarios para poder determinar la validez de la simulación como subrogado de la terapia a nivel de vóxel.

## 1.6. Referencias

- [1] O. Chiewitz and G. Hevesy, "Radioactive Indicators in the Study of Phosphorus Metabolism in Rats," *Nature*, vol. 136, no. 3445, pp. 754–755, 1935.
- [2] I. Christiansen, G. Hevesy, and S. Lomholt, "Radiochemical Method of Studying the Circulation of Bismuth in the Body," *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, vol. 178, no. 1324, 1924.
- [3] G. Hevesy, "The Absorption and Translocation of Lead by Plants: A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants," *Biochem J*, vol. 17, no. 4-5, pp. 439–45, 1923.
- [4] S. Hertz and A. Roberts, "Radioactive iodine in the study of thyroid physiology; the use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism," J Am Med Assoc, vol. 131, pp. 81–6, 1946.
- [5] C. Baudin, B. Vacquier, G. Thin, L. Chenene, J. Guersen, I. Partarrieu, M. Louet, H. Ducou Le Pointe, S. Mora, C. Verdun-Esquer, J. Feuardent, F. Rousseau, H. Roy, L. Bensefa-Colas, L. Boyer, and M. O. Bernier, "Occupational exposure to ionizing radiation in medical staff: trends during the 2009-2019 period in a multicentric study," *Eur Radiol*, vol. 33, no. 8, pp. 5675–5684, 2023.
- [6] P. Khare, P. Nair, A. Khare, V. Singh, and R. Chatterjee, "The road to radiation protection: a rocky path," J Clin Diagn Res, vol. 8, no. 12, pp. ZE01–4, 2014.
- [7] R. L. Kathren and P. L. Ziemer, "Health Physics, a backward glance: thirteen original papers on the history of radiation protection," 1980.
- [8] "Interim Report of the Committee on Standardisation of X-Ray Dosage (1915)," tech. rep., The British Institute of Radiology, 2014.
- [9] F. A. Mettler, "UNSCEAR, historical and current perspectives," *Environment International*, vol. 20, no. 5, pp. 681–683, 1994.

- [10] D. Fischer, History of the International Atomic Energy Agency: The first forty years. International Atomic Energy Agency (IAEA): IAEA, 1997.
- [11] J. Boice, J., L. T. Dauer, K. R. Kase, J. Mettler, F. A., and R. J. Vetter, "Evolution of radiation protection for medical workers," *Br J Radiol*, vol. 93, no. 1112, p. 20200282, 2020.
- [12] D. A. Schauer and O. W. Linton, "NCRP report no. 160, ionizing radiation exposure of the population of the United States, medical exposure — are we doing less with more, and is there a role for health physicists?," *Health physics*, vol. 97, no. 1, pp. 1–5, 2009.
- [13] H. A. S. van den Brenk, K. H. Clarke, W. P. Holman, and C. Winkler, "Studies of the Effect of a Colloidal Radioactive Chromic Phosphate (Cr32PO4) in Clinical and Experimental Malignant Effusions," *British Journal of Cancer*, vol. 13, no. 2, pp. 181–194, 1959.
- [14] P. Richards, W. D. Tucker, and S. C. Srivastava, "Technetium-99m: an historical perspective," *International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, vol. 33, no. 10, pp. 793–799, 1982.
- [15] W. Eckelman and P. Richards, "Instant 99mtc-DTPA," J Nucl Med, vol. 11, no. 12, p. 761, 1970.
- [16] J. N. Stannard and R. L. Kathren, "Radiation protection and medical practice with special reference to health physicists and the Health Physics Society," *Health Phys*, vol. 69, no. 5, pp. 837–44, 1995.
- [17] L. S. Taylor, "Brief history of the National Committee of Radiation Protection and Measurements (NCRP) covering the period 1929-1946," *Health Phys*, vol. 1, no. 1, pp. 3–10, 1958.
- [18] R. Sievert and G. Failla, "Recommendations of the International Commission on Radiological Protection," *Health Physics (England)*, vol. 2, 1959.
- [19] O. Schober and G. Lottes, "Positron Emission Tomography and Radiation Exposure," *Nuklearmedizin*, vol. 33, no. 5, pp. 174–7, 1994.
- [20] E. A. Harbottle, R. P. Parker, and R. Davis, "Radiation doses to staff in a department of Nuclear Medicine," *Br J Radiol*, vol. 49, no. 583, pp. 612–7, 1976.
- [21] J. K. Mikell, A. Mahvash, W. Siman, V. Baladandayuthapani, F. Mourtada, and S. C. Kappadath, "Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90 Glass Microspheres: Biases and Uncertainties in Absorbed Dose Calculations between Clinical Dosimetry Models," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 96, no. 4, pp. 888–896, 2016.
- [22] J. K. Mikell, A. Mahvash, W. Siman, F. Mourtada, and S. C. Kappadath, "Comparing voxel-based absorbed dosimetry methods in tumors, liver, lung, and at

the liver-lung interface for (90)Y microsphere selective internal radiation therapy," *EJNMMI Phys*, vol. 2, no. 1, p. 16, 2015.

- [23] R. Clarke, F. Fry, J. Stather, and G. A. Webb, "1990 recommendations of the International Commission on Radiological Protection," *Documents of the NRPB* (*National Radiological Protection Board*), United Kingdom, vol. 4, no. 1, 1993.
- [24] UNSCEAR, "Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2020/2021 report," report, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2021.
- [25] UNSCEAR, "Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2008 report," report, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2008.
- [26] UNSCEAR, "Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 1988 report," report, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1988.
- [27] UNSCEAR, "Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 1993 report," report, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1993.
- [28] UNSCEAR, "Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2000 report," report, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2000.
- [29] J. Czernin, I. Sonni, A. Razmaria, and J. Calais, "The future of Nuclear Medicine as an independent specialty," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 60, no. Supplement 2, pp. 3S–12S, 2019.
- [30] R. Kollaard, A. Zorz, J. Dabin, P. Covens, J. Cooke, M. Crabbé, L. Cunha, A. Dowling, M. Ginjaume, and L. McNamara, "Review of extremity dosimetry in Nuclear Medicine," J Radiol Prot, vol. 41, no. 4, 2021.
- [31] F. Vanhavere, E. Carinou, G. Gualdrini, I. Clairand, M. Sans Merce, M. Ginjaume, D. Nikodemova, J. Jankowski, J. Bordy, A. Rimpler, S. Wach, P. Martin, L. Struelens, S. Krim, C. Koukorava, P. Ferrari, F. Mariotti, E. Fantuzzi, L. Donadille, C. Itié, N. Ruiz, A. Carnicer, M. Fulop, J. Domienik, M. Brodecki, J. Daures, I. Barth, and P. Bilski, "ORAMED: optimisation of Radiation protection of Medical staff," tech. rep., EURADOS Report, 2012.
- [32] L. Bodei, K. Herrmann, H. Schöder, A. M. Scott, and J. S. Lewis, "Radiotheranostics in oncology: current challenges and emerging opportunities," *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 19, no. 8, pp. 534–550, 2022.
- [33] A. Carnicer, M. Sans-Merce, S. Baechler, I. Barth, L. Donadille, P. Ferrari, M. Fulop, M. Ginjaume, G. Gualdrini, S. Krim, M. Mariotti, X. Ortega, A. Rimpler,

N. Ruiz, and F. Vanhavere, "Hand exposure in diagnostic nuclear medicine with 18F- and 99mTc-labelled radiopharmaceuticals - Results of the ORAMED project," *Radiation Measurements*, vol. 46, no. 11, pp. 1277–1282, 2011.

- [34] S. G. Cho, J. Kim, and H. C. Song, "Radiation Safety in Nuclear Medicine Procedures," *Nucl Med Mol Imaging*, vol. 51, no. 1, pp. 11–16, 2017.
- [35] ICRP, "Recommendations of the ICRP. ICRP Publication 26," report, International Commission on Radiological Protection, 1977.
- [36] J. F. Gomes Marin, R. F. Nunes, A. M. Coutinho, E. C. Zaniboni, L. B. Costa, F. G. Barbosa, M. A. Queiroz, G. G. Cerri, and C. A. Buchpiguel, "Theranostics in Nuclear Medicine: Emerging and Re-emerging Integrated Imaging and Therapies in the Era of Precision Oncology," *Radiographics*, vol. 40, no. 6, pp. 1715–1740, 2020.
- [37] I. M. Modlin, K. Oberg, D. C. Chung, R. T. Jensen, W. W. de Herder, R. V. Thakker, M. Caplin, G. Delle Fave, G. A. Kaltsas, E. P. Krenning, *et al.*, "Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours," *The lancet oncology*, vol. 9, no. 1, pp. 61–72, 2008.
- [38] R. Garcia-Carbonero, J. Capdevila, G. Crespo-Herrero, J. Díaz-Pérez, M. M. Del Prado, V. A. Orduña, I. Sevilla-García, C. Villabona-Artero, A. Beguiristain-Gómez, M. Llanos-Muñoz, *et al.*, "Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE)," *Annals of oncology*, vol. 21, no. 9, pp. 1794–1803, 2010.
- [39] S. Das and A. Dasari, "Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences?," *Curr Oncol Rep*, vol. 23, no. 4, p. 43, 2021.
- [40] E. Ampofo, L. Nalbach, M. D. Menger, and M. W. Laschke, "Regulatory Mechanisms of Somatostatin Expression," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 11, p. 4170, 2020.
- [41] M. I. Del Olmo-García, S. Prado-Wohlwend, P. Bello, A. Segura, and J. F. Merino-Torres, "Peptide Receptor Radionuclide Therapy with [177Lu]Lu-DOTA-TATE in Patients with Advanced GEP NENs: Present and Future Directions," *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 3, 2022.
- [42] G. Paganelli, M. Sansovini, A. Ambrosetti, S. Severi, M. Monti, E. Scarpi, C. Donati, A. Ianniello, F. Matteucci, and D. Amadori, "177Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 41, no. 10, pp. 1845–1851, 2014.

- [43] M. Sansovini, S. Severi, A. Ambrosetti, M. Monti, O. Nanni, A. Sarnelli, L. Bodei, L. Garaboldi, M. Bartolomei, and G. Paganelli, "Treatment with the Radiolabelled Somatostatin Analog 177Lu-DOTATATE for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors," *Neuroendocrinology*, vol. 97, no. 4, pp. 347–354, 2013.
- [44] C. Breedis and G. Young, "The blood supply of neoplasms in the liver," *The American journal of pathology*, vol. 30, no. 5, p. 969, 1954.
- [45] H. R. Bierman, R. L. Byron Jr, K. H. Kelley, and A. Grady, "Studies on the blood supply of tumors in man. III. Vascular patterns of the liver by hepatic arteriography in vivo," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 12, no. 1, pp. 107–131, 1951.
- [46] D. Villoing, D. Borrego, D. L. Preston, B. H. Alexander, A. Rose, M. Salasky, M. S. Linet, C. Lee, and C. M. Kitahara, "Trends in Occupational Radiation Doses for U.S. Radiologic Technologists Performing General Radiologic and Nuclear Medicine Procedures, 1980-2015," *Radiology*, vol. 300, no. 3, pp. 605– 612, 2021.
- [47] H. T. Hung, P. N. Tuyen, D. T. Tai, H. Q. Long, A. Sulieman, H. Omer, N. Tamam, A. Almujally, J. C. Chow, and T.-Y. Lee, "Assessment of radiation exposure in a nuclear medicine department of an oncology hospital," *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, vol. 16, no. 2, p. 100564, 2023.
- [48] A. Wojcik, "Reflections on effects of low doses and risk inference based on the UNSCEAR 2021 report on 'biological mechanisms relevant for the inference of cancer risks from low-dose and low-dose-rate radiation'," J Radiol Prot, vol. 42, no. 2, 2022.
- [49] M. Bellamy, B. Chu, B. Serencsits, B. Quinn, K. Prasad, J. Altamirano, M. Williamson, D. Miodownik, N. Abrahams, F. Chen, *et al.*, "Substantial external dose rate variability observed in a cohort of Lu-177 patients independent of BMI and sex," *Radiation Protection Dosimetry*, vol. 198, no. 19, pp. 1476–1482, 2022.
- [50] P. J. Calais and J. H. Turner, "Radiation safety of outpatient 177Lu-octreotate radiopeptide therapy of Neuroendocrine Tumors," *Ann Nucl Med*, vol. 28, no. 6, pp. 531–9, 2014.
- [51] M. Demir, M. Abuqbeitah, L. Uslu-Beşli, O. Yıldırım, N. Yeyin, I. Çavdar, B. Vatankulu, H. Gündüz, and L. Kabasakal, "Evaluation of radiation safety in (177Lu)-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol," J Radiol Prot, vol. 36, no. 2, pp. 269–78, 2016.
- [52] A. Aamry, A. Sulieman, N. Tamam, N. H. Abuhadi, Y. Johary, H. Aamri, E. Mattar, H. Salah, H. Osman, M. U. Khandaker, and D. Bradley, "Evaluation of the annual occupational effective doses in a SPECT/CT department,"

Appl Radiat Isot, vol. 181, p. 110097, 2022.

- [53] W. Ali, A. Sulieman, N. Tamam, N. Boshara, A. Aldhebaib, M. Alkhorayef, M. U. Khandaker, and D. A. Bradley, "Estimation of patients organ doses and staff exposure during bone scan examination," *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 188, p. 109693, 2021.
- [54] A. Al-Abdulsalam and A. Brindhaban, "Occupational radiation exposure among the staff of departments of nuclear medicine and diagnostic radiology in Kuwait," *Med Princ Pract*, vol. 23, no. 2, pp. 129–33, 2014.
- [55] C. J. Tsai, K. W. Chang, B. H. Yang, P. H. Wu, K. H. Lin, C. Y. O. Wong, H. L. Lee, and W. S. Huang, "Very-Low-Dose Radiation and Clinical Molecular Nuclear Medicine," *Life (Basel)*, vol. 12, no. 6, 2022.
- [56] R. Lonceint, F. Bodéré, and B. Geffroy, "Risk management through an "activity contradictions" lens: Exposure to low doses of radiation in nuclear medicine," *Frontiers in Medicine*, vol. 6, p. 228, 2019.
- [57] J.-Y. Hong, K. Han, J.-H. Jung, and J. S. Kim, "Association of exposure to diagnostic low-dose ionizing radiation with risk of cancer among youths in South Korea," *JAMA network open*, vol. 2, no. 9, pp. e1910584–e1910584, 2019.
- [58] N. Zewde, F. Ria, and M. M. Rehani, "Organ doses and cancer risk assessment in patients exposed to high doses from recurrent CT exams," *European Journal* of Radiology, vol. 149, p. 110224, 2022.
- [59] N. M. Maughan, H. Kim, Y. Hao, S. Unangst, M. C. Roach, J. L. Garcia-Ramirez, M. Amurao, D. Luechtefeld, K. Abdin, M. B. Altman, A. Banks, M. Riepe, E. Bovard, S. Jenkins, and J. E. Zoberi, "Initial experience and lessons learned with implementing Lutetium-177-dotatate radiopharmaceutical therapy in a radiation oncology-based program," *Brachytherapy*, vol. 20, no. 1, pp. 237–247, 2021.
- [60] K. L. Nelson and M. A. Sheetz, "Radiation Safety Observations Associated with 177Lu-Dotatate Patients," *Health Phys*, vol. 117, no. 6, pp. 680–687, 2019.
- [61] A. Sulieman, F. H. Mayhoub, H. Salah, H. Al-Mohammed, M. Alkhorayef, B. Moftah, M. Al Rowaily, and D. Bradley, "Occupational and ambient radiation exposures from Lu-177 DOTATATE during targeted therapy," *Applied radiation and isotopes*, vol. 164, p. 109240, 2020.
- [62] W. H. Bakker, W. A. Breeman, D. J. Kwekkeboom, L. C. De Jong, and E. P. Krenning, "Practical aspects of peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu][DOTA0, Tyr3]octreotate," *Q J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 50, no. 4, pp. 265–71, 2006.

- [63] F. Fioroni, E. Grassi, C. Giorgia, R. Sara, V. Piccagli, A. Filice, D. Mostacci, A. Versari, and M. Iori, "Skin dose saving of the staff in 90Y/177Lu peptide receptor radionuclide therapy with the automatic dose dispenser," *Nucl Med Commun*, vol. 37, no. 10, pp. 1046–52, 2016.
- [64] R. Sghedoni, E. Grassi, F. Fioroni, M. Asti, V. Piccagli, A. Versari, and M. Iori, "Personnel exposure in labelling and administration of (177)Lu-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide," *Nucl Med Commun*, vol. 32, no. 10, pp. 947–53, 2011.
- [65] D. K. Dwivedi, Snehlata, A. K. Dwivedi, S. P. Lochab, R. Kumar, N. Naswa, P. Sharma, A. Malhotra, G. P. Bandopadhayaya, C. Bal, and G. S. Pant, "Radiation exposure to nuclear medicine personnel handling positron emitters from Ge-68/Ga-68 generator," *Indian J Nucl Med*, vol. 26, no. 2, pp. 86–90, 2011.
- [66] G. J. Kemerink, F. Vanhavere, I. Barth, and F. M. Mottaghy, "Extremity doses of nuclear medicine personnel: a concern," 2012.
- [67] A. Kyriakidou, J. Schlief, M. Ginjaume, and R. Kollaard, "Need for harmonisation of extremity dose monitoring in nuclear medicine: results of a survey amongst national dose registries in Europe," J Radiol Prot, vol. 41, no. 4, 2021.
- [68] A. Dash, M. R. Pillai, and J. Knapp, F. F., "Production of (177Lu) for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options," *Nucl Med Mol Imaging*, vol. 49, no. 2, pp. 85–107, 2015.
- [69] M. R. Zalutsky, *Radionuclide Therapy*, pp. 2179–2209. Boston, MA: Springer US, 2011.
- [70] EMA, "Authorization details for Lutathera in Europe," tech. rep., European Medicines Agency, 2017.
- [71] FDA, "Letter of approval for Lutathera," tech. rep., US Food and Drug Administration, 2018.
- [72] J. Strosberg, E. Wolin, B. Chasen, M. Kulke, D. Bushnell, M. Caplin, R. P. Baum, P. Kunz, T. Hobday, A. Hendifar, K. Oberg, M. L. Sierra, T. Thevenet, I. Margalet, P. Ruszniewski, E. Krenning, and N.-. S. Group, "Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With," J Clin Oncol, vol. 36, no. 25, pp. 2578–2584, 2018.
- [73] A. Sabet, K. Dautzenberg, T. Haslerud, A. Aouf, A. Sabet, B. Simon, K. Mayer, H.-J. Biersack, and S. Ezziddin, "Specific efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate in advanced neuroendocrine tumours of the small intestine," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 42, no. 8, pp. 1238–1246, 2015.

- [74] "Product Monograph. Lutathera 370 MBq/ml solution for infusion." Available: https://www.samnordic.se/wpcontent/uploads/2018/05/LUTATHERA-MONOGRAPH-120218.pdf.
- [75] M. D'Arienzo, G. M. Contessa, S. Sandri, and L. Indovina, "Management of patients receiving radionuclide therapy with unsealed radionuclides: a proposed approach to the definition of release criteria in Italy," *The European Physical Journal Plus*, vol. 136, no. 10, p. 1055, 2021.
- [76] J. Zhang-Yin, N. Guilabert, T. Kiffel, F. Montravers, P. Calais, J. Lumbroso, and J. N. Talbot, "Patient external dose rate after (177)Lu-DOTATATE therapy: factors affecting its decrease and predictive value," *Int J Med Sci*, vol. 18, no. 12, pp. 2725–2735, 2021.
- [77] M. Hosono, H. Ikebuchi, Y. Nakamura, N. Nakamura, T. Yamada, S. Yanagida, A. Kitaoka, K. Kojima, H. Sugano, S. Kinuya, T. Inoue, and J. Hatazawa, "Manual on the proper use of Lutetium-177-labeled somatostatin analogue (Lu-177-DOTA-TATE) injectable in radionuclide therapy (2nd ed.)," *Ann Nucl Med*, vol. 32, no. 3, pp. 217–235, 2018.
- [78] D. Levart, E. Kalogianni, B. Corcoran, N. Mulholland, and G. Vivian, "Radiation precautions for inpatient and outpatient (177)Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours," *EJNMMI Phys*, vol. 6, no. 1, p. 7, 2019.
- [79] C. Love, N. B. Desai, T. Abraham, K. P. Banks, L. Bodei, T. Boike, R. K. J. Brown, D. L. Bushnell, L. E. DeBlanche, M. M. Dominello, T. Francis, E. C. Grady, R. F. Hobbs, T. A. Hope, J. S. Kempf, D. A. Pryma, W. Rule, B. Savir-Baruch, I. Sethi, R. M. Subramaniam, Y. Xiao, and N. R. Schechter, "ACR-ACNM-ASTRO-SNMMI Practice Parameter for Lutetium-177 (Lu-177) DOTATATE Therapy," *Am J Clin Oncol*, vol. 45, no. 6, pp. 233–242, 2022.
- [80] O. Sartor, J. De Bono, K. N. Chi, K. Fizazi, K. Herrmann, K. Rahbar, S. T. Tagawa, L. T. Nordquist, N. Vaishampayan, and G. El-Haddad, "Lutetium-177–PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 385, no. 12, pp. 1091–1103, 2021.
- [81] M. Abuqbeitah, M. Demir, L. Uslu-Beşli, N. Yeyin, and K. Sönmezoğlu, "Blood clearance and occupational exposure for (177)Lu-DOTATATE compared to (177)Lu-PSMA radionuclide therapy," *Radiat Environ Biophys*, vol. 57, no. 1, pp. 55–61, 2018.
- [82] P. Oliván-Sasot, M. Falgás-Lacueva, J. García-Sánchez, V. Vera-Pinto, C. Olivas-Arroyo, and P. Bello-Arques, "Use of 177Lu-DOTATATE in the treatment of iodine refractory thyroid carcinomas," *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, vol. 36, no. 2, pp. 116–119, 2017.

- [83] U. Hennrich and M. Benešová, "[(68)Ga]Ga-DOTA-TOC: The First FDA-Approved (68)Ga-Radiopharmaceutical for PET Imaging," *Pharmaceuticals* (*Basel*), vol. 13, no. 3, 2020.
- [84] M. F. Bozkurt, I. Virgolini, S. Balogova, M. Beheshti, D. Rubello, C. Decristoforo, V. Ambrosini, A. Kjaer, R. Delgado-Bolton, J. Kunikowska, W. J. G. Oyen, A. Chiti, F. Giammarile, A. Sundin, and S. Fanti, "Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with (68)Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and (18)F-DOPA," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 44, no. 9, pp. 1588–1601, 2017.
- [85] M. Sandström, I. Velikyan, U. Garske-Román, J. Sörensen, B. Eriksson, D. Granberg, H. Lundqvist, A. Sundin, and M. Lubberink, "Comparative biodistribution and radiation dosimetry of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE in patients with neuroendocrine tumors," J Nucl Med, vol. 54, no. 10, pp. 1755–9, 2013.
- [86] J. C. Reubi, J. C. Schär, B. Waser, S. Wenger, A. Heppeler, J. S. Schmitt, and H. R. Mäcke, "Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use," *Eur J Nucl Med*, vol. 27, no. 3, pp. 273–82, 2000.
- [87] T. D. Poeppel, I. Binse, S. Petersenn, H. Lahner, M. Schott, G. Antoch, W. Brandau, A. Bockisch, and C. Boy, "68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors," *J Nucl Med*, vol. 52, no. 12, pp. 1864–70, 2011.
- [88] S. A. Padia, G. E. Johnson, K. J. Horton, C. R. Ingraham, M. J. Kogut, S. Kwan, S. Vaidya, W. L. Monsky, J. O. Park, R. Bhattacharya, D. S. Hippe, and W. P. Harris, "Segmental Yttrium-90 Radioembolization versus Segmental Chemoembolization for Localized Hepatocellular Carcinoma: Results of a Single-Center, Retrospective, Propensity Score-Matched Study," J Vasc Interv Radiol, vol. 28, no. 6, pp. 777–785.e1, 2017.
- [89] G. M. Knight, A. C. Gordon, V. Gates, A. Talwar, A. Riaz, R. Salem, and R. Lewandowski, "Evolution of Personalized Dosimetry for Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma," J Vasc Interv Radiol, vol. 34, no. 7, pp. 1214–1225, 2023.
- [90] L. Strigari, M. Konijnenberg, C. Chiesa, M. Bardies, Y. Du, K. S. Gleisner, M. Lassmann, and G. Flux, "The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 41, no. 10, pp. 1976–88, 2014.
- [91] M. G. Lam, A. Banerjee, M. L. Goris, A. H. Iagaru, E. S. Mittra, J. D. Louie, and D. Y. Sze, "Fusion dual-tracer SPECT-based hepatic dosimetry predicts

outcome after radioembolization for a wide range of tumour cell types," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 42, no. 8, pp. 1192–201, 2015.

- [92] B. Cheng, I. Sethi, A. Villalobos, W. Wagstaff, D. M. Schuster, Z. Bercu, D. Brandon, and N. Kokabi, "Determination of tumour dose response threshold and implication on survival in patients with HCC treated with Y90 radiation segmentectomy: a simple semi-quantitative analysis," *Nucl Med Commun*, vol. 42, no. 8, pp. 892–898, 2021.
- [93] P. d'Abadie, S. Walrand, R. Lhommel, M. Hesse, I. Borbath, and F. Jamar, "Optimization of the Clinical Effectiveness of Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma with Dosimetry and Patient-Selection Criteria," *Current Oncology*, vol. 29, no. 4, pp. 2422–2434, 2022.
- [94] E. Garin, L. Lenoir, Y. Rolland, J. Edeline, H. Mesbah, S. Laffont, P. Porée, B. Clément, J. L. Raoul, and E. Boucher, "Dosimetry based on 99mTcmacroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90Y-loaded glass microspheres: preliminary results," J Nucl Med, vol. 53, no. 2, pp. 255–63, 2012.
- [95] C. Romanò, S. Mazzaglia, M. Maccauro, C. Spreafico, A. Gabutti, G. Maffi, C. Morosi, T. Cascella, M. Mira, M. C. De Nile, G. Aliberti, G. Argiroffi, V. Fuoco, S. Bhoori, C. Zanette, A. Marchianò, E. Seregni, V. Mazzaferro, and C. Chiesa, "Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma with 90Y Glass Microspheres: No Advantage of Voxel Dosimetry with Respect to Mean Dose in Dose-Response Analysis with Two Radiological Methods," *Cancers*, vol. 14, no. 4, p. 959, 2022.
- [96] Y. H. Kao, A. E. H. Tan, M. C. Burgmans, F. G. Irani, L. S. Khoo, R. H. G. Lo, K. H. Tay, B. S. Tan, P. K. H. Chow, D. C. E. Ng, *et al.*, "Image-guided personalized predictive dosimetry by artery-specific SPECT/CT partition modeling for safe and effective 90Y radioembolization," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 53, no. 4, pp. 559–566, 2012.
- [97] E. Garin, L. Tselikas, B. Guiu, J. Chalaye, J. Edeline, T. de Baere, E. Assenat, V. Tacher, C. Robert, M. Terroir-Cassou-Mounat, D. Mariano-Goulart, G. Amaddeo, X. Palard, A. Hollebecque, M. Kafrouni, H. Regnault, K. Boudjema, S. Grimaldi, M. Fourcade, H. Kobeiter, E. Vibert, S. Le Sourd, L. Piron, D. Sommacale, S. Laffont, B. Campillo-Gimenez, Y. Rolland, and D.-. S. Group, "Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial," *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 6, no. 1, pp. 17–29, 2021.
- [98] M. Cremonesi, C. Chiesa, L. Strigari, M. Ferrari, F. Botta, F. Guerriero, C. De Cicco, G. Bonomo, F. Orsi, L. Bodei, A. Di Dia, C. M. Grana, and R. Orecchia, "Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective," *Front Oncol*, vol. 4, p. 210, 2014.
- [99] R. G. Selwyn, R. J. Nickles, B. R. Thomadsen, L. A. DeWerd, and J. A. Micka, "A new internal pair production branching ratio of 90Y: the development of a non-destructive assay for 90Y and 90Sr," *Appl Radiat Isot*, vol. 65, no. 3, pp. 318– 27, 2007.
- [100] C. Carretero, M. Munoz-Navas, M. Betes, R. Angos, J. C. Subtil, I. Fernandez-Urien, S. De la Riva, J. Sola, J. I. Bilbao, E. de Luis, and B. Sangro, "Gastroduodenal injury after radioembolization of hepatic tumors," *Am J Gastroenterol*, vol. 102, no. 6, pp. 1216–20, 2007.
- [101] T. W. Leung, W. Y. Lau, S. K. Ho, S. C. Ward, J. H. Chow, M. S. Chan, C. Metreweli, P. J. Johnson, and A. K. Li, "Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90Yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 33, no. 4, pp. 919–24, 1995.
- [102] C. Chiesa, M. Maccauro, R. Romito, C. Spreafico, S. Pellizzari, A. Negri, C. Sposito, C. Morosi, E. Civelli, R. Lanocita, *et al.*, "Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with 90Y microspheres: the experience of the National Tumor Institute of Milan," *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 55, no. 2, p. 168, 2011.
- [103] S. Ho, W. Y. Lau, T. W. Leung, M. Chan, Y. K. Ngar, P. J. Johnson, and A. K. Li, "Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours," *Eur J Nucl Med*, vol. 23, no. 8, pp. 947–52, 1996.
- [104] P. d'Abadie, S. Walrand, R. Lhommel, M. Hesse, and F. Jamar, "A Theranostic Approach in SIRT: Value of Pre-Therapy Imaging in Treatment Planning," J Clin Med, vol. 11, no. 23, 2022.
- [105] C. Chiesa, K. Sjogreen-Gleisner, S. Walrand, L. Strigari, G. Flux, J. Gear, C. Stokke, P. M. Gabina, P. Bernhardt, and M. Konijnenberg, "EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for (99m)Tc-MAA pre- and (90)Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with (90)Y microspheres," *EJNMMI Phys*, vol. 8, no. 1, p. 77, 2021.
- [106] S. Gnesin, L. Canetti, S. Adib, N. Cherbuin, M. S. Monteiro, P. Bize, A. Denys, J. O. Prior, S. Baechler, and A. Boubaker, "Partition model–based 99mTc-MAA SPECT/CT predictive dosimetry compared with 90Y TOF PET/CT posttreatment dosimetry in radioembolization of hepatocellular carcinoma: a quantitative agreement comparison," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 57, no. 11,

pp. 1672–1678, 2016.

- [107] Y. H. Kao, J. D. Steinberg, Y. S. Tay, G. K. Lim, J. Yan, D. W. Townsend, C. A. Budgeon, J. A. Boucek, R. J. Francis, T. S. Cheo, M. C. Burgmans, F. G. Irani, R. H. Lo, K. H. Tay, B. S. Tan, P. K. Chow, S. Satchithanantham, A. E. Tan, D. C. Ng, and A. S. Goh, "Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT part 2: dose response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres," *EJNMMI Res*, vol. 3, no. 1, pp. 1–12, 2013.
- [108] M. Wondergem, M. L. Smits, M. Elschot, H. W. de Jong, H. M. Verkooijen, M. A. van den Bosch, J. F. Nijsen, and M. G. Lam, "99mTc-macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of 90Y resin microspheres in hepatic radioembolization," *J Nucl Med*, vol. 54, no. 8, pp. 1294–301, 2013.
- [109] M. Elschot, B. J. Vermolen, M. G. Lam, B. de Keizer, M. A. van den Bosch, and H. W. de Jong, "Quantitative comparison of PET and Bremsstrahlung SPECT for imaging the in vivo yttrium-90 microsphere distribution after liver radioembolization," *PLoS One*, vol. 8, no. 2, p. e55742, 2013.
- [110] R. Lhommel, P. Goffette, M. Van den Eynde, F. Jamar, S. Pauwels, J. I. Bilbao, and S. Walrand, "Yttrium-90 TOF PET scan demonstrates high-resolution biodistribution after liver SIRT," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 36, no. 10, p. 1696, 2009.
- [111] M. T. M. Reinders, E. Mees, M. J. Powerski, R. C. G. Bruijnen, M. A. A. van den Bosch, M. G. E. Lam, and M. L. J. Smits, "Radioembolisation in Europe: A Survey Amongst CIRSE Members," *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 41, no. 10, pp. 1579–1589, 2018.
- [112] S. A. Gulec, G. Mesoloras, and M. Stabin, "Dosimetric techniques in 90Ymicrosphere therapy of liver cancer: The MIRD equations for dose calculations," J Nucl Med, vol. 47, no. 7, pp. 1209–11, 2006.
- [113] E. Garin, B. Guiu, J. Edeline, Y. Rolland, and X. Palard, "Trans-arterial Radioembolization Dosimetry in 2022," *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 45, no. 11, pp. 1608–1621, 2022.
- [114] P. d'Abadie, M. Hesse, F. Jamar, R. Lhommel, and S. Walrand, "90Y TOF-PET based EUD reunifies patient survival prediction in resin and glass microspheres radioembolization of HCC tumours," *Phys Med Biol*, vol. 63, no. 24, p. 245010, 2018.
- [115] M. Hesse, P. d'Abadie, R. Lhommel, F. Jamar, and S. Walrand, "Yttrium-90 TOF-PET-Based EUD predicts response post liver radioembolizations using recommended manufacturer FDG reconstruction parameters," *Front Oncol*, vol. 11, p. 592529, 2021.

[116] C. Chiesa, M. Bardiès, and H. Zaidi, "Voxel-based dosimetry is superior to mean absorbed dose approach for establishing dose-effect relationship in targeted radionuclide therapy," *Med Phys*, vol. 46, no. 12, pp. 5403–5406, 2019.

## Capítulo 2

# Motivación y Objetivos

«Nada tiene tanto poder para ampliar la mente como la capacidad de investigar de manera sistemática y verdadera todo lo que está bajo tu observación en la vida. »

Marco Aurelio

En este capítulo se expondrán los objetivos de la presente tesis doctoral. En primer lugar, se presentará un objetivo principal que pretende englobar todos los aspectos abarcados a lo largo del trabajo, relacionados con las técnicas de dosimetría en Medicina Nuclear. En segundo lugar, se presentarán los objetivos específicos perseguidos en cada uno de los dos grandes bloques en los que se ha dividido esta tesis, la dosimetría al personal durante la administración de radiofármacos teranósticos novedosos, en particular <sup>177</sup>Lu-DOTATATE y <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, y la dosimetría a pacientes tratados con radioembolización hepática con microesferas de <sup>90</sup>Y.

#### 2.1. Motivación y Objetivo General

La Protección Radiológica de personal y pacientes en disciplinas basadas en el uso de las radiaciones ionizantes es crucial para evitar la aparición de efectos deterministas y minimizar la probabilidad de efectos estocásticos. En el ámbito de la Radioterapia, debido a las altas tasas de dosis impartidas en cada tratamiento, la dosimetría de precisión siempre ha sido de vital importancia para reducir el margen de error, maximizar la probabilidad de control tumoral y minimizar el daño a tejidos sanos adyacentes. Gracias al trabajo realizado por distintos organismos, como la ICRP o la IAEA, los protocolos de determinación de dosis absorbida se encuentran notablemente estandarizados actualmente en radioterapia externa, así como el establecimiento de los programas de calidad.

En comparación, la Medicina Nuclear ha funcionado tradicionalmente con protocolos de dosis menos individualizados, sobre todo en procedimientos diagnósticos, por lo que la dosimetría interna personalizada no ha recibido el mismo nivel de atención que en la radioterapia externa. Sin embargo, con el creciente uso de radiofármacos teranósticos y las evidencias a favor de la relación dosis-efecto a bajas dosis, la dosimetría interna en Medicina Nuclear se está convirtiendo en un importante área de estudio y de aplicación clínica. De hecho, la Directiva Europea 2013/59 Euratom establece la obligatoriedad de la optimización y verificación del tratamiento en PRRT.

Durante los procedimientos de Radiología Intervencionista el personal sanitario trabaja muy próximo al haz de radiación primario y del paciente, el cual puede actuar como fuente de radiación dispersa, lo que puede dar lugar a altas dosis acumuladas a lo largo del tiempo. Por ello, esta disciplina goza de un equilibrio en el que tanto la dosimetría del paciente como la del personal son de gran importancia, y está especialmente enfocada a evaluar y cuantificar la exposición ocupacional durante diversos procedimientos, así como a validar la eficacia de las medidas de protección, como delantales de plomo y gafas protectoras, e investigar nuevas técnicas para minimizar la exposición al personal. Aunque existen medidas de seguridad inherentes para el personal encargado de la manipulación de radiofármacos en Medicina Nuclear y se han realizado estudios al respecto, la dosimetría ocupacional en este campo no ha suscitado la importancia con la que se aborda en radiología intervencionista.

Esta relativa falta de énfasis pone de manifiesto la necesidad de investigar y desarrollar métodos de dosimetría personalizada en Medicina Nuclear para optimizar la atención al paciente e incrementar la seguridad del personal. Por ello, el objetivo general de esta tesis doctoral es la evaluación de las dosis absorbidas en Medicina Nuclear, tanto en personal como pacientes, fomentando el uso y la investigación de la dosimetría personalizada en este ámbito. Esta tesis doctoral se encuentra asociada al Proyecto europeo SINFONIA<sup>1</sup>. Este proyecto cuenta con una duración de 4 años (2020 - 2024) y tiene como principal objetivo el desarrollo de nuevas técnicas y herramientas para la evaluación exhaustiva del riesgo de los efectos adversos a la exposición a las radiaciones ionizantes. Para abordar los objetivos individuales, el proyecto se divide en 7 paquetes de trabajo (WP, *work package*). Los objetivos del proyecto en los que se ha participado con el presente trabajo han sido la monitorización y análisis de las dosis recibidas por el personal durante la exposición a nuevos radiofármacos utilizados para teranóstica, y la estimación de las dosis absorbidas en pacientes sometidos a procedimientos de Medicina Nuclear.

Durante el periodo de la tesis doctoral, se han establecido colaboraciones con distintos miembros del proyecto. Por un lado, el trabajo relacionado a la dosimetría personalizada del personal de Medicina Nuclear está ligada a una estrecha colaboración entre el SERGAS y el centro de investigaciones nucleares SCK CEN (Bélgica), líderes del WP3, orientado a la evaluación de las dosis y riesgos para el personal, cuidadores, público y medioambiente expuestos a procedimientos médicos en Medicina Nuclear, incluyendo los nuevos procedimientos teranósticos. Por otro lado, el trabajo de investigación enfocado a dosimetría interna en radioembolización ha sido posible gracias a la colaboración realizada con el Hospital Universitario de Ginebra (Suiza), asociados al WP2, derivando en una estancia en dicho centro. Adicionalmente, se ha llevado a cabo un trabajo de investigación en colaboración con el instituto Karolinska y Skandion Clinic, adjunto a la Universidad de Estocolmo (Suecia), trabajo reflejado en diversas comunicaciones enviadas a congresos.

#### 2.2. Objetivos específicos

En este trabajo se ha buscado realizar un análisis dosimétrico en los dos grupos de personas más expuestos en Medicina Nuclear: personal y pacientes. El personal de Medicina Nuclear está ampliamente expuesto a radiaciones ionizantes debido al manejo y preparación de radiofármacos. Aunque exista la posibilidad de ingesta de radionucleidos, esta exposición es esencialmente externa. Por el contrario, a pesar de que los pacientes estén externamente expuestos a las radiaciones ionizantes durante estos procedimientos, la dosimetría en pacientes se centra en la evaluación de las dosis a nivel interno. A continuación, se expondrán los objetivos específicos que se han abarcado en cada caso.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> This project has received funding from the Euratom research and training programme 2019-2020 under grant agreement No 945196 (https://www.sinfonia-appraisal.eu/)

#### 2.2.1. Dosimetría al personal

En este trabajo la dosimetría al personal en Medicina Nuclear se ha centrado en el manejo de radiofármacos basados en <sup>177</sup>Lu y <sup>68</sup>Ga, y pretende cubrir los siguientes objetivos:

- Monitorización del personal de Medicina Nuclear encargado del manejo de los radiofármacos que integran el tándem teranóstico <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE y <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC. Se determinará la dosis en extremidades y cristalino en términos de  $H_p(0.07)$  y  $H_p(3)$ , respectivamente, con dosímetros de termoluminiscencia (lectura pasiva), la dosis a cuerpo entero en términos de  $H_p(10)$  tanto con dosímetros de luminiscencia ópticamente estimulada (lectura pasiva) y de lectura directa (activa), estos últimos tambien utilizados para evaluar las tasas de dosis recibidas en tiempo real.
- Evaluación individualizada de las dosis recibidas y estimación de las dosis anuales. Comparación de este valor con los límites de dosis anuales establecidos por la ICRP.
- Análisis estadístico de las dosis individuales, abarcando a todos los sujetos monitorizados, con el propósito de obtener valores de exposición que puedan ser utilizados como referencia por otros centros interesados en iniciar tratamientos similares. Este objetivo se ampliará a una escala más extensa al concluir el proyecto SINFONIA.
- Identificación de buenas y malas prácticas durante la realización de estos procedimientos y optimización a su exposición, basado esencialmente en la respuesta observada en los dosímetros de lectura directa.
- Frente a la falta de literatura en el ámbito, se pretende incrementar la investigación en dosimetría de extremidades en Medicina Nuclear, con el objetivo de establecer factores de corrección específicos para el empleo de dosímetros rutinarios colocados en anillo y muñeca en el contexto de radiofármacos basados en <sup>177</sup>Lu y <sup>68</sup>Ga.

#### 2.2.2. Dosimetría a pacientes tratados por RE con <sup>90</sup>Y

La dosimetría interna en Medicina Nuclear es un área de estudio y de aplicación clínica complejo que requiere conocer la biocinética específica del radiofármaco en cada paciente, lo cual conlleva variabilidades significativas. Esta investigación se ha focalizado en la dosimetría interna de pacientes sometidos a radioembolización hepática con microesferas de <sup>90</sup>Y. Se han abordado los siguientes objetivos al respecto:

 Obtención de las dosis medias absorbidas y parámetros de la distribución de dosis a partir del histograma dosis-volumen (DVH) en tejido hepático tumoral y no tumoral mediante cálculos de dosimetría por vóxel personalizada basada en el método de deposición local y calibración propia en pacientes sometidos a radioembolización hepática con microesferas de <sup>90</sup>Y.

- Obtención de estos valores tanto a partir de las imágenes SPECT/CT de la simulación con <sup>99m</sup>Tc-MAA como a partir de las imágenes <sup>90</sup>Y-bSPECT/CT posttratamiento con microesferas de vidrio marcadas con <sup>90</sup>Y.
- Comparación de las dosis absorbidas y parámetros extraídos de los DVH obtenidos en las imágenes de simulación y terapia y estudio de la correlación entre ambas.
- Evaluación de la validez del <sup>99m</sup>Tc-MAA como subrogado de la terapia con microesferas y de la imagen post-terapia de <sup>90</sup>Y con escáner SPECT/CT.

## Capítulo 3

# Metodología y Resultados

*«It doesn't matter how beautiful your theory is, it doesn't matter how smart you are. If it doesn't agree with experiment, it's wrong.»* 

Richard P. Feynman

En este capítulo se presentarán los tres trabajos principales en los que está basada esta tesis doctoral, cada uno correspondiente a un artículo científico, publicados en revistas indexadas con revisión por pares. El orden de los trabajos no corresponde con el orden cronológico en el que fueron publicados, sino que están agrupados por tema de investigación. Las Publicaciones I y II se centran en la dosimetría a personal en Medicina Nuclear durante el manejo de los radiofármacos teranósticos <sup>68</sup>Ga-DOTATOC y <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, respectivamente. En la Publicación III se investiga el valor predictivo de las métricas de dosis absorbida calculadas a partir de la simulación con <sup>99m</sup>Tc-MAA en comparación con las obtenidas a partir de <sup>90</sup>Y-bSPECT/CT en pacientes sometidos a radioembolización hepática con microesferas de <sup>90</sup>Y.

Los artículos se encuentran originalmente escritos en inglés, idioma mantenido en esta sección. Al inicio de cada publicación se identifican: los autores del artículo y sus afiliaciones, la información de la revista en la que se publicó, la fecha de publicación, la cita original y la licencia de copyright otorgada por la revista correspondiente que autoriza la reproducción del documento.

## 3.1. Publication I: Occupational doses with <sup>68</sup>Ga-DOTATOC

# Occupational radiation exposure assessment during the management of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC

Mercedes Riveira-Martin<sup>1\*</sup>, Lara Struelens<sup>2</sup>, Werner Schoonjans<sup>2</sup>, Isaac Sánchez-Díaz<sup>1</sup>, José Muñoz Iglesias<sup>3</sup>, Oscar Ferreira Dávila<sup>3</sup>, Francisco Javier Salvador Gómez<sup>4</sup>, Manuel Salgado Fernández<sup>4</sup> and Antonio López Medina<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medical Physics and RP Department, Galicia Sur Health Research Institute, Vigo, Spain

<sup>2</sup>Belgian Nuclear Research Centre (SCK CEN), Mol, Belgium

<sup>3</sup>Nuclear Medicine Department (SERGAS), University Hospital of Vigo, Meixoeiro Hospital, Vigo, Spain

<sup>4</sup>Medical Physics and RP Department (GALARIA), University Hospital of Vigo, Meixoeiro Hospital, Vigo, Spain

*Journal information*: EJNMMI Physics. IF 2022: 4.0. Category: Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging. Rank by Journal Impact Factor: 35/135 (Q2). Rank by Journal Citation Indicator: 38/203 (Q1).<sup>1</sup>

Received: 18 July 2022

Accepted: 20 October 2022

Published online: 19 October 2022

*Original publication*: Riveira-Martin *et al.* Occupational radiation exposure assessment during the management of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC. *EJNMMI Phys* **9**, 75 (2022). DOI: https://doi.org/10.1186/s40658-022-00505-8

License: Creative Commons Attribution 4.0 International License

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Data extracted from Journal Citation Reports<sup>TM</sup>.

#### Abstract

**Background**: Since it was first approved in Europe in 2016, the gallium-68 (<sup>68</sup>Ga) radiopharmaceutical [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC has been widely used for imaging of so-matostatin receptor (SSTR) positive tumours using positron emission tomography–computed tomography (PET/CT). Significant patient benefits have been reported, so its use is rapidly increasing. However, few studies have been published regarding occupational doses to nuclear medicine personnel handling this radiopharmaceutical, despite its manual usage at low distances from the skin and the beta-emission decay scheme, which may result in an increased absorbed dose to their hands. In this context, this study aims to analyse the occupational exposure during the administration of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC for PET/CT imaging. For this purpose, extremity, eye lens and whole-body dosimetry in terms of Hp(0.07), Hp(3) and Hp(10), respectively, was conducted on six workers with both thermoluminescent dosimeters, and personal electronic dosimeters.

**Results**: The non-dominant hand is more exposed to radiation than the dominant hand, with the thumb and the index fingertip being the most exposed sites on this hand. Qualitative analysis showed that when no shielding is used during injection, doses increase significantly more in the dominant than in the non-dominant hand, so the use of shielding is strongly recommended. While wrist dosimeters may significantly underestimate doses to the hands, placing a ring dosimeter at the base of the ring or middle finger of the non-dominant hand may give a valuable estimation of maximum doses to the hands if at least a correction factor of 5 is applied. Personal equivalent doses for the eyes did not result in measurable values (i.e., above the lowest detection limit) for almost all workers. The extrapolated annual dose estimations showed that there is compliance with the annual dose limits during management of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC for diagnostics with PET in the hospital included in this study.

**Conclusions**: Imaging with [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC is a safe process for the workers performing the administration of the radiopharmaceutical, including intravenous injection to the patient and the pre- and post-activity control, as it is highly unlikely that annual dose limits will be exceeded if good working practices and shielding are used.

**Keywords**: Nuclear medicine, Occupational exposure, Extremity dosimetry, Equivalent dose, Effective dose, [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC

#### 3.1.1. Background

The increasing number of Nuclear Medicine (NM) procedures, as well as recent and pending approvals of novel diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals, lead to an increase in the number of workers in NM departments, the types of examinations and therapies, and the number of patients undergoing these procedures [1, 2]. Despite promising patient outcomes, this trend inevitably increases the exposure of workers to radiation sources. In addition, NM professionals work in proximity to sealed and unsealed radioactive sources and radiation equipment, resulting in a high risk of irradiation, especially to the hands. Therefore, it is important to assess the dose received by workers due to these procedures, which require the manual use of high-activity sources at low distances from the skin [3–5] which may increase the risk of exposure. This practice requires monitoring of the radiation dose to the skin on the fingers, wrists, eye lens and chest, where the exposure is likely to be the highest [6].

To properly assess the doses received by workers and to prevent exceeding the recommended limits, an evaluation of the doses received is performed on a monthly or annual basis by means of personal passive detectors, such as ring or wrist dosimeters, which are common in daily clinical practice in Spain. However, the high gradient with which doses are deposited on the hands [7, 8], particularly in the case of the handling of beta sources, hinders the monitoring of exposure on the hands, since as the fingertips are commonly more exposed, ring and wrist dosimeters usually underestimate the dose. Therefore, according to the ORAMED project [6] an appropriate correction factor is needed when using these devices. Nevertheless, the ORA-MED project, which focused on optimising radiation protection of medical staff, was limited to <sup>99m</sup>Tc and <sup>18</sup>F-labelled radiopharmaceuticals as well as <sup>90</sup>Y in peptide receptor radiotherapy (PRRT) and radioimmunotherapy (RIT), and many new applications in NM have been introduced since then, such as positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) examinations using gallium-68-labelled radiopharmaceuticals.

The use of gallium-68 (<sup>68</sup>Ga) has increased over the last few years [9], especially for the diagnosis of prostate cancer (PCa) with [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA [10], and neuroendocrine tumours (NET) with [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC [11, 12]. However, these are still novel radiopharmaceuticals, so there is a paucity of studies addressing occupational dosimetry from exposure to <sup>68</sup>Ga-based peptides [13]. Furthermore, even though the activities administered during other procedures based on common radionuclides, such as <sup>18</sup>F, may be within the same order of magnitude as with <sup>68</sup>Ga, the maximum energy of the <sup>68</sup>Ga decay particles (1.899 MeV) is considerably higher than of <sup>18</sup>F (0.634 MeV), which means that the radiation exposure to <sup>68</sup>Ga-labelled radiopharmaceuticals should be studied thoroughly and individually [13]. This is especially relevant when it comes to extremity dosimetry, since as a positron emitter, handling

a <sup>68</sup>Ga-based radiopharmaceutical at short distances can considerably increase the absorbed dose to the skin of the hands [14]. According to a recent survey among national dose registries, performed by Kyriakidou et al. [15], there are still large variations in the methods of dosimetry and determination of the maximum dose to extremities in NM departments. This leads to the need to arbitrate methods to reduce the uncertainty in the estimation of NM doses, and to facilitate comparisons between different dosimetry results.

According to a literature review performed by Kollaard et al. [13], at the time there was only one publication reporting on extremity doses for <sup>68</sup>Ga [16], but presented a practice without source shielding, which was not representative of ongoing practices, and was focused on another peptide, [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-NOC. To the best of our knowledge, few more studies have been published since then [11, 17] but no specific extremity, eye lens dosimetry nor real-time monitoring was performed.

In addition, the use of the PET tracer [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC deserves special attention because it is not only suitable for imaging, but also for theranostic applications in combination with the peptide [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, mainly for treating NETs with PRRT, despite having different binding peptides [18]. In this context, dosimetry studies involving exposure to both [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC and [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE radiopharmaceuticals must be performed, and preliminary results have already been presented [19]. Nevertheless, as a first approach in this work we focused on the former peptide for diagnostics, the preliminary study having been presented and accepted as an oral presentation at the 35th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) [20].

This research is part of the SINFONIA research project (supported by the European Commission within the Euratom research and training programme 2019–2020 [21]). This study aims to address the scarcity of studies concerning occupational doses during the management of the diagnostic radiopharmaceutical [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC by assessing the radiation exposure to extremities, eye lenses and whole-body of professionals working in our NM Department during these procedures. For this purpose, different types of passive and active dosimeters were used. Doses were reported in terms of the personal equivalent dose Hp(3) to the eyes, the personal effective dose Hp(10) to the whole-body, and the personal equivalent dose Hp(0.07) to the extremities. Besides, a comparison between the dose recorded with the common ring and wrist dosimeters used in routine practice and the exposure to specific monitoring positions on the fingers was performed in order to set a proper correction factor, as suggested by the ORAMED project [6]. Finally, annual extrapolations were performed to verify compliance with the regulatory prescribed dose limits

#### 3.1.2. Methods

#### 3.1.2.1. Radionuclide of study

This study is focused on the radioactive exposure during the administration of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC (<sup>68</sup>Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotide or <sup>68</sup>Ga-DOTATOC), an amino acid peptide bounded to the chelator DOTA and labelled with the radionuclide <sup>68</sup>Ga. The radionuclide <sup>68</sup>Ga is a positron emitter ( $\beta^+$ ) that decays with a half-life of 67.7 min to the stable isotope zinc-68 (<sup>68</sup>Zn). The maximum  $\beta^+$  energy is 1899 keV (average 836 keV) and the positron yield is 89.1 %. The mean positron range before annihilation with an electron is 1.05 mm in soft tissue [22].

The <sup>68</sup>Ga labelling takes place in an external facility with a preparation kit for <sup>68</sup>Galabeling of DOTA-TOC (SomaKit TOC<sup>®</sup>, AAA, a Novartis company, Saint-Genis-Pouilly, France) with <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga generators. It is administered intravenously within 4 h of labelling, with activities ranging from 100 to 260 MBq per injection, in compliance with the 2017 EANM procedural guideline on PET/CT tumour imaging with <sup>68</sup>Ga-DOTA-conjugated peptides [23]. The estimated effective dose from the administration of 200 MBq activity to a 70 kg adult is approximately 4.2 mSv. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC is indicated for PET imaging of somatostatin receptor overexpression in adult patients with confirmed or suspected well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) to localize primary tumours and their metastases.

#### 3.1.2.2. Monitored staff and radiopharmaceutical administration

The study was conducted over a period of 11 months at Meixoeiro Hospital (Spain) and encompassed a total of 28 patients who were administered <sup>68</sup>Ga-DOTATOC for PET/ CT imaging, each patient being injected once. A total of six workers (nurses), all being right-handed, were monitored while manipulating the radiopharmaceutical, which is administered by a single nurse per patient. From nurses 1 to 6, the cumulated dose over 5, 6, 4, 6, 6, and 1 session was recorded, respectively (i.e., a total of 28 sessions, imaging one patient per session). The total activity handled over all monitored sessions was obtained from the syringe activity measured in each one. This information is summarized in Table 3.1, with values presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD).

The intravenous injection of the radiopharmaceutical is performed with the prefilled syringe containing a mean of  $4.0 \pm 0.5$  ml (range 3.0 - 4.8 ml) yielding an activity per patient of  $199 \pm 42$  MBq (range 135.4 - 310.8 MBq). The residual activity in the syringe is measured with the activimeter at the end of each session, with an average of  $8.3 \pm 3.9$  MBq (range 0.9 - 24.8 MBq).

The syringe is transported to the Nuclear Medicine facilities in a shielded container (Fig.3.1a) which contains a cylindrical polymethylmethacrylate (PMMA) tube with

	Syringe Shielding	Monitored Sessions	Activity (GBq)	Syringe volume (ml)	Initial activity (MBq)	Residual activity (MBq)	Time (s)
Nurse 1	W	5	0.85	$3.6\pm0.4$	$170.5\pm50.5$	$10.0\pm8.3$	$120.0\pm0.0$
Nurse 2	W	6	1.31	$3.5\pm0.3$	$218.9\pm43.5$	$6.6\pm3.4$	$132.0\pm37.5$
Nurse 3	No <sup>a</sup>	4	0.84	$3.8\pm0.5$	$210.9\pm68.8$	$9.4\pm4.5$	$120.0\pm0.0$
Nurse 4	W	6	1.11	$4.4\pm0.4$	$184.8\pm8.6$	$8.6\pm1.5$	$140.2\pm22.1$
Nurse 5	W	6	1.2	$4.5\pm0.3$	$199.6\pm24.8$	$8.0\pm1.8$	$176.5\pm44.9$
Nurse 6	W	1	0.25	$4.2\pm$ -	$252.7\pm$ -	$7.2\pm$ -	$180.0\pm$ -
Mean $\pm$ S	D			$4.0\pm0.5$	$199\pm42$	$8.3\pm3.9$	$141.1\pm20.9$

 
 Table 3.1: Summary of the data recorded over the sessions in which each worker was monitored

Values are referred to as mean  $\pm$  SD

<sup>a</sup> Only during injection

the syringe inside (Fig.3.1a). Once the nurse is equipped with the dosimeters, the cylinder is extracted from the container and the administration of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC starts, which can be divided into three different steps: the activity control, the injection, and the remaining activity control:

*Step 1:* For the initial activity control, the syringe is extracted from the PMMA cylinder and placed with forceps into the activimeter within the hot cell (Fig.3.1c), which is an enclosed, shielded cabinet equipped with an air extraction tube, and front and side doors allowing manual access and the introduction of material to the inside, respectively (Additional file 1: Fig.A.1). Once the activity is checked, the nurse shields the syringe with a 1 cm-thick tungsten (W) cylinder (Fig.3.1d) and places it on a stainless-steel tray. This step usually takes 60 s.

*Step 2:* The tray with the syringe is transported manually to the patient's administration room for injection, which is near the hot cell. The radiopharmaceutical is then slowly injected with the syringe shielded, which usually takes 60 s approximately. The injection is performed with an abbocath IV (intravenous) cannula, usually 22 or 24 G, attached to a three-way stopcock and a saline solution to flush the line (Additional file 1: Fig.A.2). The syringe with the radioactive material (Fig.3.1c) is attached to the three-way stopcock, as well as the saline solution for flushing just after the injection, one to each valve. The third valve from the three-way stopcock is attached to the abbocath IV cannula and injected into the patient. Unlike the other workers, nurse 3 removes the syringe from the tungsten shielding at the time of injection to increase its sensitivity and to administer the drug more comfortably, and

once injected, reinserts the syringe back into the shielding.

*Step 3*: After injection, the syringe is returned to the hot cell to check for residual activity in the activimeter, which usually takes 30 s. The syringe is then left in the hot cell for decay.

On average, the whole procedure takes  $141 \pm 35$  s (80–225 s). After 30 min, the patient is positioned for the PET/CT, but no monitoring is done in this step, as it is performed by a different worker, usually a Nuclear Medicine technician.



**Figure 3.1:** Material used for the administration of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC: **a** Shielded container, **b** PMMA cylinder shielding the syringe, **c** interior of the hot cell seen through the lead glass window, showing the syringe containing the radiopharmaceutical, **d** 1 cm-thick tungsten (W) cylinder used

#### 3.1.2.3. Dosimeters and detectors

Doses to extremities, eye lens and whole-body were obtained with two different types of detectors: thermoluminescent detectors (TLDs), which are passive dosimeters, and personal electronic dosimeters (PEDs), i.e., active dosimeters. Each worker was equipped with a personal set of dosimeters, composed of one pair of gloves for hand monitoring, two eye lens detectors, a chest badge for whole-body dosimetry, ring, and wrist dosimeters used in the current clinical practice, and an electronic dosimeter.

The dose distribution across the hands, in terms of Hp(0.07), was measured with five TLDs per hand attached to a nitrile glove (200  $\mu$ m-thick nitrile gloves) in several locations, as shown in Fig. 3.2. These are high-sensitivity TLDs (MCP-Ns (LiF: Mg, Cu, P)) specific for beta radiation, and are provided and analysed by the Belgian Nuclear Research Centre (SCK CEN). These detectors are circular pellets with 4.5 mm diameter and 0.9 mm thickness, consisting of a thin radiation sensitive part (0.5 mm) of 8.5 mg cm<sup>2</sup> effective thickness, bonded to a thicker, mechanically stable, non-luminescent LiF matrix. They allow reliable measurements of doses in the range of  $\mu$ Sv, with a detection threshold of 3  $\mu$ Gy [24]. These gloves are covered with regular nitrile gloves to prevent contamination.

In addition to the SCK CEN dosimeters, the personal equivalent dose Hp(0.07) was also measured with ring and wrist TLDs (Fig.3.2b), which are commonly used for clinical risk appraisal, provided and analysed by the Spanish National Dosimetry Centre (CND). The model of ring dosimeter considered is the TLD DXT-RAD 707H-2 (Thermo Fisher Scientific, Oakwood Village, USA), which is based on a detector of <sup>7</sup>LiF:Mg,Cu,P, of 7 mg/cm<sup>2</sup> thickness and 2 mm diameter, glued to a Kapton foil and mounted on an aluminium disc of 4 mm inner diameter and 7 mm outer diameter [25]. This model of dosimeter fulfils the specifications of ISO 12794:2000 [26] and IEC 62387:2012  $[27]^2$ , allowing for the measurement of Hp(0.07) by photons and beta particles in the range of 0.2 mSv - 10 Sv [28]. The ring dosimeter is placed at the base of the ring finger of the dominant hand, since this is a common position for workers, with the detector facing the palm side, over the TLD gloves and under the regular nitrile gloves. The CND wrist dosimeter model is the DTX-100, consisting of an anodized aluminium foil with four LiF:Mg, Ti detectors optimized for photons in the range of 0.2 mSv - 10 Sv [28]. This model allows for the measurement of Hp(0.07) evaluated as the average of the measurement of the four detectors, taking as reference quality that emitted by the <sup>137</sup>Cs in the case of dosimeters used in nuclear medicine. The wrist dosimeter is located on the dominant hand, facing the detector to the palm side. For both ring and wrist CND detectors, doses below 0.1 mSv are

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> A typo was detected in reference to the international standards after the publication of the original article. The correct references are shown in the Appendix B.1

not reported, and deemed as occupational doses.

For monitoring eye doses, specific eye lens dosimeters (EYE-D, Radcard Poland) were used, provided and analysed by SCK CEN. Within the dosimeter, a TLD of type MCP-N (LiF: Mg, Cu, P) was used, allowing for Hp(3) measurements in the range of 10  $\mu$ Sv – 10 Sv. The SCK CEN dosimetry laboratory is accredited by the Belgian accreditation body BELAC for these TLD measurements in terms of the operational quantities Hp(3) and Hp(0.07) in the dose range from 50  $\mu$ Sv to 10 Sv according to ISO 17025. In this study, the dosimeters are used within the indications set by the IEC 62,387 norm.

Whole-body dosimetry was performed with active and passive dosimeters. InLight dosimeters (Landauer, Inc., Glenwood, IL) were considered for cumulative (passive) dosimetry, provided, and analysed by SCK CEN. Each worker wore an InLight badge, located at chest level, which is used to measure Hp(0.07) and Hp(10) quantities. The InLight whole body dosimeter is of the type InLight OSL (Optically stimulated luminescence). This dosimetry system has been approved by the Belgian nuclear control authority (FANC). The dosimeters are sensitive to gamma radiation within the range from 16 keV up to 6 MeV and to be a radiation within the range of 0.7 - 2.3MeV. The mini- mum detection limit is 0.05 mSv. The SCK CEN personal dosimetry service is accredited according to ISO 17025, and the dosimeter conforms the IEC 62387 standard. To complement the cumulative measurements, commercially available personal electronic dosimeters (PEDs) (Tracerco<sup>TM</sup>, London, United Kingdom) located at chest level, allow active dosimetry in terms of equivalent dose Hp(10) accumulated in X and gamma radiation fields in the energy range from 33 keV to 1.25 MeV, and at dose rates between 0.1  $\mu$ Sv/h and 100 mSv/h. The dose rate ( $\mu$ Sv/h) and effective dose ( $\mu$ Sv), both integrated per minute, are recorded for each session.

The above-mentioned detectors (Fig.3.2b) are safely stored when no procedures are monitored, with no near radiation sources. The background radiation that the TLDs and InLight whole-body dosimeters receive is determined with an extra InLight and a set of background TLDs for each worker. The lowest detection limit (LDL), that is, the lowest measurable dose, was determined as three times the standard deviation of the background detector.

#### 3.1.2.4. Statistical analysis

The cumulative dose from exposure to <sup>68</sup>Ga-DOTATOC over several sessions for each hand location, both dominant and non-dominant, was normalized to the total activity handled by each worker (GBq), expressed as Hp/A. For each location, the mean, standard deviation, and range of this quantity was calculated over all the workers. Based on these values, the Mann–Whitney U test was performed, assuming 95 % confidence level, to determine if there were statistically significant differences



**Figure 3.2:** Dosimeters used for staff monitoring: a TLD positioning in the hands, b all the dosimeters used for extremity, eye lens and whole-body dosimetry

between doses received at each point between both hands. These calculations were performed with the software R [29]. The same calculations were performed excluding the exposure data from nurse 3 to qualitatively analyse the trend of these metrics when syringe shielding is used.

Following the results obtained in the ORAMED project [6], it is necessary to establish a correction factor (CF) by which to multiply the dose obtained in the different detectors located on the hands in order to correctly determine the maximum dose received. These factors have been defined as the ratio between the dose obtained at the position of maximum exposure and the dose obtained for each of the different detectors distributed on the hands. CFs were obtained individually for each worker and then averaged for all workers.

From real-time measurements, the mean and standard deviation of the maximum dose rate reached ( $\mu$ Sv/h) and the cumulative dose ( $\mu$ Sv) were computed for each worker over the recorded sessions, as well as the total cumulative dose normalized to the total activity handled (Hp/A). These values were averaged over all workers.

Based on these data, annual dose estimations were obtained to determine whether the established dose limits for eye, skin, and effective dose could be exceeded by the product of the maximum dose received by each worker and the estimated activity handled in 1 year.

#### 3.1.3. Results

#### 3.1.3.1. Extremity doses

The range of the dose normalized to the total activity handled (Hp(0.07)/A) received in both the dominant (D) and non-dominant (ND) hand for each worker, the

site receiving the highest dose (i.e., the most exposed), and the LDL of the TLDs, is outlined in Table 3.2. The most exposed sites in the non-dominant hand are the thumb (a) (for nurses 1, 5 and 6) and index fingertip (b) (for nurses 2, 3 and 4), whereas in the dominant hand are the index (B) (nurses 1–4) and middle (C) (nurses 5, 6) fingertips. Nurse 4 received the highest dose on the index fingertip (7055  $\mu$ Sv/GBq), followed by nurse 1 (6427  $\mu$ Sv/GBq) on the thumb. In the dominant hand, nurse 3 received the highest dose on the index fingertip (3419  $\mu$ Sv/GBq), which is significantly higher than for the other nurses. *Hp*(0.07)/A values measured with the ring and wrist dosimeters used in routine practice and worn on the dominant hand are also shown for each nurse when the recorded doses were higher than 0.1 mSv.

	CND (D) (µSv/GBq)		Gloves						
Nurse			ND (μSv/GBq)		D (µSv/GBq)		LDL		
	Ring	Wrist	Min	Max	Most exposed	Min	Max	Most exposed	(µSv)
Nurse 1	-	117	848	6427	a	277	966	В	212
Nurse 2	228	76	562	2556	b	199	261	В	212
Nurse 3	474	273	780	3468	b	643	3419	В	212
Nurse 4	-	90	761	7055	b	<ldl< td=""><td>427</td><td>В</td><td>277</td></ldl<>	427	В	277
Nurse 5	250	-	710	2107	а	291	677	С	277
Nurse 6	-	400	789	2539	a	<ldl< td=""><td>709</td><td>С</td><td>92</td></ldl<>	709	С	92

**Table 3.2:** Minimum and maximum Hp(0.07) / A received in both hands for each nurse. Hp(0.07) / A obtained with the CND ring and wrist dosimeters, both worn on the dominant hand, are also shown

Unknown values (-) are shown when the dosimeters recorded <0.1 mSv, so it is not possible to normalize their value to the total activity handled

Table 3.3 shows Hp(0.07)/A values for each position over all workers, and the same calculations excluding the exposure of nurse 3. As expected from the previous results, in the non-dominant hand, the thumb, index, and middle fingertips are the locations receiving the highest doses on average, while it is the index fingertip in the case of the dominant hand in both cases. The dose range monitored over the specific locations of a specific hand is quite large. However, the exclusion of the nurse 3 data causes this dispersion to decrease specifically for the dominant hand, while it remains similar for the non-dominant hand.

The values for all workers on Table 3.3 are also depicted in Fig. 3.3, as well as the P value (*P*) from the Mann–Whitney U-test performed between the readings of both hands for each location. As can be seen from the data, the mean doses at all locations of the non-dominant hand are higher than those of the dominant hand. According

Hand	Location	Hp(0.07)/A (W 6) (μSv/GBq)	orkers 1 –	<i>Hp</i> (0.07)/A (Workers 1, 2, 4 – 6)(μSv/GBq)	
		$Mean \pm SD$	Range	$Mean \pm SD$	Range
ND	a	$2898 \pm 1778$	1430 - 6427	$3192 \pm 1818$	2107 – 6427
	b	$2723\pm1011$	1377 – 3738	$2574 \pm 1054$	1377 – 3738
	с	$2725\pm2408$	849 - 7055	$2802\pm2683$	849 - 7055
	d	$945\pm223$	703 – 1228	$978\pm232$	703 – 1228
	e	$787 \pm 155$	562 - 1015	$767\pm164$	562 – 1015
D	А	$494\pm 649$	<ldl -="" 1583<="" td=""><td><math display="block">222\pm260</math></td><td><ldl -="" 499<="" td=""></ldl></td></ldl>	$222\pm260$	<ldl -="" 499<="" td=""></ldl>
	В	$925\pm1262$	<ldl -="" 3419<="" td=""><td><math display="block">426\pm355</math></td><td><ldl -="" 966<="" td=""></ldl></td></ldl>	$426\pm355$	<ldl -="" 966<="" td=""></ldl>
	С	$508\pm372$	<ldl -="" 1035<="" td=""><td><math display="block">403\pm300</math></td><td><ldl -="" 709<="" td=""></ldl></td></ldl>	$403\pm300$	<ldl -="" 709<="" td=""></ldl>
	D	$257\pm250$	<ldl -="" 643<="" td=""><td><math display="block">180\pm183</math></td><td><ldl -="" 424<="" td=""></ldl></td></ldl>	$180\pm183$	<ldl -="" 424<="" td=""></ldl>
	Е	$266\pm255$	<ldl -="" 673<="" td=""><td><math display="block">184\pm178</math></td><td><ldl -="" 394<="" td=""></ldl></td></ldl>	$184\pm178$	<ldl -="" 394<="" td=""></ldl>
Ring (D)	Е	$318\pm136$	228 - 474	$239\pm15$	228 - 250
Wrist (D)	_	$184\pm135$	76 - 400	$171 \pm 153$	76 - 400

**Table 3.3:** Mean extremity doses normalized to the total activity handled averaged over all the workers (1–6) and excluding the exposure from nurse 3 (1, 2, 4, 5, 6) on both hands.

to the Mann–Whitney U test, these differences are statistically significant for all locations (P < 0.05).

Figure 3.4 shows the comparison of the averaged equivalent dose Hp(0.07)/A for all workers with that obtained by excluding the data from nurse 3 for both the non-dominant (Fig.3.4a) and dominant hand (Fig.3.4b). The doses received in the non-dominant hand exceed those in the dominant hand in both cases, in agreement with the previous results. Qualitatively, it can be observed that the dose readings at the non-dominant hand positions do not decrease significantly when excluding data from nurse 3, even increasing the thumb exposure by 10%. However, in the dominant hand, they decrease by 54% and 55% at the tip of the index finger and thumb, respectively, as well as by 30% at the bases of the middle and ring fingers, and 20% at the tip of the middle finger.

A CF was calculated for each worker as the ratio between the maximum dose received in the hands and the dose at each of the positions in which it is more common to place the routine dosimeter, that is, the base of the middle finger (d/D) and the base of the ring finger (e/E), in addition to the tip of the index finger (b/B), as performed by Carnicer et al. [30], and the ring and wrist dosimeters. These ratios were first calculated for each worker, and then averaged over all the workers. The range, median and mean values are shown in Table 3.4. For the three hand positions, the CFs of the



**Figure 3.3:** Mean normalized doses on the dominant and non-dominant hands over all workers. The P value (P) from the Mann–Whitney U test is outlined on top of each location

dominant hand are higher than those of the non-dominant. CFs of the index tip are nearly 1 in the non-dominant hand, whereas for the base of the index and middle fingers in the non-dominant hand, the median CFs were found to be about 4, and mean values about 5. The ring dosimeter used in this study was placed on the dominant hand, since this is also a common position for workers, obtaining mean and median values about 9. The wrist dosimeter, that was also worn on the dominant hand, present the highest CFs, a median and mean about 34 and 38, respectively.

Hand	CF (maximum dose/dose at other positions)						
	Base middle (D/d)	Base ring (E/e)	Index tip (B/b)	Ring (CND)	Wrist (CND)		
D							
Range	5.0 - 23.2	5.1 - 16.3	1.0 - 16.5	7.3 - 11.2	6.3 - 78.3		
Median	9.1	9.0	6.6	8.4	33.6		
Mean	11.6	9.9	7.7	9	37.5		
ND							
Range	1.7 - 7.8	3.0 - 9.3	1.0 - 2.0				
Median	4.0	4.2	1.5				
Mean	4.5	5.0	1.5				

Table 3.4: Range, median and mean values of the CFs calculated for both hands



**Figure 3.4:** Comparative of the mean finger doses for the a non-dominant and b dominant hands considering the lectures for all the workers (dark grey) and excluding exposure from nurse 3 (light grey). On top of the bars, the increase (positive percentage) or decrease (negative percentage) on the mean dose when excluding data from nurse 3 is shown

#### 3.1.3.2. Eye lens doses

Eye lens monitoring showed Hp(3) results below the LDL for all workers (which was 51  $\mu$ Sv for the dosimeters used by nurses 1, 2 and 3; and 43  $\mu$ Sv for nurses 4, 5 and 6) except for the right eye of nurse 2, which received 56  $\mu$ Sv over all the measured sessions, that is, 43  $\mu$ Sv/GBq.

#### 3.1.3.3. Whole-body passive and active dosimetry

The whole-body passive dosimeters (InLight) showed Hp(0.07) and Hp(10) lectures below the LDL for all workers (which was 50  $\mu$ Sv, determined from routine dosimetry protocols) except for nurse 3, who showed  $61\mu$ Sv for Hp(0.07) (72  $\mu$ Sv/GBq) and 54  $\mu$ Sv for Hp(10) (64  $\mu$ Sv /GBq).

Figure 3.5 shows an example of the dose monitoring in real-time with PED of a nurse administering <sup>68</sup>Ga-DOTATOC to a patient, in particular nurse 5. As shown in the figure, the maximum dose rate in one minute ( $\mu$ Sv/h), the integrated dose per minute ( $\mu$ Sv) and the cumulative dose ( $\mu$ Sv) are recorded in each session. As seen in the graph, the injection of the radiopharmaceutical (13:28 – 13:29) entails the highest doses and dose rates.

Table 3.5 shows the maximum dose rates averaged over all the recorded sessions for each nurse and the total cumulative dose (Hp(10)/A), as well as the mean of these values computed over all workers (1–6) and excluding exposure for nurse 3 (no 3), recorded with PEDs. The averaged maximum dose rate is 173  $\mu$ Sv/h per patient, ranging from 79  $\mu$ Sv/h (for nurse 4) to 396  $\mu$ Sv/h (for nurse 3). Excluding data from

nurse 3, this value decreases by 21 % to 135  $\mu$ Sv/h, the maximum value becoming 265  $\mu$ Sv/h (for nurse 6). In addition, the effective normalized dose was 6.50 ± 2.3  $\mu$ Sv/GBq. Nurse 3 reported the highest effective normalized dose (9.9  $\mu$ Sv/GBq), so by excluding this measurement, the dose value decreases by 11 % to 5.81 ± 1.77  $\mu$ Sv/GBq.



**Figure 3.5:** Example of dose rate ( $\mu$ Sv/h) and dose ( $\mu$ Sv) recorded per minute in one session of <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC. The process involves the activity check (13:27 – 13:28), the injection (13:29 – 13:29) and the post injection activity checking (13:30 – 13:31). The injection step entails the highest dose rates and doses

#### 3.1.3.4. Annual dose estimations

Annual dose estimations were performed assuming that 80 patients are imaged each year with 200 MBq of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC in our hospital, as this is a common patient rate. Assuming that the patient workload is equally distributed, each worker would be performing about 14 procedures. Therefore, the total activity handled per year and per worker can be estimated at 3 GBq.

Table 3.6 shows the annual skin dose and annual effective dose estimations performed for each worker, the former based on the measured normalized maximum dose (Table 3.2), as performed in the ORAMED study [6] and the latter based on the effective doses recorded for each worker with PEDs (Table 3.5). In addition, an estimation for Hp(10)/A was made from the value recorded with the InLight dosimeter for nurse 3.

Worker	Dose rate (µSv/h)	<i>Hp</i> (10)/A (μSv/GBq)
Nurse 1	$110 \pm 52~(51$ - 195)	5.2
Nurse 2	$220 \pm 83~(125$ - $349)$	8.8
Nurse 3	$396 \pm 202~(194$ - 677)	9.9
Nurse 4	$79 \pm 18~(57$ - 110)	4.6
Nurse 5	$109\pm22$ (89 - 150)	6.1
Nurse 6	$265\pm$ - (265 - 265)	4.4
Mean (1 – 6)	$173\pm134$	$6.5\pm2.3$
Mean (no 3)	$135\pm76$	$5.8 \pm 1.8$

**Table 3.5:** Mean, SD and range of the maximum dose rate values recorded with PEDs in each session and the cumulative dose normalized to the total activity handled

As seen in Table 3.6 , the annual equivalent dose Hp(0.07) estimated to the hands ranges from 6 to 21 mSv, corresponding to nurse 5 and 4, respectively. In addition, the estimated annual effective doses Hp(10) recorded with the active dosimeters range from 0.01 to 0.03 mSv, whereas according to the InLight measurements, nurse 3 is estimated to reach an effective dose of 0.2 mSv/year, which is an order of magnitude higher than the estimation with PEDs.

The doses recorded with the eye lens dosimeters showed 43  $\mu$ Sv/GBq for the right eye of nurse 3, whose annual dose would be estimated as 0.15 mSv/y. Since the rest of the TLDs showed readings below this value, in this study this is the maximum estimation for the eyes.

Table 3.6: Annual Hp(0.07) estimations for extremities based on the maximum dose recor-
ded with TLD gloves, and annual $Hp(10)$ estimations for whole-body based on the total
cumulative dose recorded with PEDs and the InLight dosimeter in case of nurse 3

Worker	Max. <i>Hp(0.07)/A</i> (µSv/GBq)	Annual <i>Hp</i> (0.07) estimate (mSv)	Hp(10)/A (μSv/GBq)	Annual <i>Hp(10)</i> estimate (mSv)
Nurse1	6427	19	5.2	0.02
Nurse2	2556	8	8.8	0.03
Nurse3*	3468	10	9.9/6.4	0.03/0.20
Nurse4	7055	21	4.6	0.01
Nurse5	2107	6	6.1	0.02
Nurse6	2539	8	4.4	0.01

\*Showing both *Hp*(10) obtained with PED and InLight

#### 3.1.4. Discussion

The aim of this study was to investigate the radiation exposure of the skin of the hands, eye lenses and whole body of nuclear medicine workers with multiple measuring devices during the manipulation of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC for diagnosis. This study would contribute to the standardization of the protocols followed during these novel procedures, minimising the radiation exposure of the staff.

In this study we showed that during the administration of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, the nondominant hand is more exposed than the dominant hand, being the thumb, the index and middle fingertips the sites receiving higher doses in the former. These results are in good agreement with other studies for other radiopharmaceuticals, such as the ORAMED study [6, 30, 31] which states that the non-dominant hand usually receives higher doses than the dominant hand, since it is the hand that holds the syringe or vial, and the index tip followed by the thumb of the non-dominant, are the most exposed sites for almost all procedures. The fingertips receiving the highest doses is also con- firmed in many more studies [14, 30–32].

The exposure data recorded with the TLDs on the gloves were compared with those obtained with the official ring and wrist dosimeters used for routine practice monitoring. As seen in Table 3.2, the maximum Hp(0.07)/A values measured with the ring dosimeter, when possible, are significantly lower than the maximum doses recorded with the glove's TLDs of the non-dominant hand, while it is not that acute compared to the dominant hand, except for the values recorded in nurse 3. In addition, the averaged normalized dose values recorded with the wrist and ring dosimeters, showed in Table 3.3, also remain below the highest averaged doses. However, the TLD placed on the base of the dominant hand and the official ring dosimeter (E) showed similar results ( $266 \ \mu$ Sv/GBq and  $318 \ \mu$ Sv/GBq), which is a good confirmation of the trustworthiness of the monitoring protocol and the suitability of the CND detectors. Nevertheless, this underestimation is more severe with the wrist dosimeter.

It has been quantitatively shown that when the exposure data from nurse 3 are included, there is a significant increase in the mean doses of the dominant hand, while remaining similar in the case of the non-dominant hand. This result, coupled with the fact that nurse 3 recorded significantly higher doses than the other nurses in the dominant hand, and that the dose range decreases especially on this hand when their data are omitted, indicate that when no shielding is used over the syringe during the <sup>68</sup>Ga-DOTATOC injection, the exposure of the dominant hand may increase more severely than in the non-dominant hand.

The CFs obtained on the index fingertip on the non-dominant hand were found to be almost one, which is in good agreement with the previous results, as this means that it is one of the most exposed locations. Therefore, if this location was used to monitor these procedures, there would be practically no need to apply a CF to estimate the maximum doses. However, since placing a dosimeter on the tip of the index finger may hamper work, the base of the middle and ring fingers of the non-dominant hand may be a suitable position, as they present lower mean and median values than other locations. For these positions, the median and mean CFs were found to be about 4 and 5, respectively, which are in the same order of magnitude than those reported from other studies, such as Carnicer et al. within the ORAMED project [30] who reported a CF of 6 for the index base for all the procedures considered, or Wrzesien et al. [32] obtaining a CF about 4 for the middle finger of the non-dominant hand for <sup>99m</sup>Tc procedures. Based on these results, at least a CF of 5 may be chosen to account for the maximum dose received in the hands to avoid the risk of underestimation.

Placing the CND ring dosimeter on the dominant hand leads to higher CFs values for this dosimeter, but similar values are obtained to the TLD placed on the same position (E), which also supports the suitability of the official ring dosimeters in these cases. The mean and median CFs are significantly higher for the CND wrist dosimeter, which indicates that the use of wrist dosimeters for these procedures may severely underestimate the maximum doses received on the most exposed fingers, leading to the recommendation of using a ring dosimeter instead. This is in compliance with the ORAMED study, which recommended not to use wrist dosimeters for estimating nuclear medicine doses, as they showed a poor correlation and a high risk of underestimation [6, 30].

Personal equivalent doses Hp(3) for the eyes did not result in values above the LDL for almost all workers, except for nurse 2 (43  $\mu$ Sv/GBq). The authors found one study by Wrzesien et al. [33] regarding occupational eye lens doses from procedures involving <sup>68</sup>Ga-DOTATATE, which, despite being a different compound, is appropriate for comparison. They found that the maximum Hp(3)/A recorded value was over 128  $\mu$ Sv/GBq in the group of nurses performing the injection, which is higher than the value obtained in this study. However, they obtained mean equivalent dose values about 64 and 47  $\mu$ Sv/GBq to the right and left eye, respectively, which is a similar result to the value obtained in this study for nurse 2. On the one hand, this indicates that the dosimeters used in this study are suitable for eye lens dose monitoring but that it is necessary to accumulate the dose over more sessions in order to obtain measurable values. On the other, that more measurements are needed to make an adequate assessment, as there may be large variabilities between workers and sites.

The whole-body passive dosimeters showed values below the LDL except for nurse 3. This increase may be due to the lack of shielding at the time of injection, which reinforces the recommendation to shield the syringe. However, this value showed disparity with the effective doses recorded with PED, being 64  $\mu$ Sv/GBq and 9.9  $\mu$ Sv/GBq, respectively. This significant difference is possibly due to the nonlinear response of the Geiger-Müller detector at low energies, which is the basis of the PED

used in this study. Since the InLight dosimeters used were specifically chosen to measure the <sup>68</sup>Ga beta radiation, it is more likely that the effective doses recorded with PEDs are underestimated. Nevertheless, this discrepancy may be thoroughly investigated to corroborate the suitability of whole-body dosimeters during these procedures.

In addition, from the real-time data measured with PEDs, it is shown that the highest dose rates are recorded during the injection of the radiopharmaceutical, which also reinforces the recommendation of using syringe shielding during this step. The values of dose rates obtained in this study (Table 3.5), are in good agreement with the results shown by Portela et al. [17] for <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, whose study reported maximum and minimum values from one worker about 400  $\mu$ Sv/h and 80  $\mu$ Sv/h, respectively. Therefore, although real-time PEDs may underestimate effective doses, they might be valuable to record dose rates.

Finally, annual dose estimations were made. It has been obtained that neither the eye lens, hands nor the whole-body dose estimates will exceed the annual dose stablished by European law 2013/59/Euratom [34] from the management of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC for PET imaging, which is in good agreement with other studies dealing with positron-emitting radiopharmaceuticals [14, 35] in which it is shown that it is highly unlikely to exceed the annual dose limits. Nevertheless, it should be considered that the values obtained for Hp(10)/year from PED may be underestimated, so the 0.2 mSv/year estimate from nurse 3 may be a more realistic approximation, despite not using syringe shielding during injection. However, one worker will usually perform several procedures involving multiple isotopes, so the real situation is more complex. Some of the most commonly used radioisotopes for diagnosis are <sup>99m</sup>Tc and <sup>18</sup>F. The ORAMED study [6] determined the range, mean and median of the maximum normalized doses received to the hands during the preparation and administration of both radiopharmaceuticals, as seen in Table 3.7, so the relative impact of <sup>68</sup>Ga with respect these radioisotopes can be done by calculating the same parameters of the maximum normalized dose from Hp(0.07)/A data shown in Table 3.2 for each nurse. As seen in Table 3.7, the administration of <sup>68</sup>Ga entails the highest dose values compared to <sup>18</sup>F and <sup>99m</sup>Tc. The latter is a gamma emitter (photons of 140 keV (87%)), so it is reasonable that the dose to the hands is higher for positron-emitter radionuclides, such as <sup>18</sup>F and <sup>68</sup>Ga. In addition, the positrons emitted during the decay of <sup>18</sup>F (maximum  $\beta^+$  energy 634 keV (96 %)) are less energetic than those from <sup>68</sup>Ga, so the range of the positrons is shorter [36] and therefore, the dose recorded with the dosimeters during <sup>68</sup>Ga administration is higher. Moreover, the dosimeters used in the ORAMED project were not the high-sensitive positron detectors that were used in this study [6] which can also explain the higher doses measured with <sup>68</sup>Ga. Nevertheless, although the normalized doses are higher for <sup>68</sup>Ga, currently the number of patients diagnosed with <sup>18</sup>F and <sup>99m</sup>Tc exceed the number of patients diagnosed with <sup>68</sup>Ga. Therefore, although the dose received to the hands, which is the most exposed part of the body due to the positron emission, might not be relatively as high as the dose received with other radiopharmaceuticals, care must be taken to ensure that increase in the number of patients diagnosed with <sup>68</sup>Ga does not lead to an exceedance of the annual dose limits by working with several isotopes.

**Table 3.7:** Maximum normalized extremity dose values in mSv/GBq for <sup>99m</sup>Tc and <sup>18</sup>F, obtained from the ORAMED project [6], and the same data for <sup>68</sup>Ga obtained from this study, inferred from Table 3.2

Procedure	Maximum normalized dose (mSv/GBq)				
	Range	Mean	Median		
<sup>99m</sup> Tc administration	0.01 - 0.95	0.23	0.12		
<sup>18</sup> F administration	0.14 - 4.11	0.93	0.64		
<sup>68</sup> Ga administration	2.11 - 7.06	4.03	3.01		

#### 3.1.4.1. Limitations and future work

The study was limited to the results obtained from six nurses monitored over a total of 28 sessions. However, given the large variabilities between data from different nurses, as also reported by other authors [13, 30, 37], providing a larger sample size would increase the statistical power, especially reducing the uncertainties in the CF estimation. In future measurements, the CND ring dosimeter will be placed on the non-dominant hand to correctly corroborate the validity of the CF values obtained in this study specifically on these dosimeters. Moreover, further measurements are needed to compare the effective dose Hp(10) recorded with passive and active dosimeters to verify the suitability of the latter for these procedures. Another major limitation is that there are insufficient data to quantitatively compare the doses received by nurses using and not using syringe shielding, as only one of the nurses performed this practice. However, after the completion of this study the nurse now uses the shielding to inject the drug, and for the sake of their safety injecting without shielding will not be performed again, so it is not possible to continue to observe this trend. Moreover, this study was focused on the administration step, but it would be of great interest to extend the research to all stages involving the manipulation of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, from its synthesis in <sup>68</sup>Ga/<sup>68</sup>Ge generators, as performed by Dwivedi et al. [16] for [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-NOC, to the positioning of the patient in the PET scanner which, as mentioned before, although performed by a Nuclear Medicine Technician, it constitutes another source of radiation that should be interesting to take into account. Finally, the risk of potential contamination has not been addressed in this study. Although skin contamination is prevented by using disposable gloves, its assessment is crucial in Nuclear Medicine, especially when dealing with positron or beta emitters, such as <sup>68</sup>Ga. Therefore, as future work, it would be interesting to account for the skin dose or the effective dose due to inhalation and/or ingestion of the radiopharmaceutical.

The authors are currently continuing to monitor the workers involved in gallium diagnostics to further extend the scope of this study. Simultaneously, nuclear medicine personnel involved in [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE treatments are being monitored with similar detectors with the aim of performing dosimetry studies of theranostic procedures with the tandem [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC / [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE.

#### 3.1.5. Conclusions

This study aims to address the scarcity of dosimetric studies in nuclear medicine personnel, with the object of standardising procedures during the handling of new radiopharmaceuticals, particularly of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, thus reducing variations in dosimetric methods for the determination of the maximum doses received by workers. For this purpose, extremity, eye lens and whole-body doses in terms of personal equivalent doses, Hp(0.07), Hp(3), and personal effective dose Hp(10), respectively, were assessed with thermoluminescent (passive) and electronic dosimeters (active) to six nurses administering <sup>68</sup>Ga-DOTATOC for diagnostics with PET.

It has been concluded that the non-dominant hands are more exposed to radiation than the dominant hands. It was also shown that the use of a syringe shield during the injection step is needed to reduce the dose to the hands, especially for the dominant hand. The most exposed sites within the non-dominant hand are the thumb and the index fingertip, whereas the index fingertip is the most frequently exposed site from the dominant hand.

Wrist dosimeters, used in the clinical practice, largely underestimate maximum doses, as well as the ring dosimeters if they are placed on the base of the fingers of the dominant hand. However, placing a ring dosimeter at the bases of the index or middle finger of the non-dominant hand will provide a good estimation of the maximum dose if a con- version factor of 5 is applied.

Finally, it has been shown that although it is very unlikely that annual dose limits are exceeded for all monitoring position, care must be taken to ensure that an increase in the number of patients diagnosed with <sup>68</sup>Ga does not lead to a significant increase in the annual dose when compared also to other radiopharmaceuticals.

#### Supplementary information

Additional file 1: The available supplementary materials show additional details about the nuclear medicine facilities and materials used for the administration of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC<sup>3</sup>.

72

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Available at Annex A.1

#### Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the kind collaboration of the staff of the nuclear medicine department of our hospital, without whom the completion of this study would not have been possible. The authors would also like to thank the rest of the SINFONIA members for their collaboration and support.

#### Author contributions

MRM and ALM designed the study. MRM, ALD and ISD collected the data. MRM performed the data and statistical analysis. LS and WS provided and analyzed the used material needed for the study. JMI and OFD are part of the department personnel on which this study is focused and helped with data collection. ALM, FSG and MSF always oversaw compliance with radiation protection safety standards during the study and supervised the correct nomenclature was used in the manuscript. MRM wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

#### Funding

This project has received funding from the Euratom research and training programme 2019–2020 under Grant Agreement No 945196 (SINFONIA Project).

#### Availability of data and materials

The datasets used and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

#### Declarations

#### Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Pontevedra-Vigo-Ourense Research Ethical Committee (registration code 2020/499). Each professional included in the study signed the informed consent to participate.

#### **Consent for publication**

The authors affirm that the workers portrayed gave their informed consent for publication of their anonymized images.

#### **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

#### References

[1] R. L. Wahl, S. Ahuja, and B. Clarke, "Current landscape of radiopharmaceutical therapies: SNMMI therapy task force survey," 2021.

- [2] A. Al-Abdulsalam and A. Brindhaban, "Occupational radiation exposure among the staff of departments of nuclear medicine and diagnostic radiology in Kuwait," *Medical Principles and Practice*, vol. 23, no. 2, pp. 129–133, 2014.
- [3] K. L. Nelson and M. A. Sheetz, "Radiation safety observations associated with 177Lu dotatate patients," *Health physics*, vol. 117, no. 6, pp. 680–687, 2019.
- [4] N. M. Maughan, H. Kim, Y. Hao, S. Unangst, M. C. Roach Jr, J. L. Garcia-Ramirez, M. Amurao, D. Luechtefeld, K. Abdin, M. B. Altman, *et al.*, "Initial experience and lessons learned with implementing Lutetium-177-dotatate radiopharmaceutical therapy in a radiation oncology–based program," *Brachytherapy*, vol. 20, no. 1, pp. 237–247, 2021.
- [5] A. Sulieman, F. H. Mayhoub, H. Salah, H. Al-Mohammed, M. Alkhorayef, B. Moftah, M. Al Rowaily, and D. Bradley, "Occupational and ambient radiation exposures from Lu-177 DOTATATE during targeted therapy," *Applied radiation and isotopes*, vol. 164, p. 109240, 2020.
- [6] A. Carnicer, M. Sans-Merce, S. Baechler, I. Barth, L. Donadille, P. Ferrari, M. Fulop, M. Ginjaume, G. Gualdrini, S. Krim, M. Mariotti, X. Ortega, A. Rimpler, N. Ruiz, and F. Vanhavere, "Hand exposure in diagnostic nuclear medicine with 18F- and 99mTc-labelled radiopharmaceuticals - Results of the ORAMED project," *Radiation Measurements*, vol. 46, no. 11, pp. 1277–1282, 2011.
- [7] P. Mancosu, M. C. Cantone, I. Veronese, and A. Giussani, "Spatial distribution of beta extremity doses in nuclear medicine: A feasibility study with thin α-Al2o3: C TLDs," *Physica Medica*, vol. 26, no. 1, pp. 44–48, 2010.
- [8] P. Covens, D. Berus, F. Vanhavere, and V. Caveliers, "The introduction of automated dispensing and injection during PET procedures: a step in the optimisation of extremity doses and whole-body doses of nuclear medicine staff," *Radiation protection dosimetry*, vol. 140, no. 3, pp. 250–258, 2010.
- [9] C. P. Cox, M. Segbers, L. H. Graven, T. Brabander, and D. M. van Assema, "Standardized image quality for 68Ga-DOTA-TATE PET/CT," *EJNMMI research*, vol. 10, pp. 1–10, 2020.
- [10] C. Zhou, Y. Tang, Z. Deng, J. Yang, M. Zhou, L. Wang, and S. Hu, "Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for the detection of low-and intermediate-risk prostate cancer," *EJNMMI research*, vol. 12, no. 1, pp. 1–11, 2022.
- [11] T. Portela, T. S. C. Camozzato, R. de Cássia Flor, G. Ribeiro, J. A. C. de Melo, and C. S. de Oliveira Alves, "Occupational exposure in the work process of radiology technologists with 68Ga-labeled radiopharmaceuticals," *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 183, p. 110104, 2022.

- [12] A.-L. Deleu, A. Laenen, H. Decaluwé, B. Weynand, C. Dooms, W. De Wever, S. Jentjens, K. Goffin, J. Vansteenkiste, K. Van Laere, *et al.*, "Value of [68Ga]Ga-somatostatin receptor PET/CT in the grading of pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumours and the detection of disseminated disease: single-centre pathology-based analysis and review of the literature," *EJNMMI research*, vol. 12, no. 1, pp. 1–13, 2022.
- [13] R. Kollaard, A. Zorz, J. Dabin, P. Covens, J. Cooke, M. Crabbé, L. Cunha, A. Dowling, M. Ginjaume, and L. McNamara, "Review of extremity dosimetry in Nuclear Medicine," *Journal of Radiological Protection*, vol. 41, no. 4, p. R60, 2021.
- [14] R. Kopec, M. Budzanowski, A. Budzyńska, R. Czepczynski, M. Dziuk, J. Sowinski, and A. Wyszomirska, "On the relationship between whole body, extremity and eye lens doses for medical staff in the preparation and application of radiopharmaceuticals in nuclear medicine," *Radiation measurements*, vol. 46, no. 11, pp. 1295–1298, 2011.
- [15] A. Kyriakidou, J. Schlief, M. Ginjaume, and R. Kollaard, "Need for harmonisation of extremity dose monitoring in nuclear medicine: results of a survey amongst national dose registries in Europe," *Journal of Radiological Protection*, vol. 41, no. 4, p. 726, 2021.
- [16] D. K. Dwivedi, A. K. Dwivedi, S. P. Lochab, R. Kumar, N. Naswa, P. Sharma, A. Malhotra, G. P. Bandopadhayaya, C. Bal, G. S. Pant, *et al.*, "Radiation exposure to nuclear medicine personnel handling positron emitters from Ge-68/Ga-68 generator," *Indian Journal of Nuclear Medicine: IJNM: the Official Journal of the Society of Nuclear Medicine, India*, vol. 26, no. 2, p. 86, 2011.
- [17] T. Portela, T. S. C. Camozzato, R. de Cássia Flor, G. Ribeiro, J. A. C. de Melo, and C. S. de Oliveira Alves, "Occupational exposure in the work process of radiology technologists with 68Ga-labeled radiopharmaceuticals," *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 183, p. 110104, 2022.
- [18] U. Hennrich and M. Benešová, "[68Ga]Ga-DOTA-TOC: the first FDA-approved 68Ga-radiopharmaceutical for PET imaging," *Pharmaceuticals*, vol. 13, no. 3, p. 38, 2020.
- [19] M. Riveira-Martin, L. Struelens, W. Schoonjans, O. Van Hoey, J. Muñoz Iglesias, A. C. Gil Rodriguez, R. Dorado Dorado, F. S. Gómez, and A. López Medina, "Extremity and whole-body dose monitoring of staff with thermoluminescent and real-time detectors during treatments of Neuroendocrine Tumours with 177Lu-Dotatate (Luthatera)," 2022.

- [20] M. Riveira-Martin, L. Struelens, J. Muñoz Iglesias, W. Schoonjans, O. Van Hoey, S. Martínez Bernárdez, F. S. Gómez, and A. López Medina, "Extremity dosimetry and real-time monitoring of nuclear medicine workers during management of Ga-68-DOTATOC," 2022.
- [21] SINFONIA, "Radiation risk appraisal for detrimental effects from medical exposure during management of patients with lymphona or brain tumour," 2020.
- [22] A. Sanchez-Crespo, "Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography," *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 76, pp. 55–62, 2013.
- [23] M. F. Bozkurt, I. Virgolini, S. Balogova, M. Beheshti, D. Rubello, C. Decristoforo, V. Ambrosini, A. Kjaer, R. Delgado-Bolton, J. Kunikowska, W. J. G. Oyen, A. Chiti, F. Giammarile, A. Sundin, and S. Fanti, "Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with (68)Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and (18)F-DOPA," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 44, no. 9, pp. 1588–1601, 2017.
- [24] E. Grassi, R. Sghedoni, V. Piccagli, F. Fioroni, G. Borasi, and M. Iori, "Comparison of two different types of LiF: Mg, Cu, P thermoluminescent dosimeters for detection of beta rays (beta-TLDs) from 90Sr/90Y, 85Kr and 147Pm sources," *Health Physics*, vol. 100, no. 5, pp. 515–522, 2011.
- [25] J. Calatayud-Jordán, C. Candela-Juan, J. Palma, M. Pujades-Claumarchirant, A. Soriano, M. Gracia-Ochoa, J. Vilar-Palop, and J. Vijande, "Influence of the simultaneous calibration of multiple ring dosimeters on the individual absorbed dose," *Journal of Radiological Protection*, vol. 41, no. 2, p. 384, 2021.
- [26] ISO 12794:2000, "Nuclear energy Radiation Protection Individual thermoluminescence dosimeters for extremities and eyes," tech. rep., 2000.
- [27] IEC 62387:2020, "Radiation protection instrumentation Dosimetry systems with integrating passive detectors for individual, workplace and environmental monitoring of photon and beta radiation," tech. rep., 2020.
- [28] Thermo Fisher Scientific Inc., Oakwood Village, "Thermo scientific DXT-RAD: Extremity dosimeters. Product specifications," tech. rep.
- [29] Team, R Core, "R: A Language and Environment for Statistical Computing," tech. rep., R Foundation for Statistical Computing.
- [30] A. Carnicer, M. Sans-Merce, S. Baechler, I. Barth, L. Donadille, P. Ferrari, M. Fulop, M. Ginjaume, G. Gualdrini, S. Krim, M. Mariotti, X. Ortega, A. Rimpler, N. Ruiz, and F. Vanhavere, "Hand exposure in diagnostic nuclear medicine with 18F- and 99mTc-labelled radiopharmaceuticals - Results of the ORAMED project," *Radiation Measurements*, vol. 46, no. 11, pp. 1277–1282, 2011.
- [31] M. Sans Merce, N. Ruiz, I. Barth, A. Carnicer, L. Donadille, P. Ferrari, M. Fulop, M. Ginjaume, G. Gualdrini, S. Krim, *et al.*, "Extremity exposure in nuclear medicine: preliminary results of a European study," *Radiation protection dosimetry*, vol. 144, no. 1-4, pp. 515–520, 2011.
- [32] M. Wrzesień, J. Olszewski, and J. Jankowski, "Hand exposure to ionising radiation of nuclear medicine workers," *Radiation protection dosimetry*, vol. 130, no. 3, pp. 325–330, 2008.
- [33] M. Wrzesień *et al.*, "68Ga-DOTA-TATE a source of eye lens exposure for nuclear medicine department workers," *Journal of Radiological Protection*, vol. 38, no. 4, p. 1512, 2018.
- [34] "European Council Directive 2013/59/Euratom on Basic Safety Standards (BSS) 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," 2014.
- [35] S. Sisai and A. Krisanachinda, "Measurement of the whole body, eye lens and extremity occupational doses in Nuclear Medicine staff at King Chulalongkorn Memorial Hospital," in *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 1505, p. 012045, IOP Publishing, 2020.
- [36] M. Conti and L. Eriksson, "Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: a review and a discussion," *EJNMMI physics*, vol. 3, pp. 1–17, 2016.
- [37] R. Koback and P. Plato, "Influence of dosemeter positioning on reported doses to the upper extremities," *Radiation protection dosimetry*, vol. 11, no. 4, pp. 257– 262, 1985.

## 3.2. Publication II: Occupational doses with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE

# Radiation exposure assessment of nuclear medicine staff administering [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE with active and passive dosimetry

Mercedes Riveira-Martin<sup>1, 2\*</sup>, Lara Struelens<sup>3</sup>, José Muñoz Iglesias<sup>4</sup>, Werner Schoonjans<sup>3</sup>, Olga Tabuenca<sup>4</sup>, José Manuel Nogueiras<sup>5</sup>, Francisco Javier Salvador Gómez<sup>6</sup>, and Antonio López Medina<sup>6, 7</sup>

<sup>1</sup> Genetic Oncology, Radiobiology and Radiointeraction Research Group Galicia Sur Health Research Institute (IISGS) Vigo Spain

<sup>2</sup> Department of Radiology, Rehabilitation and Physiotherapy, Medicine School, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

<sup>3</sup> Belgian Nuclear Research Centre (SCK CEN), Mol, Belgium

<sup>4</sup> Nuclear Medicine Department (SERGAS), Meixoeiro Hospital, University Hospital of Vigo, Vigo, Spain

<sup>5</sup> Nuclear Medicine Department (GALARIA), Meixoeiro Hospital, University Hospital of Vigo, Vigo, Spain

<sup>6</sup> Medical Physics and RP Department (GALARIA), Meixoeiro Hospital, University Hospital of Vigo, Vigo, Spain

<sup>7</sup> Department of Functional Biology and Health Sciences, University of Vigo, Vigo, Spain

*Journal information*: EJNMMI Physics. IF 2022: 4.0. Category: Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging. Rank by Journal Impact Factor: 35/135 (Q2). Rank by Journal Citation Indicator: 38/203 (Q1).<sup>4</sup>

Received: 12 June 2023

Accepted: 6 November 2023

Published online: 14 November 2023

*Original publication*: Riveira-Martin, M., Struelens, L., Muñoz Iglesias, J. *et al.* Radiation exposure assessment of nuclear medicine staff administering [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE with active and passive dosimetry. *EJNMMI Phys* **10**, 70 (2023). DOI: https://doi.org/10.1186/s40658-023-00592-1

License: Creative Commons Attribution 4.0 International License

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Data extracted from Journal Citation Reports<sup>™</sup>.

### Abstract

**Background**: The use of lutetium-177 (<sup>177</sup>Lu)-based radiopharmaceuticals in peptide receptor nuclear therapy is increasing, but so is the number of nuclear medicine workers exposed to higher levels of radiation. In recent years, [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE has begun to be widely used for the treatment of neuroendocrine tumours. However, there are few studies evaluating the occupational radiation exposure during its administration, and there are still some challenges that can result in higher doses to the staff, such as a lack of trained personnel or fully standardised procedures. In response, this study aims to provide a comprehensive analysis of occupational doses to the staff involved in the administration of [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE.

**Results**: A total of 32 administrations of [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE (7.4 GBq/session) carried out by a physician and a nurse, were studied. In total, two physicians and four nurses were independently monitored with cumulative (passive) and/or realtime (active) dosemeters. Extremity, eye lens and whole-body doses were evaluated in terms of the dosimetric quantities Hp(0.07), Hp(3) and Hp(10), respectively. It was obtained that lead aprons reduced dose rates and whole-body doses by 71 % and 69% for the physicians, respectively, and by 56% and 68% for the nurses. On average, normalised Hp(10) values of 0.65  $\pm$  0.18  $\mu$ Sv/GBq were obtained with active dosimetry, which is generally consistent with passive dosimeters. For physicians, the median of the maximum normalised Hp(0.07) values was 41.5  $\mu$ Sv/GBq on the nondominant hand and  $45.2 \,\mu \text{Sv}/\text{GBq}$  on the dominant hand. For nurses  $15.4 \,\mu \text{Sv}/\text{GBq}$ on the non-dominant and 13.9  $\mu$ Sv/GBq on the dominant hand. The ratio or correction factor between the maximum dose measured on the hand and the dose measured on the base of the middle/ring finger of the non-dominant hand resulted in a factor of 5/6 for the physicians and 3/4 for the nurses. Finally, maximum normalised Hp(3) doses resulted in 2.02  $\mu$ Sv/GBq for physicians and 1.76  $\mu$ Sv/GBq for nurses.

**Conclusions**: If appropriate safety measures are taken, the administration of [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE is a safe procedure for workers. However, regular monitoring is recommended to ensure that the annual dose limits are not exceeded.

**Keywords**: [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, Occupational exposure, Nuclear medicine, Equivalent dose

#### 3.2.1. Background

The number and variability of therapeutic and diagnostic procedures using radioactive isotopes has increased in recent years, as reflected in the growth of new radiopharmaceuticals recently approved or under development [1, 2]. However, this trend is also associated with an increase in the number of nuclear medicine (NM) workers exposed to radiation sources and a greater risk of radiation exposure. This is particularly relevant in the case of the extremities, as manual handling at short distances from sources can result in higher doses to the hands, especially in the case of beta-emitting sources [3, 4]. It is therefore necessary to assess occupational doses during these procedures to ensure that the introduction of novel radiopharmaceuticals into daily clinical practice does not have a negative impact on workers' health.

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with the lutetium-177 (<sup>177</sup>Lu)-labelled tracer [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) was approved by the European Medicines Agency (EMA) [5] in 2017 and by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2018 [6] after the success of the NETTER-1 clinical trial [7]. This novel radiopharmaceutical is currently available as a commercial preparation known as Lutathera®(AAA, a Novartis company) and is intended for the treatment of somatostatin receptor (SSTR) positive neuroendocrine tumours (NETs), including gastroenteropancreatic neoplasms (GEP-NENs). Several studies have shown that PRRT with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (PRRT-Lu) is a highly effective treatment option for the control of metastatic, advanced, or unresectable progressive NETs, capable of improving the patients' health-related quality of life and slowing disease progression [8–11]. Its therapeutic use, together with its diagnostic partner [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC, has marked a watershed in the theragnostic landscape, enabling expression of the therapeutic target before therapy [12].

<sup>177</sup>Lu is one of the main isotopes of choice for theragnostic applications due to its decay characteristics, such as its dual beta ( $\beta$ ) and gamma ( $\gamma$ ) emissions, energy range and half-life. While the therapeutic effect is achieved through  $\beta$ -emission, the emitted photons provide information on the biodistribution of the radiopharmaceutical. However, this decay scheme also raises concerns about the radiation safety of those close to the patient, such as the nuclear medicine staff performing the treatment. Beta radiation can result in high doses to the hand (skin) when radioactive sources are handled closely [13], while gamma radiation can contribute to an increase in the dose received by the eye lens and/or effective dose to the whole body [14].

Recently, several efforts have been made to determine the external dose rates following the administration of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in order to define acceptable patient release criteria based on the estimated radiation burden to relatives, visitors, caregivers and the underlying environmental issues [15–17], as well as the best clinical practices [18–21]. However, when it comes to personnel radiation burden, there are

few studies published assessing the occupational exposure during the administration of this radiopharmaceutical [14, 22–24], and no studies were found considering doses to the eyes, extremities and whole-body combined.

The ORAMED project [25] was carried out between 2008 and 2011 and focussed in part on extremity and eye lens dosimetry of nuclear medicine staff. It was a major breakthrough in personal dose assessment, demonstrating that annual skin dose limits can be exceeded if radiation protection standards are low, and that extremity monitoring is essential in nuclear medicine. In addition, it was shown that the dose-meters used in the clinical practice for radiation protection, such as the regular ring or wrist dosemeters, may underestimate the maximum doses received to the hand, so a proper correction factor (CF) should be applied. However, the ORAMED project was mainly concerned with diagnostic radioisotopes and with <sup>90</sup>Y as a therapeutic isotope, as <sup>177</sup>Lu was only later approved. Following the ORAMED project, only a few studies have investigated occupational doses arising from <sup>177</sup>Lu [26], only one of which focussed on the administration step of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE [13].

Recent studies have shown that the staff performing NM procedures are exposed to a wide range of radiation doses, depending on the patient, worker and activity [14, 17, 27], so a general quantification of radiation doses can be challenging. In addition, given the novelty of PRRT with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, procedures are not fully standardised and can vary considerably from one institution to another. For example, whether the treatment is administered on an inpatient or outpatient basis [19], or whether a lead apron is required during administration. Therefore, there is still room for optimisation of occupational doses in this respect.

Additionally, the radiolabelled compound [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 (Pluvicto®, AAA) was approved by the FDA and EMA in 2022 for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. The final phase III clinical trial VISION showed that [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 reduced the overall mortality by 38% and disease progression by 60% in combination with the standard therapy [28]. Given these promising results, it will not be long before <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 is used in routine clinical practice, so prior assessment of <sup>177</sup>Lu radiation exposure, as the one performed in this study, is necessary to ensure its safe incorporation. In addition, it has been reported that both <sup>177</sup>Lu-DOTATATE and <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 have similar radiation exposure and blood clearance [23], so studies of the former may provide preliminary results for the latter. Furthermore, <sup>177</sup>Lu is also being investigated to be used for the treatment of other somatostatin-receptor-expressing tumours beyond NETs, such as small-cell lung cancer and meningioma (NCT05142696, NCT03971461) [12], and even as an alternative for the treatment of thyroid cancer patients with low response to radioiodine (1311) [29].

Due to the paucity of studies and the emerging use of <sup>177</sup>Lu in NM departments, this study aims to assess the radiation exposure to the hands, eye lens and whole

body of nuclear medicine staff administering <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for the treatment of NETs using active and passive dosimetry. This study also intends to calculate the CFs required to estimate the maximum doses to the hand, and to identify the steps in the working procedure associated with higher dose rates.

## 3.2.2. Materials and Methods

## 3.2.2.1. Radionuclide characteristics

The radiopharmaceutical [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, also known as <sup>177</sup>Lu-Oxodotreotide or [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-(Tyr3)-octreotate is a <sup>177</sup>Lu-labelled somatostatin analogue peptide conjugated with the bifunctional chelator DOTA and bound to the somatostatin affine peptide (Tyr3)-octreotate. The radionuclide <sup>177</sup>Lu decays to hafnium-177 (<sup>177</sup>Hf) with a half-life of 6.7 days (162 h) emitting  $\beta^-$  particles with maximum energies of 497 keV (78.6%), 384 keV (9.1%) and 176 keV (12.2%) [30], resulting in a maximal (mean) soft-tissue penetration of the electrons of 1.7 mm (0.23 mm). It is therefore classified as a short-range  $\beta$  particle emitter [31]. The  $\beta$  decay is accompanied by low-to-medium energy  $\gamma$ -rays of 113 keV (6.6%) and 208 keV (11%) [31].

#### 3.2.2.2. Monitored staff and sessions

This study was conducted at the Meixoeiro Hospital (Spain) over a 22-month period. It encompassed a total of 32 sessions (administrations) and 10 patients who underwent NET treatment with Lutathera® (4 sessions, 8 weeks apart). All patients received the same fixed dose of 7400 MBq/cycle (i.e. 29.6 GBq/treatment) according to the predefined treatment with Lutathera<sup>®</sup>. However, according to the technical data sheet, the activity can be halved if the patient experiences adverse reactions in previous cycles, although this situation did not occur in any of the sessions included in this study. It should be noted that because some patients' sessions did not take place within the time period of the study, and others were administered by physicians/nurses not included, the administration of all four sessions (doses) was not monitored for all patients. In this case, the staff enrolled in the study were monitored while performing the administrations of 5 patients who received all 4 doses, 3 who received 3 doses, 1 who received 2 doses and 1 who received 1 dose (i.e. 32 sessions). At our hospital, the entire treatment is carried out by a NM physician and a nurse. On average, the administered activity per session was  $7121 \pm 105$  MBq (range 6808 - 7289 MBq) and the residual activity was  $50 \pm 15$  MBq (range 26 - 85 MBq) except for one session in which an accident caused the residual activity to be 148 MBq, which was removed from average data to be considered an outlier. A total of six right-handed workers were independently monitored in each session they participated in, both with cumulative (passive) and/or real-time (active) dosemeters: two physicians (P1, P2) and four nurses (N1, N2, N3, N4). A distinction is made between

individual workers (P1, P2, N1, N2, N3 and N4) and groups of workers (physicians and nurses). Some of the sessions monitored with the active dosemeters were not monitored with passive dosemeters, so the number of sessions may differ between different types of detectors. The information on the number of sessions and staff is outlined in Table 3.8.

**Table 3.8:** Summary of the number of sessions recorded in this study with cumulative (passive) and real-time (active) dosimetry. Each set corresponds to the dosimetry equipment used in passive dosimetry

Staff	Passiv	ve dosimetry		Active dosi	Active dosimetry		
	Set	Sessions (Protocol)*	Total activity (GBq)	Sessions (Protocol)*	Total activity (GBq)		
P1	-	-	-	2 (1)	14.7	No	
	#1	4 (1)	28.9	12 (1)	85.7		
	#2	4 (1)	28.3			Voc	
	#3	4 (1)	28.6	7 (2) 49.8		165	
	#4	7 (2)	49.8				
P2	#1	5 (1)	35.7	5 (1)	35.7	Voc	
	#2	4 (2)	27.6	5 (2)	34.9	165	
N1	-	-	-	3 (1)	21.7	No	
	#1	4 (1)	28.9	4 (1)	28.9	Vac	
	#2	4 (2)	28.3	4 (2)	28.3	les	
N2	#1	2 (1)	14.1	2 (1)	14.1	Yes	
N3	#1	9 (1)	64.3	9 (1)	64.3	Voc	
	#2	6 (2)	42.3	7 (2)	49.6	165	
N4	-	-	-	2 (1)	14.2	Yes	

\*Protocols refer to the two different ways of administration using the gravity infusion method: Protocol 1 starts the infusion rate at 100 ml/h (30 min) and increases to 200 ml/h (15 min), while Protocol 2 starts at 100 ml/h (5 min) and increases to 400 ml/h (20 min). <sup>†</sup>The apron corresponds to a 0.5 mm lead equivalent apron

## 3.2.2.3. Treatment protocol and shielding considerations

Lutathera<sup>®</sup> is a sterile ready-to-use solution for infusion with a volumetric activity of 370 MBq/ml at the reference date and time. It is delivered to the hospital on the day of each session as a single-dose vial of 20.5–25.0 ml, adjusted to yield an activity of 7400 MBq (200 mCi) per dose. The vial is enclosed inside a lead container (1.7 cm lead), which also contains a plastic foil covering the vial to attenuate the electrons. Prior to each administration, the patient is premedicated with antiemetics (Akynzeo 300 mg/0.5 mg, hard capsules). After 30 min, a commercially available amino acid

solution is injected intravenously over 4 h. The treatment with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE entails the following steps:

1. Activity verification: Prior to administration, the physician verifies the prescribed activity by removing the vial from the lead container and placing it into the radionuclide calibrator (CRC<sup>®</sup>-55tPET, Capintec, Inc.). This calibrator is equipped with a dipper to introduce the vial into the calibrator without handling. It undergoes a trimestral control to measure linearity, with a deviation of less than 5%, and the energetic response to high, medium, and low energies showing relative standard deviations and relative differences of less than 5%, as well as daily controls to check the stability of the chamber. To measure the activity of <sup>177</sup>Lu, a calibration setting number, verified by measurements with a calibrated source, is automatically applied. No geometric considerations or adjustments are made to measure the activity of the Lutathera vial, as calibration is also performed using vials. The vial is handled with tweezers and behind a lead screen (50 mm lead equivalent screen with a built-in lead glass window of 21 mm lead equivalent). After checking the activity, the vial is returned to the lead container and the whole is placed inside a 3 mm thick polymethyl methacrylate (PMMA) box (Fig. 3.6a).

2. Administration: Lutathera is infused intravenously (IV) following the gravity method (Additional file 1: Fig. A.3), as recommended by the manufacturer [32]. In this method, two needles are inserted into the Lutathera vial, one short (0.8 imes40 mm,  $21G \times 11/2''$ ) and one long (0.9  $\times$  90 mm,  $20G \times 3.20''$ ), with the long needle being the only one in contact with the radioactive liquid and the short needle connected to a sodium chloride solution (NaCl 0.9%). In this configuration, the vial is removed from the lead container and placed inside a 3 cm thick PMMA cylinder, which is held within the 3 mm thick PMMA box (Fig. 3.6a). Before the physician opens the lead container, the system is flushed with a 10 ml syringe to prevent overflow, which is important to minimise the time the staff is near the vial during infusion. During this step, the physician is responsible for handling the vial, inserting the needles and flushing the vials, while the nurse is responsible for selecting the infusion rate of the pump connected to the NaCl solution, taking the patient's IV and ensuring that there is no overflow of liquid. Once the flow is assured, both physician and nurse remain outside the administration room or behind a 30 mm lead equivalent movable screen placed in front of the patient's bed, to visually check the solution levels and prevent possible vial overflow or other potential issues. The most common position of the lead screen, as well as of the rest of items, is shown in the supplementary material both (Additional file 1: Fig. A.4).

3. *Change in the infusion rate/other approaches:* To ensure that the radiopharmaceutical is administered correctly and is tolerated by the patient, it is recommended to start the infusion at a slow rate for a few minutes and then increase the rate [32]. This change in infusion rate requires either the physician or the nurse (more often the

nurse) to approach the patient, potentially increasing exposure. Two different protocols of the gravity method were used during the study: the first starts at 100 ml/h (30 min) and increases to 200 ml/h (15 min), while the second starts at 100 ml/h (5 min) and increases to 400 ml/h (20 min). The number of sessions performed with each protocol is shown in Table 3.8. During the session, other approaches within 1 m of the patient or the vial without a lead screen are also appreciated as dose peaks.

4. End of administration: The infusion is stopped 15/20 min (first/second protocol) after the rate change. To extract as much of the radiopharmaceutical as possible, the pressure inside the vial is increased by the infusion of air at this stage. For this purpose, the physician replaces the saline line attached to the short needle with a 100 cm extension catheter with its end attached to a 10 ml syringe filled with air, through which it is slowly injected. The catheter allows the physician to keep the distance from the vial, reducing hand exposure. Meanwhile, the nurse is responsible for closing the three-way stopcock connected to the patient line, to prevent direct air entry (Fig. 3.6). This step also ensures that residual activity remaining in the catheter is minimal, thus reducing the risk of contamination due to bare-handed handling of the catheter. Once the stopcock is closed, the physician removes the needles from the vial, while the nurse stores the needles, catheters, and any potentially contaminated residue in a container, which is left to decay in a shielded room.

5. *Residual activity verification:* The physician verifies the residual activity of the vial on the same radionuclide calibrator as in the first step. The vial is finally stored in the original lead container and inside a shielded cabinet to decay for six months (Additional file 1: Fig. A.5).



**Figure 3.6:** Set up during PRRT-Lu treatment: **a** configuration of the vial during administration, showing the Lutathera vial outside the original lead container and shielded with the PMMA cylinder and case, with the short and long needle inside it; **b** positions of physician, nurse and patient at the end of the administration, during air infusion

In our NM department, Lutathera treatment is performed on an inpatient basis. The

patient undergoes a gammagraphic image 24 h after the administration of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, after which they can leave the hospital with the approval of the Radiation Protection (RP) department.

Throughout the treatment (from the initial administration to the residual activity verification) both the physician and the nurse wear a 0.5 mm lead equivalent apron to protect against gamma radiation. However, the first three sessions carried out at our institution were performed without the apron, allowing comparison of whole-body doses and dose rates with and without the apron (Table 3.8). Single-sided aprons present only one layer of 0.5 mm lead equivalent, while wrap around aprons with hook-and-loop closures present two layers of 0.25 mm lead equivalent, so that when closed, the total thickness is equivalent to an apron of 0.5 mm lead equivalent.

## 3.2.2.4. Radiation monitoring equipment

An Atomtex AT1123 plastic scintillator model (Atomtex<sup>®</sup>, Republic of Belarus) was used to record ambient dose equivalent rates ( $\mu$ Sv/h) at different time points and positions within the administration room. It captures X-ray and gamma radiation in the energy range 15 keV–10 MeV and at dose rates between 0.05 and 10 Sv/h. In addition, personal electronic dosemeters (PEDs) (Tracerco<sup>TM</sup>, London, United Kingdom) were used to record dose rates during each session received by both the physician and nurse (Fig. 3.7). They were placed at chest level and under the lead apron when worn. These detectors provide active dosimetry in terms of the dosimetric quantity Hp(10) accumulated in the X-ray and gamma radiation fields, integrated per minute, within the energy range 33 keV to 1.25 MeV and at dose rates between 0.1  $\mu$ Sv/h and 0.1 Sv/h.

Whole-body doses were also determined using passive dosemeters: an InLight badge (Landauer, Inc., Glenwood, IL) was placed at chest level and under the lead apron when worn (Fig. 3.7). These are Optically Stimulated Luminescence (OSL) dosemeters and provide both Hp(0.07) and Hp(10) quantities. They are sensitive to gamma and beta radiation in the energy range 16 keV–6 MeV and 0.7–2.3 MeV, respectively, and operate over a minimum detection limit of 50  $\mu$ Sv. The OSL badges were supplied and analysed by the Belgian Nuclear Research Centre (SCK CEN). This dosimetry system conforms to the IEC 62387 standard and has been approved by the Belgian Nuclear Control Authority (FANC).

To assess the dose distribution over the hands, five thermoluminescent detectors (TLDs) attached to nitrile gloves (200  $\mu$ m-thick) were placed at different locations on both the dominant (D) and non-dominant (ND) hand, as shown in Fig. 3.7. These are LiF-based TLDs (LiF: Mg,Ti (MTS-N)) with the form of circular pellets with 4.5 mm diameter and 0.9 mm thickness [33]. They provide reliable measurements of doses in the range of  $\mu$ Sv in terms of the dosimetric quantity Hp(0.07). These gloves are always covered with regular nitrile gloves to avoid cross-contamination. They are

provided and analysed by the SCK CEN. The lowest detection limit (LDL) of these dosemeters (i.e. the lowest measurable dose) is defined as three times the standard deviation (SD) of the background detectors and ranged from 32 to 211  $\mu$ Sv for the hand dose measurements performed with <sup>177</sup>Lu within this study.

Personal dose equivalent Hp(0.07) to the extremities was also measured with the regular ring and wrist dosemeters used in our institution for radiation risk assessment in NM, provided and analysed by the Spanish National Dosimetry Centre (CND) (Fig. 3.7). The ring dosemeter is the TLD DTX-RAD 707H-2 model (Thermo Fisher Scientific, Oakwood Village, USA), which is based on a 7 mg/cm<sup>2</sup> thickness and 2 mm diameter detector of <sup>7</sup>LiF:Mg,Cu,P [34]. This model allows for the measurement of Hp(0.07) by photons and beta particles in the range of 0.2 mSv–10 Sv. The ring dosemeter is placed at the base of the ring finger of the D or ND hand, over the TLD gloves and under the regular nitrile gloves with the detector facing the palm side. The wrist dosemeter is the DTX-100 model [34], which allows the measurement of Hp(0.07) as the average of four LiF:Mg,Ti detectors optimised for photons in the range 0.2 mSv–10 Sv. It is placed on the wrist of the D or ND hand (always the same as the ring) and directed towards the inner side of the hand. Doses below 0.1 mSv are not reported for either ring or wrist detectors.

Specific eye dosemeters (EYE-D, Radcard Poland) were used for monitoring eye doses. These are LiF:Mg,Cu,P TLD type (MCP-N) which allows Hp(3) measurements in the range of 10  $\mu$ Sv–10 Sv (Fig. 3.7). They were provided and analysed by SCK CEN. The LDL ranged from 15 to 93  $\mu$ Sv for the eye measurements performed with <sup>177</sup>Lu within this study.

The SCK CEN dosimetry laboratory is accredited by the Belgian Accreditation Body (BELAC) for these TLD measurements in terms of Hp(3) and Hp(0.07) in the dose range from 50  $\mu$ Sv to 10 Sv according to ISO/IEC 17025 [35]. All the dosemeters used in this study were used in accordance with the indications defined in the IEC 62387 standard [36].

## 3.2.2.5. Statistical analysis

Values are presented as mean  $\pm$  SD or median [range]. The cumulative dose was normalised to the total activity (A), obtained as the sum of the administered activity measured in each session. Values were considered outliers if they exceeded 1.5 times the interquartile range (IQR). Boxplots are used to show the median, IQR, minimum and maximum values. Comparisons were made using hypothesis testing with the Mann–Whitney U test, which was chosen because some parameters did not follow a normal distribution, as assessed by the Shapiro–Wilk test. A 95% confidence level was assumed, so differences were considered statistically significant if the p value (*P value*) was less than 0.05. Statistical analysis was performed using RStudio software (v4.1.1) [37].



**Figure 3.7:** Radiation detectors used to monitor workers during <sup>177</sup>Lu therapy used in this study: **a** schematic representation of the location of each dosemeter; **b** whole-body dosemeters, both passive (InLight or OSL) and active (PED); **c** eye lens dosemeters attached to the head band; **d** example of a hand with the TLDs attached to the gloves, the ring and wrist dosemeters, subsequently covered by regular nitrile gloves; **e** schematic representation of the location of the TLDs across the gloves

## 3.2.3. Results

#### 3.2.3.1. Effect of lead apron

The effect of the lead apron was studied for two workers (P1 and N1) by comparing the dose rates and the cumulative doses measured with PEDs during the first sessions conducted at our institution without apron (N = 2 and N = 3 by the physician and nurse, respectively) and the remaining sessions performed by the same workers wearing an apron (N = 29 each) (Table 3.8). It was obtained that lead aprons reduced the median maximum dose rates and cumulative doses by 71% and 69% for the physician, respectively, and by 56% and 68% for the nurse. On the contrary, it was observed that sessions with an apron did not take more time. Results are shown in Fig. 3.8. Numerical results are summarised in the additional file (Additional file 1: Table A.1).

#### 3.2.3.2. Dose rates

Ambient dose rates were measured at three different time points: after the initial administration (Admin.), at the change of the infusion rate (IR), and at the end of the administration (End). These were also measured at three different positions: at the surface of the PMMA box (Vial), 0.5 m away from the patient's chest with no lead screen in between (Patient) and behind the lead screen (Screen). These values are summarised in Table 3.9 for 5 sessions with the first protocol and 7 sessions with the second. Dose rates decreased from administration to the end of the treatment in the vial and followed the opposite trend at 0.5 m from the patient. However, dose rates behind the lead screen remained constant, with median and mean values of



**Figure 3.8:** Boxplots comparing **a** whole-body dose, **b** maximum dose rates and **c** time of treatment between sessions with (blue) and without (red) lead apron for nurse (N1) and physician (P1). N = 29 sessions were monitored with apron for both physician and nurse, whereas N = 2 and N = 3 sessions for the physician and nurse, respectively, without apron. The middle line represents the median value, the top and bottom bars the maximum and minimum values, respectively, and the box limits the IQR. Single points are outliers

0.39  $\mu$ Sv/h and 0.49  $\pm$  0.29  $\mu$ Sv/h, respectively. Background radiation was not removed from these measurements and was found to be 0.2  $\mu$ Sv/h. Dose rates at the beginning (0 min) and at the end of administration are similar for both protocols, but change substantially in the change of the infusion rate, as in the second protocol it is performed in the first 5 min. The relative change from administration up to the end of treatment follows a similar reduction about 98% for both protocols.

Table 3.9: Ambient dose rates recorded with the Atomtex near the vial, at 0.5 m of the chest
of the patient and behind the lead screen at three different time points: administration (Ad-
min.), the change in the infusion rate (IR) and the end of administration (End)

Protocol	Step	Initial activity (MBq)	Time stamp (min)	Dose rate (µSv/h)		
				Vial	Patient	Screen
1 (5 sessions)	Admin.		0	2320 [1930 – 3100]	37 [23 – 124]	0.5 [0.3 – 0.9]
	IR	$7130\pm99$	30	138 [103 – 235]	410 [30 – 510]	0.4 [0.4 – 0.5]
	End		45	20 [9 - 31]	600 [50 - 680]	0.4 [0.3 – 0.5]
2 (7 sessions)	Admin.		0	1960 [1690 – 2200]	48 [20 - 86]	0.4 [0.3 – 1.1]
	IR	$7120\pm63$	5	1300 [370 – 1400]	184 [50 - 940]	0.4 [0.3 – 1.0]
	End		30	35 [16 – 102]	580 [430 - 670]	0.3 [0.3 – 0.4]

The results are divided by protocol

For each worker, the residual activity (measured by the physician), duration of treatment, the normalised cumulative dose and peak dose rates obtained with PEDs, were compared between protocols 1 and 2. This comparison was not possible for N2 and N4 as they only attended sessions using one protocol. Mann-Whitney U test showed that the residual activities measured by P1 were significantly different (*P value* <0.01), with an average of  $49.4 \pm 7.1$  MBq (protocol 1) and  $34.0 \pm 6.8$  MBq (protocol 2), but non-significant for P2 (*P value* = 0.28), averaged  $68.5 \pm 21.6$  MBq (protocol 1) and  $56.5 \pm 7.5$  MBq (protocol 2). The peak dose rates, as well as the normalised cumulative dose showed non-significant differences between both protocols (*P value* >0.05) for any of the workers. However, the treatment time showed a significant decrease from the first to the second protocol for all workers. Mean values and *P values* for each variable and protocol are shown in the additional file (Additional file 1: Table A.2).

From now on, the analysis will be performed without distinguishing between protocols, as no significant differences in doses and dose rates recorded with PEDs were found. For each session, the highest dose rate value was selected as the peak dose rate for each worker, and these values were then averaged over all sessions performed by the same person. Table 3.10 shows the median, minimum and maximum of this peak dose rate for each worker. On average, physicians and nurses reached peak dose rates of 93  $\pm$  31  $\mu$ Sv/h and 113  $\pm$  56  $\mu$ Sv/h, respectively, and received normalised whole-body doses of 0.60  $\pm$  0.06  $\mu$ Sv/GBq and 0.64  $\pm$  0.20  $\mu$ Sv/GBq, respectively.

Table 3.10: Peak dose rates and normalised cumulative doses recorded with PEDs for each worker and averaged over both groups. Values are shown as median [range] and mean  $\pm$  SD

Worker	Sessions	<b>Dose rate (</b> $\mu$ <b>Sv/h)</b>	<i>Hp</i> (10)/Α (μSv/GBq)
P1	19	74.6 [55.1 – 163.9]	0.56
P2	10	97.3 [55.4 – 170.2]	0.65
N1	8	140.6 [43.9 – 259]	0.97
N2	2	103.0 [67.6 – 138.3]	0.66
N3	16	107.9 [31.1 – 205.8]	0.51
N4	2	63.2 [61.3 – 65.2]	0.47
Physicians	29	$93\pm31$	$0.60\pm0.06$
Nurses	28	$113\pm56$	$0.64\pm0.20$

Since PED detectors allow the dose received to be determined in real-time, the relative time and dose burden of each step of the treatment was studied. As explained in the previous section, the following steps were considered: the activity verification ("AV") and the post-treatment residual activity verification ("post-AV"), the initial administration ("Admin."), the end of treatment ("End"), several approaches to less than one metre to the vial or patient with no lead screen in between, including the approach to change the infusion rate ("Approach"), and the time spent outside the patient's room and/or behind the lead screen ("Out"). Figure 3.9 illustrates an example of the dose rates and cumulative doses of both physician and nurse recorded during one complete treatment session, which shows that the administration and the end of administration entail the highest dose rates and that several approaches to less than 1 m of the patient or vial are also reflected as dose peaks.



**Figure 3.9:** Example of dose rates and cumulative doses recorded with PEDs during one session of PRRT-Lu performed by one physician and one nurse. Dose rates are represented as vertical bars and cumulative dose as lines. Dose rates are measured in  $\mu$ Sv/h integrated per minute. The different steps are shown (AV: activity verification, End: end of administration)

The relative time and whole-body dose measured with PEDs in terms of Hp(10), averaged over all the sessions carried out by each worker, are shown in Fig. 3.10. These values are also averaged for both groups of workers and for all workers (Table 3.11). The initial administration involves the highest dose burden (69%); whereas the time spent on this step is not the highest (19%), reflecting the high dose rates received. After the first administration, the end of the treatment also accounts for a significant proportion of the total dose for both workers (19%). On the contrary, both spend most of their time outside the patient's room or behind the lead screen (41%), but the dose associated with this is among the lowest (2%). It was also found that approaches within one metre of the vial or patient (without the screen), which includes approaching the patient to change the infusion rate, accounted for 10% of the total dose and 18% of the time. Of all the steps, both initial and post-treatment activity verifications resulted in the lowest doses for physicians.

#### 3.2.3.3. Whole-body doses

Whole-body doses with OSL (passive) dosemeters showed Hp(0.07) and Hp(10) values below the LDL (50  $\mu$ Sv) for almost all workers except for P1 (#2 and #4) and



**Figure 3.10:** Relative time (left) and dose (right) associated to each step for each physician (P1, P2) and nurse (N1, N2, N3, N4), indicated by different colours

Τ	able 3.11: Relative percentage of	f time and	dose	associated	with	n eacł	n step f	for t	he	group o	of
р	hysicians, nurses and averaged	over both									

Step	Physician		Nurse		All workers	
	Time ( %)	Dose (%)	Time (%)	Dose ( %)	Time (%)	Dose (%)
Admin.	$19\pm 8$	$75\pm13$	$19\pm 8$	$63 \pm 14$	$19\pm 8$	$69 \pm 15$
Approach	$18\pm13$	$8\pm11$	$19\pm13$	$12\pm15$	$18\pm13$	$10\pm13$
End	$16\pm 6$	$13\pm 8$	$20\pm 6$	$24\pm10$	$18\pm 6$	$19\pm10$
Out	$39\pm16$	$2\pm1$	$42\pm12$	$2\pm1$	$41\pm14$	$2\pm1$
AV	$5\pm1$	$2\pm 5$	-	-	$5\pm1$	$2\pm5$
Post AV	$3\pm 2$	$0.3\pm0.6$	-	-	$3\pm 2$	$0.3\pm0.6$

N2 (#1) (Table 3.12), with a very high Hp(0.07) value for P1 #4. The average Hp(10) of both workers is 11.6  $\pm$  2.9  $\mu$ Sv/GBq. On the other hand, Hp(10) doses recorded with PEDs showed values below/on the order of 1  $\mu$ Sv/GBq for all workers. According to PEDs, the average Hp(10) for physicians is 0.60  $\pm$  0.07  $\mu$ Sv/GBq and for nurses 0.72  $\pm$  0.26  $\mu$ Sv/GBq, being not significantly different (*P value* = 0.42), with an average value of 0.65  $\pm$  0.18  $\mu$ Sv/GBq.

## 3.2.3.4. Extremity doses

Table 3.12 shows the most exposed position (positions detailed in Fig. 3.7e) and its corresponding normalised dose value for each worker and set, both for the dominant (D) and non-dominant (ND) hand. Hp(0.07)/A values measured with the CND's

		Normalised dose (µSv/GBq)*											
Staff	Set	<i>Hp(10)/A, Hp(0.07)/A</i> Whole Body			Hp(0.07)/A Extremities					<i>Hp(3)</i> /A Eye lens			
		Active	Passive		TLD (Gloves) <sup>†</sup>		CND			Loft	Right		
				Hp(10)	Hp(10)	Hp(0.07)	ND	D	Ring	Wrist	Hand	Leit	Man
P1	#1	0.61	-	-	41(a)	19(B)	-	6.9	D	2.3	2.1		
	#2	0.63	13.7	13.6	66(b)	22(C)	17.7	10.6	D	27.1	23.2		
	#3	0.48	-	-	47(b)	20(B)	14.0	7.0	D	-	0.6		
	#4	0.53	-	131.7	53(b)	25(A)	14.0	4.0	ND	1.4	1.5		
P2	#1	0.65	-	-	34(c)	70(A)	8.4	8.4	D	1.6	2.0		
	#2	0.64	-	-	901(a)	1145(B)	108.8	39.9	ND	2.8	-		
N1	#1	0.83	-	-	-	-	-	-	D	1.2	2.5		
	#2	1.11	-	-	33(b)	14(B)	10.6	3.5	ND	-	-		
N2	#1	0.66	10	11	164(e)	15(A)	-	14.2	D	-	-		
N3	#1	0.60	-	-	8(a)	11(E)	7.8	4.7	D	-	1.0		
	#2	0.41	-	-	8(a)	11(B)	61.4	2.4	ND	-	-		

**Table 3.12:** Whole-body (Hp(10) and Hp(0.07)), extremities (Hp(0.07)) and eye lens (Hp(3)) doses normalised to the total handled activity ( $\mu$ Sv/GBq) obtained for each worker and set of detectors

\*Empty values (-) represent results below the lowest detection limit (LDL). For OSLs this value is 50  $\mu$ Sv and for ring and wrist dosemeters is 0.1 mSv

<sup>+</sup> Shown the maximum dose across the hands and the position in which it is received (Fig. 3.7e

ring and wrist dosemeters are also shown, together with the hand in which they were worn. Figure 3.11 shows the normalised dose values by hand and location for both groups of workers. It was obtained that the thumb (a/A) and the tip of the index finger (b/B) are the locations receiving the highest doses most frequently, in both hands and for both groups of workers. In addition, doses received on the ND hand appear to be higher than on the D hand, this difference being more acute for physicians than nurses. However, according to the Mann–Whitney U test performed between doses in the D and ND hand for each location, these differences are not statistically significant for either physicians or nurses (*P value* >0.05) (Additional file 1: Table A.3). Overall, the doses received by physicians are significantly higher than those received by nurses in all locations (*P value* <0.05), except at the bases of the middle (*P value* = 0.09) and ring (*P value* = 0.48) finger of the D hand (Additional file



1: Table A.4).

**Figure 3.11:** Boxplot of hand doses by location and hand for **a** physician and **b** nurse. Outliers were excluded for visualisation purposes

The maximum doses (median and range) by hand and by group of workers are summarised in Table 3.13. To obtain these values, the average of the normalised dose for each location is calculated for each worker over the different sets that he/she used. For each hand, the maximum value of the 5 locations was taken as his/her maximum dose. Then, the median of these maximum doses, by hand, is calculated for both groups of workers. The same was done for the ring and wrist dosemeters. Outliers were excluded from the calculation of this median, which were position e from N2 set #1 and all positions from P2 set #2, as well as the ring and wrist values, according to the outlier criterion. A more detailed explanation on the calculation of these values is presented in (Additional file 1: Table A.5).

	Maximum normalised <i>Hp</i> (0.07) ( $\mu$ Sv/GBq)							
Staff	TLD (Gloves)		CND					
	D	ND	Ring	Wrist				
Physicians	45.2 [20 – 70.3]	41.5 [33.8 - 49.2]	11.8 [8.4 - 15.2]	7.8 [7.1 - 8.4]				
Nurses	13.9 [9.5 - 14.8]	15.4 [8.5 - 33.1]	9.2 [7.8 - 10.6]	3.5 [3.5 - 3.5]				

**Table 3.13:** Median and range of maximum normalised doses received to the hands for Physicians and Nurses for D, ND hand. Also for the CND ring and wrist dosemeters. Outliers have been excluded

Finally, a correction factor (CF) was calculated for each dosemeter set as the ratio of the maximum dose to the dose received at the positions suitable for routine dose measurements (i.e. the base of the fingers). Also, at the positions of maximum exposure (tips of the index finger and thumb), as performed by Carnicer et al. [38]. For this purpose, the CF was individually calculated for each dosemeter set and then

the median and range were obtained by hand of each group of workers. Results are shown in Table 3.14.

Table 3.14: CFs for each group of workers, obtained as the quotient of the maximum dose and the dose at other positions

Staff Hand	CF (maximum dose / dose at other positions)								
	Thumb (a/A)	Index tip (b/B)	Base middle (d/D)	Base ring (e/E)	Ring (CND)	Wrist (CND)			
Physician									
D	2.9 [1.0 - 4.3]	2.6 [2.2 - 3.2]	4.9 [1.4 - 5.8]	5.9 [5.4 - 6.4]	3.7 [3.4 - 8.4]	6.5 [6.0 - 8.4]			
ND	1.4 [1.0 - 2.2]	1.0 [1.0 - 2.5]	4.8 [3.2 - 5.3]	4.8 [1.4 - 6.3]	3.8 [-]	13.3 [-]			
Nurse									
D	1.4 [1.0 - 4.8]	1.4 [1.0 - 2.4]	2.7 [1.7 - 5.2]	2.3 [1.0 – 7.6]	1.4 [-]	1.7 [1.1 – 2.4]			
ND	1.3 [1.2 - 2.8]	1.4 [1.2 - 1.6]	2.8 [1.5 - 4.1]	3.7 [3.2 - 5.7]	2.1 [1.0 – 3.1]	7.0 [4.6 – 9.4]			

### 3.2.3.5. Eye lens

ndividual Hp(3)/A values are shown in Table 3.12. The median estimations show that physicians received 1.94 [1.36–2.83]  $\mu$ Sv/GBq in the left eye and 1.76 [0.63–2.15]  $\mu$ Sv/GBq in the right eye, this difference being not statistically significant (*P value* = 0.48). For nurses, two dosemeters showed values larger than the LDL in the right eye, resulting in a median of 1.76 [1.0–2.53]  $\mu$ Sv/GBq. However, in the left eye only one value is available (1.18  $\mu$ Sv/GBq), so statistical comparison would be inaccurate.

The maximum doses (median and range) by group of workers are 2.02 [1.84–2.20]  $\mu$ Sv/GBq and 1.76 [1.00–2.53]  $\mu$ Sv/GBq for physicians and nurses, respectively. For this calculation, first the mean value of each eye over the different dosemeter sets per worker was obtained, and then the maximum value between right or left was selected. The median was then calculated from these maxima for each group of workers. Both eyes from P1 set #2 are considered outliers and excluded from the median calculation. However, this value is not neglected, as it represents potential harm.

#### 3.2.3.6. Estimation of the annual sessions limit

On the basis of the maximum normalised dose values obtained for Hp(10), Hp(0.07) and Hp(3) and the ICRP limits established by Council Directive 2013/59/Euratom (20 mSv, 500 mSv and 20 mSv respectively), the maximum number of sessions (cycles) of 7.4 GBq that could be performed in one year was calculated for each worker. These calculations are based on the measurements of workers wearing the 0.5 mm lead equivalent apron. Outliers were included in these estimates. In terms of Hp(10) measured with PEDs, the data show that there are no restrictions needed on the number of sessions per worker, as they range from 2000 to 4000 year. According to

the two measurable doses recorded with OSL, the number of sessions would be limited to 197 by the P1 physician's maximum whole-body dose and to 282 for N2 doses. Extremities and eye lens session limit estimates are shown in Table 3.15. The estimated session limit based on Hp(0.07) exhibits a wider range, with 59 being the most restrictive number of sessions for P2. Finally, based on Hp(3) measurements, the most restrictive limit would be estimated in 100 sessions for P1, although the other workers present higher values.

Staff	Extremities (Glove	es)	Eyes			
	Max. <i>Hp</i> (0.07)/A (µSv/GBq)	Session limit	Max. <i>Hp</i> (3)/A (μSv/GBq)	Session limit		
P1	66.0	1024	27.1	100		
P2	1145.0	59	2.8	955		
N1	33.0	2048	2.5	1068		
N2	164.0	412	_	_		
N3	11.0	6143	1.0	2713		

Table 3.15: Maximum normalised dose values for each patient of extremities, eye lens, and the annual session limit estimated based on these values and the annual dose constraints

## 3.2.4. Discussion

The clear patient benefits of PRRT with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE have inevitably increased the number of interventions and studies on this isotope and its theragnostic couples, such as <sup>68</sup>Ga-DOTATOC [12, 26, 39]. However, there are still some challenges regarding its use, such as lack of trained personnel or fully standardised procedures [12], which may result in high doses to the NM staff. In consequence, this study aims to analyse the occupational exposure during PRRT-Lu, using both passive and active dosimetry.

The use of lead aprons in NM departments is not as clear-cut as in interventional radiology, existing both supporting and opposing arguments for their use [40], such as the time extension that their heavy weight may cause, their diminishing attenuating ability with increasing photon energies, or the potential production of Bremsstrahlung radiation [41]. Nevertheless, the latter is less important in the case of <sup>177</sup>Lu than other therapeutic pure beta emitters, such as yttrium-90 (<sup>90</sup>Y), due to the lower energy of its beta spectrum [22]. On top of that, the shielding material with the lowest atomic number (PMMA) is the first in contact with the nuclide, so that the Bremsstrahlung production is minimised and only the remaining gamma radiation from the decay is stopped by the apron. Moreover, these photons (113 and 208 keV) are less energetic than those emitted by other radioisotopes used in positron emission tomography (PET), such as <sup>18</sup>F (511 keV) or 68 Ga (1077 keV), for which the use of the apron is not recommended due to the low attenuation capacity at these energies. In our hospital, the use of lead apron was introduced after the first few sessions. Therefore, with only 3 sessions performed without apron, a thorough hypothesis testing was not possible. Still, it was found that the doses and dose rates received with the apron were substantially lower than without, while the treatment time remained the same. Sghedoni et al. [22] compared the physician's personal equivalent doses over and under the lead apron during labelling and administration of <sup>177</sup>Lu-DOTATOC and <sup>90</sup>Y-DOTATOC. They obtained that radiation was almost completely stopped by the apron for <sup>90</sup>Y, as it is a pure beta emitter and PMMA was used first, whereas the <sup>177</sup>Lu-gamma emission was just partially attenuated, so they suggested that its use during <sup>177</sup>Lu procedures should not be considered essential. However, they used a 0.25 mm lead equivalent apron, while those used in our study were 0.5 mm, so their gamma-stopping efficacy is higher. Manogue et al. also recommend the use of a lead apron during <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 therapy [42]. Accordingly, this study suggests that the use of a 0.5 mm lead equivalent apron during <sup>177</sup>Lu-DOTATATE administration is recommended, as we experienced dose rates and whole-body doses reduction without prolongation of time.

It has been obtained that the dose rate behind the lead shielding remains at a constant value about  $0.4 \,\mu$ Sv/h. However, it should be noted that the natural background radiation plays an important role in this measurement. A dose rate value of 0.2  $\mu$ Sv/h was measured before the beginning of each session, which is consistent with the natural gamma dose rate value in the south of Galicia (Spain) [43]. Therefore, staying behind the lead screen can be associated with a dose rate of 0.2  $\mu$ Sv/h. In addition, the fact that dose rates decrease with time near the vial and increase near the patient is expected, as they follow the flux of the radiopharmaceutical. Dose rates measured immediately after the infusion of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE at 1 m from the chest of the patient reported in the literature were found to range (on average) from 16.2 to 34.9  $\mu$ Sv/h [14, 19, 44], and 48  $\mu$ Sv/h for 7.4 GBq of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 [27]. Our results are in line with these studies, although within a larger range. This can be explained by the variability that certain patient-related factors may introduce, such as the body mass index (BMI) as described by Bellamy et al. [17], and by possible variations in timing and distance at the moment of measurement.

Ambient dose rates were similar for both protocols except at the change of the infusion rate, which is expectable as the timing is different. Protocol 2 takes less time than protocol 1, so although the dose rates are higher in the 5 min approach, total time is shorter, which can explain why dose rates and normalised doses received by each worker from both protocols showed no significant differences. Nevertheless, the second protocol has been adopted in our hospital from now on, as we obtained no significant differences in radiological protection, it is faster and is the actual protocol recommended by the EMA [45]. The administration step involves the highest dose rates and accounts for the majority of the cumulative dose, followed by the end of treatment, so there is room for optimisation in these steps if further dose reduction is required. Also, approaches to the patient or vial beyond the lead screen should be reduced as much as possible, as doses were not found to be negligible. Although the dose rates for both groups of workers are approximately the same, the nurses exhibit slightly higher values than the physicians, except for N4, who also presents lower values than the other nurses. Firstly, it should be noted that the administration of therapeutic lutetium is a longer and more complex process than the administration of a diagnostic radiopharmaceutical, as accidents are more likely to occur and therefore different sessions can be very different from each other. The value of the cumulative dose and dose rates also depends on the behaviour of the individual worker, with some considering it a priority to be closer to the patient or vial to ensure that the liquid does not spill, and others considering it more important to perform the procedure quickly and keep as much distance as possible, which can also vary between different sessions, even if they are carried out by the same person. In addition, patient behaviour can also introduce a lot of variability, since if the patient experiences discomfort, they will call the staff more often (so there will be more approaches) and exposure will increase. Therefore, it is most likely that the difference in dose rates between N4 and the other nurses is due to variability between sessions, as well as in the number of sessions performed and their behaviour during them. There is no significant difference in the level of training between nurses and they have approximately the same years of experience. On the other hand, physicians are responsible for vial and needle manipulation during administration and at the end of administration, so they receive higher doses on their hands compared to nurses due to the contribution of short-range beta emission. However, as nurses are in charge of patient care and monitoring, they make more approaches to the vial/patient (as can also be seen in Fig. 3.10) and thus spend more time close to radioactive sources. It is therefore to be expected that doses and dose rates obtained with the PED, which relate to whole-body doses and do not take account of betas, will be higher for this group of workers.

For most measurements there is good agreement between Hp(10)/A measured with PED and OSL dosemeters, as in these cases the dose measured with PED are below the LDL of 50  $\mu$ Sv of OSLs, as well as OSLs. Only two sets showed higher Hp(10)/A values with OSL (sets P1 #2 and N2 #2). However, these sets were used during the same period of the measurement campaign, and they exhibited very high background doses due to long time between reset and readout and potentially due to transit doses. Besides, the correction with a single background dosemeter is imprecise, so there is a significant chance that the dose is due to fluctuations in background doses. Finally, it should be noted the high value of Hp(0.07) obtained in set P1 #4. The fact that Hp(0.07) is so high, but that no value was obtained for Hp(10), indicates that this is a dose from a beta field, which is not measured by PEDs, so it is likely to have

been slightly contaminated. It was verified that the physician's monthly personal dosemeters, used during the same period as the measurement campaign and also placed at chest level, did not show high doses of Hp(10), which reinforces the option of contamination. On the other hand, the results obtained with PEDs are consistent with other studies that have measured Hp(10), also with electronic dosemeters. In the study by Sghedoni et al. [22] the physician's Hp(10) was obtained during administration of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in similar conditions to the present study (i.e. with electronic dosemeters, under apron). They resulted in 6.6 [1–24]  $\mu$ Sv, which normalised to the injected activity (an average of 5.5 GBq to 3-4 patients) is 0.40 [0.06-1.45]  $\mu$ Sv/GBq, in line with our results with PEDs. Other studies also show similar values  $(0.36 \pm 0.16 \ \mu \text{Sv}/\text{GBq}$  [23] and  $0.24 \pm 0.05 \ \mu \text{Sv}/\text{GBq}$  [14]), although no information is given on the use of aprons. A study involving administration of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 obtained  $0.60 \pm 0.05 \,\mu\text{Sv}/\text{GBq}$  for physicians behind a lead shield [46]. Additionally, in a previous study on Hp(10) doses during manipulation of 68 Ga-DOTATOC [47] it was concluded that electronic dosemeters could underestimate the dose due to the non-linear response of the Geiger-Müller detector at the <sup>68</sup>Ga photon energies (1077 keV) and the pure beta field. However, the linear response of PED is straighter in the range of the <sup>177</sup>Lu-photon energies (208 keV) [48]. In addition, the fact that both detectors are placed under the apron also introduces uncertainty, since as demonstrated in previous studies [49] the response of passive dosemeters is more influenced than that of active dosemeters in the Hp(10) reading, so it would be interesting to perform double dosimetry (detectors above and below the apron). Since no literature was found on whole-body doses from <sup>177</sup>Lu administration with OSL dosimetry, further measurements would be needed. These results also highlight the need for caution when comparing doses from different dosimetry systems, especially when the LDLs are different or unknown.

Extremity dosimetry is a concern in NM practices, but according to a recent review by Kollaard et al. [26], only a few publications have addressed finger exposure with novel radiopharmaceuticals, with only three articles on <sup>177</sup>Lu found at the time [13, 22, 24]. These studies presented Hp(0.07)/A values ranging from 10 to 66  $\mu$ Sv/GBq, which are similar to those presented in our study for both physicians and nurses excluding outliers (8–70  $\mu$ Sv/GBq), being 45.2 [20–70.3]  $\mu$ Sv/GBq the highest maximum normalised dose obtained for physicians and 15.4 [8.5–33.1]  $\mu$ Sv/GBq for nurses. As seen from Fig. 3.11, doses in the ND hand are qualitatively higher than in the D hand for both physicians and nurses. However, according to Table 3.13, physicians presented higher maximum normalised doses in the D than in the ND hand. This can be explained because the calculations in Table 3.13 are very conservative, as they have been obtained from the mean maximum values of each worker, therefore providing an estimate of the worst-case scenario. In this case, the values of set #2 of P2 have been considered outliers (Additional file 1:Table A.5), and the thumb position of the D hand (A) of set #1 for the same physician, although not counted

as an outlier, also shows a very high value compared to the rest (70  $\mu$ Sv/GBq versus a range of 19 – 25  $\mu$ Sv/GBq for P1, as seen in Table 3.12). Therefore, this value counts as the highest for this worker, and carries much weight when calculating the median with the P1 value, which shows a mean maximum value in the D hand of 20.1  $\mu$ Sv/GBq, giving a median of 45.2  $\mu$ Sv/GBq in the D hand (Table 3.13 and/or Additional file 1: Table A.5), higher than the ND hand. However, according to the individual values for each position (Additional file 1: Table A.5), without considering the maximum doses for each worker, the ND hand shows median values ranging from 11 to 47  $\mu$ Sv/GBq and the D hand from 10 to 21.3  $\mu$ Sv/GBq for physicians, and 3–11  $\mu$ Sv/GBq and 6–11  $\mu$ Sv/GBq for the ND and D hand, respectively, for nurses. Therefore, it is observed that the dose deposition is higher in the ND hand than on the D. In addition, this difference is more evident for physicians as they are responsible for manipulating the vial, which is generally done with the ND hand, so that they can handle the rest of the equipment (needles, plunger of the syringe, etc.) with the D hand. These results match with the fact that physicians received statistically significant higher doses than nurses in almost all locations (Additional file 1: Table A.4). Nevertheless, although doses are qualitatively higher on the ND hand, especially for physicians, no statistically significant differences were found between both hands for either physicians or nurses. In addition, no significant differences were found between doses on the D and ND for any location (Additional file 1: Table A.3), although the tip of the thumb and index finger show higher values in both hands for both physicians and nurses. These results are in contrast to those obtained after the manipulation of other radiopharmaceuticals, such as 68 Ga [47], <sup>18</sup>F or <sup>99m</sup>Tc, as shown in the ORAMED study [25, 38], in which the ND is significantly more exposed than the D hand. This is explained due to the direct handling of the vial/syringe and the pure beta emission of these isotopes. With the gravity method used to infuse <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, the vial is always inside the PMMA shield, so the physician does not need to hold the vial directly except in rare occasions, which explains why there is less difference between the D and ND hands than with other radiopharmaceuticals. Also, because of the dual emission of <sup>177</sup>Lu, in contrast to the pure beta emission of 68 Ga or <sup>18</sup>F, the dominant hand is also exposed to the gamma radiation. In addition, the administration of these diagnostic radiopharmaceuticals is faster and entails few steps, taking no more than 2–3 min of vial or syringe handling. This is opposed to the administration of therapeutic <sup>177</sup>Lu, which is a more complex and irregular administration, that can take up to 30–40 min and entails several steps in which workers should approach radioactive source, and therefore are more prone to accidents, such as extravasation of radioactive liquid from the vial, patient movements during administration, vomiting, etc. This aspect not only introduces greater variability between the results of different sessions and workers, which is why the doses received at each position show a wide interquartile range (Fig. 3.11), but also leads to a more homogeneous exposure between the D and ND hand compared to the administration of a diagnostic radiopharmaceutical.

It was found that the wrist and ring CND dosemeters underestimated the maximum dose values. Nevertheless, this underestimation is expected, as they are located on the wrist and at the base of the ring finger, so it does not mean that these dosemeters perform poorly. In fact, the values recorded with the rings resulted similar to the values recorded with the TLDs located at the same position (e/E) in almost all the dosemeter sets. This is also reflected in the value of the CFs (Table 3.14) which is similar for the ring and positions e/E. In the case of the wrist detectors, the CFs show larger differences, as expected, except for the nurse's D hand. Thus, as set out by other studies, for measuring extremity doses in NM the use of ring over wrist dosemeter is recommended [25, 47].

The CFs, or dose ratios, were calculated at the base of the middle (d/D) and ring (e/E) fingers, as these are the most common positions for placing a ring dosemeter. The calculated median CFs suggest that physicians should correct the middle and ring doses by at least a factor of 5 and 6 respectively, and nurses by a factor of 3 and 4 respectively, preferably located on the ND hand. To the best of our knowledge, and according to Kollaard et al. [26] only one publication has reported on dose ratios [24], obtaining a value of 1.6, which is very different from our results. However, this value was calculated by averaging the dose ratios over the three measured fingers (thumb, index and middle), which may underestimate the maximum CFs. In addition, the estimated values are similar to those generally recommended in the literature for the assessment of maximum finger doses in nuclear medicine [50].

It should be noted that, compared to the ORAMED project [25, 38, 51], the position of a TLD at the base of the index finger was not taken into account in this study, a factor that could have potentially yielded more detailed insights into the dose distribution over the hands. However, it is noteworthy that in everyday clinical practice, the ring dosemeter is not exclusively worn on the index finger. In fact, through an ongoing measurement campaign within the SINFONIA project in various European hospitals, the base of the middle finger was one of the observed positions, also consistent with our hospital's practice. Subsequently, during the same campaign a comparison of the dose at the base of the middle and ring finger to the dose at the base of the index finger of the non-dominant hand was performed. It was obtained that the ratio index/ring finger showed a mean of 1.2 [0.6–2.2] and the ratio index/middle a mean of 1.1 [0.6–1.9]. This implies that the mean difference between these two monitored positions and the base of the index finger is approximately 10–20%, falling within the range of 0.60–2.2. Therefore, although it could have provided additional insights on the dose distribution, the absence of TLD data from the base of the index finger is relatively inconsequential due to minor dose variations among the base of these three fingers, underscored by the fact that the index finger is not the exclusive position where the ring dosemeters are worn in routine clinical practice.

Regarding doses to the eyes in terms of Hp(3)/A, a median of 2.02 [1.84–2.20]

 $\mu$ Sv/GBq and 1.76 [1.00–2.53]  $\mu$ Sv/GBq was found for physicians and nurses, respectively. No significant differences were found between left and right eyes, although given the isotropic nature of gamma emission, it is expected. No studies on the estimation of *Hp*(*3*), especially from <sup>177</sup>Lu management, were found to compare our results, so further measurements are needed to validate them, as there may be large inter-worker variability. Nevertheless, these first measurements indicate that there is no large concern to reach the annual eye dose limits.

Finally, annual dose estimates were made in terms of the maximum number of sessions and patients expected to be treated within safe dose limits, wearing a 0.5 mm lead equivalent apron. Outliers were also included in these calculations, as they inevitably represent the potential hazards faced by the staff in real treatments, such as cross-contamination or unexpected irradiation. With outliers, the most restrictive value was found to be a limit of 59 sessions/year for P2 due to skin dose, followed by 100 sessions/year for P1 due to eye dose and to 197 for P1 due to Hp(10)/Arecorded with OSLs. Assuming that a patient requires 4 sessions of 7.4 GBq each, administered 8 weeks apart in the same year, the annual limit of patients per worker according to these values would be 15, 25 and 49 due to Hp(0.07), Hp(3) and Hp(10), respectively. Without outliers and OSL Hp(10) measurements, the session (patient) limit per worker would increase up to 965 (241), limited by the skin dose. In our hospital 21 sessions were performed in 2022 (12 by P1 and 9 by P2), involving 7 patients, so even accounting with outliers, dose limits were not reached due to <sup>177</sup>Lu treatments. Nevertheless, the number of annual patients in other hospital has been found to be larger in the literature, from 11 to 25 patients per worker [4, 24], so the risk of overexposure should be considered in these cases. Besides, in out hospital <sup>177</sup>Lu-DOTATATE is received in individual patient doses, so only administration is monitored (from pre to post activity verification), while in other hospitals also preparation and dispensing could be performed in-house. On top of that, the real situation would be more complex as these estimations only refer to <sup>177</sup>Lu-DOTATATE treatments and usually one worker would perform several procedures with multiple radionuclides. In addition, as treatments with <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 are expected to start in the near future, exposure to <sup>177</sup>Lu will increase and must be taken into account. It is therefore particularly important to ensure that staff dosimetry is adequate to ensure that ICRP limits are not exceeded.

In addition, it is worth noting that the measured activity of each vial averaged 7121  $\pm$  105 MBq, ranging from 6808 to 7289 MBq, which is less than the intended activity of 7400 MBq/cycle. This difference can be explained because all radiopharmaceuticals, including Lutathera vials, are distributed regionally from a central radiopharmacy to hospitals. In the studied hospital, Lutathera vials are shipped from the factory to the radiopharmacy one day before treatment, then transported to the hospital on the treatment day without any handling at the radiopharmacy. Although the process is carefully planned so that the vial reaches the hospital with an activity level

of 7400 MBq at the time determined by the treating physician, unforeseen circumstances and external factors beyond the control of the staff, such as delays in delivery or patient arrival, can lead to small variations in the vial's activity level, causing a 4-5 % variance from the target of 7400 MBq.

This study has thoroughly analysed the doses received by workers administering <sup>177</sup>Lu-DOTATATE and has shown that its results are consistent with the limited existing literature. However, it presents some limitations. Firstly, there is no information on post-administration dose rates (4, 6 or 24 h after administration), which would be of great interest as staff may also approach the patient during this period. However, based on other studies, these doses are rather low [14, 23]. It should be noted that the inpatient basis was chosen for internal organisation and logistic reasons, but it would be possible to perform the administration on an outpatient basis, as suggested by other authors [14, 52], under the requirement that the patient returns within 24 h of administration for the scan and given that it complies with RP measures. The relationship between the usual ring and wrist dosemeters and TLDs was also investigated, but the results would have been more robust if they had been worn on either the D or ND hand, rather than both. However, this reflects the reality of staff dose monitoring, as workers often wear the detectors in different positions. On the other hand, the effect of the lead apron was studied by comparing dose rates and wholebody doses received with and without the apron using the real-time dosemeter, but a more complete analysis would have required double dosimetry (one dosemeter above and one below the apron), as has been done in other studies [49]. However, this approach was not possible as only one electronic dosemeter was available for the physician and one for the nurse, as well as only one OSL in each set used. The number of sessions performed without apron was also limited, so as mentioned before, a thorough hypothesis testing was not possible. In addition, the study covers data from 2 physicians and 4 nurses, but a larger sample size could provide more statistical power and add information on those dosemeters for which few results were obtained, such as OSLs. Finally, some values were reported as outliers and attributed to possible cross-contamination, but it is not possible to be sure that this is indeed the reason for these high values. Therefore, the effect of cross-contamination should be investigated in the future and compared with the values obtained in this study.

### 3.2.5. Conclusion

The increasing production of therapeutic radiopharmaceuticals emphasises the need to control the doses received by nuclear medicine professionals involved in these practices. Particularly, attention must be paid to <sup>177</sup>Lu due to its dual beta and gamma emission. The use of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for the treatment of neuroendocrine

tumours is increasing, as will be future treatments with <sup>177</sup>Lu-based radiopharmaceuticals, such as <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 for prostate cancer. This study conducted a comprehensive analysis of the doses received by nuclear medicine staff involved in the administration of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE using multiple dose equivalents obtained with both passive and active dosimetry. Dose ratios (CFs) between the maximum doses to the hands and the dose received at the base of the fingers were established to ensure accurate assessment of hand doses with routine ring dosemeters. The results indicate that the procedure is safe for workers if good practices are followed, such as minimising unshielded exposure time near the vial or patient and employing a 0.5 mm lead apron. Nonetheless, workers should be monitored to ensure that the annual dose limits are not exceeded, which can happen if cross-contamination occurs.

## Supplementary information

Additional file 1: The available supplementary material provides additional details on the nuclear medicine facilities and materials used for the administration of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Additional tables with complementary statistical information are also included.<sup>5</sup>.

## Acknowledgements

This work was supported by the Euratom research and training programme 2019–2020 SINFONIA project under grant agreement No. 945196. The authors would like to thank all SINFONIA members for their substantial support.

## Author contributions

MRM and ALM designed the study. MRM collected the data. MRM performed the data and statistical analysis. LS and WS provided and analysed the materials needed for the study. JMI, OT and JMN contributed to the sessions. ALM and FSG supervised the compliance with radiation safety standards during the study and ensured that the correct nomenclature was used in the manuscript. MRM drafted the manuscript. LS, ALM and JMI corrected the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

This project has received funding from the Euratom research training programme 2019–2020 under grant agreement No. 945196 (SINFONIA Project).

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Available at Annex A.2

#### Availability of data and materials

The datasets used and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Declarations

### Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Pontevedra-Vigo-Ourense Research Ethical Committee (registration code 2020/499). Witten informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

#### **Consent for publication**

Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

#### **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

#### References

- G. Sgouros, L. Bodei, M. R. McDevitt, and J. R. Nedrow, "Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges," *Nat Rev Drug Discov*, vol. 19, no. 9, pp. 589–608, 2020.
- [2] C. D. Kaur, K. K. Mishra, A. Sahu, R. Panik, P. Kashyap, S. P. Mishra, and A. Kumar, *Theranostics: New era in nuclear medicine and radiopharmaceuticals*. IntechOpen London, UK, 2020.
- [3] K. L. Nelson and M. A. Sheetz, "Radiation Safety Observations Associated with 177Lu-Dotatate Patients," *Health Phys*, vol. 117, no. 6, pp. 680–687, 2019.
- [4] N. M. Maughan, H. Kim, Y. Hao, S. Unangst, M. C. Roach, J. L. Garcia-Ramirez, M. Amurao, D. Luechtefeld, K. Abdin, M. B. Altman, A. Banks, M. Riepe, E. Bovard, S. Jenkins, and J. E. Zoberi, "Initial experience and lessons learned with implementing Lutetium-177-dotatate radiopharmaceutical therapy in a radiation oncology-based program," *Brachytherapy*, vol. 20, no. 1, pp. 237–247, 2021.
- [5] EMA, "Authorization details for Lutathera in Europe," tech. rep., European Medicines Agency, 2017.
- [6] FDA, "Letter of approval for Lutathera," tech. rep., US Food and Drug Administration, 2018.
- [7] J. Strosberg, E. Wolin, B. Chasen, M. Kulke, D. Bushnell, M. Caplin, R. P. Baum, P. Kunz, T. Hobday, A. Hendifar, K. Oberg, M. L. Sierra, T. Thevenet, I. Margalet,

P. Ruszniewski, E. Krenning, and N.-. S. Group, "Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With," *J Clin Oncol*, vol. 36, no. 25, pp. 2578–2584, 2018.

- [8] M. I. Del Olmo-García, S. Prado-Wohlwend, P. Bello, A. Segura, and J. F. Merino-Torres, "Peptide Receptor Radionuclide Therapy with [177Lu]Lu-DOTA-TATE in Patients with Advanced GEP NENs: Present and Future Directions," *Cancers* (*Basel*), vol. 14, no. 3, 2022.
- [9] M. Sansovini, S. Severi, A. Ambrosetti, M. Monti, O. Nanni, A. Sarnelli, L. Bodei, L. Garaboldi, M. Bartolomei, and G. Paganelli, "Treatment with the Radiolabelled Somatostatin Analog 177Lu-DOTATATE for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors," *Neuroendocrinology*, vol. 97, no. 4, pp. 347–354, 2013.
- [10] G. Paganelli, M. Sansovini, A. Ambrosetti, S. Severi, M. Monti, E. Scarpi, C. Donati, A. Ianniello, F. Matteucci, and D. Amadori, "177Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 41, no. 10, pp. 1845–1851, 2014.
- [11] A. Sabet, K. Dautzenberg, T. Haslerud, A. Aouf, A. Sabet, B. Simon, K. Mayer, H.-J. Biersack, and S. Ezziddin, "Specific efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate in advanced neuroendocrine tumours of the small intestine," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 42, no. 8, pp. 1238–1246, 2015.
- [12] L. Bodei, K. Herrmann, H. Schöder, A. M. Scott, and J. S. Lewis, "Radiotheranostics in oncology: current challenges and emerging opportunities," *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 19, no. 8, pp. 534–550, 2022.
- [13] F. Fioroni, E. Grassi, C. Giorgia, R. Sara, V. Piccagli, A. Filice, D. Mostacci, A. Versari, and M. Iori, "Skin dose saving of the staff in 90Y/177Lu peptide receptor radionuclide therapy with the automatic dose dispenser," *Nucl Med Commun*, vol. 37, no. 10, pp. 1046–52, 2016.
- [14] P. J. Calais and J. H. Turner, "Radiation safety of outpatient 177Lu-octreotate radiopeptide therapy of Neuroendocrine Tumors," *Ann Nucl Med*, vol. 28, no. 6, pp. 531–9, 2014.
- [15] J. Zhang-Yin, N. Guilabert, T. Kiffel, F. Montravers, P. Calais, J. Lumbroso, and J. N. Talbot, "Patient external dose rate after (177)Lu-DOTATATE therapy: factors affecting its decrease and predictive value," *Int J Med Sci*, vol. 18, no. 12, pp. 2725–2735, 2021.
- [16] M. D'Arienzo, G. M. Contessa, S. Sandri, and L. Indovina, "Management of patients receiving radionuclide therapy with unsealed radionuclides: a proposed approach to the definition of release criteria in Italy," *The European Physical*

Journal Plus, vol. 136, no. 10, p. 1055, 2021.

- [17] M. Bellamy, B. Chu, B. Serencsits, B. Quinn, K. Prasad, J. Altamirano, M. Williamson, D. Miodownik, N. Abrahams, F. Chen, *et al.*, "Substantial external dose rate variability observed in a cohort of Lu-177 patients independent of BMI and sex," *Radiation Protection Dosimetry*, vol. 198, no. 19, pp. 1476–1482, 2022.
- [18] M. Hosono, H. Ikebuchi, Y. Nakamura, N. Nakamura, T. Yamada, S. Yanagida, A. Kitaoka, K. Kojima, H. Sugano, S. Kinuya, T. Inoue, and J. Hatazawa, "Manual on the proper use of Lutetium-177-labeled somatostatin analogue (Lu-177-DOTA-TATE) injectable in radionuclide therapy (2nd ed.)," *Ann Nucl Med*, vol. 32, no. 3, pp. 217–235, 2018.
- [19] D. Levart, E. Kalogianni, B. Corcoran, N. Mulholland, and G. Vivian, "Radiation precautions for inpatient and outpatient (177)Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours," *EJNMMI Phys*, vol. 6, no. 1, p. 7, 2019.
- [20] C. Love, N. B. Desai, T. Abraham, K. P. Banks, L. Bodei, T. Boike, R. K. J. Brown, D. L. Bushnell, L. E. DeBlanche, M. M. Dominello, T. Francis, E. C. Grady, R. F. Hobbs, T. A. Hope, J. S. Kempf, D. A. Pryma, W. Rule, B. Savir-Baruch, I. Sethi, R. M. Subramaniam, Y. Xiao, and N. R. Schechter, "ACR-ACNM-ASTRO-SNMMI Practice Parameter for Lutetium-177 (Lu-177) DOTA-TATE Therapy," *Am J Clin Oncol*, vol. 45, no. 6, pp. 233–242, 2022.
- [21] D. J. Cappon, S. Fang, K. Berry, G. Capone, G. L. Carlton, M. Chrétien, J. Gough, J. Kamen, A. Khoorshed, A. Miller, S. Nelli, M. P. Petric, F. Tourneur, and J. J. Zic, "Clinical Best Practices for Radiation Safety During Lutetium-177 Therapy," *Health Phys*, vol. 124, no. 2, pp. 139–146, 2023.
- [22] R. Sghedoni, E. Grassi, F. Fioroni, M. Asti, V. Piccagli, A. Versari, and M. Iori, "Personnel exposure in labelling and administration of (177)Lu-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide," *Nucl Med Commun*, vol. 32, no. 10, pp. 947–53, 2011.
- [23] M. Abuqbeitah, M. Demir, L. Uslu-Beşli, N. Yeyin, and K. Sönmezoğlu, "Blood clearance and occupational exposure for (177)Lu-DOTATATE compared to (177)Lu-PSMA radionuclide therapy," *Radiat Environ Biophys*, vol. 57, no. 1, pp. 55–61, 2018.
- [24] W. H. Bakker, W. A. Breeman, D. J. Kwekkeboom, L. C. De Jong, and E. P. Krenning, "Practical aspects of peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu][DOTA0, Tyr3]octreotate," *Q J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 50, no. 4, pp. 265–71, 2006.
- [25] F. Vanhavere, E. Carinou, G. Gualdrini, I. Clairand, M. Sans Merce, M. Ginjaume, D. Nikodemova, J. Jankowski, J. Bordy, A. Rimpler, S. Wach, P. Martin,

L. Struelens, S. Krim, C. Koukorava, P. Ferrari, F. Mariotti, E. Fantuzzi, L. Donadille, C. Itié, N. Ruiz, A. Carnicer, M. Fulop, J. Domienik, M. Brodecki, J. Daures, I. Barth, and P. Bilski, "ORAMED: optimisation of Radiation protection of Medical staff," tech. rep., EURADOS Report, 2012.

- [26] R. Kollaard, A. Zorz, J. Dabin, P. Covens, J. Cooke, M. Crabbé, L. Cunha, A. Dowling, M. Ginjaume, and L. McNamara, "Review of extremity dosimetry in Nuclear Medicine," J Radiol Prot, vol. 41, no. 4, 2021.
- [27] M. Demir, M. Abuqbeitah, L. Uslu-Beşli, O. Yıldırım, N. Yeyin, I. Çavdar, B. Vatankulu, H. Gündüz, and L. Kabasakal, "Evaluation of radiation safety in (177Lu)-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol," *J Radiol Prot*, vol. 36, no. 2, pp. 269–78, 2016.
- [28] O. Sartor, J. De Bono, K. N. Chi, K. Fizazi, K. Herrmann, K. Rahbar, S. T. Tagawa, L. T. Nordquist, N. Vaishampayan, and G. El-Haddad, "Lutetium-177–PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 385, no. 12, pp. 1091–1103, 2021.
- [29] P. Oliván-Sasot, M. Falgás-Lacueva, J. García-Sánchez, V. Vera-Pinto, C. Olivas-Arroyo, and P. Bello-Arques, "Use of 177Lu-DOTATATE in the treatment of iodine refractory thyroid carcinomas," *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, vol. 36, no. 2, pp. 116–119, 2017.
- [30] A. Dash, M. R. Pillai, and J. Knapp, F. F., "Production of (177Lu) for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options," *Nucl Med Mol Imaging*, vol. 49, no. 2, pp. 85–107, 2015.
- [31] M. R. Zalutsky, *Radionuclide Therapy*, pp. 2179–2209. Boston, MA: Springer US, 2011.
- [32] "Product Monograph. Lutathera 370 MBq/ml solution for infusion." Available: https://www.samnordic.se/wp-content/uploads/2018/05/LUTATHERA-MONOGRAPH-120218.pdf.
- [33] A. Parisi, J. Dabin, W. Schoonjans, O. Van Hoey, P. Mégret, and F. Vanhavere, "Photon energy response of LiF:Mg,Ti (MTS) and LiF:Mg,Cu,P (MCP) thermoluminescent detectors: Experimental measurements and microdosimetric modeling," *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 163, pp. 67–73, 2019.
- [34] "Thermo Fisher Scientific Inc (Oakwood Village). Thermo scientific DXT-RAD: Extremity dosimeters. Product specifications."
- [35] ISO/IEC 17025, "Testing and calibration laboratories," tech. rep., 2000. Available: https://www.iso.org/ISO-IEC-17025-testing-and-calibrationlaboratories.html.

- [36] IEC 62387:2020, "Radiation protection instrumentation Dosimetry systems with integrating passive detectors for individual, workplace and environmental monitoring of photon and beta radiation," tech. rep., 2020.
- [37] Team, R Core, "R: A Language and Environment for Statistical Computing," tech. rep., R Foundation for Statistical Computing. Available: https://www.Rproject.org/.
- [38] A. Carnicer, M. Sans-Merce, S. Baechler, I. Barth, L. Donadille, P. Ferrari, M. Fulop, M. Ginjaume, G. Gualdrini, S. Krim, M. Mariotti, X. Ortega, A. Rimpler, N. Ruiz, and F. Vanhavere, "Hand exposure in diagnostic nuclear medicine with 18F- and 99mTc-labelled radiopharmaceuticals - Results of the ORAMED project," *Radiation Measurements*, vol. 46, no. 11, pp. 1277–1282, 2011.
- [39] C. Stokke, M. Kvassheim, and J. Blakkisrud, "Radionuclides for Targeted Therapy: Physical Properties," *Molecules*, vol. 27, no. 17, 2022.
- [40] A. M. Young, "Dose rates in nuclear medicine and the effectiveness of lead aprons: updating the department's knowledge on old and new procedures," *Nucl Med Commun*, vol. 34, no. 3, pp. 254–64, 2013.
- [41] N. Khalili, S. S. Zakariaee, E. J. Gharebaghi, Y. Salehi, and V. Changizi, "Evaluation of Annual Staff Doses and Radiation Shielding Efficiencies of Thyroid Shield and Lead Apron during Preparation and Administration of (131)I, (81)Kr, and (99m)Tc-Labeled Radiopharmaceuticals," *J Med Signals Sens*, vol. 12, no. 1, pp. 90–94, 2022.
- [42] C. E. Manogue, W. Chen, A. Mazza, A. Dang, B. Lewis, C. J. D. Wallis, J. Layton, P. Barata, O. Sartor, and K. M. Harris, "Embracing the Practical Aspects of Theranostics With Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Lutetium-177," *Pract Radiat Oncol*, vol. 12, no. 4, pp. 300–304, 2022.
- [43] L. S. Quindós Poncela, P. L. Fernández, J. Gómez Arozamena, C. Sainz, J. A. Fernández, E. Suarez Mahou, J. L. Martin Matarranz, and M. C. Cascón, "Natural gamma radiation map (MARNA) and indoor radon levels in Spain," *Environ Int*, vol. 29, no. 8, pp. 1091–6, 2004.
- [44] A. Sulieman, F. H. Mayhoub, H. Salah, H. Al-Mohammed, M. Alkhorayef, B. Moftah, M. Al Rowaily, and D. Bradley, "Occupational and ambient radiation exposures from Lu-177 DOTATATE during targeted therapy," *Applied radiation and isotopes*, vol. 164, p. 109240, 2020.
- [45] EMA, "Summary of product characteristics (177Lu)-Oxodotreotide," tech. rep.
- [46] E. Mahmoudi, E. Pirayesh, M. R. Deevband, M. Amoui, M. G. Rad, and M. Ghorbani, "Radiation Dose to Medical Staff from Administering (177)Lu-PSMA-DKFZ-617 Therapy," J Nucl Med Technol, vol. 50, no. 3, pp. 269–273, 2022.

- [47] M. Riveira-Martin, L. Struelens, W. Schoonjans, I. Sánchez-Díaz, J. Muñoz Iglesias, O. Ferreira Dávila, F. J. Salvador Gómez, M. Salgado Fernández, and A. López Medina, "Occupational radiation exposure assessment during the management of [68Ga]Ga-DOTA-TOC," *EJNMMI Physics*, vol. 9, no. 1, p. 75, 2022.
- [48] TRACERCO, "Tracerco Personal Electronic Dosimeter (PED): User Manual," tech. rep.
- [49] M. Ginjaume, E. Carinou, M. Brodecki, I. Clairand, J. Domienik-Andrzejewska, L. Exner, P. Ferrari, Z. Jovanović, D. Krstic, S. Principi, O. Van Hoey, and F. Vanhavere, "Effect of the radiation protective apron on the response of active and passive personal dosemeters used in interventional radiology and cardiology," J Radiol Prot, vol. 39, no. 1, pp. 97–112, 2019.
- [50] C. J. Martin, "Strategies for assessment of doses to the tips of the fingers in nuclear medicine," *J Radiol Prot*, vol. 36, no. 3, pp. 405–418, 2016.
- [51] N. Ruiz Lopez, M. Sans Merce, I. Barth, A. Rimpler, E. Carinou, C. Koukorava, A. Carnicer, M. Ginjaume, I. Clairand, and L. Donadille, "The ORAMED project: Optimization of radiation protection for medical staff in interventional radiology, cardiology and nuclear medicine," report, Funding organisation: European Atomic Energy Community's Seventh Framework ..., 2010.
- [52] C. Olmstead, K. Cruz, R. Stodilka, P. Zabel, and R. Wolfson, "Quantifying public radiation exposure related to Lutetium-177 Octreotate therapy for the development of a safe outpatient treatment protocol," *Nucl Med Commun*, vol. 36, no. 2, pp. 129–34, 2015.

## 3.3. Publication III: Patient dosimetry in SIRT

# Predictive value of <sup>99m</sup>Tc-MAA-based dosimetry in personalized <sup>90</sup>Y-SIRT planning for liver malignancies

Mercedes Riveira-Martin<sup>1,9</sup>, Azadeh Akhavanallaf<sup>2</sup>, Zahra Mansouri<sup>2</sup>, Nicola Bianchetto Wolf<sup>2</sup>, Yazdan Salimi<sup>2</sup>, Alexis Ricoeur<sup>3</sup>, Ismini Mainta<sup>2</sup>, Valentina Garibotto<sup>2,4,5</sup>, Antonio López Medina<sup>6\*</sup> and Habib Zaidi<sup>2,5,7,8\*</sup>

<sup>1</sup>Genetic Oncology, Radiobiology and Radiointeraction Research Group, Galicia Sur Health Research Institute, Vigo, Spain.

<sup>2</sup>Division of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Diagnostic Department, Geneva University Hospital, 1211 Geneva, Switzerland.

<sup>3</sup>Service of Radiology, Geneva University Hospital, 1211 Geneva, Switzerland.

<sup>4</sup>Centre for Biomedical Imaging (CIBM), Geneva, Switzerland.

<sup>5</sup>Geneva Neuroscience Centre, Geneva University, Geneva, Switzerland.

<sup>6</sup>Department of Medical Physics and RP, Hospital do Meixoeiro (GALARIA), Vigo, Spain.

<sup>7</sup>Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, Netherlands.

<sup>8</sup>Department of Nuclear Medicine, University of Southern Denmark, Odense, Denmark.

<sup>9</sup>Department of Radiology, Rehabilitation and Physiotherapy, Medicine School, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain.

*Journal information*: EJNMMI Research. IF 2022: 3.2. Category: Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging. Rank by Journal Impact Factor: 53/135 (Q2). Rank by Journal Citation Indicator: 64/203 (Q2).<sup>6</sup>

Received: 9 May 2023

Accepted: 16 June 2023

Published online: 3 July 2023

*Original publication*: Riveira-Martin, M. *et al.* Predictive value of <sup>99m</sup>Tc-MAA-based dosimetry in personalized <sup>90</sup>Y-SIRT planning for liver malignancies. *EJNMMI Res* **13**, 63 (2023). DOI: https://doi.org/10.1186/s13550-023-01011-3

License: Creative Commons Attribution 4.0 International License

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Data extracted from Journal Citation Reports<sup>™</sup>.
## Abstract

**Background**: Selective internal radiation therapy with <sup>90</sup>Y radioembolization aims to selectively irradiate liver tumours by administering radioactive microspheres under the theragnostic assumption that the pre-therapy injection of <sup>99m</sup>Tc labelled macroaggregated albumin (<sup>99m</sup>Tc-MAA) provides an estimation of the <sup>90</sup>Y microspheres biodistribution, which is not always the case. Due to the growing interest in theragnostic dosimetry for personalized radionuclide therapy, a robust relationship between the delivered and pre-treatment radiation absorbed doses is required. In this work, we aim to investigate the predictive value of absorbed dose metrics calculated from <sup>99m</sup>Tc-MAA (simulation) compared to those obtained from <sup>90</sup>Y post-therapy SPECT/CT.

**Results**: A total of 79 patients were analysed. Pre- and post-therapy 3D-voxel dosimetry was calculated on <sup>99m</sup>Tc-MAA and <sup>90</sup>Y SPECT/CT, respectively, based on Local Deposition Method. Mean absorbed dose, tumour-to-normal ratio, and absorbed dose distribution in terms of dose-volume histogram (DVH) metrics were obtained and compared for each volume of interest (VOI). Mann–Whitney U-test and Pearson's correlation coefficient were used to assess the correlation between both methods. The effect of the tumoral liver volume on the absorbed dose metrics was also investigated. Strong correlation was found between simulation and therapy mean absorbed doses for all VOIs, although simulation tended to overestimate tumour absorbed doses by 26 %. DVH metrics showed good correlation too, but significant differences were found for several metrics, mostly on non-tumoral liver. It was observed that the tumoral liver volume does not significantly affect the differences between simulation and therapy absorbed dose metrics.

**Conclusions**: This study supports the strong correlation between absorbed dose metrics from simulation and therapy dosimetry based on <sup>90</sup>Y SPECT/CT, highlighting the predictive ability of <sup>99m</sup>Tc-MAA, not only in terms of mean absorbed dose but also of the dose distribution.

**Keywords**: Selective internal radiation therapy, <sup>90</sup>Y radioembolization, Dosimetry, SPECT, Theragnostics

## 3.3.1. Background

Liver cancer is currently the third leading cause of cancer death and the sixth most commonly diagnosed cancer worldwide [1]. Selective internal radiation therapy (SIRT) or Radioembolization (RE) with Yttrium-90 (90Y) labelled glass or resin microspheres is a widely used technique to treat primary and secondary liver malignancies, such as hepatocellular carcinoma (HCC), intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) and metastatic cancer spread to the liver, the first type being the most treated with this technique. SIRT aims to selectively irradiate liver tumours by administering radioactive microspheres through hepatic arteries, while sparing healthy tissue. Several studies demonstrated that the tumour absorbed dose is highly correlated with treatment response and tumour control probability, whereas non-tumoral liver absorbed dose correlates with induced toxicity and with radioembolization-induced liver disease (REILD) [2–6]. Therefore, an accurate treatment planning is required to ensure the safety and efficacy of the therapy by evaluation of the delivered dose to tumoral and non-tumoral liver tissue as well as extra-hepatic regions [7, 8]. Treatment planning based on patient-specific dosimetry is predicted to significantly improve clinical efficacy and cost-effectiveness and is therefore expected to be used in future trials of targeted internal radiation therapy [9, 10].

<sup>90</sup>Y-SIRT procedure applies a theragnostic concept for therapy planning and verification using similar radiopharmaceutical pairs. In the first step, the treatment is simulated using <sup>99m</sup>Tc-macroaggregated albumin (<sup>99m</sup>Tc-MAA), as a surrogate for <sup>90</sup>Y microspheres. Following the infusion of the <sup>99m</sup>Tc-MAA, the patient undergoes planar scintigraphy and Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography (SPECT/CT), which allows the visualization of any extrahepatic distribution (in particular the lung localization caused by a high liver/lung shunt and the quantitative estimation of lung shunt fraction, LSF), the radiopharmaceutical biodistribution and pre-therapy dosimetry [8, 11] and furthermore guides for patient stratification and therapy optimization. In the second step, post-therapy imaging is performed to verify the distribution of the delivered dose from the <sup>90</sup>Y-microsphere infusion, which can be performed using either a Bremsstrahlung SPECT/CT (bS-PECT) or Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) [12].

The simulation technique is based on the hypothesis that the biodistribution of <sup>99m</sup>Tc-MAA and <sup>90</sup>Y-microspheres is identical, due to the relatively similar size and density of the microspheres [13, 14]. However, studies indicated large variations in correlations between activity distribution of <sup>99m</sup>Tc-MAA and <sup>90</sup>Y microspheres [15], ranging from good to poor correlations (mostly in tumoral tissue) [16–25]. The bremsstrahlung X-ray spectrum makes quantitative bSPECT imaging challenging, and <sup>90</sup>Y PET suffers from high bias and variability because of the limited positron emission (32 per million decays). However, the latter has proven to be qualitatively and quantitatively superior when the radioactivity is highly concentrated, as is the

case in RE [26–28]. Nevertheless, not only <sup>90</sup>Y bSPECT is more affordable and widespread worldwide [29], but also PET/CT scanners recommended for this purpose are those having time-of-flight (TOF) capability, which are even less available to most centres than SPECT/CT [30, 31]. Therefore, personalized dosimetry studies in <sup>90</sup>Y-SIRT based on bSPECT are still relevant and necessary [24].

The most basic dosimetry methods, such as the MIRD mono-compartment method [32], base the activity calculation on the desired mean absorbed dose to the target liver, independent of tumour burden, assuming a homogeneous absorbed dose distribution over the target tumour. A more personalized approach is the partition model (PM), which evaluates the activity on three compartments with different uptakes (tumours, non-tumoral tissue and lungs) [14], maximizing the absorbed dose to the tumour while limiting cytotoxic dose to healthy tissue. However, these methods do not account for the heterogeneity of the absorbed dose deposition. On the contrary, dosimetry at the voxel level (voxel-based dosimetry) accounts for the non-uniformity of activity distribution. This technique allows to compute dose volume histograms (DVHs) as in external beam radiation therapy (EBRT) [33], potentially providing useful knowledge on dose-effect relationships [12]. However, unlike EBRT, voxel-based dosimetry in RE relies on nuclear medicine images, with poorer image quality, making it difficult to directly quantify dose effects [12]. Thus, although there are recent studies confirming the validity of voxel dosimetry in SIRT [34, 35], some studies raised doubts on its real benefits of in this area [31, 36].

There is a growing interest in personalized radionuclide therapy with an increasing number of clinical trials striving to unify protocols and mitigating uncertainties, as the positive impact of a personalized regimen compared to the standard model in <sup>90</sup>Y-SIRT has been demonstrated [10] (response rate: 79 % vs. 43 %, respectively). In this context, a robust relationship between the pre-therapy absorbed dose estimation and therapeutic delivered dose is required to be broadly investigated and further established [11]. Hence, this study aims to investigate the correlation between pre-therapy <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT/CT and post-therapy <sup>90</sup>Y bSPECT/CT in a large cohort of patients, to try to mitigate uncertainty about the validity of <sup>99m</sup>Tc-MAA simulation in a voxel level dosimetry.

## 3.3.2. Methods

#### 3.3.2.1. Patients

This retrospective study included a cohort of 90 patients treated by SIRT at the Geneva University Hospital (Geneva, Switzerland) from January 2011 to December 2021 with glass microspheres. Patients received a pre-treatment administration of <sup>99m</sup>Tc-MAA and a single treatment session with <sup>90</sup>Y-microspheres. The study protocol was approved by the institution's ethics committee, and all patients gave written informed consent.

## 3.3.2.2. Radioembolization and imaging

SIRT was performed according to the general procedure described in the literature [37]. All patients were treated with glass microspheres (Therasphere<sup>TM</sup>; Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts). Simulation was performed (mean  $\pm$  standard deviation, SD) 21  $\pm$  7 days before treatment with <sup>90</sup>Y, according to the manufacturer's guidelines, with an intra-arterial injection of  $154 \pm 13$  MBq of  $^{99m}$ Tc-MAA. After simulation, planar and SPECT/CT imaging was performed to determine the extrahepatic shunts, in particular LSF, and confirm tumour coverage. Patients were excluded from therapy if the absorbed dose to the lungs was expected to exceed 30 Gy per treatment and/or 50 Gy in cumulative dose for those patients treated in several sessions. SPECT/CT images for simulation were obtained on a Symbia-T series camera (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) using low-energy high-resolution collimators, an energy window of 140 keV (15% energy window width) with 64 projections over a 180deg angle (20–25 s per projection) within a  $128 \times 128$  matrix. Tomograms were mostly reconstructed using a three-dimensional ordered-subset expectation maximization (OSEM3D) algorithm with 4 iterations and 8 subsets, including attenuation correction and a Gaussian filter of 5 mm. The <sup>90</sup>Y treatment activity was determined based on the single-compartment partition model. Once the activity is defined, following the same procedure as during the simulation with <sup>99m</sup>Tc-MAA, after catheterization of the hepatic artery by the interventional radiologist, the nuclear medicine physician administers the glass microspheres (activity of  $2.6 \pm 1.2$ GBq) using the TheraSphere<sup>TM</sup> Yttrium-90 glass microspheres delivery system. The residual activity left in the vial is measured with an activity meter. After treatment, the patient undergoes <sup>90</sup>Y bSPECT/CT imaging to ensure the proper distribution of the micro-spheres. The images were performed on the same scanner as the simulation but with an energy window centred in 90 keV (30% window width), 150 keV (60% window width) and 170 (50% window width) for 9, 65 and 16 patients, respectively. For most patients, 64 projections were acquired (60 projections for 12 patients and 32 for 3 patients) over a 180deg angle (15-30 s per projection) within a  $128 \times 128$  matrix. The reconstruction was performed using OSEM3D algorithm with 4 iterations and 8 subsets, including attenuation correction and a Gaussian filter of 5 mm.

#### 3.3.2.3. Workflow

#### 3.3.2.3.1. Image semgmentation

Three contours are performed according to the anatomical images: lesions, targeted lobe, and whole liver. Lesion and lobar segmentations are manually performed by an experienced nuclear medicine physician. The lesions were contoured on the diagnostic images on the baseline contrast-enhanced CT or magnetic resonance (MR), and the treated lobe on the attenuation-corrected CT (AC-CT) from the <sup>99m</sup>Tc-MAA

simulation. As recommended [38], we avoided using threshold-based tumour segmentation on SPECT images as it often does not represent true anatomical extent due to heterogeneous microsphere distribution. In large lesions with a visible necrotic core in CT, the core was excluded from the lesion volume [8]. Small tumours with a volume under 4 ml, considered equivalent of a 2-cm-diameter spherical lesions, were excluded from the analysis, as recommended [31, 39]. Whole-liver segmentation was automatically performed by a commercially available Artificial Intelligence Software (Limbus AI Inc., Canada, v1.6.0) on the AC-CT from the <sup>99m</sup>Tc-MAA simulation.

## 3.3.2.3.2. Image registration

Hybrid images (SPECT/CT) are acquired under the same system matrix, thus are aligned by default. Simulation (<sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT/CT) and therapy (<sup>90</sup>Y bS-PECT/CT) images are manually co-registered to each other based on the anatomical information from their AC-CTs with a rigid transformation. The targeted lobe and whole-liver contours may help the user to align them in this step. Secondly, the diagnostic image (CT or MR) is co-registered to the simulation and therapy AC-CTs using a rigid transformation, in order to localize the lesions on SPECT/CTs. In both registrations, rigid transformation is used since the deformable one may not always correctly handle the differences in matrix and voxel size [40]. The diagnostic image, the multimodal SPECT/CT from therapy, the SPECT/CT image from simulation and all the segments (lesions, lobe and whole-liver) were resampled to the AC-CT from the <sup>99m</sup>Tc-MAA simulation. All pre-processing was performed within 3D Slicer (v4.11.2).

### 3.3.2.3.3. Absorbed dose calculation

3D-voxel dosimetry was performed assuming the following statements: (1) there is permanent trapping of the microspheres (no biological clearance), (2) there is no activity shunt outside the liver, (3) there is no energy cross-talk among voxels by using the local energy deposition method, (4) the half-life ( $T_{1/2}$ ) of <sup>90</sup>Y is 64.1 h, mean energy 0.93 MeV and the density of the liver is 1.05 g/cm<sup>3</sup>. The dosimetry calculations were performed using an in-house developed MATLAB code (MATLAB (2021a), Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc) based on the calculations described by Moran et al. [41]. A detailed description of the pipeline is provided in the Supplementary information (section 3.3.5).

We defined three volumes of interest (VOIs) to perform the dosimetry: Tumoral liver (TL), which is the sum of all the contoured lesions, and non-tumoral liver (NTL), discretizing this one into non-tumoral liver target (NTLt), which is the healthy tissue within the targeted lobe, and non-tumoral whole liver (NTLw), which is the healthy tissue within the whole liver. From the obtained dose maps, the mean absorbed dose

(MAD) and the DVH curves were calculated for each VOI. From DVHs, we calculated the following absorbed dose metrics: D50, D70, D95, V120 and V205 for TL; and D50, D70 and D95, V20, V50, V90 for NTL (Dx: minimum dose received by x % of the volume; Vx: the percentage of the volume receiving at least x Gy). In addition, V205 was evaluated based on the recommended minimum dose-cut-off for therapy response in the literature, while V50 and V90 due to the dose limits recommended for the normal liver [33]. Finally, the tumour-to-normal liver ratio (TNR) was calculated for each patient for both simulation and therapy with respect NTLt (TNR-NTLt) and NTLw (TNR- NTLw) (i.e., considering the activities from <sup>99m</sup>Tc-MAA and <sup>90</sup>Y SPECTs and the mass from NTLt and NTLw). In this equation, ATL and ANTL is the activity obtained from the TL and NTL VOIs, respectively, and  $M_{TL}$  and  $M_{NTL}$  is the mass of the corresponding VOIs. The followed workflow is summarized in Fig.3.12.

$$TNR = \frac{A_{TL} / M_{TL}}{A_{NTL} / M_{NTL}}$$
(3.1)  
Diagnostic (contrast-enhanced CT, MRI)  
Simulation with <sup>9</sup><sup>m</sup>Te-MAA  
Freatment with <sup>9</sup><sup>m</sup>Y  
Fremulation (physician)  
a. Lesion (physician)  
a. Lesion (physician)  
a. Lesion (physician)  
a. Lesion (physician)  
a. Rigid transform: Te-MAA with <sup>9</sup><sup>m</sup>Y SPECT/CT  
b. Rigid transform: Te-MAA with <sup>9</sup><sup>m</sup>Y SPECT/CT  
c. Resampling <sup>10</sup><sup>m</sup>Y SPECT/CT  
c. Resampling <sup>1</sup>

$$TNR = \frac{A_{TL}/M_{TL}}{A_{NTL}/M_{NTL}}$$
(3.1)

Figure 3.12: Followed workflow. The acquired images are the pre-treatment diagnostic CT or MR and the SPECT and AC-CT from both simulation and therapy. For the posttherapeutic verification, segmentation and registration is performed. From these images, we proceed to calculate the activity map and then, the dose map based on self-calibration strategy and the local energy deposition approach. Finally, the MAD, DVH and TNR are calculated within the three VOIs

M<sub>voxel</sub>,

## 3.3.2.4. Statistical analysis

Absorbed dose metrics (MAD and DVH metrics) were obtained for each VOI (TL, NTLt, NTLw) for both simulation (<sup>99m</sup>Tc-MAA) and therapy (<sup>90</sup>Y) and normalized by  $^{90}$ Y injected activity. Considering all patients, the mean  $\pm$  SD from each metric was calculated. Values of TNRs (TNR-NTLt, TNR-NTLw) were also calculated for each patient and averaged over all patients.

Metrics based on simulation <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT and therapy <sup>90</sup>Y SPECT were compared using the Wilcoxon's rank sum test (Mann–Whitney U-test), assuming 95 % significance level, thus considering statistically significant differences between simulation and therapy metrics if p-value (P) was less than 0.05. Pearson's correlation coefficient (r) was used to assess the degree of linear correlation between both metrics, considering: 0 < r < 0.3 very weak; 0.3 < r < 0.5 weak; 0.5 < r < 0.7 moderate; 0.7 < r < 0.9 strong; and 0.9 < r < 1.0 very strong correlation [25]. A linear regression model was implemented to correlate the <sup>90</sup>Y delivered dose with pre-therapy <sup>99m</sup>Tc-MAA images. The mean relative difference was also calculated for all metrics. The Kruskal–Wallis test was used to evaluate the potential effect of tumoral volume and the difference between absorbed dose metrics with respect to demographic variables. The statistical analysis was performed in Python 3.9.

#### 3.3.3. Results

#### 3.3.3.1. Study population

Of the 90 patients included in the study, 11 were excluded because the simulation and therapy activity maps did not visually match, in order to minimize the bias that physical differences between simulation and therapy can cause, such as differences in catheter positioning. An example of a patient showing visual agreement and disagreement is shown in Fig.3.13, respectively, and example of the DVH curves in Fig.3.14. Therefore, a total of 79 patients were analysed. Among these patients, 71 were treated of HCC, 4 of ICC and 4 of metastatic colorectal cancer (mCRC). A total of 98 lesions were analysed, 88 HCC, 4 ICC and 6 mCRC. Demographic information is summarized in Table 3.16.

## 3.3.3.2. Absorbed dose metrics for TL, NTLt and NTLw

The normalized MAD for the total tumoral tissue (TL) is  $85.36 \pm 79.97$  Gy/GBq and  $67.55 \pm 55.34$  Gy/GBq calculated on  $^{99m}$ Tc-MAA and  $^{90}$ Y images, respectively (Table 3.17). There is a strong correlation between MAD, D50 and D70 (r = 0.95, P < 0.001) obtained from  $^{99m}$ Tc-MAA with respect to those derived from  $^{90}$ Y imaging, followed by D95 (r = 0.89, P < 0.001), V120 (r = 0.89, P < 0.001) and V205 (r = 0.81, P < 0.001). No statistically significant differences were found according to the Wilcoxon's test, except for D95 and V205. Figure 3.15 shows the correlation plots and linear regression models all absorbed dose metrics.

For NTLt, normalized MAD from simulation resulted in  $32.57 \pm 20.37$  Gy/GBq, and  $32.28 \pm 16.92$  Gy/GBq from therapy. A strong correlation was found for MAD (r = 0.97, P < 0.001), D50 (r = 0.93, P < 0.001), V20 (r = 0.96, P < 0.001) and V50 (r = 0.97, P < 0.001) and V50 (r = 0.98, P < 0.001) and V50 (r =

Patient characteristics	
Sex $(M/F)$	14 (17.7%) / 65 (82.3%)
Age (y)	69 [26 - 90]
Tumour type	
HCC	71 (89.8%)
ICC	4 (5.1 %)
mCRC	4 (5.1 %)
Normal liver and tumoral liver volumes	
TL (ml)	198.03 [4.56 - 2228.42]
NTLt (ml)	955.67 [13.46 - 2039.70]
NTLw (ml)	1562.25 [727.40 - 2980.48]
Lobe (left) (ml)	644.35 [209.93 - 1995.8]
Lobe (right) (ml)	1478.25 [484.50 - 2762.9]
Whole Liver (ml)	1845.09 [819.19 - 3458.5]
Tumour involvement <sup>a</sup>	
Total (%)	18.90 [0.50 - 95.10]
Patients with $<5\%$	14 (17.7 %)
Patients with 5–10 %	12 (15.1 %)
Patients with 10–25 %	28 (35.4 %)
Patients with 25–50 %	14 (17.7 %)
Patients with $>50\%$	11 (13.9 %)
Number of lesions	
Patients with 1 lesion	66 (77.2 %)
Patients with 2 lesions	7 (8.8 %)
Patients with 3 lesions	6 (13.9 %)
Diagnostic image modality	
Contrast-enhanced CT	59 (74.7 %)
Contrast-enhanced MRI	20 (25.3 %)
Simulation ( <sup>99m</sup> Tc-MAA) and therapy ( <sup>90</sup> Y)	characteristics
Treated lobe (left/right)	19 (24.1 %) / 60 (75.9 %)
LSF (%)	8.0 [0.6 - 21.0]
Waiting period <sup>b</sup> (d)	20 [9 - 47]
<sup>99m</sup> Tc-MAA activity (MBq)	152.0 [60.0 - 190.0]
<sup>90</sup> Y activity (GBq)	2.57 [0.74 - 5.9]
HCC (GBq)	2.50 [0.74 - 5.5]
ICC (GBq)	3.28 [2.2 – 4.2]
mCRC (GBq)	3.90 [1.9 – 5.9]

Table 3.16: Baseline demographics and clinical characteristics. Results are presented as median [range] or n ( %)

Results are presented as median [range] or n (%)

<sup>a</sup> Percentage of tumoral tissue volume to the lobe volume

 $^{\rm b}$  Waiting period stands for the days between simulation with  $^{99\rm m}\text{Tc-MAA}$  and therapy with  $^{90}\text{Y}$ 



**Figure 3.13:** An example of patient images showing agreement (top: a, b, c) and other example showing disagreement (bottom: d, e, f) between simulation SPECT with <sup>99m</sup>Tc-MAA and therapy bSPECT with <sup>90</sup>Y. a, d Diagnostic contrast-enhanced CT. b, e SPECT/CT images of the pre-treatment simulation with <sup>99m</sup>Tc-MAA. c, f SPECT/CT images of the therapy session with <sup>90</sup>Y. The segments corresponding to the perfused lobe and to the tumour are depicted in green and blue, respectively. Both examples correspond to HCC patients



**Figure 3.14:** Dose-volume histograms of a patient with visual match from the SPECT (left) and mismatch (right) for all VOIs (TL, NTLt, NTLw), both patients of HCC with a single lesion

0.92, P < 0.001), followed by D70 (r = 0.88, P < 0.001), D95 (r = 0.79, P < 0.001) and V90 (r = 0.88, P < 0.001). For NTLw, the strongest correlation is found for MAD (r = 0.95, P < 0.001) and less than 0.90 for the rest of the parameters. However, for both NTLt and NTLw only MAD and V90 presented no significant differences between simulation and therapy (P > 0.05). Regression plots are represented in Figs. 3.16 and 3.17, respectively, for NTLt and NTLw. Results are summarized in Table 3.17.

Table	3.17:	Absorb	oed do	ose d	listribution	parameters	(MAD,	D50, D7	0, D95 (C	Gy/GBq	) and
V120,	V205	5, V20, V	750, V	/90 (	%)) compar	red between	simula	tion ( <sup>99m</sup>	Tc-MAA	) and th	nerapy
$(^{90}Y)$ d	for all	l cases i	n TL,	NTL	Lt and NTL	w					

Segment	Metric	<sup>99m</sup> Tc-MAA	<sup>90</sup> Y	Wilcoxon p-value	Pearson's r correlation	Relative difference (%) mean [range] <sup>a</sup>
TL	MAD (Gy/GBq)	$85.36 \pm 79.97$	$67.55\pm55.34$	0.11	0.95 (P <.001)	25.64 [-47.32 – 170.38]
	D50 (Gy/GBq)	$71.57\pm 64.25$	$62.82 \pm 54.53$	0.52	0.95 (P <.001)	14.06 [-63.17 - 203.4]
	D70 (Gy/GBq)	$53.88 \pm 58.27$	$49.8 \pm 44.75$	0.66	0.95 (P <.001)	1.53 [-78.95 – 110.75]
	D95 (Gy/GBq)	$\textbf{27.46} \pm \textbf{43.14}$	$29.85 \pm 28.44$	0.01*	0.89 (P <.001)	-26.44 [-89.72 - 112.56]
	V120 (%)	$25.41 \pm 21.73$	$21.24 \pm 20.29$	0.15	0.89 (P <.001)	-
	V205 (%)	$13.86\pm17.21$	$8.87 \pm 15.06$	<.001*	0.81 (P <.001)	-
NTLt	MAD (Gy/GBq)	$32.57\pm20.37$	$\textbf{32.28} \pm \textbf{16.92}$	0.67	0.97 (P <.001)	-2.36 [-59.57 – 60.26]
	D50 (Gy/GBq)	$\textbf{22.67} \pm \textbf{18.42}$	$26.68 \pm 16.22$	0.01*	0.93 (P <.001)	-20.38 [-92.5 - 134.02]
	D70 (Gy/GBq)	$13.5\pm12.53$	$18.98 \pm 12.43$	<.001*	0.88 (P <.001)	-34.26 [-96.11 - 170.74]
	D95 (Gy/GBq)	$4.04 \pm 4.57$	$9.67 \pm 6.85$	<.001*	0.79 (P <.001)	-62.13 [-97.29 - 31.55]
	V20 (%)	$32.8\pm20.68$	$39.81 \pm 21.88$	<.001*	0.96 (P <.001)	-18.71 [-66.70 - 15.50]
	V50 (%)	$21.71 \pm 15.38$	$24.83 \pm 16.61$	0.04*	0.92 (P <.001)	-9.41 [-85.24 - 103.02]
	V90 (%)	$12.38\pm9.59$	$11.97\pm8.37$	0.96	0.88 (P <.001)	36.40 [-93.10 - 1857.72]
NTLw	MAD (Gy/GBq)	$18.67\pm8.37$	$20.58\pm7.46$	0.10	0.95 (P <.001)	-11.48 [-60.30 - 17.82]
	D50 (Gy/GBq)	$8.24 \pm 7.05$	$13.83\pm7.43$	<.001*	0.84 (P <.001)	-46.00 [-92.31 - 53.27]
	D70 (Gy/GBq)	$3.20\pm4.20$	$7.98 \pm 4.99$	<.001*	0.82 (P <.001)	-65.44 [-95.21 - 5.99]
	D95 (Gy/GBq)	$0.88 \pm 1.72$	$3.1\pm2.53$	<.001*	0.82 (P <.001)	-73.2 [-96.66 - 35.30]
	V20 (%)	$18.5\pm8.06$	$24.86\pm8.88$	<.001*	0.88 (P <.001)	-26.54 [-73.53 - 17.12]
	V50 (%)	$11.71\pm6.15$	$13.78\pm 6.85$	0.03*	0.84 (P <.001)	-9.07 [-85.78 - 345.82]
	V90 (%)	$6.58 \pm 3.87$	$6.78 \pm 4.34$	0.92	0.86 (P <.001)	115.36 [-91.64 - 8574.56]

\* Wilcoxon's p-value P < 0.05

<sup>a</sup> In cases where there was a null value in the quotient, the result is not shown (-)

#### 3.3.3.3. Tumoral volume

Tumoral volume was divided into two intervals (TL  $\leq$  200 ml; TL >200 ml), and the absorbed dose metrics showing no significant differences in the previous step (namely MAD, D50, D70 and V120) were calculated for each one. The results are shown in Table 3.18 There is a strong correlation for all the metrics in both groups, although it seems higher for smaller volumes. On the other hand, their relative mean difference is larger, so there is less agreement. Figure 3.18 shows the correlation plot for both groups. In addition, the difference between the TL absorbed dose metrics between simulation and therapy was calculated for each patient. P-value of the Kruskal–Wallis



**Figure 3.15:** Correlations plots for different dosimetry metrics derived from TL: mean dose (MAD), D50 and D70 (top) and D95, V120 and V205 (bottom). For visualization purposes, in each graph the axes are set to equal length, leaving some points out of frame. The entire images are found on Additional file 1: Fig.A.6



**Figure 3.16:** Correlations plots for different dosimetry metrics derived from NTLt: mean dose (MAD), D50 and D70 (top) and D95, V50 and V90 (bottom). For visualization purposes, the correlation for V20 is not shown, and in each graph the axes are set to equal length, leaving some points out of frame. The entire images are found on Additional file 1: Fig. A.7

test was not significant (P > 0.05) for all metrics except for D70, which resulted in P = 0.04.



**Figure 3.17:** Correlations plots for different dosimetry metrics derived from NTLw: mean absorbed dose (MAD), D50 and D70 (top) and D95, V50 and V90 (bottom). For visualization purposes, the correlation for V20 is not shown, and in each graph the axes are set to equal length, leaving some points out of frame. The entire images are found on Additional file 1: Fig.A.8



**Figure 3.18:** Correlation plots between MAD from simulation (Tc-MAA) and therapy (<sup>90</sup>Y) for TL <200 ml and TL >200 ml. For visualization purposes, in each graph the axes are set to equal length, leaving some points out of frame. The entire images are found on Additional file 1: Fig.A.9.

#### 3.3.3.4. TNR

The TNR was calculated in two ways: by considering the quotient of the activity measured in the TL and (1) NTLt (TNR-NTLt) and (2) NTLw (TNR-NTLw) for both

Segment	Metric	<sup>99m</sup> Tc-MAA	<sup>90</sup> Y	Pearson's r correlation	Relative difference (%) Mean [range]
$TL \leq 200 ml$	MAD (Gy/GBq)	$116.09 \pm 101.75$	$90.23\pm65.95$	0.95 (P <.001)	28.27 [-47.32 - 170.38]
(n = 25)	D50 (Gy/GBq)	$98.36 \pm 77.36$	$85.08\pm 66.31$	0.95 (P <.001)	19.30 [-51.72 - 203.41]
	D70 (Gy/GBq)	$79.17 \pm 72.02$	$69.39\pm54.67$	0.95 (P <.001)	9.86 [-58.99 - 110.75]
	V120 (%)	$34.72\pm25.28$	$30.16\pm23.48$	0.90 (P <.001)	-
TL >200 ml	MAD (Gy/GBq)	$54.91 \pm 31.71$	$43.84\pm23.71$	0.91 (P <.001)	23.70 [-31.90 - 125.64]
(n = 39)	D50 (Gy/GBq)	$44.06\pm28.39$	$39.98 \pm 23.09$	0.90 (P <.001)	8.80 [-63.17 - 98.48]
	D70 (Gy/GBq)	$28.17 \pm 19.50$	$30.20\pm18.54$	0.86 (P <.001)	-7.00 [-78.95 - 78.14]
	V120 (%)	$15.88\pm11.35$	$12.16\pm10.88$	0.71 (P <.001)	-

**Table 3.18:** Absorbed dose metrics MAD, D50, D70 (Gy/GBq) and V120 (%) compared between simulation ( $^{99m}$ Tc-MAA) and therapy ( $^{90}$ Y) for TL divided by tumoral volume. Wilcoxon's p-value is higher than 0.05 for all metrics

activity maps from SPECTs simulation and therapy (Fig. 3.19)<sup>7</sup>. In addition, the effect of the volume was studied. Results are shown in Table 3.19. It can be seen that both TNR hold better correlation for TL < 200 ml, whereas larger tumours present significant differences ( $P \le 0.05$ ) in both cases.

**Table 3.19:** Values of TNR (TNR-NTLt and TNR-NTLw) for simulation ( $^{99m}$ Tc-MAA) and therapy ( $^{90}$ Y) across the different tumoral liver volumes

Segment	TNR	<sup>99m</sup> Tc-MAA	<sup>90</sup> Y	Wilcoxon p-value	Pearson's r correlation	Bland-Altman Bias [95 % CI]
TL	TL/NTLt	$3.14\pm3.42$	$2.28 \pm 1.94$	0.05*	0.86 (P <.001)	-0.86 [-4.82; 3.09]
	TL/NTLw	$5.45\pm 6.00$	$3.42\pm2.78$	0.01*	0.86 (P <.001)	-2.02 [-9.61; 5.56]
$TL \leq 200 \; ml$	TL/NTLt	$3.54 \pm 4.20$	$2.71\pm2.43$	0.38	0.94 (P <.001)	-0.82 [-4.87; 3.21]
	TL/NTLw	$6.37\pm7.71$	$4.11\pm3.55$	0.15	0.90 (P <.001)	-2.26 [-11.64; 7.11]
TL >200 ml	TL/NTLt	$2.76\pm2.41$	$1.83 \pm 1.10$	0.04*	0.57 (P <.001)	-0.93 [-4.85; 2.98]
	TL/NTLw	$4.58\pm3.43$	$2.73 \pm 1.41$	0.02*	0.67 (P <.001)	-1.85 [-7.13; 3.43]

#### 3.3.3.5. Mean absorbed dose difference versus various parameters

A possible correlation between certain parameters and the difference in absorbed dose metrics between simulation and therapy has been evaluated. As parameters of interest, sex, treated lobe and number of lesions were chosen as discrete variables.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> A typo was detected in this graph after the publication of the original article. The correct figure is shown in the Appendix B.2



**Figure 3.19:** Correlation and Bland–Altman plots for TNR derived from NTLt and NTLw from simulation (top) and post-therapy (bottom)

Age, days between simulation and therapy, LSF and tumour involvement as continuous variables. The Kruskal–Wallis test showed no significant differences for any of the discrete parameters considered, as P = 0.80 for sex (masculine/feminine), P = 0.17 for treated lobe (right/left) and P = 0.57 for number of lesions (single/multiple). In the case of continuous variables, all the analysed parameters showed very weak correlation with the mean difference between <sup>99m</sup>Tc- MAA and <sup>90</sup>Y, since r = -0.11 for age, r = 0.23 for days between simulation and therapy, r = -0.12 for LSF and r = 0.15 for tumour involvement.

#### 3.3.4. Discussion

The role of personalized dosimetry in SIRT is clear, as it will be crucial in future clinical practice. However, there are still concerns about the use of <sup>99m</sup>Tc-MAA as a simulation step for therapy. The debate continues as to whether the existing discrepancies between <sup>99m</sup>Tc-MAA and <sup>90</sup>Y simulation are related to MAA substitution issues or rather to the ability to administer both compounds under identical conditions [36]. The parameters that may have the greatest influence on a difference in absorbed dose distribution between simulation and therapy are reported to be the number of particles injected, the characteristics of the microspheres (in terms of size, shape, density, material, etc.), differences in catheter position, physiological variations in hepatic blood flow, possible disease progression between pre- and post-images, etc. [19, 22, 31, 38]. However, the quantification of these parameters is challenging.

Therefore, the objective of this study is to establish a practical open-source framework to compare absorbed dose metrics obtained from <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT images with respect to <sup>90</sup>Y microsphere theragnostic SPECT images in SIRT in order to develop a suitable workflow for patient selection and personalized absorbed dose planning. We conducted 3D voxel-level dosimetry on a large cohort of 79 patients with 98 index tumours based on self-calibration and local energy deposition method.

According to several studies, there is a strong dose-response correlation with tumoricidal absorbed doses based on simulation with <sup>99m</sup>Tc-MAA within the range of 205 and 275 Gy [7, 13, 42, 43] and between 160 and 200 Gy for dosimetry based on <sup>90</sup>Y SPECT/ CT or PET/CT [44, 45]. For TL, considering an average about 2.65  $\pm$  1.20 GBq of <sup>90</sup>Y injected activity, the mean absorbed dose in tumours was estimated as 226  $\pm$  211 Gy and 179  $\pm$  146 Gy, from <sup>99m</sup>Tc-MAA and <sup>90</sup>Y, respectively (Table 3.17), which is in agreement with the previously mentioned literature. The mean absorbed dose to healthy liver (NTLw) was measured in 49.47  $\pm$  22.18 Gy and 54.53  $\pm$  19.78 Gy for simulation and therapy, respectively, and the mean absorbed dose to healthy perfused lobe (NTLt) was measured 86.31 $\pm$ 53.98 Gy and 85.54  $\pm$  44.83, respectively. According to the literature, these values are within the limits established for normal tissue impairment [33].

Pearson's correlation coefficient showed that there is very strong correlation between simulation and therapy mean absorbed doses, either for TL, NTLt and NTLw. Generally, non-tumoral liver doses show stronger correlation than tumoral liver, which may be explained by the higher microsphere heterogeneity and the larger dose gradient within the tumour tissue [33, 41]. Some studies show Pearson r correlation coefficients ranging from 0.56 to 0.91 for the tumour simulation-therapy correlation and from 0.71 to 0.99 for non-tumoral liver [16, 17, 19, 23]. The strong correlation found in this study may come from the patient selection criteria (i.e., most of the patients are treated for only one primary lesion, the majority being HCC patients), the exclusion of visually non-matching pre- and post-therapy SPECT images (approximately 11 % of the cases) and the normalization of the dose to the total <sup>90</sup>Y injected activity. However, similarly to previous studies, our results show greater agreement for non-tumoral liver mean absorbed doses (Table 3.17, Figs. 3.16, 3.17).

On the other hand, the absorbed dose values in the tumour calculated with simulation <sup>99m</sup>Tc-MAA and post-therapy <sup>90</sup>Y bSPECT were found to be related by a slope greater than unity in the regression curve, suggesting that the former are higher than the latter. The joint histograms (Additional file 1: Fig.A.10) also support this trend. They show a pixel-by-pixel correlation between <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT and <sup>90</sup>Y SPECT with the fitted line leaning towards <sup>99m</sup>Tc-MAA (indicated by a slope less than unity in this case). This was presented as a tendency of the simulation to overestimate absorbed doses with respect post-therapy. A discrepancy between pre-therapy and post-therapy dosimetry has been also reported in both studies using PET [19, 38] and bSPECT [46] as the post-therapy imaging modality. However, as previously discussed, several studies have shown that <sup>90</sup>Y PET is superior to <sup>90</sup>Y bSPECT for posttherapy imaging, since the latter presents lower spatial resolution due to the Bremsstrahlung emission. Therefore, it is expected that a discrepancy between predictive and post-therapy dosimetry would be observed when bSPECT is used, which is one of the limitations of using this image modality. However, the main message of our study is showing the strong correlation of the predicted dose from <sup>99m</sup>Tc-MAA compared to the measured dose from post-therapy <sup>90</sup>Y bSPECT in terms of microsphere distribution. Our finding is consistent with the results obtained in a phantom study [47] in which the activity of a radio-active source is compared with the activity detected by <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT, <sup>90</sup>Y PET and <sup>90</sup>Y bSPECT. According to their results, the ratio between <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT and <sup>90</sup>Y bSPECT activity is 1.6, which is a similar value to the slope obtained in our study, whereas is almost the unity between <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT and <sup>90</sup>Y PET. Therefore, it is expected that other studies showing correlation between simulation and therapy with <sup>90</sup>Y PET will show slopes closer to the unity [17]. Our results in TL agree with another study [46] in which bSPECT is used for post-therapy imaging, presenting the linear correlations for <sup>90</sup>Y vs. <sup>99m</sup>Tc-MAA voxel dose from tumours in catheter-matched cases. They obtain a slope of 1.37 with the <sup>99m</sup>Tc-MAA cases, which is consistent with the slope value obtained in our study for the absorbed dose (Fig. 3.15).

In addition, we obtained cumulative DVHs generated by voxel dosimetry to compare the heterogeneity of the activity distribution between <sup>99m</sup>Tc-MAA and <sup>90</sup>Y. The obtained indices showed good correlation between simulation and therapy. However, significant differences were found for several metrics, mostly on NTL. For TL, D50, D70 and V120 were found to be more correlated, whereas it was V90 for NTL. To the best of our knowledge, there are no studies analysing the agreement and correlation between DVH metrics for glass microspheres on <sup>90</sup>Y bSPECT.

Our results suggest that the effect of tumoral liver volume does not significantly affect the differences between simulation and therapy for MAD or the rest of DVH metrics. Although the linear correlation was better explained for smaller tumours ( $TL \le 200 \text{ ml}$ ) than for larger tumours (TL > 200 ml), the latter present less disparity. This is expected and is in agreement with another study [19], as the dosimetry of small lesions is more challenging than larger lesions. They suffer from higher risk of reflux [31], the partial volume effect (PVE) is more severe [31, 33, 48], and segmentation and registration are more complicated, since small variations may lead to large discrepancies on activity quantification [33]. For this reason, lesions smaller than 4 ml (estimated to be 2 cm of diameter) were excluded from the analysis, as recommended by other studies [31, 39].

We have calculated the TNR from simulation and therapy in two different ways, to obtain TNR-NTLt and TNR-NTLw. These results suggest that the TNR obtained from <sup>90</sup>Y is less variable than from <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT/CT, either for NTLt and NTLw, which is in agreement with a study performed by Villalobos et al. comparing TNR values from <sup>99m</sup>Tc-MAA and <sup>90</sup>Y bSPECT/CT from SIRT with glass microspheres [24]. Both TNR-NTLt and TNR-NTLw in simulation overestimate the TNR in therapy, the latter being statistically lower. This is also consistent with the previous study [24] but contrary to other study by d'Abadie et al. [39], as they found that TNR calculated with <sup>90</sup>Y imaging is statistically higher than TNR calculated with <sup>99m</sup>Tc-MAA. Nevertheless, this study uses <sup>90</sup>Y TOF-PET/CT for post-therapy imaging and is based on SIRT with resin microspheres. The smaller values of TNR found with <sup>90</sup>Y bSPECT might come from the effect of scattering and PVE.

There is still need to demonstrate feasibility of simulation with <sup>99m</sup>Tc-MAA, as new methods are emerging to overcome the present discrepancies in the recent years, such as the use of a low-dose <sup>90</sup>Y scout as a bioidentical surrogate [25] or the use of new radiotracers such as Holmium-166 (<sup>166</sup>Ho)-loaded microspheres as an alternative to <sup>90</sup>Y-microspheres [49–51]. In addition, although it has been demonstrated that post-treatment dosimetry based on high-resolution PET/CT is superior to bS-PECT/CT in terms of image quality [28], SPECT/CT scanners are more available and still widely used in the routine clinical practice [30, 31], so demonstrating the correlation between simulation and bSPECT-based therapy is very valuable in this scenario. There are also some studies showing a significant correlation between absorbed dose metrics calculated from <sup>90</sup>Y-bSPECT and <sup>90</sup>Y-PET images [52], paving the way for the use of <sup>90</sup>Y-bSPECT to establish a robust dose-response relationship. On the other hand, the use of voxel-dosimetry also remains a subject of discussion, as some authors demonstrate its validity in TARE [36], while others [8] show that it does not improve over MIRD approaches.

Due to the lack of a single energy photo-peak in bSPECT, it is common to see wide and varying energy windows employed in different studies for <sup>90</sup>Y-bSPECT imaging. For instance, Ito et al. [53] compared several energy windows and concluded that the 102–138 keV window provided the highest resolution and lowest uncertainty, Rhong et al. [54] found 80–180 keV to be the optimal window, and Roshan et al. [55] preferred 60–400 keV. In addition, another study comparing different window settings, similar to those used in this study, showed equivalent signal-tobackground ratios [56]. In this study, patients were imaged after therapy with three different energy window settings, which may affect image quality. However, in a prior analysis, we verified that the correlations between simulation and therapy did not depend on the choice of window. Therefore, no distinction was made between window settings in this study.

Our findings support other studies claiming good agreement between simulation

and therapy; however, there are several limitations. The reconstruction of SPECT images did not include scatter correction, which may influence the results, because as suggested by other studies, this may lead to an overestimation of up to 40% in the absorbed dose for non-tumoral tissue [57]. However, it represents real-life clinical practice, where these corrections are not always available. It should also be noted that the use of bSPECT instead of PET as a post-therapy imaging method exacerbates the discrepancies between simulation and therapy due to its poorer spatial resolution, as previously discussed. Cases that did not visually match simulation and therapy were excluded from the mean calculations. This selection of patients was done with the aim of eliminating the physical differences between simulation and therapy as a source of uncertainty, as a voxel-to-voxel analysis is expected to be different in these cases (Fig. 3.13), and to investigate possible sources of discrepancy in other factors. Nevertheless, it would be prudent to perform a separate analysis including these cases, as they represent approximately 11% of the total number of cases, a non-negligible percentage of patients, and are again representative of reallife scenarios. In addition, motion correction due to breathing was not applied for lesions dwelling in the superior hepatic lobe, which can cause a mismatch between CT and SPECT at the dome of the liver and attenuation correction issues [31].

Images were registered using rigid transformations, as recommended by other authors [31, 58], since deformable registration can cause differences in matrix and voxel size. On the other hand, rigid registration does not take into account changes in the geometry of the abdominal organs, which may result in missing counts when calculating activity and aggravate co-registration errors. In addition, no information was available on the time delay between <sup>99m</sup>Tc-MAA administration and <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT imaging. However, it would be worth investigating the effect of this factor on the predictive ability, as particle degradation may also become a source of uncertainty. As future work, it is intended to perform the same analysis but applying the previous corrections. Also, it would be interesting to study the behaviour of the excluded necrotic areas.

In this study, it has been shown that there is a strong correlation between the absorbed dose metrics extracted from <sup>99m</sup>Tc-MAA simulation SPECT/CT images and the post-therapy images with <sup>90</sup>Y SPECT/CT based on voxel dosimetry, highlighting the predictive ability of <sup>99m</sup>Tc-MAA. In addition, different absorbed dose parameters derived from DVHs, representing the microspheres distribution, have been evaluated, confirming the strong correlation between simulation and therapy absorbed dose distribution.

# 3.3.5. Conclusion

The simulation step with <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT/CT in SIRT plays an important role in the selection of potential candidates to therapy as a theragnostic approach for treatment planning. Despite controversy about its usefulness, it has been found that there is a high correlation between mean absorbed doses on tumoral and non-tumoral liver, even with post-therapy bSPECT imaging, highlighting the predictive value of dosimetry based on <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT. In addition, DVH metrics provide important information on the heterogeneity of dose distribution within segments; hence, voxel-dosimetry is highly supported.

# Supplementary information

Additional file 1: Additional information regarding the absorbed dose calculation method. Figs. A.6 – A.9 show the same correlation plots as Figs. 3.15 - 3.18 but without trimming the axes, so the unit line does not necessarily go from the origin to the upper right corner. Fig. A.10 shows the joint histograms for simulation and therapy from NTLw, NTLt and tumours.<sup>8</sup>

## Acknowledgements

This work was supported by the Euratom research and training programme 2019–2020 SINFONIA project under grant agreement No. 945196. The authors would like to thank all SINFONIA members for their substantial support.

## Author contributions

Study conception and design, drafting of the manuscript and literature review were performed by M.R.-M., A.A., Z.M. The first and following versions of the manuscript were written by M.R.-M. Data acquisition was done by M.R.-M., A.A., Z.M., Y.S., N.B.W. Patient images were analysed and segmented by N.B.W. The code was written by A.A., Z.M., Y.S. A critical and conceptual revision was conducted by A.R., I.M., V.G., A.L.M., H.Z. All authors performed a substantial revision of the manuscript and approved its final version.

## Funding

This work was supported by the Euratom research and training programme 2019–2020 SINFONIA project under grant agreement No. 945196.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Available at Annex A.3.

## Availability of data and materials

The dataset analysed during the current study is not publicly available and cannot be shared due to ethical standards.

# Declarations

### Ethics approval and consent to participate

This study was approved with the ethical standards of the Commission cantonale d'éthique de la recherche CCER de Gèneve (no. 2023-00322) and was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. Written Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

#### **Consent for publication**

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

#### **Competing interests**

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

#### References

- H. Rumgay, J. Ferlay, C. de Martel, D. Georges, A. S. Ibrahim, R. Zheng, W. Wei, V. E. Lemmens, and I. Soerjomataram, "Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype," *European Journal of Cancer*, vol. 161, pp. 108– 118, 2022.
- [2] L. Strigari, M. Konijnenberg, C. Chiesa, M. Bardies, Y. Du, K. S. Gleisner, M. Lassmann, and G. Flux, "The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 41, pp. 1976–1988, 2014.
- [3] M. G. Lam, A. Banerjee, M. L. Goris, A. H. Iagaru, E. S. Mittra, J. D. Louie, and D. Y. Sze, "Fusion dual-tracer SPECT-based hepatic dosimetry predicts outcome after radioembolization for a wide range of tumour cell types," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 42, pp. 1192–1201, 2015.
- [4] B. Cheng, I. Sethi, A. Villalobos, W. Wagstaff, D. M. Schuster, Z. Bercu, D. Brandon, and N. Kokabi, "Determination of tumour dose response threshold and implication on survival in patients with HCC treated with Y90 radiation segmentectomy: a simple semi-quantitative analysis," *Nucl Med Commun*, vol. 42, no. 8, pp. 892–898, 2021.

- [5] P. d'Abadie, S. Walrand, R. Lhommel, M. Hesse, I. Borbath, and F. Jamar, "Optimization of the Clinical Effectiveness of Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma with Dosimetry and Patient-Selection Criteria," *Current Oncology*, vol. 29, no. 4, pp. 2422–2434, 2022.
- [6] C. Chiesa, M. Mira, S. Bhoori, G. Bormolini, M. Maccauro, C. Spreafico, T. Cascella, A. Cavallo, M. De Nile, S. Mazzaglia, *et al.*, "Radioembolization of hepatocarcinoma with 90Y glass microspheres: treatment optimization using the dose-toxicity relationship," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 47, pp. 3018–3032, 2020.
- [7] E. Garin, L. Lenoir, Y. Rolland, J. Edeline, H. Mesbah, S. Laffont, P. Porée, B. Clément, J. L. Raoul, and E. Boucher, "Dosimetry based on 99mTcmacroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90Y-loaded glass microspheres: preliminary results," *J Nucl Med*, vol. 53, no. 2, pp. 255–63, 2012.
- [8] C. Romanò, S. Mazzaglia, M. Maccauro, C. Spreafico, A. Gabutti, G. Maffi, C. Morosi, T. Cascella, M. Mira, M. C. De Nile, G. Aliberti, G. Argiroffi, V. Fuoco, S. Bhoori, C. Zanette, A. Marchianò, E. Seregni, V. Mazzaferro, and C. Chiesa, "Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma with 90Y Glass Microspheres: No Advantage of Voxel Dosimetry with Respect to Mean Dose in Dose-Response Analysis with Two Radiological Methods," *Cancers*, vol. 14, no. 4, p. 959, 2022.
- [9] Y. H. Kao, A. E. H. Tan, M. C. Burgmans, F. G. Irani, L. S. Khoo, R. H. G. Lo, K. H. Tay, B. S. Tan, P. K. H. Chow, D. C. E. Ng, *et al.*, "Image-guided personalized predictive dosimetry by artery-specific SPECT/CT partition modeling for safe and effective 90Y radioembolization," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 53, no. 4, pp. 559–566, 2012.
- [10] E. Garin, L. Tselikas, B. Guiu, J. Chalaye, J. Edeline, T. de Baere, E. Assenat, V. Tacher, C. Robert, M. Terroir-Cassou-Mounat, D. Mariano-Goulart, G. Amaddeo, X. Palard, A. Hollebecque, M. Kafrouni, H. Regnault, K. Boudjema, S. Grimaldi, M. Fourcade, H. Kobeiter, E. Vibert, S. Le Sourd, L. Piron, D. Sommacale, S. Laffont, B. Campillo-Gimenez, Y. Rolland, and D.-. S. Group, "Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial," *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 6, no. 1, pp. 17–29, 2021.
- [11] S. Ungania, M. D'Arienzo, E. Mezzenga, G. Pizzi, G. Vallati, A. Ianiro, S. Rea, R. Sciuto, A. Soriani, and L. Strigari, "A Workflow for Dosimetry of 90Y Radioembolization Based on Quantitative 99mTc-MAA SPECT/CT Imaging and a 3D-Printed Phantom," *Applied Sciences*, vol. 12, no. 20, p. 10541, 2022.

- [12] R. Bastiaannet, S. C. Kappadath, B. Kunnen, A. J. Braat, M. G. Lam, and H. W. de Jong, "The physics of radioembolization," *EJNMMI physics*, vol. 5, no. 1, pp. 1–27, 2018.
- [13] C. Chiesa, M. Maccauro, R. Romito, C. Spreafico, S. Pellizzari, A. Negri, C. Sposito, C. Morosi, E. Civelli, R. Lanocita, *et al.*, "Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with 90Y microspheres: the experience of the National Tumor Institute of Milan," *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 55, no. 2, p. 168, 2011.
- [14] S. Ho, W. Lau, T. Leung, M. Chan, Y. Ngar, P. Johnson, and A. Li, "Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours," *European journal of nuclear medicine*, vol. 23, pp. 947–952, 1996.
- [15] P. d'Abadie, S. Walrand, R. Lhommel, M. Hesse, and F. Jamar, "A Theranostic Approach in SIRT: Value of Pre-Therapy Imaging in Treatment Planning," J *Clin Med*, vol. 11, no. 23, 2022.
- [16] E. Richetta, M. Pasquino, M. Poli, C. Cutaia, C. Valero, M. Tabone, B. P. Paradisi, M. Pacilio, R. E. Pellerito, and M. Stasi, "PET-CT post therapy dosimetry in radioembolization with resin 90Y microspheres: comparison with pre-treatment SPECT-CT 99mTc-MAA results," *Physica Medica*, vol. 64, pp. 16–23, 2019.
- [17] M. Kafrouni, C. Allimant, M. Fourcade, S. Vauclin, B. Guiu, D. Mariano-Goulart, and F. Ben Bouallègue, "Analysis of differences between 99m Tc-MAA SPECT-and 90 Y-microsphere PET-based dosimetry for hepatocellular carcinoma selective internal radiation therapy," *EJNMMI research*, vol. 9, pp. 1–9, 2019.
- [18] M. Martin, A. Hocquelet, F. Debordeaux, L. Bordenave, J.-F. Blanc, P. Papadopoulos, B. Lapuyade, H. Trillaud, and J.-B. Pinaquy, "Comparison of perfused volume segmentation between cone-beam CT and 99mTc-MAA SPECT/CT for treatment dosimetry before selective internal radiation therapy using 90Y-glass microspheres," *Diagnostic and Interventional Imaging*, vol. 102, no. 1, pp. 45–52, 2021.
- [19] S. Gnesin, L. Canetti, S. Adib, N. Cherbuin, M. S. Monteiro, P. Bize, A. Denys, J. O. Prior, S. Baechler, and A. Boubaker, "Partition model–based 99mTc-MAA SPECT/CT predictive dosimetry compared with 90Y TOF PET/CT posttreatment dosimetry in radioembolization of hepatocellular carcinoma: a quantitative agreement comparison," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 57, no. 11, pp. 1672– 1678, 2016.
- [20] G. Ulrich, O. Dudeck, C. Furth, J. Ruf, O. S. Grosser, D. Adolf, M. Stiebler, J. Ricke, and H. Amthauer, "Predictive value of intratumoral 99mTcmacroaggregated albumin uptake in patients with colorectal liver metastases

scheduled for radioembolization with 90Y-microspheres," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 54, no. 4, pp. 516–522, 2013.

- [21] H. Ilhan, A. Goritschan, P. Paprottka, T. F. Jakobs, W. P. Fendler, A. Todica, P. Bartenstein, M. Hacker, and A. R. Haug, "Predictive value of 99mTc-MAA SPECT for 90Y-labeled resin microsphere distribution in radioembolization of primary and secondary hepatic tumors," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 56, no. 11, pp. 1654–1660, 2015.
- [22] M. Wondergem, M. L. Smits, M. Elschot, H. W. de Jong, H. M. Verkooijen, M. A. van den Bosch, J. F. Nijsen, and M. G. Lam, "99mTc-macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of 90Y resin microspheres in hepatic radioembolization," *J Nucl Med*, vol. 54, no. 8, pp. 1294–301, 2013.
- [23] P. Haste, M. Tann, S. Persohn, T. LaRoche, V. Aaron, T. Mauxion, N. Chauhan, M. R. Dreher, and M. S. Johnson, "Correlation of technetium-99m macroaggregated albumin and yttrium-90 glass microsphere biodistribution in hepatocellular carcinoma: a retrospective review of pretreatment single photon emission CT and posttreatment positron emission tomography/CT," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 28, no. 5, pp. 722–730, 2017.
- [24] A. Villalobos, B. Cheng, W. Wagstaff, I. Sethi, Z. Bercu, D. M. Schuster, D. C. Brandon, J. Galt, and N. Kokabi, "Tumor-to-normal ratio relationship between planning Technetium-99 macroaggregated albumin and posttherapy Yttrium-90 Bremsstrahlung SPECT/CT," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 32, no. 5, pp. 752–760, 2021.
- [25] N. Kokabi, L. A. Webster, M. Elsayed, J. M. Switchenko, B. Chen, D. Brandon, J. Galt, I. Sethi, M. Cristescu, S. C. Kappadath, *et al.*, "Accuracy and safety of scout dose resin yttrium-90 microspheres for radioembolization therapy treatment planning: a prospective single-arm clinical trial," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 33, no. 12, pp. 1578–1587, 2022.
- [26] R. Lhommel, P. Goffette, M. Van den Eynde, F. Jamar, S. Pauwels, J. I. Bilbao, and S. Walrand, "Yttrium-90 TOF PET scan demonstrates high-resolution biodistribution after liver SIRT," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 36, no. 10, p. 1696, 2009.
- [27] M. Cremonesi, C. Chiesa, L. Strigari, M. Ferrari, F. Botta, F. Guerriero, C. De Cicco, G. Bonomo, F. Orsi, L. Bodei, *et al.*, "Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective," *Frontiers in oncology*, vol. 4, p. 210, 2014.
- [28] M. Elschot, B. J. Vermolen, M. G. Lam, B. de Keizer, M. A. van den Bosch, and H. W. de Jong, "Quantitative comparison of PET and Bremsstrahlung SPECT

for imaging the in vivo yttrium-90 microsphere distribution after liver radioembolization," *PLoS One*, vol. 8, no. 2, p. e55742, 2013.

- [29] M. T. M. Reinders, E. Mees, M. J. Powerski, R. C. G. Bruijnen, M. A. A. van den Bosch, M. G. E. Lam, and M. L. J. Smits, "Radioembolisation in Europe: A Survey Amongst CIRSE Members," *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 41, no. 10, pp. 1579–1589, 2018.
- [30] L. Van Elmbt, S. Vandenberghe, S. Walrand, S. Pauwels, and F. Jamar, "Comparison of yttrium-90 quantitative imaging by TOF and non-TOF PET in a phantom of liver selective internal radiotherapy," *Physics in Medicine & Biology*, vol. 56, no. 21, p. 6759, 2011.
- [31] C. Chiesa, K. Sjogreen-Gleisner, S. Walrand, L. Strigari, G. Flux, J. Gear, C. Stokke, P. M. Gabina, P. Bernhardt, and M. Konijnenberg, "EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for (99m)Tc-MAA pre- and (90)Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with (90)Y microspheres," *EJNMMI Phys*, vol. 8, no. 1, p. 77, 2021.
- [32] S. A. Gulec, G. Mesoloras, and M. Stabin, "Dosimetric techniques in 90Ymicrosphere therapy of liver cancer: The MIRD equations for dose calculations," J Nucl Med, vol. 47, no. 7, pp. 1209–11, 2006.
- [33] E. Garin, B. Guiu, J. Edeline, Y. Rolland, and X. Palard, "Trans-arterial Radioembolization Dosimetry in 2022," *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 45, no. 11, pp. 1608–1621, 2022.
- [34] P. d'Abadie, M. Hesse, F. Jamar, R. Lhommel, and S. Walrand, "90Y TOF-PET based EUD reunifies patient survival prediction in resin and glass microspheres radioembolization of HCC tumours," *Phys Med Biol*, vol. 63, no. 24, p. 245010, 2018.
- [35] M. Hesse, P. d'Abadie, R. Lhommel, F. Jamar, and S. Walrand, "Yttrium-90 TOF-PET-Based EUD predicts response post liver radioembolizations using recommended manufacturer FDG reconstruction parameters," *Front Oncol*, vol. 11, p. 592529, 2021.
- [36] C. Chiesa, M. Bardies, and H. Zaidi, "Voxel-based dosimetry is superior to mean absorbed dose approach for establishing dose-effect relationship in targeted radionuclide therapy," *Med Phys*, vol. 46, no. 12, pp. 5403–6, 2019.
- [37] W. A. Dezarn, J. T. Cessna, L. A. DeWerd, W. Feng, V. L. Gates, J. Halama, A. S. Kennedy, S. Nag, M. Sarfaraz, V. Sehgal, *et al.*, "Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for 90Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies," *Medical physics*, vol. 38, no. 8, pp. 4824–4845, 2011.

- [38] Y. H. Kao, J. D. Steinberg, Y. S. Tay, G. K. Lim, J. Yan, D. W. Townsend, C. A. Budgeon, J. A. Boucek, R. J. Francis, T. S. Cheo, M. C. Burgmans, F. G. Irani, R. H. Lo, K. H. Tay, B. S. Tan, P. K. Chow, S. Satchithanantham, A. E. Tan, D. C. Ng, and A. S. Goh, "Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT part 2: dose response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres," *EJNMMI Res*, vol. 3, no. 1, pp. 1–12, 2013.
- [39] P. d'Abadie, S. Walrand, M. Hesse, N. Amini, R. Lhommel, K. Sawadogo, and F. Jamar, "Accurate non-tumoral 99mTc-MAA absorbed dose prediction to plan optimized activities in liver radioembolization using resin microspheres," *Physica Medica*, vol. 89, pp. 250–257, 2021.
- [40] K. Knešaurek, R. B. Martinez, and M. Ghesani, "Tumour-to-normal tissue (T/N) dosimetry ratios role in assessment of 90Y selective internal radiation therapy (SIRT)," *The British Journal of Radiology*, vol. 95, no. 1129, p. 20210294, 2022.
- [41] V. Morán, E. Prieto, L. Sancho, M. Rodríguez-Fraile, L. Soria, A. Zubiria, and J. M. Martí-Climent, "Impact of the dosimetry approach on the resulting 90Y radioembolization planned absorbed doses based on 99mTc-MAA SPECT-CT: is there agreement between dosimetry methods?," *EJNMMI physics*, vol. 7, no. 1, pp. 1–22, 2020.
- [42] E. Garin, L. Lenoir, J. Edeline, S. Laffont, H. Mesbah, P. Porée, L. Sulpice, K. Boudjema, M. Mesbah, A. Guillygomarc'h, *et al.*, "Boosted selective internal radiation therapy with 90 Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 40, pp. 1057–1068, 2013.
- [43] C. L. Ho, S. Chen, S. K. Cheung, Y. L. Leung, K. C. Cheng, K. N. Wong, Y. H. Wong, and T. W. T. Leung, "Radioembolization with 90Y glass microspheres for hepatocellular carcinoma: significance of pretreatment 11 C-acetate and 18 F-FDG PET/CT and posttreatment 90Y PET/CT in individualized dose prescription," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 45, pp. 2110–2121, 2018.
- [44] S. C. Kappadath, J. Mikell, A. Balagopal, V. Baladandayuthapani, A. Kaseb, and A. Mahvash, "Hepatocellular carcinoma tumor dose response after 90Yradioembolization with glass microspheres using 90Y-SPECT/CT-based voxel dosimetry," *International Journal of Radiation Oncology*\* *Biology*\* *Physics*, vol. 102, no. 2, pp. 451–461, 2018.
- [45] K. T. Chan, A. M. Alessio, G. E. Johnson, S. Vaidya, S. W. Kwan, W. Monsky, A. E. Wilson, D. H. Lewis, and S. A. Padia, "Prospective trial using internal

pair-production positron emission tomography to establish the yttrium-90 radioembolization dose required for response of hepatocellular carcinoma," *International Journal of Radiation Oncology*\* *Biology*\* *Physics*, vol. 101, no. 2, pp. 358– 365, 2018.

- [46] M. A. Thomas, A. Mahvash, M. Abdelsalam, A. O. Kaseb, and S. C. Kappadath, "Planning dosimetry for 90Y radioembolization with glass microspheres: Evaluating the fidelity of 99mTc-MAA and partition model predictions," *Medical physics*, vol. 47, no. 10, pp. 5333–5342, 2020.
- [47] J. I. Gear, C. Cummings, A. J. Craig, A. Divoli, C. D. Long, M. Tapner, and G. D. Flux, "Abdo-Man: a 3D-printed anthropomorphic phantom for validating quantitative SIRT," *EJNMMI physics*, vol. 3, no. 1, pp. 1–16, 2016.
- [48] B. J. Van, Y. K. Dewaraja, M. L. Sangogo, and J. K. Mikell, "Y-90 SIRT: evaluation of TCP variation across dosimetric models," *EJNMMI physics*, vol. 8, no. 1, p. 45, 2021.
- [49] M. Elschot, J. F. Nijsen, M. G. Lam, M. L. Smits, J. F. Prince, M. A. Viergever, M. A. van den Bosch, B. A. Zonnenberg, and H. W. de Jong, "99m Tc-MAA overestimates the absorbed dose to the lungs in radioembolization: a quantitative evaluation in patients treated with 166 Ho-microspheres," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 41, pp. 1965–1975, 2014.
- [50] J. F. Prince, R. van Rooij, G. H. Bol, H. W. de Jong, M. A. van den Bosch, and M. G. Lam, "Safety of a scout dose preceding hepatic radioembolization with 166Ho microspheres," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 56, no. 6, pp. 817–823, 2015.
- [51] M. T. Reinders, M. L. Smits, C. van Roekel, and A. J. Braat, "Holmium-166 microsphere radioembolization of hepatic malignancies," in *Seminars in nuclear medicine*, vol. 49, pp. 237–243, Elsevier, 2019.
- [52] J. Yue, T. Mauxion, D. K. Reyes, M. A. Lodge, R. F. Hobbs, X. Rong, Y. Dong, J. M. Herman, R. L. Wahl, J.-F. H. Geschwind, *et al.*, "Comparison of quantitative Y-90 SPECT and non-time-of-flight PET imaging in post-therapy radioembolization of liver cancer," *Medical physics*, vol. 43, no. 10, pp. 5779–5790, 2016.
- [53] S. Ito, H. Kurosawa, H. Kasahara, S. Teraoka, E. Ariga, S. Deji, M. Hirota, T. Saze, T. Minamizawa, and K. Nishizawa, "90 Y bremsstrahlung emission computed tomography using gamma cameras," *Annals of nuclear medicine*, vol. 23, pp. 257– 267, 2009.
- [54] X. Rong, M. Ghaly, and E. C. Frey, "Optimization of energy window for 90Y bremsstrahlung SPECT imaging for detection tasks using the ideal observer with model-mismatch," *Medical physics*, vol. 40, no. 6Part1, p. 062502, 2013.

- [55] H. R. Roshan, B. Mahmoudian, E. Gharepapagh, A. Azarm, and J. P. Islamian, "Collimator and energy window optimization for 90Y bremsstrahlung SPECT imaging: A SIMIND Monte Carlo study," *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 108, pp. 124–128, 2016.
- [56] O. S. Huey, Y. J. See, S. Nabila, H. S. Ping, and I. Suzanah, "Collimator and energy window optimization for practical imaging protocol and quantification of Yttrium-90 bremsstrahlung SPECT/CT: A phantom study," *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 178, p. 109080, 2021.
- [57] F. Botta, M. Ferrari, C. Chiesa, S. Vitali, F. Guerriero, M. C. D. Nile, M. Mira, L. Lorenzon, M. Pacilio, and M. Cremonesi, "Impact of missing attenuation and scatter corrections on 99mTc-MAA SPECT 3D dosimetry for liver radioembolization using the patient relative calibration methodology: A retrospective investigation on clinical images," *Medical Physics*, vol. 45, no. 4, pp. 1684–1698, 2018.
- [58] K. Knešaurek, R. B. Martinez, and M. Ghesani, "Tumour-to-normal tissue (T/N) dosimetry ratios role in assessment of 90Y selective internal radiation therapy (SIRT)," *The British Journal of Radiology*, vol. 95, no. 1129, p. 20210294, 2022.

# 3.4. Additional results

In complement to the findings previously showcased, which have been rigorously examined and published in peer-review journals, this section serves the purpose of introducing supplementary results that have been derived subsequent to the publication of one of the aforementioned articles (Publication I, section 3.1). The primary objective of this extension is to complement this thesis with additional insights, enriching the scientific validity of the previously presented results and contributing to a more comprehensive understanding of the subject matter.

# 3.4.1. Publication I

The article on occupational dosimetry during the administration of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC (Publication I) was published in October 2022. However, after that date, measurements on personnel continued. This extension aims to support the results obtained in the mentioned paper with more statistical power, as the sample increases from 6 sets, on which this paper was written, to 16. In addition, the results are shown in a more similar way to those presented in the second paper (Publication II) for easier comparison of both radionuclides. The summary of the additional measurements that have been included in this extension is outlined below, along with the results and brief discussions enriched with these new measurements.

# 3.4.1.1. Materials and methods

Since submission of the manuscript (July 2022) to the finalization of the measurement campaign (June 2023), 10 new dosimetry sets were used on NM staff administering <sup>68</sup>Ga-DOTATOC. Therefore, a total of 16 nurses were monitored throughout a total of 72 sessions with both passive and active dosimetry with different sets, each one cumulating the dose from a different number of sessions. The materials used (dosemeters) are the same as described in the original publication (Publication I, Section 3.1.2). This information is shown in Table 3.20.

# 3.4.1.2. Results and discussion

The results of the normalized dose for whole-body (including Hp(10)/A measured with passive and active dosimetry, and Hp(0.07)/A measured with passive dosimetry) and extremities (including the values recorded with the gloves' TLDs and the CNDs' ring and wrist dosemeters) obtained for nurses administering <sup>68</sup>Ga-DOTATOC are showed in Table 3.21. Results will be deeply discussed in the discussion chapter (section 4.1.1).

# 3.4.1.2.1. Extremities

Table 3.21 shows the range of the dose (normalized to the total activity handled, Hp(0.07)/A) received in both D and ND hand for each worker, in a similar way as shown in the original publication (Table 3.2). Even with more sets recorded, the most frequently exposed sites continue to be the thumb (a/A) and the tip of the index finger (b/B). Nurse 3 presents the highest doses on the D hand, which was also the case in the original study, as he/she injected the radiopharmaceutical without the tungsten shield only during set #1, which was already included in the publication.

In the same way as presented in Fig. 3.3 but with the additional measurements, Fig. 3.20 shows the mean normalized doses averaged over all nurses for each position

Staff	Set	Syringe shielding	Sessions	Activity (GBq)	Syringe volume (ml)	Initial activity (MBq)	Residual activity (MBq)	Time (s)
Nurse 1	1	W	5	0.85	$3.6\pm0.4$	$170.5\pm50.5$	$10\pm 8.3$	$120\pm0$
Nurse 2	1	W	6	1.31	$3.5\pm0.3$	$218.9\pm43.5$	$6.6\pm3.4$	$132\pm37.5$
	2	W	2	0.45	$4.2\pm0.5$	$227.0\pm0.3$	$10.0\pm 2$	$114.5\pm6.4$
	3	W	1	0.16	$4.4\pm$ -	$163.9\pm$ -	$4.7\pm$ -	$80\pm$ -
Nurse 3	1	No <sup>a</sup>	4	0.84	$3.8\pm0.5$	$210.9\pm 68.8$	$9.4\pm4.5$	$120\pm0$
	2	W	4	0.79	$4\pm0.3$	$197.8\pm37.7$	$9.3\pm1.8$	$93\pm48.8$
	3	W	8	1.58	$4.1\pm0.4$	$197.1\pm30.4$	$7.5\pm0.8$	$93.4\pm42.7$
• Nurse 4	1	W	6	1.11	$4.4\pm0.4$	$184.8\pm8.6$	$8.6\pm1.5$	$140.2\pm22.1$
	2	W	4	0.78	$3.7\pm0.9$	$196.2\pm20.4$	$7.6\pm1.2$	$135.8\pm12.3$
	3	W	4	0.69	$4.6\pm0.2$	$171.8\pm12.3$	$7.0\pm1.6$	$117.8\pm39.8$
Nurse 5	1	W	6	1.20	$4.5\pm0.3$	$199.6\pm24.8$	$8.0\pm1.8$	$176.5\pm44.9$
	2	W	6	1.12	$3.8\pm0.7$	$186.4\pm18.7$	$6.9\pm1.3$	$166.7\pm16$
	3	W	2	0.37	$3.6\pm0.8$	$187.2\pm31.9$	$7.6\pm1.1$	$60\pm84.9$
Nurse 6	1	W	1	0.25	$4.2\pm$ -	$252.7\pm0$	$7.2\pm0$	$180\pm0$
	2	W	10	2.21	$4.1\pm0.5$	$220.9\pm32.8$	$7.0\pm1.3$	$138.7\pm37.5$
	3	W	3	0.53	$4.4\pm0.2$	$177.6\pm21.5$	$6.0\pm0.7$	$130\pm44$
	Mea	$n \pm SD$			$4.0\pm0.5$	$198\pm35$	$7.7\pm2.9$	$130.1\pm41.4$

**Table 3.20:** Summary of the data recorded over the sessions in which each worker was monitored. Extension from Table 3.1

Values are referred to as mean  $\pm$  SD

<sup>a</sup> Only during injection

and hand, along with P-value value (P) from the Mann–Whitney U-test comparing the D with the ND hand measures. When comparing both graphs (Fig 3.3 vs. Fig. 3.20), it can be observed that both follow a very similar trend, with the ND hand significantly more exposed than the D hand across all the positions (P < 0.05), being the thumb, index, and middle fingertips the most exposed positions from the former. In general, mean doses on the ND hand appear to be slightly lower when all sets are included, whereas on the D hand they have suffered a small increase. In order to compare these results with those obtained from measurements with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (Fig. 3.11), an additional box-plot graph, which was not originally included in Publication I, has been added (Fig. 3.21). This graph complements Figure 3.20 by providing information on ranges, IQR and medians. It is again reflects that the tip of the thumb and index fingers are the most exposed sites of the ND hand, which is significantly more exposed than the D hand, in agreement with the previous results

		Normalized dose (µSv/GBq)*										
Staff	Set	Whole Body			<i>Hp</i> (0.07)/A - Extremities							
		Active P		assive	TLD (Gloves) <sup>†</sup>			CNI	) (D)			
		Hp(10)	Hp(10)	Hp(0.07)	ND	D	LDL (µSv)	Ring	Wrist			
Nurse 1	1	5.2	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td>6143 (a)</td><td>923 (B)</td><td>212</td><td>-</td><td>117</td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td>6143 (a)</td><td>923 (B)</td><td>212</td><td>-</td><td>117</td></ldl<>	6143 (a)	923 (B)	212	-	117			
Nurse 2	1	8.7	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td>2442 (b)</td><td>250 (B)</td><td>212</td><td>228</td><td>76</td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td>2442 (b)</td><td>250 (B)</td><td>212</td><td>228</td><td>76</td></ldl<>	2442 (b)	250 (B)	212	228	76			
	2	6.1	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td>1301 (b)</td><td>3446 (A)</td><td>149</td><td>-</td><td>-</td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td>1301 (b)</td><td>3446 (A)</td><td>149</td><td>-</td><td>-</td></ldl<>	1301 (b)	3446 (A)	149	-	-			
	3	3.8	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td>327</td><td>-</td><td>-</td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td>327</td><td>-</td><td>-</td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td>327</td><td>-</td><td>-</td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td>327</td><td>-</td><td>-</td></ldl<>	327	-	-			
Nurse 3	1	9.9	64.0	72.3	3315 (b)	3268 (B)	212	474	237			
	2	3.3	63.2	72.1	2344 (b)	841 (B)	149	-	126			
	3	4.2	33.0	<ldl< td=""><td>1598 (b)</td><td>549 (B)</td><td>327</td><td>698</td><td>-</td></ldl<>	1598 (b)	549 (B)	327	698	-			
Nurse 4	1	4.6	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td>7055 (c)</td><td>427 (B)</td><td>277</td><td>-</td><td>90</td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td>7055 (c)</td><td>427 (B)</td><td>277</td><td>-</td><td>90</td></ldl<>	7055 (c)	427 (B)	277	-	90			
	2	5.1	90.5	101.9	4428 (a)	376 (A)	149	-	127			
	3	4.2	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td>1152 (b)</td><td><ldl< td=""><td>327</td><td>437</td><td>-</td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td>1152 (b)</td><td><ldl< td=""><td>327</td><td>437</td><td>-</td></ldl<></td></ldl<>	1152 (b)	<ldl< td=""><td>327</td><td>437</td><td>-</td></ldl<>	327	437	-			
Nurse 5	1	6.1	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td>2107 (a)</td><td>677 (C)</td><td>277</td><td>250</td><td>-</td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td>2107 (a)</td><td>677 (C)</td><td>277</td><td>250</td><td>-</td></ldl<>	2107 (a)	677 (C)	277	250	-			
	2	5.9	49.2	54.5	2270 (b)	301 (A)	149	-	89			
	3	5.3	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td>1254 (b)</td><td><ldl< td=""><td>327</td><td>-</td><td>-</td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td>1254 (b)</td><td><ldl< td=""><td>327</td><td>-</td><td>-</td></ldl<></td></ldl<>	1254 (b)	<ldl< td=""><td>327</td><td>-</td><td>-</td></ldl<>	327	-	-			
Nurse 6	1	4.4	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td>2539 (a)</td><td>709 (C)</td><td>92</td><td>-</td><td>400</td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td>2539 (a)</td><td>709 (C)</td><td>92</td><td>-</td><td>400</td></ldl<>	2539 (a)	709 (C)	92	-	400			
	2	4.5	<ldl< td=""><td>23.5</td><td>1109 (a)</td><td>269 (B)</td><td>149</td><td>-</td><td>45</td></ldl<>	23.5	1109 (a)	269 (B)	149	-	45			
	3	2.3	234.6	195.2	1726 (b)	<ldl< td=""><td>327</td><td>-</td><td>-</td></ldl<>	327	-	-			

**Table 3.21:** Normalized dose values for whole body (active and passive) and extremities (measured with the gloves' TLDs and CND detectors).

Empty values (-) represent results below the lowest detection limit (LDL). For OSLs this value is 50  $\mu$ Sv and for ring and wrist dosemeters is 0.1 mSv. This value is not normalised to the total activity

<sup>+</sup> Shown the maximum dose across the hands and the position in which it is received (Fig.3.1)

and those obtained in the publication.

Additionally, with the objective of estimating a value for the maximum exposure to the hands for each group of workers, the calculation of the median maximum dose received on each hand was included in Publication II (Table 3.13). However, this calculation was not included in Publication I. To facilitate comparison of doses to the extremities between <sup>177</sup>Lu and <sup>68</sup>Ga, this value has been also calculated for the administration of <sup>68</sup>Ga. It has been done as in Publication II: first, the mean of the normalized dose for each location is calculated for each worker over different sets that he/she used, and the maximum of this value (from the 5 locations in each hand)



**Figure 3.20:** Mean finger doses (normalized) as shown in Fig. 3.4. Increased dataset provides more statistical power, showing very similar results



**Figure 3.21:** Boxplot of the dose values, normalized to the total activity handled ( $\mu$ Sv/GBq) for each position across the hand, for both D and ND hand for nurses administering <sup>68</sup>Ga-DOTATOC. Outliers are omitted for visualization purposes

was taken as his/her maximum dose. Secondly, the median of this maximum value was obtained across all the nurses. Outliers were not included in these medians (7% (11/160) of the data recorded with the glove's TDLs), which were calculated according to the outlier criterion explained in previous sections. Under these premises, the median [range] of the maximum dose received by nurses was obtained 2108 [1377 – 3572]  $\mu$ Sv/GBq for the ND hand and 582 [376 – 1075]  $\mu$ Sv/GBq for the D hand. With the more limited dataset included in the original study (Publication I), these values would have resulted in 2927 [2107 – 3572]  $\mu$ Sv/GBq and 693 [250 – 989]  $\mu$ Sv/GBq, respectively. Both results are very similar considering the large variability experienced between different sets and workers.

Correction Factors (CF) were also recalculated with the additional measurements. These are shown in 3.22 similarly as shown in Table 3.4. Values are in line with the obtained in Table 3.4. The CF results in a factor of 4 (median) for the base of the middle and ring fingers of the ND hand. The high value for the wrist dosemeter again highlights the severe underestimation with these devices. Ring dosemeters show similar values to the TLDs in the same position of the hand (E), so they are suitable for dose monitoring, as stated in the original publication. It should be noted that, although care was taken to ensure that the ring dosemeter did not cover the TLD placed in the same position (E), in some cases it may have occurred that the ring partially covered the TLD disc, which may be the reason why the CF of position E is slightly higher than that of the ring. These results are consistent with the original publication and therefore also with the literature mentioned therein.

Hand	CF (maximum dose/dose at other positions)								
	Base middle (D/d)	Base ring (E/e)	Index tip (B/b)	Ring (CND)	Wrist (CND)				
D									
Range	4.9 - 23.2	5.3 - 16.3	2.8 - 17.9	4.6 - 10.7	15.4 - 56.5				
Median	9.9	10.8	5.1	8.4	28.7				
Mean	12.0	10.2	6.9	7.9	33.0				
ND									
Range	2 - 7.6	2.9 - 9.3	1 - 1.8						
Median	3.8	4.2	1.5						
Mean	4.4	5.1	1.4						

**Table 3.22:** Range, median and mean values of the CFs calculated for both hands with all sets

## 3.4.1.2.2. Eye lens doses

Originally, the eye lens showed Hp(3) values below the LDL for all workers (being 43 and 51  $\mu$ Sv) except for the right eye of N2#1, which received 56  $\mu$ Sv over all the measured sessions (that is, 43  $\mu$ Sv/GBq). The rest of the measurements also showed values below the LDL for all workers, these being 101  $\mu$ Sv and 16  $\mu$ Sv for sets #2 and #3 for N2 – N6, respectively. It could be deduced that the only value above LDL could be due to fluctuations in background or transit dose. However, the fact that some samples have a very high LDL (101  $\mu$ Sv) makes it difficult to draw firm conclusions, as if comparable doses were obtained, they could not be read as being lower than this limit.

#### 3.4.1.2.3. Whole-body passive and active dosimetry

Normalized Hp(10) values measured with PEDs resulted in (median [range]) 4.9 [2.3 -9.9]  $\mu$ Sv/GBq and maximum dose rates of 102 [67 – 365]  $\mu$ Sv/h, which are consistent with the originally presented values<sup>9</sup> of 5.7 [4.4 – 9.9]  $\mu$ Sv/GBq and 157 [75] -365]  $\mu$ Sv/h, respectively. With passive dosemeters (OSL), data presents a wider dispersion. Initially, passive dosemeters showed Hp(0.07) and Hp(10) values below the LDL of 50  $\mu$ Sv for all workers except for nurse 3, which was consistent with the values reported by PEDs. With the additional data, most of the passive dosemeter's are still below the LDL, thus also in agreement with PEDs, but more readouts resulted in values above the LDL and higher than the active analogue, as shown in Table 3.21, with Hp(10)/A values differing more than 100% to those from PEDs. In fact, the median values resulted in 64 [33 – 235]  $\mu$ Sv/GBq and 72 [23 – 195]  $\mu$ Sv/GBq for Hp(10)/A and Hp(0.07)/A, respectively. Of the 16 sets measured, 7 showed Hp(0.07)and/or Hp(10) values above the LDL. In the case of N3#1, it is difficult to make the comparison, as they correspond to the measurements in which the injection was performed without shielding, so it is possible that the beta radiation has contributed to increase Hp(0.07) and the decay photons to Hp(10). On the other hand, 4 of these sets correspond to the same measurement period (which is set #2 of N3, N4, N5 and N6) so it is very likely that these doses were received during transport. However, the fact that all sets, except one, that present high Hp(10) measures also present high Hp(0.07)values, indicates that beta fields are contributing to this radiation and dominating the dose in the InLight, which, as discussed in the publication, are not measured by PED detectors, explaining the large disagreement. In addition, these measurements presented very high background doses due to long time between reset and readout,

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> In the original publication, the mean of Hp(10)/A was calculated for all workers and excluding the data from nurse 3 (9.9  $\mu$ Sv/GBq) since the injection was performed with no shielding. However, the median value across all workers, including this value (which is the one given here) is a more robust measure and hence, provides the same result than the mean without data from nurse 3. The same happens with the maximum dose rates, so the median for the initial dataset is given instead of the mean over all workers excluding nurse 3.

which reinforces the theory that they might represent transit doses and, as correction with a single background dosemeter is imprecise, there is a significant chance that these doses are due to fluctuation in background doses.

# 3.4.1.3. Conclusion

The present section stems from an extended series of measurements carried out on Nuclear Medicine nurses administering <sup>68</sup>Ga-DOTATOC subsequent to the publication date of Publication I, thereby providing a richer dataset for analysis. The principal objective behind this extension is to leverage the additional data to bolster the statistical power of the analysis, thus affording a more robust validation of the originally presented findings. A thorough comparative analysis has shown that the originally published results show only marginal differences when compared with these, derived from the extended dataset, which reinforces the reliability of the initial findings. Through this additional examination, the thesis achieves a fuller articulation of the research narrative, thereby contributing a more robust validation of the initial assertions made in the first publication.
# Capítulo 4

# Discusión integradora

*«Discussion and argument are essential parts of science; the greatest talent is the ability to strip a theory until the simple basic idea emerges with clarity»* 

Albert Einstein

En este capítulo se hará una discusión sobre el material presentado. En primer lugar, se expondrá la discusión integradora que engloba los objetivos de la tesis doctoral en conjunto. En segundo lugar, se presentará una discusión más detallada sobre cada una de las tres publicaciones. En el caso de las Publicaciones I y II, se expondrá una discusión conjunta involucrando la exposición a ambos radiofármacos.

La Medicina Nuclear es una especialidad que ha cobrado especial importancia en las últimas décadas a nivel global. La introducción de la teranóstica como modalidad que permite combinar diagnóstico con terapia ha impulsado la investigación hacia la planificación y verificación personalizada en los tratamientos de Medicina Nuclear. Muestra de ello es la alta oferta y demanda de nuevos radiofármacos con intención teranóstica ya comercializados o a la espera de ser aprobados por los organismos reguladores. No obstante, este crecimiento suscita también muchos retos y preocupaciones, como el aumento del uso de radiaciones a nivel mundial, lo cual no solo supone una mayor carga de dosis para los pacientes, sino también para el personal encargado de estas prácticas, el público e incluso el medio ambiente, por lo que es necesario realizar una evaluación exhaustiva de la carga de radiación y plantear estrategias de mitigación adecuadas.

El último informe de la UNSCEAR [1, 2] enfatiza la necesidad de que los estados miembros faciliten más datos relativos a la exposición de los pacientes y el personal ante la falta de estudios al respecto.

En el caso del personal expuesto, es posible que las medidas de prevención utilizadas actualmente, como el control mensual dosimétrico con dosímetros de anillo y muñeca, no sean suficientes para afrontar el presente y futuro aumento de radiaciones ionizantes en los departamentos, además de poder infraestimar las dosis máximas.

En lo que respecta al paciente, la evaluación de la dosis en Medicina Nuclear ha estado históricamente en un segundo plano en comparación con la radioterapia externa, principalmente debido a la falta de comprensión sobre la relación dosis-respuesta a dosis bajas, características de la Medicina Nuclear diagnóstica. No obstante, es necesario dirigir la investigación hacia una dosimetría personalizada: por un lado, porque numerosos estudios han revelado el riesgo asociado con las radiaciones utilizadas en Medicina Nuclear, incluso a dosis bajas [3, 4], y por otro, porque las tasas de dosis administradas en Medicina Nuclear terapéutica son significativamente mayores que las de diagnóstico, lo que subraya la necesidad de ampliar el conocimiento sobre la relación dosis-respuesta de manera similar a la existente en radioterapia. A su vez, es fundamental garantizar la administración segura de las dosis por parte del personal involucrado.

En consecuencia, esta tesis doctoral se ha enfocado en dos áreas específicas: en primer lugar, la evaluación de las dosis recibidas por el personal de Medicina Nuclear implicado en estos procedimientos, y en segundo lugar, la dosimetría interna en pacientes.

En el primer caso, se ha dirigido al estudio de los radiofármacos <sup>177</sup>Lu-DOTATATE y <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, que constituyen uno de los tandems teranósticos más reconocidos en la actualidad. A pesar de su importancia, son escasas las investigaciones que evalúan las dosis recibidas por el personal encargado de su manipulación y, según

la literatura consultada, ninguno atendiendo de manera conjunta la dosis en extremidades (manos), ojos y cuerpo entero, complementado con información sobre las dosis y tasas de dosis en tiempo real.

En el segundo caso, este trabajo se ha centrado en un procedimiento teranóstico específico: la radioembolización hepática con microesferas de <sup>90</sup>Y. A pesar de ser una técnica con tres décadas de antigüedad de investigación, su reciente comercialización ha resultado en un aumento significativo de su disponibilidad y aplicación clínica en la última década, tal y como ha señalado la UNSCEAR en su informe más reciente [1]. Los recientes avances en investigación han permitido abordar algunos desafíos importantes para mejorar su eficacia y seguridad, como la idoneidad del <sup>99m</sup>Tc-MAA como subrogado del <sup>90</sup>Y para la simulación, o la validez de la dosimetría por vóxel para determinar la distribución de dosis intrahepática.

A continuación se presenta una discusión detallada sobre cada uno de los temas abordados.

# 4.1. Dosimetría al personal

El personal de Medicina Nuclear está expuesto a grandes cantidades de dosis de radiación durante la práctica clínica diaria. El manejo frecuente de fuentes radioactivas a cortas distancias puede incrementar significativamente las dosis ocupacionales, especialmente en el caso de las manos si la manipulación implica emisión de radiación beta o alfa. Sin embargo, son pocos los estudios orientados a determinar las dosis recibidas por el personal implicado en estos procedimientos, lo que suscita la necesidad de arbitrar métodos individualizados de monitorización de dosis ocupacionales por diversos motivos.

En primer lugar, a pesar de que el auge de los radiofármacos teranósticos, especialmente de los terapéuticos, ofrece grandes beneficios para el tratamiento de diversas enfermedades, también conlleva retos significativos en términos de Protección Radiológica para el personal de Medicina Nuclear. En comparación con los radiofármacos diagnósticos, los terapéuticos presentan tasas de dosis más altas, predominando además los radionucleidos con decaimiento por emisión de partículas. Su manipulación puede ser más compleja, como es el caso de la administración de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE mediante el método por gravedad, y requieren un seguimiento del paciente post-administración, el cual es más probable que reciba el tratamiento ingresado en el hospital y no de manera ambulatoria. Todo ello puede incrementar las dosis al personal, lo que implica que la monitorización de las dosis debe hacerse de manera rigurosa y frecuente para garantizar que las dosis ocupacionales permanezcan dentro de los límites seguros. Además, a medida que aumentan la variedad y el uso de radiofármacos teranósticos, las clínicas y hospitales deberán implementar o actualizar los distintos protocolos de seguridad específicos para cada uno de ellos, para lo cual será necesario haber identificado previamente las buenas y malas prácticas mediante la investigación sobre la monitorización individualizada, tanto de dosis acumulativa como en tiempo real, como se ha realizado en esta tesis. Por otro lado, la investigación sobre dosimetría ocupacional permite establecer comparativas entre diferentes instituciones y países, proporcionando un panorama global de la seguridad y eficiencia de estos procedimientos. El presente estudio se ha centrado en la administración de los radiofármacos <sup>177</sup>Lu-DOTATATE y <sup>68</sup>Ga-DOTATOC debido a su relevancia teranóstica. No obstante, en la actualidad, están emergiendo varios radiofármacos basados en estos radionucleidos, como el <sup>177</sup>Lu-PSMA para el tratamiento del cáncer de próstata. Por consiguiente, resulta necesario llevar a cabo investigaciones relativas a la monitorización y al análisis de las dosis administradas al personal con el objetivo de garantizar la integración adecuada de estos nuevos radiofármacos.

El proyecto ORAMED, llevado a cabo entre 2008 y 2011, fue un proyecto de investigación sobre la exposición a la radiación y protección radiológica al personal de Medicina Nuclear. Uno de los objetivos principales de este proyecto fue la mejora y armonización de las técnicas de medición de las dosis del personal durante la administración manual de radiofármacos o el manejo de fuentes radioactivas sin blindaje, prestando especial atención a las extremidades (manos). El proyecto ha resultado ser de gran importancia para la dosimetría ocupacional actual. En efecto, la elección de los dosímetros utilizados en el presente trabajo para la monitorización las extremidades (guantes), ojos y para la dosimetría efectiva pasiva (OSLs) proviene de los resultados derivados de este proyecto, siendo similares a los que fueron utilizados para su desarrollo, pero optimizados para los radiofármacos estudiados (177Lu y 68Ga). Sin embargo, como se ha comentado previamente, puesto que el proyecto ORAMED se limitó al estudio de los radiofármacos diagnósticos más utilizados entonces, en concreto el <sup>99m</sup>Tc y <sup>18</sup>F, y a la terapia basada en <sup>90</sup>Y, este trabajo está orientado al estudio de radiofármacos teranósticos recientemente aprobados e incorporados en la clínica basados en <sup>177</sup>Lu y <sup>68</sup>Ga.

Además de emplear dosimetría pasiva, en el presente estudio se ha integrado la dosimetría activa durante los procedimientos. Esta inclusión se percibió como una ventaja, ya que brinda la capacidad de monitorizar en tiempo real los pasos y acciones que podrían presentar tasas de dosis más elevadas, sirviendo así no solo como una medida preventiva, sino también como un valioso recurso educativo.

Por último, este trabajo incluye una comparación entre los dosímetros de anillo y muñeca utilizados actualmente en la práctica clínica diaria y los detectores de termoluminiscencia (TLD) distribuidos a lo largo de las manos. De esta forma, se ha podido observar de manera directa la relación entre las dosis máximas recibidas, usualmente en la punta de los dedos, y las dosis obtenidas a partir de los dosímetros rutinarios, las cuales deben ser corregidas para tener en cuenta dichas dosis máximas.

#### 4.1.1. Discusión y comparación de resultados

Con respecto a la dosimetría de las extremidades, en ambos estudios (Publicaciones I y II) se ha obtenido que la mano no dominante (ND) está generalmente más expuesta que la mano dominante (D), siendo el dedo pulgar e índice de dicha mano los más expuestos con mayor frecuencia. Este resultado se ha obtenido igualmente en estudios previos, entre ellos el proyecto ORAMED [5, 6], y puede explicarse por la geometría de administración. No obstante, esta diferencia entre manos y dígitos es más evidente en el caso de la administración de <sup>68</sup>Ga que de <sup>177</sup>Lu, como se refleja en las figuras 3.21 y 3.11, respectivamente, lo cual puede explicarse por varios motivos.

En primer lugar, en el caso del <sup>68</sup>Ga, la jeringa se sostiene y manipula con la mano D, mientras que con la ND se sujeta la aguja al brazo del paciente. Puesto que el cuerpo de la jeringa está blindado pero la punta de la aguja no, la mano ND está más expuesta. Por ello, en el caso del enfermero administrando sin blindaje (N3), las dosis en la mano D aumentaron considerablemente, mientras que en la mano ND no mostraban un aumento significativo. Un ejemplo de la configuración de esta administración se refleja en la figura 4.1. Además, la administración de <sup>68</sup>Ga-DOTATOC es rápida y conlleva pocos pasos (verificación de la actividad a administrar, inyección y verificación de la actividad residual), requiriendo un tiempo de manipulación directa del vial de aproximadamente 2-3 minutos de duración, lo que minimiza la variabilidad de resultados entre distintos trabajadores y por tanto facilita el análisis estadístico.

Por el contrario, la administración de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE es un proceso de mayor duración y complejidad, con múltiples pasos que requieren la aproximación del trabajador al vial o paciente (fuente radioactiva) de manera irregular, y por tanto con mayor propensión a que se produzcan accidentes, como la extravasación del líquido radioactivo del vial, movimientos del paciente durante la administración, vómitos, etc. Este aspecto, no solo introduce mayor variabilidad entre los resultados de distintas sesiones y trabajadores, razón por la cual las dosis recibidas en cada posición muestran un amplio rango intercuartílico (Fig. 3.11), sino que además propicia una exposición más similar en la mano D y ND. Además, mientras que el <sup>68</sup>Ga es prácticamente un emisor puro de positrones, lo que afecta mayoritariamente a las dosis en piel (manos), la emisión dual gamma y beta del <sup>177</sup>Lu favorece una deposición de dosis más homogénea debido al mayor alcance de la emisión gamma.

No obstante, aunque esta diferencia no se haya encontrado estadísticamente significativa, sí se han obtenido dosis cualitativamente más altas en la mano ND tanto para el grupo de médicos como para el de enfermeros, con mayor evidencia en el primero. Esta situación puede ser debida a la forma de administración, ya que en determinadas ocasiones, durante el aprovechamiento del vial (*end of administration*) el médico inclina el vial ligeramente, usualmente con la mano ND, para poder acceder con la aguja larga al líquido restante acumulado en un lado del vial, mientras que con la mano D presiona el émbolo de la jeringa vacía para introducir la presión necesaria que expulse dicho contenido. Por tanto, de nuevo la mano ND se encuentra más expuesta. Un ejemplo de esta configuración puede verse en la figura 4.2. A este respecto, sería interesante estudiar la viabilidad de cambiar el vial de fondo plano en el que actualmente se comercializa el radiofármaco Lutathera por un vial en V, ya que de este modo no sería necesario realizar esta ligera manipulación del vial para aprovechar todo su contenido, lo que podría contribuir a reducir la dosis absorbida en las manos debido a la radiación beta.



**Figura 4.1:** Fotografía durante la inyección de <sup>68</sup>Ga-DOTATOC. La mano no dominante sujeta la vía al brazo del paciente, mientras que la dominante es utilizada para manipular el vial blindado.

Se han obtenido los factores de corrección (CFs) que serían necesarios aplicar a los valores de dosis obtenidos en las bases de los dedos para estimar la dosis máxima recibida en las posiciones más próximas a las yemas de los dedos. La figura 4.3 resume los valores obtenidos para cada grupo de trabajadores y radiofármaco para los dosímetros TLD en los guantes. Al igual que anteriomente, se observa que la diferencia de dosis entre la mano D y ND es más notable en la manipulación del <sup>68</sup>Ga que con el <sup>177</sup>Lu, pues en el primer caso los valores obtenidos en la mano D son muy superiores a la mano ND, y por tanto habría que multiplicar el valor de la dosis máximas recibidas en la mano D por un factor muy elevado para poder estimar las dosis máximas recibidas en la mano ND. En caso del <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, las diferencias de dosis entre ambas manos son más apreciables para médicos que para enfermeros, aunque, al igual que con los valores medios de dosis máxima, no significativas. Esto es debido a que el



**Figura 4.2:** Fotografía durante la administración de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, durante la explotación del vial o *end of administration*. En general, aunque la práctica más común sea minimizar la manipulación directa del vial, la mano no dominante puede utilizarse para manipular el vial en caso necesario, mientras la mano dominante se utiliza para manejar el émbolo de la jeringa.

médico es la persona responsable de la manipulación del vial y, por tanto, la dosis en manos está más influenciada por la contribución de la emisión beta, como se ha comentado previamente.

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren la colocación de un dosímetro de anillo en la mano ND orientado hacia la palma de la mano y situado en la base del dedo medio o anular aplicando un factor de corrección. En el caso de la manipulación del <sup>68</sup>Ga-DOTATOC se ha calculado la aplicación de un factor 4, y en el caso de la manipulación de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, un factor 5 para los médicos (o personal con mayor carga en su manipulación) y 4 para los enfermeros (o personal de asistencia).

Es necesario mencionar que la diversidad en las prácticas adoptadas por diferentes centros médicos introduce gran variabilidad en los factores de corrección entre trabajadores, ya que es un valor altamente dependiente del operador, radiofármaco y procedimiento realizado. El escenario ideal implicaría que cada centro realizase estudios iniciales individualizados para cada uno de sus trabajadores implicados, como el presentado en este estudio. Sin embargo, en la práctica clínica real es un



**Figura 4.3:** Factores de corrección (CFs) obtenidos en ambos estudios (Publicación I + Resultados adicionales y Publicación II). En azul los factores correspondientes a la punta del dedo índice (b/B), en amarillo a la base del dedo medio (d/D) y en rojo a la base del dedo anular (e/E).

procedimiento poco factible, ya que además, el personal de Medicina Nuclear suele estar implicado en más de un procedimiento, tanto diagnóstico como terapéutico. Por ello, se hace uso de los ratios obtenidos en la literatura o los determinados por legislación [7]. La desventaja de este enfoque es que, en general, los valores reportados en la literatura presentan una variabilidad muy alta [8], ya que suelen ser estimaciones generales, referidas a fármacos tanto diagnósticos como terapéuticos, así como procedimientos tanto de administración como de preparación.

Por ejemplo, la ICRP recomienda colocar un dosímetro en la base del dedo medio y aplicar un factor 3 para obtener una estimación del valor máximo de Hp(0.07) [9]. Sin embargo, los resultados mostrados por el proyecto ORAMED indican que esta corrección es demasiado baja, y recomiendan la colocación del dosímetro en la base del dedo índice de la mano ND aplicando un factor 6 [5]. Jankowski et al. [10] también recomiendan un factor en torno a 6 para la base del dedo anular, y Wrzesień et al. [11] un factor 5 para el la base del dedo medio de la mano derecha. También los resultados son variables para isótopos y procedimientos individuales. Para procesos de administración de <sup>18</sup>F se han reportado valores desde 4 [12, 13] hasta 7 [14], y para la administración de <sup>99m</sup>Tc también desde 4 [15] a 7 [12].

En consecuencia, es importante tener en cuenta que las comparaciones entre estudios son complicadas, ya que son valores altamente dependientes del operador, del procedimiento y de los dosímetros utilizados [5, 8]. En este estudio, los rangos presentados en los resultados (Tablas 3.4 y 3.14) también reflejan dicha variabilidad. No obstante, los valores (medianas) obtenidos se encuentran en el rango de los valores medios reportados por la literatura mencionada, además de provenir de un análisis particularizado para la manipulación de radiofármacos y grupos de trabajadores individuales. Cabe destacar que en este estudio, no se ha colocado un TLD en la base del dedo índice, como se realizó en el proyecto ORAMED [5]. Sin embargo, como se ha comentado en la Publicación II, la relación entre las dosis recibidas entre la base del dedo índice a la de las bases de los dedos medio y anular no es significativa.

Además de los TLDs distribuidos a lo largo de distintas posiciones, se han utilizado los dosímetros de extremidades, en concreto de anillo y muñeca, utilizados para vigilancia dosimétrica individual mensual en España, procedentes del CND. En ambos estudios se ha obtenido que dichos dosímetros infraestiman las dosis máximas, como cabría esperar, ya que se encuentran situados en las bases de los dedos o en la muñeca. Sin embargo, las dosis detectadas con los dosímetros de anillo son similares a las obtenidas con los TLD en la misma posición (e/E), lo que corrobora la viabilidad de estos detectores para su uso en estos procedimientos tras aplicarles el factor de corrección obtenido en la posición recomendada. Por último, en consonancia con las recomendaciones sugeridas en otros estudios [5, 6, 16] se ha determinado que los dosímetros de muñeca no son adecuados para estimar las dosis máximas debido a su considerable variabilidad y a los elevados factores de corrección asociados, lo que aumenta el riesgo de subestimar las dosis.

La dosimetría al cristalino ha recibido gran atención en los últimos años a partir de los resultados obtenidos en una serie de estudios epidemiológicos sobre la radiosensibilidad del tejido ocular llevados a cabo en personal asociado con el accidente de Chernóbil y supervivientes de las bombas atómicas, los cuales mostraron que la dosis umbral para desarrollar cataratas radioinducidas era más bajo del previamente estimado [17–19]. Por ello, en el año 2011 la ICRP emitió una serie de recomendaciones incluyendo una reestimación del límite de la dosis ocupacional al cristalino, disminuyendo de 150 mSv/año a 20 mSv/año, promediado en periodos definidos de 5 años sin exceder los 50 mSv en un único año, la cual se encuentra reflejada en la directiva vigente 2013/59/Euratom [20]. El personal de Medicina Nuclear puede estar expuesto a altas tasas de dosis que, aunque en su mayoría se reciban en las manos, también puede aumentar la dosis a ojos. Sin embargo, la dosis en cristalino de trabajadores en Medicina Nuclear no se ha estudiado de manera tan extensa como en los trabajadores implicados en procedimientos de Radiología Intervencionista [5, 21, 22]. Además, los estudios recientes sobre dosimetría al cristalino se han centrado en los radiofármacos más comunes en Medicina Nuclear, como el 99mTc y el <sup>18</sup>F en el caso del diagnóstico, o el <sup>131</sup>I para terapia [23–26], mientras muy pocos estudian el efecto del <sup>68</sup>Ga [27] o el <sup>177</sup>Lu [28] de manera individual.

En este trabajo, se han obtenido valores bajos de la dosis al cristalino detectada por los TLD, e incluso por debajo del límite de detección para la mayoría de los trabajadores en ambos estudios. En el caso del <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, solo un trabajador mostró un valor de 43  $\mu$ Sv/GBq, superior al LDL, tendencia que se mantuvo aun con el set de datos extendido. Como se ha comentado previamente, no es posible realizar una generalización de la dosis en este caso, ya que solo se cuenta con un dato y el rango de dosis umbral es muy amplio, desde 16 a 101  $\mu$ Sv. No obstante, este valor se encuentra en línea con el valor medio de 43  $\mu$ Sv/GBq obtenido en otro estudio durante la administración de <sup>68</sup>Ga-DOTATATE [27], el cual se ha comentado en la discusión de este estudio, y con otro de fecha posterior a la publicación del artículo, el cual estima una dosis media para el personal administrando radiofármacos diagnósticos, entre los que se encuentran <sup>18</sup>F y <sup>68</sup>Ga, de 23.8 ± 7.3  $\mu$ Sv/GBq [29].

En el caso del <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, se observan valores por encima del LDL con mayor frecuencia, lo cual es esperado por la componente gamma de la desintegración, que contribuye a aumentar la exposición fuera del rango de las partículas beta. En este estudio se ha obtenido una dosis máxima (mediana) de ~ 2  $\mu$ Sv/GBq para médicos y enfermeros, siendo la de los primeros ligeramente más alta atribuido a su mayor cercanía a la fuente. Un estudio reciente [29] ha reportado la dosis al cristalino a un médico administrando <sup>177</sup>Lu de 3  $\mu$ Sv/GBq, y otro estudio reportó dosis por debajo del umbral de detección de los dosímetros de cristalino utilizados para los trabajadores implicados en terapia con <sup>177</sup>Lu [28], determinando que no hay riesgo de sobreexposición en el caso de este radiofármaco. No obstante, se han obtenido valores muy elevados en el caso de un médico (P1), de 27.1 y 23.2  $\mu$ Sv/GBq. Aunque hay una alta probabilidad de que sean debidas a dosis recibidas durante el transporte de los detectores o fluctuaciones de la dosis de fondo, es necesario tener en cuenta que también pueden representar un caso de contaminación o exposición indebida, por lo que se han considerado a la hora de realizar las estimaciones anuales.

Cabe destacar que, durante las mediciones, no se hizo distinción en el personal con y sin gafas. En el primer caso, los trabajadores colocaron el dosímetro por debajo de las patillas de las gafas, lo que puede haber sido una fuente añadida de variabilidad en las medidas. En el estudio realizado por Dabin et al. [28], llevado a cabo con los mismos dosímetros aquí utilizados, estos se colocaron pegados a la montura de las gafas en el caso de los trabajadores con gafas y en el lóbulo para el resto. No obstante, este y otros estudios también subrayan la gran variabilidad de medidas obtenidas [27–29].

Los dosímetros pasivos OSL se han utilizado para estimar la dosis equivalentes en términos de las magnitudes dosimétricas Hp(10) y Hp(0.07), respectivamente, siendo la primera monitorizada también con los dosímetros electrónicos PED. Con los dosímetros electrónicos se han obtenido valores de Hp(10) de 4.8 [2.3 – 9.9]  $\mu$ Sv/GBq

para la administración de <sup>68</sup>Ga-DOTATOC y de 0.6 [0.4 – 1.1]  $\mu$ Sv/GBq para la de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, esta última promediada a todos los trabajadores. Como se ha comentado en la discusión, en el caso del <sup>177</sup>Lu este valor es similar al reportado por otros estudios, mientras que no se han encontrado otros valores para la administración del <sup>68</sup>Ga.

En el caso de las medidas de <sup>177</sup>Lu, las lecturas de 9 de los 11 sets de dosímetros utilizados son consistentes entre PEDs y OSLs, ya que la dosis de Hp(10) recibida en los OSL es menor que el LDL de 50  $\mu$ Sv, y los PEDs también muestran valores inferiores al mismo. Las lecturas de 10 de los 16 sets de dosímetros utilizados en la administración de <sup>68</sup>Ga muestran la misma consistencia. Como se ha comentado en la discusión de las publicaciones y en la ampliación de los resultados, los casos en los que los valores de Hp(10) se han obtenido superiores a 50  $\mu$ Sv en los dosímetros pasivos pero inferiores a este valor en los activos, se asocian a una fuerte contribución de campos beta que domina la dosis en el OSL *InLight*, como queda reflejado por las lecturas de Hp(0.07), la cual no es medida por los PED.

También se ha comentado que algunos de estos sets, utilizados en el mismo periodo de tiempo y enviados simultáneamente, pueden haber estado expuestos a radiación no deseada durante su transporte aéreo, lo que podría haber contribuido a un incremento en la lectura de la magnitud Hp(10). Este es el caso del set #2 de los trabajadores N3, N4, N5 y N6 para el <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, o los sets #2 y #1 del P1 y N3, respectivamente, en las medidas de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE.

Como se ha mencionado en la discusión, en el caso de la administración de <sup>177</sup>Lu, el uso del delantal puede introducir incertidumbres en las lecturas, por lo que habría sido interesante poder realizar una doble dosimetría con dos dosímetros, por encima y por debajo del delantal, como se ha hecho en otros estudios [30]. Sin embargo, no se ha podido contar con este recurso.

Finalmente, es importante mencionar que la diferencia observada en algunas de estas medidas resalta la importancia de realizar mediciones individuales con dosímetros que cubran todos los tipos de radiación con los que se va a trabajar (alfa, beta o gamma), y subraya la precaución que se debe tener al comparar dosis obtenidas con diferentes instrumentos de medición.

La dosimetría en tiempo real es un valioso recurso que puede ayudar a identificar y minimizar las malas prácticas que incrementen la exposición de forma indebida, ya que, al contrario que la dosimetría pasiva, permite determinar las tasas de dosis a las que el personal está expuesto.

En este caso, los PED muestran el valor de la tasa de dosis en intervalos de un minuto, siendo este el valor máximo recibido en dicho tiempo. Del mismo modo, la dosis acumulada también se encuentra integrada en periodos de un minuto. Puesto que la administración de <sup>68</sup>Ga-DOTATOC es un proceso rápido, de unos pocos minutos de duración, la caracterización de las tasas de dosis en función de los pasos seguidos por el enfermero es más complicada, siendo posible identificar, esencialmente, el pico de dosis correspondiente a la administración, ya que es el paso que conlleva más tiempo (Fig. 3.5). Por el contrario, la administración de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE es un proceso más largo que conlleva múltiples pasos, lo que incrementa la variabilidad entre el comportamiento de distintos trabajadores, ya que en algunas sesiones la administración se desarrollará según lo planificado, y en otras se requerirá más participación por parte del personal, en forma de aproximación a la fuente de radiación. Por ello, la visualización de la variación de las tasas de dosis durante la administración de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE proporciona más información, pues permite identificar claramente los pasos y acercamientos de cada uno de los trabajadores (Fig. 3.9). En efecto, a partir de estos datos se ha observado que la administración inicial y el final de la administración, son los pasos que conllevan mayores tasas de dosis, por lo que es recomendable reducir el tiempo empleado. También se ha podido observar que los acercamientos a menos de un metro del vial o del paciente conllevan tasas de dosis no despreciables, por lo que se recomienda permanecer detrás de la mampara de plomo el máximo tiempo posible.

Se ha estudiado el efecto del delantal plomado sobre las dosis y tasas de dosis en cuerpo entero durante la administración de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Las primeras administraciones que se llevaron a cabo en el Hospital do Meixoeiro se realizaron sin delantal, puesto que no existía recomendación ni a favor ni en contra al respecto. Como se ha comentado en la discusión de la Publicación II, el uso del delantal en Medicina Nuclear no está tan estandarizado como en Radiología Intervencionista, e incluso se desaconseja durante el manejo de ciertos radiofármacos utilizados en PET, como el <sup>18</sup>F o <sup>68</sup>Ga, debido a la producción de radiación de frenado y a sus altas energías de emisión gamma, referido a los fotones de desintegración de 511 keV, ya que la eficiencia de atenuación del delantal es muy baja en estos rangos energéticos. Por este motivo, el personal encargado de la administración de <sup>68</sup>Ga-DOTATOC no hace uso del delantal plomado. Sin embargo, los fotones de emisión del <sup>177</sup>Lu son menos energéticos, por lo que la atenuación del delantal es significativa. Además, los electrones de la desintegración son frenados en primera estancia por un material de bajo número atómico, en este caso, por una lámina de PMMA de 3 mm de espesor.

Bajo este razonamiento, tras las primeras sesiones se decidió llevar a cabo la administración con el delantal plomado. Se observó que su uso reducía las dosis y tasas de dosis de manera considerable, por lo que se adoptó de forma permanente. Por ello, el número de sesiones monitorizadas sin delantal es escaso, y por tanto no se ha podido realizar una prueba de hipótesis para determinar si las diferencias entre dosis y tasas de dosis con y sin delantal son estadísticamente significativas. No obstante, la comparación gráfica y cuantitativa entre las primeras sesiones realizadas sin delantal y el resto de las sesiones realizadas con delantal (Fig. 3.8), muestran reducciones de dosis y tasas de dosis de más de un 50 % para ambos grupos de trabajadores. Por tanto, en base a estos resultados y en consonancia con las recomendaciones realizadas por otros estudios sobre el uso del delantal durante el manejo de radiofármacos basados en <sup>177</sup>Lu [31], se aconseja realizar la administración de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE con delantal equivalente a 0.5 mm de plomo.

Finalmente, en ambos estudios se han realizado estimaciones de las dosis anuales en base a los datos obtenidos. Adicionalmente, se ha repetido este cálculo añadiendo las medidas extendidas del <sup>68</sup>Ga-DOTATOC y ampliando la información mostrada en el segundo artículo. Para determinar si el valor máximo de la dosis recibida por un trabajador puede representar riesgo de superar los límites de dosis permitidos, la extrapolación de la dosis anual se ha realizado en base al máximo valor de dosis normalizada registrado para cada trabajador, el cual se ha multiplicado por el valor estimado de actividad anual manejada atendiendo al número aproximado de pacientes realizados en el Hospital do Meixoeiro.

Como se ha detallado en las publicaciones, en el caso del <sup>68</sup>Ga-DOTATOC se ha estimado un valor de 14 pacientes/trabajador, equivalente a 3 GBq/año, y del tratamiento con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE en torno a 5 pacientes/trabajador anuales, equivalente a 37 GBq/año teniendo en cuenta que un paciente conlleva 4 ciclos de 7.4 GBq. Por un lado, se ha calculado la dosis máxima recibida extrapolada a un año, y por otro, el número de pacientes necesarios para alcanzar tres décimos (3/10) del límite de dosis equivalente en ojos y extremidades (i.e., 6 mSv y 150 mSv) y 6 mSv de dosis efectiva, tal y como se aplica en algunas legislaciones nacionales para la definición de trabajadores de Categoría A [20]. Los datos clasificados como *outliers*, también se han incluido en estos cálculos, ya que las estimaciones se realizan de manera individual. La figura 4.4 representa estos valores para la dosis equivalente en extremidades *Hp*(0.07) para cada radiofármaco.

En el caso del <sup>177</sup>Lu, el valor de dosis más extremo de 42 mSv corresponde a los datos considerados *outliers* del set #2 del médico P2. Aun con estos valores de dosis tan altos, el límite de 500 mSv queda muy alejado de este valor. Sin embargo, como se muestra en el gráfico azul, este trabajador estaría alcanzando las 3/10 partes del límite de dosis, tratando 4 pacientes al año únicamente con este radiofármaco. No obstante, para el resto de los trabajadores estos valores se encuentran dentro de los límites normales, y con un número de pacientes muy superior al realizado. Con el <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, se han obtenido dosis equivalentes máximas entre 7 – 21 mSv/año, lo que corresponde a una carga de pacientes de 106 a 330, significativamente por encima de lo realizado por cada trabajador actualmente.

En el caso de la dosis equivalente en cristalino, Hp(3), solo se ha obtenido una lectura del personal encargado de la administración de <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, el cual resulta en 0.15 mSv/año o un máximo de 698 pacientes. Es decir, en este trabajo, las dosis obtenidas no indican peligro de sobrepasar los límites de dosis. Por el contrario, Wreszien et al. [27] obtienen en su estudio estimaciones anuales medias entre las



**Figura 4.4:** En rojo, estimación de la dosis anual máxima recibida por cada trabajador en términos de Hp(0.07) y en azul, estimación del número de pacientes que sería necesario diagnosticar/tratar para alcanzar 3/10 de la dosis límite de 500 mSv (i.e., 150 mSv).

enfermeras inyectando <sup>68</sup>Ga-DOTATATE de 5 y 7 mSv/año para el ojo izquierdo y derecho, respectivamente, llegando incluso a superar el límite de 20 mSv/año, por lo que subrayan la importancia de monitorizar las dosis a los ojos por peligro de sobreexposición del cristalino. En dicho estudio, sin embargo, no se especifica la carga diaria de pacientes y/o la actividad diaria manejada, por lo que no ha sido posible realizar una comparación con los datos obtenidos en este trabajo.

A partir de la administración de <sup>177</sup>Lu se han obtenido estimaciones de *Hp*(3) entre 0.04 – 0.10 mSv, equivalente a más de 60 pacientes para superar los 3/10 del límite de dosis, y teniendo en cuenta el valor de 27.05  $\mu$ Sv/GBq para el médico P1, de 1 mSv/año, lo que se traduciría en un total de 7 pacientes/año para alcanzar los 6 mSv. Los escasos resultados encontrados en la literatura también muestran valores superiores. Dabin et al. [28] reportaron dosis entre 0.6 y 0.93 mSv, y en el estudio

realizado por Abuqbeitah et al. [29] la única lectura obtenida para el médico encargado de la administración de <sup>177</sup>Lu (3  $\mu$ Sv/GBq), se tradujo en una dosis anual de 2.3 mSv. No obstante, en este estudio asignan un total de 17 pacientes tratados con <sup>177</sup>Lu. Si con los datos de este estudio se hubiesen asignado 17 pacientes/trabajador, el médico P1 habría presentado una estimación de 3.40 mSv/año, y el resto entre 0.13 y 0.36 mSv/año, lo que es consistente con los resultados mostrados en la literatura mencionada.

Las estimaciones anuales de dosis a cuerpo entero en términos de Hp(10) a partir de las medidas obtenidas con el dosímetro electrónico se encuentran en el rango de 0.01 - 0.04 mSv/año para ambos radiofármacos. Sin embargo, teniendo en cuenta las medidas obtenidas con el dosímetro OSL, las estimaciones aumentan un orden de magnitud, de 0.15 - 0.70 mSv/año (traducido a un máximo de 610 y 128 pacientes, respectivamente), para el personal administrando <sup>68</sup>Ga-DOTATOC. Para el <sup>177</sup>Lu-DOTATATE solo se obtuvieron dos lecturas, 0.35 y 0.51 mSv/año, traducido en 15 y 21 pacientes/año para acumular 6 mSv.

Estas estimaciones sugieren que el riesgo de sobreexposición durante estos tratamientos es muy bajo, y que es improbable que se superen o se alcancen los límites de dosis establecidos por los organismos reguladores. No obstante, es necesario tener en cuenta algunos matices.

En primer lugar, para obtener estas estimaciones se ha asumido que cada trabajador ha realizado únicamente la tarea para la cual ha sido monitorizado. Sin embargo, la situación real es mucho más compleja, ya que cada trabajador está expuesto a diversas fuentes radioactivas como consecuencia del manejo de múltiples radiofármacos y, por tanto, a distintos tipos de campos de radiación (beta, alfa y gamma).

Los datos determinados *outliers* se han tenido en cuenta ya que, a pesar de que es altamente probable que sean debidas a fluctuaciones de la radiación de fondo o de tránsito, no es posible descartar completamente que dichas dosis no se hayan acumulado como consecuencia de una contaminación real, en cuyo caso, habría que tenerlo en cuenta. Este aspecto refleja la realidad y complejidad de la dosimetría individualizada, necesaria para hacer frente a la gran variabilidad intra procedimiento e intra personal.

Por último, estas estimaciones se han realizado en base a la carga de trabajo estimada en el Hospital do Meixoeiro (14 pacientes inyectados al año con <sup>68</sup>Ga-DOTATOC por enfermero y 5 pacientes tratados al año con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE por cada médico/enfermero). Sin embargo, en la literatura se ha encontrado un rango muy amplio de pacientes asignados por trabajador. En el caso de la administración de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, se han reportado valores de 11-25 pacientes por trabajador [29, 32, 33] en cuyo caso, atendiendo a los resultados obtenidos, habría riesgo de sobreexposición si no se mantienen unos estándares correctos de Protección Radiológica o en caso de contaminación cruzada. Además, aunque estas estimaciones se hayan realizado en base a la carga de pacientes actual, se proyecta un incremento significativo en el número de pacientes en los próximos años, atribuido a la favorable recepción que han tenido estos radiofármacos, a su globalización, y a la incorporación de nuevos compuestos radiactivos como el <sup>177</sup>Lu-PSMA. En particular, este último escenario augura un crecimiento notable en el número de pacientes tratados con <sup>177</sup>Lu, pues no solo se utilizará para el tratamiento de tumores neuroendocrinos sino también para el tratamiento del cáncer de próstata, por lo que el número de procedimientos realizados por departamento y por trabajador deberá someterse a revisión.

#### 4.1.2. Limitaciones

Este trabajo de investigación busca realizar un análisis exhaustivo de las medidas de exposición recogidas en varios trabajadores del servicio de Medicina Nuclear del Hospital do Meixoeiro durante la administración de dos radiofármacos teranósticos. Sin embargo, también cuenta con una serie de limitaciones.

En primer lugar, en ambos estudios se ha tenido en cuenta únicamente el proceso de administración del fármaco. Si bien es cierto que este es el momento de mayor exposición, habría sido interesante extender las mediciones a cualquier momento de contacto del personal con el radiofármaco, desde su llegada al hospital hasta el alta del paciente, pasando por su posicionamiento en el PET/CT en el caso del <sup>68</sup>Ga, y por las visitas consecutivas al paciente tras la administración en el caso del <sup>177</sup>Lu, tanto por parte del personal de enfermería como facultativos. Además, varios estudios han demostrado que el proceso de síntesis de estos radiofármacos, sobre todo la de <sup>68</sup>Ga con generadores de <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga, conlleva las dosis más altas al personal [5, 6, 34–36], por lo que habría sido interesante realizar la comparación con la administración. Sin embargo, esto no se ha podido realizar ya que en el hospital no se lleva a cabo la síntesis o marcaje de radiofármacos.

Aunque los sets cuyas lecturas muestran valores por debajo del LDL aporten la información del rango por debajo del cual se encuentra la dosis acumulada, también suponen una pérdida de información, ya que no permiten contar con un valor exacto. Además, en el caso de los sets en los que el valor del LDL es elevado, la incertidumbre aumenta considerablemente. En el estudio llevado a cabo por Dabin et al. [28], los dosímetros que mostraron lecturas inferiores al LDL fueron asignados con una dosis correspondiente a dicho límite con el objetivo de obtener una estimación conservadora de la medida, evitando de esta manera la pérdida de información relevante. No obstante, en el presente trabajo, se optó por no seguir esta práctica considerando que tal procedimiento podría inducir a una generación artificial de datos. En consecuencia, los valores registrados por debajo del límite de detección no han sido incluidos en el cálculo de los valores medios, lo que conlleva estimaciones de dosis más conservadoras.

## 4.1.3. Investigación actual y futura

La dosimetría al personal de Medicina Nuclear es y será cada vez más importante a nivel global. La vigilancia ocupacional realizada por los organismos nacionales se lleva a cabo, mayoritariamente, utilizando dosímetros pasivos, los cuales son examinados en un laboratorio certificado después de ser utilizados durante un periodo determinado. Sin embargo, estos dosímetros presentan algunas limitaciones prácticas. Entre ellas destacan: la incomodidad manifestada por el personal al tener que llevar uno o más dosímetros, la falta de movilidad que pueden causar ciertos dispositivos de anillo o muñeca, su extravío, el uso incorrecto de los mismos (como por ejemplo, la colocación de los dosímetros de anillo orientando el detector hacia el dorso de la mano), así como la inevitable pérdida de información espacial y al no poder colocar dosímetros distribuidos en varias partes del cuerpo. Además, los dosímetros pueden presentar dependencia angular y energética, con una curva de respuesta no lineal en el rango de energías del campo expuesto, lo que puede provocar una estimación imprecisa de las dosis equivalentes y efectiva. Por otro lado, los dosímetros electrónicos activos también se utilizan en algunos centros, aunque en la mayoría de los casos sólo son utilizados para situaciones de exposición puntuales, ya que su coste más elevado y menor disponibilidad dificulta su incorporación en la práctica clínica diaria.

En consecuencia, la dosimetría futura tiende a eliminar cualquier tipo de dispositivo físico y a sustituirlo por un sistema de monitorización del personal en línea capaz de calcular las dosis recibidas en tiempo real con alta precisión mediante simulaciones de Monte Carlo o, más recientemente, mediante algoritmos de *Deep Learning*. Con este tipo de dosimetría no sería necesario el uso de dosímetros físicos, lo que supondría superar los inconvenientes previamente presentados. Además, se podrían calcular las dosis en los órganos, incluyendo cualquier órgano de interés, lo que proporcionaría un mejor conocimiento de la dosis efectiva sin depender de cantidades operativas. También se presentaría la oportunidad de mejorar la precisión mediante el cálculo de dosis personalizado. Además, la información podría estar disponible en tiempo real o en el mismo día, optimizando significativamente el proceso de monitorización y análisis de la dosimetría.

En relación a esta investigación destaca el proyecto europeo PODIUM (*Personal Online DosImetry Using computational Methods*) llevado a cabo entre 2018 y 2019, integrado por siete centros y universidades y liderado por el centro SCK CEN. El proyecto se centró en el desarrollo de una aplicación de dosimetría en línea basada en simulaciones de Monte Carlo realizadas a partir de los datos de monitorización del movimiento del trabajador, obtenidos a partir de cámaras de profundidad, el tipo de emisión de la fuente de radiación y la geometría del espacio o de la sala. El estudio mostraba la viabilidad de la dosimetría personalizada en línea, eliminando así la necesidad de dosímetros físicos en dos situaciones específicas: trabajadores expuestos a campos de radiación de neutrones y de radiología intervencionista [37].

Continuando la línea de investigación del proyecto PODIUM, parte del proyecto SINFONIA tiene como objetivo diseñar un sistema de dosimetría en línea que facilitará el cálculo en tiempo real de las dosis ocupacionales, originadas a partir de la preparación e inyección de radiofármacos en el ámbito de la Medicina Nuclear, enfocándose particularmente en los radiofármacos basados en <sup>177</sup>Lu, <sup>68</sup>Ga y <sup>131</sup>I. Este sistema de dosimetría integrará algoritmos de Inteligencia Artificial (IA), tales como el seguimiento de personas y objetos por *computer vision*, junto con cálculos rápidos de Monte Carlo. Este sistema no solo brindará evaluaciones de las dosis efectivas con una precisión superior a la de los dosímetros actuales, sino que además determinará las dosis individualizadas en distintos órganos. Complementariamente, el sistema ofrecerá información de audio y vídeo en tiempo real a los trabajadores, actuando como herramienta ALARA, esencial para la optimización de las dosis durante procedimientos específicos, con el propósito de minimizar las dosis recibidas por el personal.

Aunque esta fase del proyecto se encuentra aún en desarrollo, ya se han generado los primeros modelos a partir de grabaciones obtenidas con cámaras de profundidad del personal de Medicina Nuclear del Hospital do Meixoeiro durante la administración de <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, los cuales ya han sido enviados como comunicaciones a distintos congresos nacionales e internacionales<sup>1</sup>. Además, los valores de dosis derivados de estos modelos computacionales han sido cotejados con las mediciones reales registradas en el personal, conforme a lo documentado en la Publicación I de este trabajo, mostrando resultados similares con una variación máxima del 15 %. La Figura 4.5 proporciona una representación esquemática de los procedimientos seguidos para la generación de vídeos de dosimetría en extremidades en tiempo real, desarrollados en el proyecto SINFONIA.

# 4.2. Dosimetría en RE con <sup>90</sup>Y

La radioembolización hepática con microesferas marcadas con <sup>90</sup>Y presenta algunos retos relacionados con la simulación con <sup>99m</sup>Tc-MAA, el tipo de escáner utilizado para realizar la imagen post-tratamiento, y los métodos computacionales utilizados para calcular la dosis. En este estudio se ha investigado la correlación entre los parámetros de dosis obtenidos con una imagen SPECT tras la simulación con <sup>99m</sup>Tc-MAA

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> The Belgian Society of Nuclear Medicine (BELNUC) 22nd Scientific Symposium (22nd April 2023, Brussels), 14th International Conference on Monte Carlo Methods and Applications (26 – 30 June 2023, Paris), 6th European Radiation Protection Week (ERPW) (9 – 14 October 2022, Estoril)



**Figura 4.5:** Esquema seguido en la generación de vídeos de dosimetría en extremidades en tiempo real. Figura extraída y adaptada del póster enviado al congreso BELNUC 2022, correspondiente al desarrollo de la tesis doctoral de Daniel Santiago Rondón, y mostrada con su permiso.

y con una imagen SPECT tras el tratamiento con microesferas de <sup>90</sup>Y, cuyos mapas de dosis tridimensionales basados en vóxel han sido calculados por el método de deposición local de dosis (LDM) y de calibración propia (*self-calibration*). Dichas elecciones se explican a continuación.

La RE con <sup>90</sup>Y se basa en la hipótesis de que la biodistribución de los macroagregados es idéntica a la de las microesferas [38, 39]. Sin embargo, la validez de Tc-MAA como análogo diagnóstico del <sup>90</sup>Y se ha cuestionado en diversos estudios. Esto es debido a que hay factores que, de ser corregidos, pueden aumentar su precisión de predicción, como la atenuación o dispersión (*scattering*) pero ciertos factores específicos de cada paciente o de la forma de administración, pueden incrementar estas diferencias [40]. Otros parámetros, ya mencionados anteriormente, también son fuentes de discrepancia, como las variaciones en el numero de partículas inyectadas, las diferencias físicas entre las microesferas, en la posición del catéter en ambos procedimientos o incluso cambios morfológicas del tumor entre la simulación y la terapia, lo que propicia variaciones en la correlación entre la distribución de actividad del <sup>99m</sup>Tc-MAA y las microesferas de <sup>90</sup>Y, tal y como presentan varios estudios [41–50].

Por ello, las investigaciones más recientes buscan nuevos materiales para la simulación que puedan reemplazar o complementar el compuesto de Tc-MAA y que simulen, de manera más precisa, la distribución de las microesferas terapéuticas, incrementando así la precisión dosimétrica [51]. Entre ellos se encuentran el suero de albúmina humana marcada con <sup>99m</sup>Tc (<sup>99m</sup>Tc-HSA) [52], el Azufre Coloidal marcado con <sup>99m</sup>Tc (TcSC) [53], las microesferas marcadas con <sup>86</sup>Y [54], o las nanopartículas de <sup>99m</sup>Tc adheridas a las mismas microesferas utilizadas con el <sup>90</sup>Y, actualmente en estado de experimentación con modelos animales [55]. También se buscan radionucleidos alternativos al <sup>90</sup>Y tanto para la planificación como para la terapia, como pueden ser las microesferas marcadas con <sup>166</sup>Ho o <sup>188</sup>Re. Estos radionucleidos exhiben diversas ventajas, entre las cuales destaca la emisión de rayos gamma característicos que posibilita la obtención de una imagen SPECT/CT. Esta propiedad prescinde de la problemática asociada al *Bremsstrahlung* del la imagen SPECT y al reducido nivel

de emisión de positrones en PET que caracteriza al <sup>90</sup>Y [56–58].

Sin embargo, estos nuevo materiales carecen de la misma estructura bien establecida de la que gozan los tratamientos de radioembolización con microesferas existentes de <sup>90</sup>Y basados en la planificación sobre la simulación con <sup>99m</sup>Tc-MAA [51]. Además, la inclusión de estas nuevas técnicas y materiales requeriría una transformación organizativa y tecnológica significativa, dado que el flujo de trabajo de la TARE, las herramientas logísticas de imagen y los procedimiento que están ya bien establecidas en la clínica, se han adaptado a las microesferas <sup>90</sup>Y existentes. Por ello, los estudios dirigidos a investigar la relación entre la simulación basada en <sup>99m</sup>Tc-MAA y la terapia con microesferas marcadas con <sup>90</sup>Y son necesarios para incrementar la seguridad del paciente y la respuesta tumoral.

La obtención de una imagen funcional tras la inyección de las microesferas tiene como objetivo determinar la distribución de las mismas y de cuantificar la dosis de radiación absorbida por cada uno de los volúmenes de interés más importantes por medio de los mismos mecanismos utilizados para la obtención de la dosis tras la simulación, comentados previamente. Actualmente, los escáneres PET y SPECT representan las principales técnicas de imagen post-RE. Como se ha comentado, varios estudios han demostrado que la imagen <sup>90</sup>Y-PET presenta una mejor calidad de imagen para analizar la distribución post-terapia [59, 60]. Sin embargo, hay varios motivos por los que el escáner SPECT no será inmediatamente reemplazado por el PET a nivel global y, por tanto, se seguirá usando como técnica de imagen post-terapia.

En primer lugar, el SPECT ha sido históricamente más utilizado, dada su mayor disponibilidad y precio significativamente más económico, además de que en algunos países puede ser complicado conseguir que las compañías de seguro cubran el precio de un escáner PET [61–63]. Además, debido al bajo ratio de emisión de positrones del <sup>90</sup>Y, se requiere que los tiempos de imagen PET sean suficientemente largos como para acumular un número de cuentas significativo, sobre todo fuera del hígado, donde la actividad es menor y por tanto más susceptible al ruido [64]. Por esta razón, los escáneres PET/CT resultan menos eficientes para identificar *shunts* extrahepáticos, como los pulmonares o gastrointestinales.

Aunque es cierto que los equipos PET más modernos, equipados con la tecnología de tiempo de vuelo (TOF), logran reducir los tiempos de adquisición y mejorar la calidad de imagen [65–67], estas características adicionales los vuelven aún más costosos y menos accesibles a nivel global. Además, la calidad de imagen SPECT/CT

también ha sufrido mejoras significativas en los últimos años, con tiempos de adquisición aún más rápidos gracias a las innovaciones en la tecnología de los colimadores, la modelización de la dispersión, los métodos de gating y otros factores técnicos [64, 68, 69].

Las últimas guías para la unificación y estandarización de la dosimetría en SIRT recomiendan el uso de parámetros específicos del SPECT [40] basado en estudios previos que presentan la configuración más óptima (en términos de ventana, filtros, reconstrucción, etc.) para mejorar la imagen <sup>90</sup>Y-bSPECT [64, 70–74]. Sin embargo, los últimos estudios investigan, en su mayoría, la correlación entre la simulación y la terapia con imagen PET, por lo que los estudios en SPECT son necesarios.

En lo que respecta a la dosimetría, existen varias estrategias para el cálculo de la dosis en SIRT [75]. Los primeros modelos utilizados estaban basados en métodos semi empíricos que no tenían en cuenta las variabilidades entre pacientes, entre los que se encuentran el modelo mono-compartimental y el método de la superficie corporal (BSA, *Body Surface Area*). Este ultimo, asume una correlación directa entre la superficie corporal del paciente y la carga tumoral para estimar la actividad necesaria de <sup>90</sup>Y para dicho paciente. Este modelo, aunque poco preciso e individualizado ya que no tiene en cuenta el ratio entre el tumor y el tejido sano, ha sido muy utilizado debido a su gran sencillez.

El siguiente grupo de algoritmos dosimétricos lo conforman los modelos multicompartimentales, particularmente el modelo de partición (PM) [39]. Este algoritmo se basa en el cálculo de la dosis teniendo en cuenta distintos compartimentos: los pulmones, el tejido hepático correspondiente al tumor (o tumores) y al tejido sano (pudiendo referirse al hígado entero o a cada lóbulo). Ambos métodos han sido y son aun ampliamente utilizados para la planificación de la SIRT. Sin embargo, tanto el BSA como el PM se basan en la distribución homogénea de las microesferas dentro de cada uno de los compartimentos. No obstante, como demuestran varios estudios [76–78], esta premisa es incorrecta, pues la distribución de las microesferas es heterogénea tanto a nivel microscópico como macroscópico.

Encontramos también los modelos dosimétricos basados en imagen, que incluyen modelos analíticos de dosimetría por vóxel tridimensional (3D), como el modelo de deposición local (LDM) y el modelo de convolución *dose-point kernel* (DPK). Estos modelos superan en precisión a los métodos estándar y multicompartimentales, ya que calculan la dosis en cada vóxel, y por tanto son completamente personalizados para cada paciente. El LDM asume que la energía de cada partícula beta emitida se deposita localmente dentro del vóxel donde ha ocurrido el decaimiento, asumiendo que el radio de irradiación es menor o igual que dicho vóxel y, por tanto, que la radiación no interactúa con los vóxeles más cercanos. Por el contrario, el modelo DPK asume que sí hay una pequeña irradiación a vóxeles cercanos, por lo que se podría pensar que este método va a presentar teóricamente mayor precisión. Sin

170

embargo, varios estudios han demostrado que no hay evidencias de un beneficio del DPK en comparación con el LDM y que de hecho, éste produce una solución dosimétrica mucho más precisa [62, 79–81].

Por último, los modelos dosimétricos basados en simulaciones de Monte Carlo (MC) también sobre imagen, han surgido como una vía más precisa para estimar la distribución de la actividad a través de simulaciones de la inyección de microesferas, ya que estas tendrían en cuenta las heterogeneidades reales de los tejidos del paciente. Sin embargo, a pesar de que los algoritmos de MC están considerados el *gold-standard* actualmente para cálculos de distribución de dosis, en el caso de la RE hepática múltiples estudios han demostrado que no existe una diferencia significativa con respecto a los métodos de dosimetría por vóxel basados en imágenes, incluyendo el LDM o DPK, los cuales han demostrado ser mucho más rapidos y fáciles de implementar a la vez que igual de precisos [62, 75, 79, 82].

Por tanto, puesto que el método LDM, además de ser más sencillo, ha demostrado ser más preciso que el DPK y que a su vez los métodos de MC no han demostrado una clara superioridad significativa con respecto a ambos, en este estudio se ha procedido a realizar dosimetría por vóxel en base al LDM mediante el método de calibración propia (*self-calibration*). Dicho método asume que toda la actividad se deposita dentro de un determinado volumen de interés (VOI). Posteriormente, iguala la actividad total administrada a las cuentas totales dentro de dicho VOI, y convierte las cuentas de cada vóxel en un valor de actividad [83, 84]. En este estudio, se ha considerado el hígado entero (*whole-body*) como el VOI utilizado para el método de calibración propia, ya que, según la literatura consultada, presenta mayor exactitud que el campo de visión (FOV, *Field-of-View*) del SPECT [83].

La dosimetría en RE de <sup>90</sup>Y asume que no hay aclaramiento biológico, por lo que no es necesario realizar estudios dinámicos del radiofármaco, facilitando su ejecución. Actualmente, existen soluciones comerciales para el cálculo de la dosis, como PLANET Dose (DosiSoft)<sup>2</sup>, Stratos (Philips)<sup>3</sup>, MIM SurePlan<sup>TM</sup> MRT <sup>4</sup> o Simplicit<sup>90</sup>Y<sup>TM5</sup>. Sin la intención de que sea utilizado como herramienta de planificación o verificación con validez clínica, en este trabajo se ha presentado un flujo de trabajo sencillo para realizar dosimetría pre y post TARE.

A continuación se realizará un breve repaso a la discusión presentada en la sección 3.3.4 de la Publicación III.

<sup>2</sup> https://www.dosisoft.com/products/planet-dose/

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> https://www.philips.com/c-dam/corporate/Imalytics/Downloads/Flyers/4pg\_Stratos\_WEB. pdf

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> https://www.mimsoftware.com/solutions/molecular\_radiotherapy

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> https://www.bostonscientific.com/en-EU/products/selective-internal-radiationtherapy/simplicit90Y.html

Este estudio ha comprendido el análisis de una cohorte de 79 pacientes y 98 tumores individuales. Se han obtenido los valores de la dosis media (MAD) y los parámetros extraídos del DVH clínicamente más relevantes que caracterizan la distribución de la dosis. Se ha realizado para tres VOIs: TL, NTL y NTLt. La figura 4.6 muestra gráficamente la delineación de estas estructuras, definidas en la sección 3.3.2.



**Figura 4.6:** Segmentos o volúmenes de interés (VOIs) utilizados en el estudio. A la izquierda, se muestra el tumor y el lóbulo hepático objetivo contorneado, ambos delineados por un médico nuclear experto. A la derecha, el tumor y el contorno del hígado completo. Los VOI utilizados (TL, NTL y NTLt) se han obtenido mediante las operaciones booleanas que se muestran en la imagen.

Para comparar las métricas de dosis obtenidas entre simulación y terapia se ha utilizado el test estadístico de Mann-Whitney a un nivel de confianza del 95%. Se ha escogido un test no paramétrico ya que se comprobó previamente con el test de Kolmogorov Smirnoff que las dos muestras no seguían un comportamiento normal. Se ha calculado el coeficiente de correlación de Pearson para estimar el grado de correlación lineal entre ambas variables, así como la diferencia media relativa entre cada variable para cada VOI.

En primer lugar, se ha obtenido un valor de la MAD en tumores de  $226 \pm 211$  Gy en las imágenes <sup>99m</sup>Tc-SPECT de simulación y de  $179 \pm 146$  Gy en las imágenes <sup>90</sup>YbSPECT de terapia, los cuales se encuentran dentro del rango de dosis tumoricidas reportados en la literatura [38, 85–89]. Del mismo modo, la MAD obtenida para NTLt y NTLw se encuentra dentro de los limites establecidos para minimizar el riesgo de daño radiobiológico al parénquima sano [90].

Los valores *P* del test de Mann-Whitney indican que no hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de la MAD para ninguno de los tres volúmenes, aunque sí se han encontrado para la mayoría de las métricas DVH para el NTLt NTLw. En la literatura se han reportado valores del coeficiente de correlación de Pearson de 0.59 a 0.91 en el TL y de 0.71 a 0.99 en el NTLt y NTLw [41, 42, 44, 90], mayor en tejido no tumoral debido a la menor proporción de tejido heterogéneo en el tejido sano en comparación con el tumor [80, 90]. Como se observa en la Tabla 3.17, las diferencias relativas medias obtenidas para la MAD son menores para el NTLt y NTLw que para el TL, de acuerdo con dicha relación. El coeficiente de correlación de Pearson obtenido en este estudio indica que existe una correlación lineal fuerte entre las MAD obtenidas en simulación y terapia para todos los volúmenes, con un coeficiente por encima del 0.90.

Como se ha comentado en la sección 3.3.4, uno de los motivos de esta fuerte correlación puede atribuirse a los criterios de selección de los pacientes del estudio. Entre estos criterios se incluye el hecho de que la mayoría de los pacientes fueron tratados por una única lesión primaria como consecuencia de un carcinoma hepatocelular (HCC). Además, se procedió a la exclusión del 11 % de los pacientes cuya distribución de actividad en la imagen SPECT no coincidía visualmente entre la simulación y la terapia, debido a que esta discrepancia fue atribuida a factores físicos externos, tales como variaciones en la colocación del catéter o revascularización, y no a diferencias en los valores de los vóxeles de cada imagen. Es decir, se optó por excluir a estos pacientes con el propósito de evitar que las disparidades derivadas de variaciones geométricas se asociaran erróneamente con diferencias en la concentración de agentes radiactivos o en la absorción de energía.

Adicionalmente, como recomiendan otros estudios [40, 91], los tumores con un diámetro menor de 2 cm<sup>6</sup> también fueron excluidos del análisis, ya que, principalmente, el efecto del volumen parcial (PVE) es mucho más notable, y el proceso de registro y segmentación puede introducir grandes variaciones [40, 90, 92]. A este respecto, se ha obtenido que el efecto del volumen tumoral, con un valor umbral de 200 ml, no afecta significativamente a las diferencias mostradas en las dosis medias entre simulación y terapia.

Se observaron valores de dosis absorbida en TL superiores en la simulación en comparación con los derivados de las imágenes de <sup>90</sup>Y-bSPECT, evidenciados por la pendiente (superior a la unidad) en las curvas de regresión (Figuras 3.15, 3.18) y los *jointhistograms* (Material suplementario, Fig.A.10). Del mismo modo, el ratio tumor-no tumor (TNR) también ha mostrado valores superiores y con mayor dispersión en las imágenes de simulación (Tabla 3.19).

Este resultado se ha presentado como una tendencia de la simulación a sobrestimar las dosis obtenidas en la terapia<sup>7</sup> debido a que el valor de la dosis obtenido en la terapia se toma como *ground truth*, pues corresponde a lo que verdaderamente ha recibido el paciente en comparación con la fase de simulación. No obstante, cabe destacar que, debido a la emisión de *Bremsstrahlung*, la resolución espacial de las imágenes del <sup>90</sup>Y obtenidas con SPECT es inferior a las obtenidas con <sup>99m</sup>Tc, por lo

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Se ha estimado que un diámetro de 2 cm corresponde a un volumen de 4 ml

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> En el estudio se ha estimado que a pesar de existir una fuerte correlación entre la MAD de simulación y terapia, la primera tiende a sobrestimar las dosis tumorales en un 26 %

que el cálculo de la dosis refleja de forma más exacta la actividad real en el caso de la simulación. Las imágenes de <sup>90</sup>Y obtenidas con PET también gozan de mayor resolución espacial, por lo que, como se ha comentado previamente, esta modalidad de imagen es superior a la imagen por SPECT.

Esta relación se ve reflejada en el estudio realizado por Gear et al. [93] sobre un fantoma, cuyo ratio entre la actividad calculada con <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT y <sup>90</sup>Y PET es aproximadamente la unidad, mientras que entre <sup>99m</sup>Tc-MAA y <sup>90</sup>Y bSPECT es de 1.6. En la Fig. 3.15 se puede comprobar que el equivalente de este valor sería la pendiente de la recta (1.37), del mismo orden reportado en dicho estudio y similar al reportado en otro estudio bajo las mismas condiciones [94]. Por ello, aunque se hayan reportado discrepancias entre las dosis medias obtenidas en la simulación y la terapia tanto con SPECT [94] como con PET [44, 95] como modalidad de imagen post-terapia, cabe esperar que los estudios basados en dosimetría <sup>90</sup>Y-PET presenten pendientes simulación-terapia mas cercanas a la unidad [42].

En lo que respecta a las métricas obtenidas a partir de los DVH, también se han obtenido fuertes correlaciones entre simulación y terapia. No obstante, en el caso del NTL, las diferencias son significativas, lo que puede atribuirse a que los valores de dosis son menores que para el TL, por lo que pequeñas diferencias resultan en desviaciones más notables.

#### 4.2.1. Limitaciones

Entre las limitaciones presentadas de este estudio destaca el hecho de que las imágenes <sup>90</sup>Y-bSPECT no fueron corregidas por dispersión (scatter correction). La ausencia de un fotopico simplifica la radioprotección de los órganos sanos y del personal que realiza la intervención, pero complica la cuantificación de la imagen de  ${}^{90}$ Y, ya que tanto la imagen <sup>90</sup>Y-bSPECT como <sup>90</sup>Y-PET presentan limitaciones [64]. En el caso de la imagen SPECT por Bremsstrahlung, debido a la gran contribución de fotones dispersados en la ventana de energía, la corrección por dispersión es un proceso complejo, que requiere la aplicación de métodos específicos preferiblemente incluidos en el algoritmo de reconstrucción, como el effective-source scatter estimation (ESSE) [96] o simulaciones de MC [73]. La ausencia de esta corrección puede introducir sobrestimaciones de hasta el 40 % de la dosis absorbida en el tejido no tumoral [68]. Sin embargo, los datos recogidos en este estudio corresponden a pacientes reales tratados en el Hospital Universitario de Ginebra desde enero de 2011 hasta diciembre de 2021, en cuyo flujo de trabajo no estaba incluida la corrección por dispersión, ya que la estandarización de la dosimetría en SIRT es muy reciente [40]. Por ello, como se comenta en el estudio, este aspecto también refleja un posible escenario clínico real, en el que la corrección por dispersión en <sup>90</sup>Y-bSPECT no está siempre disponible.

#### 4.2.2. Investigación actual y futura

Por último, es interesante mencionar algunas de las investigaciones que se están llevando a cabo actualmente y qué dirección futura tomará la SIRT.

Se está investigando el uso de algoritmos de DL para predecir la biodistribución de las microesferas de <sup>90</sup>Y basada en modelos entrenados con datos de <sup>99m</sup>Tc-MAA y <sup>90</sup>Y-PET [97], un área que también está desarrollándose dentro del proyecto SIN-FONIA por parte del Hospital Universitario de Ginebra. Del mismo modo se está investigando sobre modelos de *Machine Learning* (ML) capaces de predecir la respuesta tumoral a través de la dosis absorbida en distintos tumores, utilizando características (*features*) radiómicas [98]. También se están llevando a cabo simulaciones tridimensionales de la hemodinámica y del transporte de las microesferas mediante modelos computacionales de dinámica de fluidos, para personalizar el tratamiento y predecir la distribución de las microesferas [99, 100]. Se ha propuesto una dosimetría basada en vóxel con un enfoque multimodal, combinando imágenes de <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT/CT, <sup>90</sup>Y PET, imágenes de <sup>18</sup>F-FDG PET/CT previas al tratamiento y de tomografía volumétrica digital de haz cónico (CBCT, *Cone Beam Computed Tomography*) para la planificación y verificación personalizada del tratamiento [101].

Otro área de investigación interesante es la aplicación de resonancia magnética (MRI) para guiado por imagen en tiempo real gracias a la introducción de nuevos materiales paramagnéticos para radioembolización, como el <sup>166</sup>Ho [56, 57, 102] o microesferas de óxido de hierro superparamagnéticas marcadas con <sup>90</sup>Y [103]. No obstante, estas investigaciones se encuentran actualmente en una fase experimental, y aún no se han realizado estudios en humanos. Además, hasta que los materiales utilizados en SIRT compatibles con la resonancia sean más accesibles, su aplicación clínica estará muy limitada.

Adicionalmente a los isótopos recientemente estudiados para su aplicación en RE mencionados anteriormente, como el <sup>166</sup>Ho o <sup>188</sup>Re, también se han estudiado otros compuestos, como microesferas de vidrio radioopacas marcadas con <sup>90</sup>Y [104, 105], que podrían ofrecer la ventaja de permitir análisis dosimétricos en tiempo real a través de fluoroscopia, aprovechando la infraestructura y el conocimiento existente relacionado con el <sup>90</sup>Y. Estos estudios aun se encuentran en desarrollo, pero ya están llevando a cabo estudios clínicos para analizar su seguridad y eficacia en pacientes con HCC y mCRC<sup>8</sup>.

Por último, se está investigando sobre el uso de la imagen multimodal PET/MR

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Safety and Effectiveness of Eye90 Microspheres™in the Treatment of Unresectable HCC and mCRC. ClinicalTrials.gov, ID NCT04926376. Disponible en https://clinicaltrials.gov/study/ NCT04926376)

aplicada a la terapia SIRT. Esta nueva tecnología combinaría la mayor resolución espacial del PET en comparación con los equipos SPECT y el alto contraste de tejidos blandos de la MRI en comparación con la imagen CT [106, 107]. No obstante, para obtener una imagen PET cuantitativa sobre la que realizar la dosimetría es necesario aplicar la corrección por atenuación, para lo cual es necesaria una imagen CT actualmente, ya que la corrección por atenuación en resonancia es aun un campo de investigación [108, 109]. A pesar de estos avances prometedores, la aplicación clínica de estas tecnologías sigue siendo experimental debido a los costos elevados y la limitada disponibilidad de equipos PET/MR en la clínica.

### 4.3. Referencias

- UNSCEAR, "Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2020/2021 report," report, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2021.
- [2] UNSCEAR, "Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2020/2021 report VOLUME IV, Scientific Annex D," report, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 2021.
- [3] C. J. Tsai, K. W. Chang, B. H. Yang, P. H. Wu, K. H. Lin, C. Y. O. Wong, H. L. Lee, and W. S. Huang, "Very-Low-Dose Radiation and Clinical Molecular Nuclear Medicine," *Life (Basel)*, vol. 12, no. 6, 2022.
- [4] A. Wojcik, "Reflections on effects of low doses and risk inference based on the UNSCEAR 2021 report on 'biological mechanisms relevant for the inference of cancer risks from low-dose and low-dose-rate radiation'," J Radiol Prot, vol. 42, no. 2, 2022.
- [5] F. Vanhavere, E. Carinou, G. Gualdrini, I. Clairand, M. Sans Merce, M. Ginjaume, D. Nikodemova, J. Jankowski, J. Bordy, A. Rimpler, S. Wach, P. Martin, L. Struelens, S. Krim, C. Koukorava, P. Ferrari, F. Mariotti, E. Fantuzzi, L. Donadille, C. Itié, N. Ruiz, A. Carnicer, M. Fulop, J. Domienik, M. Brodecki, J. Daures, I. Barth, and P. Bilski, "ORAMED: optimisation of Radiation protection of Medical staff," tech. rep., EURADOS Report, 2012.
- [6] A. Carnicer, M. Sans-Merce, S. Baechler, I. Barth, L. Donadille, P. Ferrari, M. Fulop, M. Ginjaume, G. Gualdrini, S. Krim, M. Mariotti, X. Ortega, A. Rimpler, N. Ruiz, and F. Vanhavere, "Hand exposure in diagnostic nuclear medicine with 18F- and 99mTc-labelled radiopharmaceuticals - Results of the ORAMED project," *Radiation Measurements*, vol. 46, no. 11, pp. 1277–1282, 2011.
- [7] ISO 15382:2015, "Radiological protection–Procedures for monitoring the dose to the lens of the eye, the skin and the extremities," standard, International Organization for Standardization, 2017.

- [8] R. Kollaard, A. Zorz, J. Dabin, P. Covens, J. Cooke, M. Crabbé, L. Cunha, A. Dowling, M. Ginjaume, and L. McNamara, "Review of extremity dosimetry in Nuclear Medicine," J Radiol Prot, vol. 41, no. 4, 2021.
- [9] ICRP, "Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals Addendum 3 to ICRP Publication 53," report, International Commission on Radiological Protection, 2008.
- [10] J. Jankowski, J. Olszewski, and K. Kluska, "Distribution of equivalent doses to skin of the hands of nuclear medicine personnel," *Radiation protection dosimetry*, vol. 106, no. 2, pp. 177–180, 2003.
- [11] M. Wrzesień, J. Olszewski, and J. Jankowski, "Hand exposure to ionising radiation of nuclear medicine workers," *Radiation protection dosimetry*, vol. 130, no. 3, pp. 325–330, 2008.
- [12] M. Sans-Merce, N. Ruiz, I. Barth, A. Carnicer, L. Donadille, P. Ferrari, M. Fulop, M. Ginjaume, G. Gualdrini, S. Krim, *et al.*, "Recommendations to reduce hand exposure for standard nuclear medicine procedures," *Radiation Measurements*, vol. 46, no. 11, pp. 1330–1333, 2011.
- [13] J. Hudzietzova, M. Fulop, and J. Sabol, "Possibilities of the exposure reduction of hands during the preparation and application of radiopharmaceuticals.," *Bratislavske Lekarske Listy*, vol. 117, no. 7, pp. 413–417, 2016.
- [14] J. Hudzietzová, M. Fülöp, J. Sabol, and J. Doležal, "Assessment of the local exposure of skin on hands of nuclear medicine workers handling 18F-labelled radiopharmaceuticals: preliminary Czech study," *Radiation Protection Dosimetry*, vol. 171, no. 4, pp. 445–452, 2016.
- [15] G. S. Pant, S. K. Sharma, and G. K. Rath, "Finger doses for staff handling radiopharmaceuticals in nuclear medicine," *Journal of nuclear medicine technology*, vol. 34, no. 3, pp. 169–173, 2006.
- [16] M. Wrzesień and J. Olszewski, "Wrist dosimeter in nuclear medicine–An alternative for the ring dosimeter?," *Physica Medica*, vol. 54, pp. 117–120, 2018.
- [17] O. Ciraj-Bjelac, M. M. Rehani, K. H. Sim, H. B. Liew, E. Vano, and N. J. Kleiman, "Risk for radiation-induced cataract for staff in interventional cardiology: Is there reason for concern?," *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 76, no. 6, pp. 826–834, 2010.
- [18] G. Chodick, N. Bekiroglu, M. Hauptmann, B. H. Alexander, D. M. Freedman, M. M. Doody, L. C. Cheung, S. L. Simon, R. M. Weinstock, A. Bouville, *et al.*, "Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists," *American journal of epidemiology*, vol. 168, no. 6, pp. 620–631, 2008.

- [19] B. Worgul, Y. I. Kundiyev, N. Sergiyenko, V. Chumak, P. Vitte, C. Medvedovsky, E. Bakhanova, A. Junk, O. Kyrychenko, N. Musijachenko, *et al.*, "Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures," *Radiation research*, vol. 167, no. 2, pp. 233–243, 2007.
- [20] "European Council Directive 2013/59/Euratom on Basic Safety Standards (BSS) 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," 2014.
- [21] R. Sánchez, E. Vano, J. Fernández, X. Pifarré, J. Ordiales, J. Rovira, F. Carrera, J. Goicolea, and A. Fernández-Ortiz, "Occupational eye lens doses in interventional cardiology. A multicentric study," *Journal of Radiological Protection*, vol. 36, no. 1, p. 133, 2016.
- [22] R. M. Sanchez, T. Siiskonen, and E. Vano, "Current status of diagnostic reference levels in interventional cardiology," *Journal of Radiological Protection*, vol. 42, no. 4, p. 041002, 2022.
- [23] N. Miyaji, K. Miwa, T. Iimori, K. Wagatsuma, H. Tsushima, N. Yokotsuka, T. Murata, T. Kasahara, and T. Terauchi, "Determination of a reliable assessment for occupational eye lens dose in nuclear medicine," *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, vol. 23, no. 8, p. e13713, 2022.
- [24] M. Fujisawa, Y. Haga, M. Sota, M. Abe, Y. Kaga, Y. Inaba, M. Suzuki, T. Meguro, Y. Hosoi, and K. Chida, "Evaluation of Lens Doses among Medical Staff Involved in Nuclear Medicine: Current Eye Radiation Exposure among Nuclear-Medicine Staff," *Applied Sciences*, vol. 13, no. 16, p. 9182, 2023.
- [25] M. Wrzesień, L. Królicki, J. Olszewski, et al., "Is eye lens dosimetry needed in nuclear medicine?," *Journal of Radiological Protection*, vol. 38, no. 2, p. 763, 2018.
- [26] R. Kopec, M. Budzanowski, A. Budzyńska, R. Czepczynski, M. Dziuk, J. Sowinski, and A. Wyszomirska, "On the relationship between whole body, extremity and eye lens doses for medical staff in the preparation and application of radiopharmaceuticals in nuclear medicine," *Radiation measurements*, vol. 46, no. 11, pp. 1295–1298, 2011.
- [27] M. Wrzesień *et al.*, "68Ga-DOTA-TATE a source of eye lens exposure for nuclear medicine department workers," *Journal of Radiological Protection*, vol. 38, no. 4, p. 1512, 2018.
- [28] J. Dabin, R. Kopeć, L. Struelens, A. Szumska, M. Tomaszuk, and F. Vanhavere, "Eye lens doses in nuclear medicine: a multicentric study in Belgium and Poland," *Radiation protection dosimetry*, vol. 170, no. 1-4, pp. 297–301, 2016.

- [29] M. Abuqbeitah, M. Demir, N. I. Işikci, B. Kozanlilar, B. Kovan, N. Yeyin, T. F. Çermik, Y. Şanli, and K. Sönmezoğlu, "A multi-institutional assessment of eye lens dose in nuclear medicine clinics," *Nuclear Medicine Communications*, vol. 44, no. 9, pp. 772–776, 2023.
- [30] M. Ginjaume, E. Carinou, M. Brodecki, I. Clairand, J. Domienik-Andrzejewska, L. Exner, P. Ferrari, Z. Jovanović, D. Krstic, S. Principi, O. Van Hoey, and F. Vanhavere, "Effect of the radiation protective apron on the response of active and passive personal dosemeters used in interventional radiology and cardiology," J Radiol Prot, vol. 39, no. 1, pp. 97–112, 2019.
- [31] C. E. Manogue, W. Chen, A. Mazza, A. Dang, B. Lewis, C. J. D. Wallis, J. Layton, P. Barata, O. Sartor, and K. M. Harris, "Embracing the Practical Aspects of Theranostics With Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Lutetium-177," *Pract Radiat Oncol*, vol. 12, no. 4, pp. 300–304, 2022.
- [32] N. M. Maughan, H. Kim, Y. Hao, S. Unangst, M. C. Roach, J. L. Garcia-Ramirez, M. Amurao, D. Luechtefeld, K. Abdin, M. B. Altman, A. Banks, M. Riepe, E. Bovard, S. Jenkins, and J. E. Zoberi, "Initial experience and lessons learned with implementing Lutetium-177-dotatate radiopharmaceutical therapy in a radiation oncology-based program," *Brachytherapy*, vol. 20, no. 1, pp. 237–247, 2021.
- [33] W. H. Bakker, W. A. Breeman, D. J. Kwekkeboom, L. C. De Jong, and E. P. Krenning, "Practical aspects of peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu][DOTA0, Tyr3]octreotate," *Q J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 50, no. 4, pp. 265–71, 2006.
- [34] D. K. Dwivedi, Snehlata, A. K. Dwivedi, S. P. Lochab, R. Kumar, N. Naswa, P. Sharma, A. Malhotra, G. P. Bandopadhayaya, C. Bal, and G. S. Pant, "Radiation exposure to nuclear medicine personnel handling positron emitters from Ge-68/Ga-68 generator," *Indian J Nucl Med*, vol. 26, no. 2, pp. 86–90, 2011.
- [35] A. Al-Abdulsalam and A. Brindhaban, "Occupational radiation exposure among the staff of departments of nuclear medicine and diagnostic radiology in Kuwait," *Med Princ Pract*, vol. 23, no. 2, pp. 129–33, 2014.
- [36] G. Arora, R. Mishra, P. Kumar, M. Yadav, S. Ballal, C. Bal, and N. A. Damle, "Estimation of whole body radiation exposure to nuclear medicine personnel during synthesis of 177lutetium-labeled radiopharmaceuticals," *Indian Journal* of Nuclear Medicine: IJNM: the Official Journal of the Society of Nuclear Medicine, India, vol. 32, no. 2, p. 89, 2017.
- [37] M. Abdelrahman, P. Lombardo, F. Vanhavere, A. Seret, C. Phillips, and P. Covens, "First steps towards online personal dosimetry using computational

methods in interventional radiology: Operator's position tracking and simulation input generation," *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 171, p. 108702, 2020.

- [38] C. Chiesa, M. Maccauro, R. Romito, C. Spreafico, S. Pellizzari, A. Negri, C. Sposito, C. Morosi, E. Civelli, R. Lanocita, *et al.*, "Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with 90Y microspheres: the experience of the National Tumor Institute of Milan," *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 55, no. 2, p. 168, 2011.
- [39] S. Ho, W. Y. Lau, T. W. Leung, M. Chan, Y. K. Ngar, P. J. Johnson, and A. K. Li, "Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours," *Eur J Nucl Med*, vol. 23, no. 8, pp. 947–52, 1996.
- [40] C. Chiesa, K. Sjogreen-Gleisner, S. Walrand, L. Strigari, G. Flux, J. Gear, C. Stokke, P. M. Gabina, P. Bernhardt, and M. Konijnenberg, "EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for (99m)Tc-MAA pre- and (90)Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with (90)Y microspheres," *EJNMMI Phys*, vol. 8, no. 1, p. 77, 2021.
- [41] E. Richetta, M. Pasquino, M. Poli, C. Cutaia, C. Valero, M. Tabone, B. P. Paradisi, M. Pacilio, R. E. Pellerito, and M. Stasi, "PET-CT post therapy dosimetry in radioembolization with resin 90Y microspheres: comparison with pre-treatment SPECT-CT 99mTc-MAA results," *Physica Medica*, vol. 64, pp. 16– 23, 2019.
- [42] M. Kafrouni, C. Allimant, M. Fourcade, S. Vauclin, B. Guiu, D. Mariano-Goulart, and F. Ben Bouallègue, "Analysis of differences between 99m Tc-MAA SPECT-and 90 Y-microsphere PET-based dosimetry for hepatocellular carcinoma selective internal radiation therapy," *EJNMMI research*, vol. 9, pp. 1– 9, 2019.
- [43] M. Martin, A. Hocquelet, F. Debordeaux, L. Bordenave, J.-F. Blanc, P. Papadopoulos, B. Lapuyade, H. Trillaud, and J.-B. Pinaquy, "Comparison of perfused volume segmentation between cone-beam CT and 99mTc-MAA SPECT/CT for treatment dosimetry before selective internal radiation therapy using 90Yglass microspheres," *Diagnostic and Interventional Imaging*, vol. 102, no. 1, pp. 45–52, 2021.
- [44] S. Gnesin, L. Canetti, S. Adib, N. Cherbuin, M. S. Monteiro, P. Bize, A. Denys, J. O. Prior, S. Baechler, and A. Boubaker, "Partition model–based 99mTc-MAA SPECT/CT predictive dosimetry compared with 90Y TOF PET/CT posttreatment dosimetry in radioembolization of hepatocellular carcinoma: a quantitative agreement comparison," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 57, no. 11, pp. 1672–1678, 2016.

- [45] G. Ulrich, O. Dudeck, C. Furth, J. Ruf, O. S. Grosser, D. Adolf, M. Stiebler, J. Ricke, and H. Amthauer, "Predictive value of intratumoral 99mTcmacroaggregated albumin uptake in patients with colorectal liver metastases scheduled for radioembolization with 90Y-microspheres," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 54, no. 4, pp. 516–522, 2013.
- [46] H. Ilhan, A. Goritschan, P. Paprottka, T. F. Jakobs, W. P. Fendler, A. Todica, P. Bartenstein, M. Hacker, and A. R. Haug, "Predictive value of 99mTc-MAA SPECT for 90Y-labeled resin microsphere distribution in radioembolization of primary and secondary hepatic tumors," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 56, no. 11, pp. 1654–1660, 2015.
- [47] M. Wondergem, M. L. Smits, M. Elschot, H. W. de Jong, H. M. Verkooijen, M. A. van den Bosch, J. F. Nijsen, and M. G. Lam, "99mTc-macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of 90Y resin microspheres in hepatic radioembolization," *J Nucl Med*, vol. 54, no. 8, pp. 1294–301, 2013.
- [48] P. Haste, M. Tann, S. Persohn, T. LaRoche, V. Aaron, T. Mauxion, N. Chauhan, M. R. Dreher, and M. S. Johnson, "Correlation of technetium-99m macroaggregated albumin and yttrium-90 glass microsphere biodistribution in hepatocellular carcinoma: a retrospective review of pretreatment single photon emission CT and posttreatment positron emission tomography/CT," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 28, no. 5, pp. 722–730, 2017.
- [49] A. Villalobos, B. Cheng, W. Wagstaff, I. Sethi, Z. Bercu, D. M. Schuster, D. C. Brandon, J. Galt, and N. Kokabi, "Tumor-to-normal ratio relationship between planning Technetium-99 macroaggregated albumin and posttherapy Yttrium-90 Bremsstrahlung SPECT/CT," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 32, no. 5, pp. 752–760, 2021.
- [50] N. Kokabi, L. A. Webster, M. Elsayed, J. M. Switchenko, B. Chen, D. Brandon, J. Galt, I. Sethi, M. Cristescu, S. C. Kappadath, *et al.*, "Accuracy and safety of scout dose resin yttrium-90 microspheres for radioembolization therapy treatment planning: a prospective single-arm clinical trial," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 33, no. 12, pp. 1578–1587, 2022.
- [51] G. M. Knight, A. C. Gordon, V. Gates, A. Talwar, A. Riaz, R. Salem, and R. Lewandowski, "Evolution of Personalized Dosimetry for Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma," *J Vasc Interv Radiol*, vol. 34, no. 7, pp. 1214–1225, 2023.
- [52] O. S. Grosser, J. Ruf, D. Kupitz, A. Pethe, G. Ulrich, P. Genseke, K. Mohnike, M. Pech, W. S. Richter, J. Ricke, *et al.*, "Pharmacokinetics of 99mTc-MAA-and 99mTc-HSA-microspheres used in preradioembolization dosimetry: Influence on the liver–lung shunt," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 57, no. 6, pp. 925–927, 2016.

- [53] M. G. Lam, A. Banerjee, M. L. Goris, A. H. Iagaru, E. S. Mittra, J. D. Louie, and D. Y. Sze, "Fusion dual-tracer SPECT-based hepatic dosimetry predicts outcome after radioembolization for a wide range of tumour cell types," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 42, no. 8, pp. 1192–201, 2015.
- [54] M. Le Fur and P. Caravan, "86Y PET imaging, chapter 10," in Rare-Earth Element Biochemistry: Characterization and Applications of Lanthanide-Binding Biomolecules (J. A. Cotruvo, ed.), vol. 651 of Methods in Enzymology, pp. 313–342, Academic Press, 2021.
- [55] R. W. Stephens, G. D. Tredwell, K. J. Knox, L. A. Philip, D. W. King, K. M. Debono, J. L. Bell, T. J. Senden, M. R. Tanudji, J. G. Winter, *et al.*, "99mTc-radiolabeled composites enabling in vivo imaging of arterial dispersal and retention of microspheres in the vascular network of rabbit lungs, liver, and liver tumors," *International Journal of Nanomedicine*, pp. 889–900, 2019.
- [56] M. Stella, A. J. Braat, M. G. Lam, H. W. de Jong, and R. van Rooij, "Quantitative 166 Ho-microspheres SPECT derived from a dual-isotope acquisition with 99mTc-colloid is clinically feasible," *EJNMMI physics*, vol. 7, pp. 1–12, 2020.
- [57] M. L. Smits, M. G. Dassen, J. F. Prince, A. J. Braat, C. Beijst, R. C. Bruijnen, H. W. de Jong, and M. G. Lam, "The superior predictive value of 166 Ho-scout compared with 99mTc-macroaggregated albumin prior to 166 Ho-microspheres radioembolization in patients with liver metastases," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 47, pp. 798–806, 2020.
- [58] J. C. De La Vega, P. L. Esquinas, C. Rodríguez-Rodríguez, M. Bokharaei, I. Moskalev, D. Liu, K. Saatchi, and U. O. Häfeli, "Radioembolization of hepatocellular carcinoma with built-in dosimetry: first in vivo results with uniformlysized, biodegradable microspheres labeled with 188Re," *Theranostics*, vol. 9, no. 3, p. 868, 2019.
- [59] R. Lhommel, P. Goffette, M. Van den Eynde, F. Jamar, S. Pauwels, J. I. Bilbao, and S. Walrand, "Yttrium-90 TOF PET scan demonstrates high-resolution biodistribution after liver SIRT," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 36, no. 10, p. 1696, 2009.
- [60] M. Elschot, J. F. Nijsen, M. G. Lam, M. L. Smits, J. F. Prince, M. A. Viergever, M. A. van den Bosch, B. A. Zonnenberg, and H. W. de Jong, "99m Tc-MAA overestimates the absorbed dose to the lungs in radioembolization: a quantitative evaluation in patients treated with 166 Ho-microspheres," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 41, pp. 1965–1975, 2014.
- [61] M. T. M. Reinders, E. Mees, M. J. Powerski, R. C. G. Bruijnen, M. A. A. van den Bosch, M. G. E. Lam, and M. L. J. Smits, "Radioembolisation in Europe: A

Survey Amongst CIRSE Members," *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 41, no. 10, pp. 1579–1589, 2018.

- [62] A. S. Pasciak, A. C. Bourgeois, and Y. C. Bradley, "A comparison of techniques for 90Y PET/CT image-based dosimetry following radioembolization with resin microspheres," *Frontiers in oncology*, vol. 4, p. 121, 2014.
- [63] M. L. Smits, M. Elschot, D. Y. Sze, Y. H. Kao, J. F. Nijsen, A. H. Iagaru, H. W. de Jong, M. A. van den Bosch, and M. G. Lam, "Radioembolization dosimetry: the road ahead," *Cardiovascular and interventional radiology*, vol. 38, pp. 261–269, 2015.
- [64] Y. K. Dewaraja, S. Y. Chun, R. N. Srinivasa, R. K. Kaza, K. C. Cuneo, B. S. Majdalany, P. M. Novelli, M. Ljungberg, and J. A. Fessler, "Improved quantitative 90Y bremsstrahlung SPECT/CT reconstruction with Monte Carlo scatter modeling," *Medical physics*, vol. 44, no. 12, pp. 6364–6376, 2017.
- [65] H. Duan, M. H. Khalaf, V. Ferri, L. Baratto, S. M. Srinivas, D. Y. Sze, and A. Iagaru, "High quality imaging and dosimetry for yttrium-90 (90Y) liver radioembolization using a SiPM-based PET/CT scanner," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 48, pp. 2426–2436, 2021.
- [66] J. Labour, P. Boissard, T. Baudier, F. Khayi, D. Kryza, P. V. Durebex, S. P.-D. Martino, T. Mognetti, D. Sarrut, and J.-N. Badel, "Yttrium-90 quantitative phantom study using digital photon counting PET," *EJNMMI physics*, vol. 8, pp. 1–24, 2021.
- [67] D. R. Osborne, S. N. Acuff, M. L. Neveu, M. Syed, A. D. Kaman, and Y. Fu, "Feasibility assessment of yttrium-90 liver radioembolization imaging using amplitude-based gated PET/CT," *Nuclear Medicine Communications*, vol. 39, no. 3, p. 222, 2018.
- [68] F. Botta, M. Ferrari, C. Chiesa, S. Vitali, F. Guerriero, M. C. D. Nile, M. Mira, L. Lorenzon, M. Pacilio, and M. Cremonesi, "Impact of missing attenuation and scatter corrections on 99mTc-MAA SPECT 3D dosimetry for liver radioembolization using the patient relative calibration methodology: A retrospective investigation on clinical images," *Medical Physics*, vol. 45, no. 4, pp. 1684– 1698, 2018.
- [69] M. M. Dietze, S. van der Velden, M. G. Lam, M. A. Viergever, and H. W. de Jong, "Fast quantitative reconstruction with focusing collimators for liver SPECT," *EJNMMI physics*, vol. 5, pp. 1–16, 2018.
- [70] S. Ito, H. Kurosawa, H. Kasahara, S. Teraoka, E. Ariga, S. Deji, M. Hirota, T. Saze, T. Minamizawa, and K. Nishizawa, "90 Y bremsstrahlung emission computed tomography using gamma cameras," *Annals of nuclear medicine*, vol. 23, pp. 257–267, 2009.

- [71] D. Minarik, K. S. Gleisner, and M. Ljungberg, "Evaluation of quantitative 90Y SPECT based on experimental phantom studies," *Physics in Medicine & Biology*, vol. 53, no. 20, p. 5689, 2008.
- [72] D. Minarik, K. Sjögreen-Gleisner, O. Linden, K. Wingårdh, J. Tennvall, S.-E. Strand, and M. Ljungberg, "90Y Bremsstrahlung imaging for absorbed-dose assessment in high-dose radioimmunotherapy," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 51, no. 12, pp. 1974–1978, 2010.
- [73] M. Elschot, M. G. Lam, M. A. van den Bosch, M. A. Viergever, and H. W. de Jong, "Quantitative Monte Carlo–based 90Y SPECT reconstruction," *Journal* of Nuclear Medicine, vol. 54, no. 9, pp. 1557–1563, 2013.
- [74] X. Rong, Y. Du, and E. C. Frey, "A method for energy window optimization for quantitative tasks that includes the effects of model-mismatch on bias: application to Y-90 bremsstrahlung SPECT imaging," *Physics in Medicine & Biology*, vol. 57, no. 12, p. 3711, 2012.
- [75] A. Dieudonné, M. Sanchez-Garcia, A. Bando-Delaunay, and R. Lebtahi, "Concepts and methods for the dosimetry of radioembolisation of the liver with Y-90-loaded microspheres," *Frontiers in Nuclear Medicine*, vol. 2, p. 998793, 2022.
- [76] R. Fox, P. Klemp, G. Egan, L. Mina, M. Burton, and B. Gray, "Dose distribution following selective internal radiation therapy," *International Journal of Radiation Oncology*\* *Biology*\* *Physics*, vol. 21, no. 2, pp. 463–467, 1991.
- [77] A. S. Kennedy, C. Nutting, D. Coldwell, J. Gaiser, and C. Drachenberg, "Pathologic response and microdosimetry of 90Y microspheres in man: review of four explanted whole livers," *International Journal of Radiation Oncology*\* *Biology*\* *Physics*, vol. 60, no. 5, pp. 1552–1563, 2004.
- [78] A. M. Campbell, I. H. Bailey, and M. A. Burton, "Analysis of the distribution of intra-arterial microspheres in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy," *Physics in Medicine & Biology*, vol. 45, no. 4, p. 1023, 2000.
- [79] J. K. Mikell, A. Mahvash, W. Siman, F. Mourtada, and S. C. Kappadath, "Comparing voxel-based absorbed dosimetry methods in tumors, liver, lung, and at the liver-lung interface for (90)Y microsphere selective internal radiation therapy," *EJNMMI Phys*, vol. 2, no. 1, p. 16, 2015.
- [80] V. Morán, E. Prieto, L. Sancho, M. Rodríguez-Fraile, L. Soria, A. Zubiria, and J. M. Martí-Climent, "Impact of the dosimetry approach on the resulting 90Y radioembolization planned absorbed doses based on 99mTc-MAA SPECT-CT: is there agreement between dosimetry methods?," *EJNMMI physics*, vol. 7, no. 1, pp. 1–22, 2020.

- [81] K. Knešaurek, R. B. Martinez, and M. Ghesani, "Tumour-to-normal tissue (T/N) dosimetry ratios role in assessment of 90Y selective internal radiation therapy (SIRT)," *The British Journal of Radiology*, vol. 95, no. 1129, p. 20210294, 2022.
- [82] A. S. Pasciak and W. D. Erwin, "Effect of voxel size and computation method on Tc-99m MAA SPECT/CT-based dose estimation for Y-90 microsphere therapy," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 28, no. 11, pp. 1754–1758, 2009.
- [83] A. Balagopal and S. C. Kappadath, "Characterization of 90Y-SPECT/CT selfcalibration approaches on the quantification of voxel-level absorbed doses following 90Y-microsphere selective internal radiation therapy," *Medical physics*, vol. 45, no. 2, pp. 875–883, 2018.
- [84] A. A. Attarwala, F. Molina-Duran, K.-A. Büsing, S. O. Schönberg, D. L. Bailey, K. Willowson, and G. Glatting, "Quantitative and qualitative assessment of yttrium-90 PET/CT imaging," *PloS one*, vol. 9, no. 11, p. e110401, 2014.
- [85] E. Garin, L. Lenoir, Y. Rolland, J. Edeline, H. Mesbah, S. Laffont, P. Porée, B. Clément, J. L. Raoul, and E. Boucher, "Dosimetry based on 99mTcmacroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90Y-loaded glass microspheres: preliminary results," J Nucl Med, vol. 53, no. 2, pp. 255–63, 2012.
- [86] E. Garin, L. Lenoir, J. Edeline, S. Laffont, H. Mesbah, P. Porée, L. Sulpice, K. Boudjema, M. Mesbah, A. Guillygomarc'h, *et al.*, "Boosted selective internal radiation therapy with 90 Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 40, pp. 1057–1068, 2013.
- [87] C. L. Ho, S. Chen, S. K. Cheung, Y. L. Leung, K. C. Cheng, K. N. Wong, Y. H. Wong, and T. W. T. Leung, "Radioembolization with 90Y glass microspheres for hepatocellular carcinoma: significance of pretreatment 11 C-acetate and 18 F-FDG PET/CT and posttreatment 90Y PET/CT in individualized dose prescription," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 45, pp. 2110–2121, 2018.
- [88] S. C. Kappadath, J. Mikell, A. Balagopal, V. Baladandayuthapani, A. Kaseb, and A. Mahvash, "Hepatocellular carcinoma tumor dose response after 90Yradioembolization with glass microspheres using 90Y-SPECT/CT-based voxel dosimetry," *International Journal of Radiation Oncology*\* *Biology*\* *Physics*, vol. 102, no. 2, pp. 451–461, 2018.
- [89] K. T. Chan, A. M. Alessio, G. E. Johnson, S. Vaidya, S. W. Kwan, W. Monsky,
A. E. Wilson, D. H. Lewis, and S. A. Padia, "Prospective trial using internal pair-production positron emission tomography to establish the yttrium-90 radioembolization dose required for response of hepatocellular carcinoma," *International Journal of Radiation Oncology*\* *Biology*\* *Physics*, vol. 101, no. 2, pp. 358–365, 2018.

- [90] E. Garin, B. Guiu, J. Edeline, Y. Rolland, and X. Palard, "Trans-arterial Radioembolization Dosimetry in 2022," *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 45, no. 11, pp. 1608–1621, 2022.
- [91] P. d'Abadie, S. Walrand, M. Hesse, N. Amini, R. Lhommel, K. Sawadogo, and F. Jamar, "Accurate non-tumoral 99mTc-MAA absorbed dose prediction to plan optimized activities in liver radioembolization using resin microspheres," *Physica Medica*, vol. 89, pp. 250–257, 2021.
- [92] B. J. Van, Y. K. Dewaraja, M. L. Sangogo, and J. K. Mikell, "Y-90 SIRT: evaluation of TCP variation across dosimetric models," *EJNMMI physics*, vol. 8, no. 1, p. 45, 2021.
- [93] J. I. Gear, C. Cummings, A. J. Craig, A. Divoli, C. D. Long, M. Tapner, and G. D. Flux, "Abdo-Man: a 3D-printed anthropomorphic phantom for validating quantitative SIRT," *EJNMMI physics*, vol. 3, no. 1, pp. 1–16, 2016.
- [94] M. A. Thomas, A. Mahvash, M. Abdelsalam, A. O. Kaseb, and S. C. Kappadath, "Planning dosimetry for 90Y radioembolization with glass microspheres: Evaluating the fidelity of 99mTc-MAA and partition model predictions," *Medical physics*, vol. 47, no. 10, pp. 5333–5342, 2020.
- [95] Y. H. Kao, J. D. Steinberg, Y. S. Tay, G. K. Lim, J. Yan, D. W. Townsend, C. A. Budgeon, J. A. Boucek, R. J. Francis, T. S. Cheo, M. C. Burgmans, F. G. Irani, R. H. Lo, K. H. Tay, B. S. Tan, P. K. Chow, S. Satchithanantham, A. E. Tan, D. C. Ng, and A. S. Goh, "Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT part 2: dose response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres," *EJNMMI Res*, vol. 3, no. 1, pp. 1–12, 2013.
- [96] X. Rong, Y. Du, M. Ljungberg, E. Rault, S. Vandenberghe, and E. C. Frey, "Development and evaluation of an improved quantitative 90Y bremsstrahlung SPECT method," *Medical physics*, vol. 39, no. 5, pp. 2346–2358, 2012.
- [97] D. Plachouris, I. Tzolas, I. Gatos, P. Papadimitroulas, T. Spyridonidis, D. Apostolopoulos, N. Papathanasiou, D. Visvikis, K.-M. Plachouri, J. D. Hazle, *et al.*, "A deep-learning-based prediction model for the biodistribution of 90Y microspheres in liver radioembolization," *Medical physics*, vol. 48, no. 11, pp. 7427–7438, 2021.

- [98] L. Wei, C. Cui, J. Xu, R. Kaza, I. El Naqa, and Y. K. Dewaraja, "Tumor response prediction in 90Y radioembolization with PET-based radiomics features and absorbed dose metrics," *EJNMMI physics*, vol. 7, no. 1, pp. 1–19, 2020.
- [99] R. Antón, J. Antoñana, J. Aramburu, A. Ezponda, E. Prieto, A. Andonegui, J. Ortega, I. Vivas, L. Sancho, B. Sangro, *et al.*, "A proof-of-concept study of the in-vivo validation of a computational fluid dynamics model of personalized radioembolization," *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, p. 3895, 2021.
- [100] D. Kretz, J. Hesser, G. Glatting, S. Diehl, F. Wenz, W. He, and L. Zheng, "Modeling sphere dynamics in blood vessels for SIRT pre-planning – To fathom the potential and limitations," *Zeitschrift für Medizinische Physik*, vol. 29, no. 1, pp. 5–15, 2019.
- [101] E. Jafargholi Rangraz, W. Coudyzer, G. Maleux, K. Baete, C. M. Deroose, and J. Nuyts, "Multi-modal image analysis for semi-automatic segmentation of the total liver and liver arterial perfusion territories for radioembolization," *EJNMMI research*, vol. 9, pp. 1–21, 2019.
- [102] C. G. Radosa, J. C. Radosa, S. Grosche-Schlee, K. Zöphel, V. Plodeck, J. P. Kühn, J. Kotzerke, and R.-T. Hoffmann, "Holmium-166 radioembolization in hepatocellular carcinoma: feasibility and safety of a new treatment option in clinical practice," *CardioVascular and Interventional Radiology*, vol. 42, pp. 405–412, 2019.
- [103] W. Li, Z. Zhang, A. C. Gordon, J. Chen, J. Nicolai, R. J. Lewandowski, R. A. Omary, and A. C. Larson, "SPIO-labeled yttrium microspheres for MR imaging quantification of transcatheter intrahepatic delivery in a rodent model," *Radiology*, vol. 278, no. 2, pp. 405–412, 2016.
- [104] C. Church, G. Mawko, J. P. Archambault, R. Lewandowski, D. Liu, S. Kehoe, D. Boyd, R. Abraham, and A. Syme, "Absorbed dose kernel and self-shielding calculations for a novel radiopaque glass microsphere for transarterial radioembolization," *Medical Physics*, vol. 45, no. 2, pp. 934–942, 2018.
- [105] E. C. Henry, M. Strugari, G. Mawko, K. Brewer, D. Liu, A. C. Gordon, J. N. Bryan, C. Maitz, R. Abraham, S. C. Kappadath, *et al.*, "Precision dosimetry in yttrium-90 radioembolization through ct imaging of radiopaque microspheres in a rabbit liver model," *EJNMMI physics*, vol. 9, no. 1, p. 21, 2022.
- [106] K. J. Fowler, N. M. Maughan, R. Laforest, N. E. Saad, A. Sharma, J. Olsen, C. K. Speirs, and P. J. Parikh, "PET/MRI of hepatic 90Y microsphere deposition determines individual tumor response," *Cardiovascular and interventional radiology*, vol. 39, pp. 855–864, 2016.
- [107] N. M. Maughan, M. Eldib, D. Faul, M. Conti, M. Elschot, K. Knešaurek, F. Leek, D. Townsend, F. P. DiFilippo, K. Jackson, *et al.*, "Multi institutional quantitative phantom study of yttrium-90 PET in PET/MRI: the MR-QUEST study,"

*EJNMMI physics*, vol. 5, pp. 1–18, 2018.

- [108] Y. Chen and H. An, "Attenuation correction of PET/MR imaging," Magnetic Resonance Imaging Clinics, vol. 25, no. 2, pp. 245–255, 2017.
- [109] J. Teuho, A. Torrado-Carvajal, H. Herzog, U. Anazodo, R. Klén, H. Iida, and M. Teräs, "Magnetic resonance-based attenuation correction and scatter correction in neurological positron emission tomography/magnetic resonance imaging—current status with emerging applications," *Frontiers in physics*, vol. 7, p. 243, 2020.

## Capítulo 5

# Conclusiones

«I am turned into a sort of machine for observing facts and grinding out conclusions.»

Charles Darwin

En el presente capítulo, se ofrecerá una conclusión integral de la tesis doctoral. Además, se presentarán de forma esquemática las conclusiones principales derivadas de los resultados obtenidos en cada uno de los trabajos que componen este estudio. El objetivo central de esta tesis doctoral ha sido la investigación en dosimetría personalizada, dirigida tanto al personal sanitario involucrado en la administración de radiofármacos teranósticos, específicamente el <sup>68</sup>Ga-DOTATOC y el <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, como a los pacientes sometidos a tratamientos de radioembolización hepática con microesferas de <sup>90</sup>Y. En el primer caso, se ha enfocado en estos dos radiofármacos dada su relevancia como tándems teranósticos destacados en la actualidad y en perspectiva futura. En el segundo, se ha desarrollado un flujo de trabajo destinado a la evaluación dosimétrica de la radioembolización con microesferas de <sup>90</sup>Y, ya que esta técnica, aunque prometedora y con un alto potencial curativo debido a su localización hepática, presenta desafíos significativos que requieren abordarse mediante una investigación exhaustiva.

Esta tesis se ha desarrollado con un total de tres artículos principales, cada uno de ellos sometido a una revisión por pares y publicado en revistas internacionales indexadas. Cabe destacar la presentación de cuatro comunicaciones orales a congresos nacionales e internacionales, y cinco contribuciones en formato póster directamente relacionadas con los resultados de esta tesis. Estas comunicaciones se encuentran documentadas en el Apéndice C.

Con el propósito de finalizar esta tesis doctoral, a continuación se exponen, de manera esquemática, las conclusiones extraídas de los resultados de cada uno de estos estudios.

## 5.1. Dosimetría personalizada al personal de Medicina Nuclear

- Ante el aumento del número de radiofármacos teranósticos en Medicina Nuclear, con especial énfasis en los radiofármacos y tratamientos terapéuticos, la dosimetría personalizada al personal es esencial para asegurar la viabilidad de la incorporación de estos radiofármacos en la práctica clínica. En caso de que los estándares de seguridad no sean apropiados, existe el riesgo de exceder los límites de dosis, como podría ocurrir en situaciones de contaminación cruzada o exposición accidental.
- 2. Se han monitorizado las dosis en manos, ojos y cuerpo entero del personal encargado de la administración de los radiofármacos <sup>68</sup>Ga-DOTATOC y <sup>177</sup>Lu-DOTATATE mediante diversos dispositivos de dosimetría, tanto pasiva como activa. En ambos casos, los resultados indican que el proceso de administración es seguro, y que las estimaciones anuales de dosis se encuentran dentro de los límites establecidos. A pesar de este panorama favorable, es necesario mantener una vigilancia constante, especialmente a medida que aumenta el

número de pacientes, ya que se ha observado que, en algunos casos, en conjunto con el manejo de otros radiofármacos, existe la posibilidad de que los límites establecidos puedan ser rebasados.

- 3. En lo referente a las medidas de blindaje, en el caso del manejo del <sup>68</sup>Ga-DOTATOC se ha determinado que es recomendable mantener la jeringa dentro del blindaje de tungsteno, pues se ha observado que su ausencia puede aumentar cualitativamente las dosis recibidas en la mano dominante. Durante la administración de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, se recomienda utilizar una primera barrera de blindaje de un material de bajo número atómico, como el metacrilato, con el propósito de frenar la radiación beta minimizando la generación de radiación de *Bremsstrahlung*, y un delantal plomado con un espesor equivalente a 0.5 mm de plomo para evitar los fotones resultantes de la desintegración.
- 4. Mediante el uso de dosímetros TLD distribuidos en diversas ubicaciones de la mano, se ha determinado que la mano no dominante está generalmente más expuesta que la mano dominante en ambos tipos de administración, siendo esta diferencia más evidente durante la manipulación del <sup>68</sup>Ga-DOTATOC. En particular, se ha observado que el pulgar y el dedo índice de la mano no dominante son las posiciones más expuestas con mayor frecuencia. Para poder estimar dicha dosis máxima con dosímetros colocados en las bases de los dedos, se ha determinado que es necesario aplicar a estas lecturas un factor de corrección 4 en el caso de la administración de <sup>68</sup>Ga-DOTATOC y 5 de la administración de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, con el dosímetro orientado hacia la palma de la mano, en la base del dedo medio o anular de la mano no dominante. Por el contrario, los dosímetros de muñeca están desaconsejados para la estimación de las dosis máximas en Medicina Nuclear.
- 5. La dosimetría en cristalino ha mostrado valores por debajo del límite de detección en la mayoría de los casos. No obstante, la administración de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE implica un riesgo de exposición ocular más elevado que la administración de <sup>68</sup>Ga-DOTATOC debido a la componente de emisión de fotones y el manejo de actividades más elevadas.
- 6. En la mayoría de los casos analizados, los niveles de radiación Hp(10) fueron menores al límite de detección de 50 µSv tanto con los dosímetros pasivos como activos. Los valores más altos registrados con dosímetros pasivos se han asociado a la presencia de radiación beta, no detectada por los activos, así como o a una posible exposición durante el transporte. Esto destaca la necesidad de usar dosímetros capaces de monitorizar radiación de campos x, gamma y beta en la práctica clínica, y resalta la importancia de comparar dosis con precaución al usar distintos instrumentos de medida.
- 7. Durante las administraciones rápidas, como en el caso del <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, la

utilidad de la dosimetría en tiempo real se ve limitada debido a la brevedad del procedimiento, que se sitúa en el orden del tiempo de integración de las dosis y tasas de dosis de estos dispositivos. En contraste, la administración de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE por el método de gravedad es un proceso de mayor duración y complejidad, que involucra múltiples pasos y propicia una variabilidad significativa entre personal y distintas sesiones. En este contexto, el empleo de dispositivos de dosimetría activa se vuelve altamente recomendable. Se ha determinado que, en caso de que sea necesario reducir la dosis al personal en estos tratamientos, deberá optimizarse la duración de la administración inicial y final, identificados como los momentos de mayor exposición en relación con el tiempo transcurrido. Asimismo, se aconseja minimizar las aproximaciones al vial o al paciente sin la protección de una pantalla plomada.

### 5.2. Dosimetría interna en RE con microesferas de <sup>90</sup>Y

- 1. La terapia basada en radioembolización hepática con microesferas de <sup>90</sup>Y ha evolucionado desde un enfoque paliativo hasta ser considerada potencialmente curativa y altamente selectiva. Esta evolución requiere también la modernización de los métodos dosimétricos utilizados para evaluar las dosis absorbidas, sustituyendo los métodos de cálculos generales por métodos altamente específicos para cada paciente y lesión. La planificación de esta terapia se basa en la hipótesis de que las microesferas de <sup>90</sup>Y siguen la misma distribución que el compuesto de macroagreagados marcados con <sup>99m</sup>Tc utilizados en la fase de simulación, lo cual no es siempre correcto. Por ello, la dosimetría personalizada basada en imagen es crucial para la evaluación del tratamiento y la minimización de efectos secundarios graves, como la enfermedad hepática inducida por radiación.
- 2. Se han obtenido los valores de la dosis media y las métricas más relevantes del histograma dosis-volumen que caracterizan la distribución de dosis en el tejido tumoral y sano para las imágenes SPECT con <sup>99m</sup>Tc-MAA de la simulación y de las imágenes <sup>90</sup>Y-bSPECT post-terapia. Dichos valores se han obtenido por medio de dosimetría por vóxel basada en el método de deposición local (LDM) y de calibración propia (*self-calibration*).
- 3. Se ha obtenido una fuerte correlación lineal entre las métricas derivadas de la simulación y terapia, tanto de la dosis media como de los parámetros del histograma dosis-volumen. Asimismo, se han obtenido mayores diferencias relativas entre simulación y terapia para el tejido tumoral en comparación con el tejido no tumoral, atribuidas a la mayor heterogeneidad del primero.
- 4. No se ha obtenido dependencia significativa con el volumen tumoral de la correlación y de la diferencia relativa de las dosis obtenidas entre las imágenes

de simulación y terapia, habiéndose estableciendo un valor umbral de 200 ml de volumen tumoral.

5. En este estudio se ha presentado un flujo de trabajo para realizar dosimetría por vóxel individualizada en pacientes sometidos al tratamiento de radioembolización hepática con microesferas de <sup>90</sup>Y y simulación con <sup>99m</sup>Tc-MAA basado en imagen SPECT tanto en pre como en post-terapia. La obtención de imágenes post-terapia, ya sea mediante SPECT o PET, es esencial para evaluar la distribución de las microesferas y calcular la dosis absorbida. Aunque la imagen PET se considera superior, la mayor disponibilidad y costo más reducido hacen que el SPECT siga siendo una opción relevante, por lo que estudios dosimétricos con esta modalidad de imagen siguen siendo necesarios y relevantes.

## Apéndice A

# Material suplementario

En este apéndice queda recogido el material suplementario incluído en cada una de las tres publicaciones presentadas en el Capítulo 3, y se mantiene en inglés como en las publicaciones originales.

## A.1. Publication I: Supplementary Material

The available supplementary materials show additional details about the nuclear medicine facilities and materials used for the administration of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC



**Figura A.1:** Exterior of the structure (hot cell) inside which the activity of the radioactive material is measured. Its interior is shown in Fig.3.1c of the manuscript through the lead glass window



**Figura A.2:** Injection set up. (A) syringe and three-way stopcock. (B) abbocath IV cannula attached to the three-way stopcock and the butterfly needle, which is not used due to its longer length, which may result in more residual activity remaining in the catheter

## A.2. Publication II: Supplementary Material

The available supplementary material provides additional details on the nuclear medicine facilities and materials used for the administration of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Additional tables with complementary statistical information are also included.



Figura A.3: Schematic representation of the gravity method used for infusion of Lutathera



**Figura A.4:** Map of the administration room illustrating the most common positions of every item (a) and picture of the administration room showing the lead screen (b)



**Figura A.5:** Shielded cabinet in which the lutetium vial is left in its original lead shielding for 6 months until it has decayed.

**Tabla A.1:** Data recorded with PEDs for P1 and N1 from the sessions performed with and without lead apron. The table shows the number of sessions monitored, the time of treatment (from the administration to the end of treatment), the maximum dose rate reached, and the cumulative dose normalized to the handled activity. N = 29 sessions were monitored with apron for both physician and nurse, whereas N = 2 and N = 3 sessions for the physician and nurse, respectively, without apron. Results are shown as median [range].

Staff	Apron	Time (min)	Dose rate peak ( $\mu$ Sv/h)	<i>Hp</i> (10)/A (μSv/GBq)
P1	No	55 [49 - 61]	253.1 [222.4 - 283.8]	1.32
	Yes	48 [29 - 68]	74.6 [55.1 - 163.9]	0.56
N1	No	46 [40 - 52]	319.2 [186 - 433.8]	2.97
	Yes	46 [33 - 56]	140.6 [43.9 - 259]	0.97

Variables/Staff	$\mathbf{Mean} \pm \mathbf{SD}$		P-value		
	Protocol 1	Protocol 2			
Residual activity (MBq)					
P1	$49.4\pm7.1$	$34\pm 6.8$	< 0.01*		
P2	$68.5\pm21.6$	$56.5\pm7.5$	0.3		
Max. Dose rate ( $\mu$ Sv/h)					
P1	$82.9\pm22.4$	$98.8\pm41.3$	0.7		
P2	$93.3 \pm 14.6$	$108.8\pm43.6$	0.5		
N1	$117.5\pm97.5$	$173.6\pm42$	0.3		
N3	$91.1\pm38.4$	$123.6\pm46$	0.2		
<i>Hp</i> (10)/Α (μSv/GBq)					
P1	$0.6\pm0.4$	$0.5\pm0.4$	0.7		
P2	$0.7\pm0.2$	$0.6\pm0.3$	0.9		
N1	$0.8\pm0.5$	$1.1\pm0.6$	0.7		
N3	$0.6\pm0.4$	$0.4\pm0.1$	0.1		
Time (min)					
P1	$54.6\pm7.7$	$36.6\pm8.1$	< 0.01*		
P2	$52.2\pm8.3$	$36.6\pm4.6$	0.01*		
N1	$50.5\pm5.3$	$39.0\pm7.6$	0.04*		
N3	$51.2\pm 6.3$	$34.3\pm6.2$	< 0.01*		

**Tabla A.2:** Mean values of residual activity, maximum dose rate, effective normalized dose Hp(10)/A (both measured with PEDs), and the time spent in the treatment, for each worker and divided by method. The P-value from the Mann-Whitney U-test is shown for each pair of measurements.

\*Statistically significant

Group of workers	TLD location (ND vs. D)	P-value
Physicians	a/A	0.43
	b/B	0.06
	c/C	0.31
	d/D	0.82
	e/E	0.31
Nurses	a/A	0.69
	b/B	0.89
	c/C	0.69
	d/D	0.49
	e/E	0.23

**Tabla A.3:** *P-values* of the Mann-Whitney U test to examine whether there are statistically significant differences between D and ND hand doses (Hp(0.07)/A) for each location for both physicians and nurses.

\*Statistically significant

**Tabla A.4:** *P-values* of the Mann-Whitney U test examine whether Hp(0.07)/A doses in each position (D and ND hands) are significantly different between physicians and nurses.

Hand	TLD position (Physician vs. Nurse)	P-value
ND	a	0.01*
	b	0.04*
	с	0.02*
	d	0.01*
	e	0.02*
D	А	0.03*
	В	0.01*
	С	0.01*
	D	0.09
	Е	0.48

\*Statistically significant

Staff	Set	<i>Hp</i> (0.07)/A (μSv/GBq)											
		TLD (Gloves)									CND		
		D				ND					Ring	Wirst	
		A	В	С	D	E	a	b	c	d	e		
P1	#1	9.6	18.7	13.1	0.0	<ldl< td=""><td>41.4</td><td>30.7</td><td>23.3</td><td>13.0</td><td>28.8</td><td><ldl< td=""><td>6.9</td></ldl<></td></ldl<>	41.4	30.7	23.3	13.0	28.8	<ldl< td=""><td>6.9</td></ldl<>	6.9
	#2	17.4	20.4	21.9	11.4	12.2	30.1	65.7	21.1	12.5	15.0	17.7	10.6
	#3	<ldl< td=""><td>20.2</td><td>13.9</td><td>9.1</td><td>7.8</td><td>34.2</td><td>47.0</td><td>14.4</td><td>12.0</td><td>9.9</td><td>14.0</td><td>7.0</td></ldl<>	20.2	13.9	9.1	7.8	34.2	47.0	14.4	12.0	9.9	14.0	7.0
	#4	25.3	20.9	17.6	13.7	8.4	40.7	53.5	19.4	11.2	8.8	14.0	4.0
Mean of all sets		17.4	20.1	16.6	8.6	9.5	36.6	49.2	19.6	12.2	15.6	15.2	7.1
P2	#1	70.3	25.5	20.2	14.9	12.0	31.8	28.0	33.8	13.2	11.2	8.4	8.4
	#2	152.6*	1145.3*	155.9*	27.5*	61.9*	901.1*	163*	196.2*	38.2*	93.3*	108.8*	39.9*
Mean	of all sets	70.3	25.5	20.2	14.9	12.0	31.8	28.0	33.8	13.2	11.2	8.4	8.4
N1	#1	<ldl< td=""><td><ldl< td=""></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td><ldl< td=""></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""></ldl<></td></ldl<></td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td><ldl< td=""><td><ldl< td=""></ldl<></td></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""><td><ldl< td=""></ldl<></td></ldl<>	<ldl< td=""></ldl<>
	#2	6.8	13.9	6.1	6.4	4.4	11.8	33.1	8.4	8.1	5.8	10.6	3.5
Mean	of all sets	6.8	13.9	6.1	6.4	4.4	11.8	33.1	8.4	8.1	5.8	10.6	3.5
N2	#1	14.8	10.9	11.7	<ldl< td=""><td>9.6</td><td>12.8</td><td>13.1</td><td>15.4</td><td>10.4</td><td>163.8*</td><td><ldl< td=""><td>14.2</td></ldl<></td></ldl<>	9.6	12.8	13.1	15.4	10.4	163.8*	<ldl< td=""><td>14.2</td></ldl<>	14.2
Mean	of all sets	14.8	10.9	11.7	-	9.6	12.8	13.1	15.4	10.4	-	-	14.2
N3	#1	8.6	8.1	5.5	6.6	11.1	8.5	6.9	7.2	4.6	3.0	7.8	4.7
	#2	7.8	10.9	6.8	4.1	3.6	8.5	7.9	4.6	3.5	3.4	61.4*	2.4
Mean	of all sets	8.2	9.5	6.2	5.4	7.4	8.5	7.4	5.9	4.1	3.2	7.8	3.5
Media	n <i>Hp</i> (0.07	)/A by	positior	n (µSv/	GBq)								
		Α	В	С	D	Ε	a	b	c	d	e	Ring	Wrist
Physic	ians	21.3	20.4	17.6	12.6	10.2	34.2	47.0	21.1	12.5	11.2	14.0	7.1
Nurses	5	8.2	10.9	6.5	6.4	7.0	10.1	10.5	7.8	6.3	3.4	12.3	4.1
Median of maximum values <i>Hp</i> (0.07)/A by hand ( $\mu$ Sv/GBq)													
		D			ND		Ring			Wrist			
Physicians		45.2 [2	0-70.3	]	41.5 [33.8 - 49.		.2]	] 11.8 [8.4 - 15.2]		7.8 [7.1 - 8.4]			
Nurses		13.9 [9.5 - 14.8] 15.4 [8.5 - 33		.5 - 33.1	1] 9.2 [7.8 - 10.6]			3.5 [3.5 - 3.5]					

**Tabla A.5:** Measured normalised Hp(0.07) values for each position, set and worker along with the mean value over all sets for each worker. Median Hp(0.07)/A for each position is shown, as well as the median over the maximum values by hand for each group of workers.

\*Values considered outliers

The LDL for OSL dosemeters is 50  $\mu$ Sv and for ring and wrist dosemeters is 0.1 mSv. **Bold** values represent the highest value assigned to each worker, which are used to calculate the median of the maximum Hp(0.07)/A values.

### A.3. Publication III: Supplementary Material

Additional information regarding the absorbed dose calculation method. Figs. A.6 – A.9 show the same correlation plots as Figs. 3.15 – 3.18 but without trimming the axes, so the unit line does not necessarily go from the origin to the upper right corner. Fig. A.10 shows the joint histograms for simulation and therapy from NTLw, NTLt and tumours.

#### Absorbed dose calculation

The dosimetry calculations were performed using a self-developed MATLAB code (MATLAB (2021a), Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc) according to the following pipeline, based on the calculations described by Moran et al. [1]:

1. 3D-voxel activity maps are calculated for both <sup>99m</sup>Tc-MAA and <sup>90</sup>Y SPECTs using a self-calibration factor (administered activity/total counts within the liver in the SPECT image) [2–4]. The initial activity in each voxel comes as:

$$A_{vox}(x) = \frac{C_{vox}(x)(1 - LSF - Res)A^{90Y}]}{C_{WL}(x)}$$
(A.1)

Where x can be <sup>90</sup>Y or <sup>99m</sup>Tc-MAA calibrated images, *Res* is the residual activity and WL refers to the whole-liver segment.

2. The total number of disintegrations in a voxel can be calculated under (A.1) as:

$$\widetilde{A}_{vox}(x) = 1,443 \cdot T_{1/2}({}^{90}Y) \cdot A_{vox}(x)$$
(A.2)

3. 3D-voxel absorbed dose maps are calculated based on the LDM. Since this model presumes that the kinetic energy of every beta emission is deposited within the voxel where it occurs (target = source), the absorbed dose in each voxel is calculated by multiplying the cumulative activity within the voxel ( $\tilde{A}_{vox}$ ) by a constant scalar factor (S value).

$$D_{vox_t}(x) = A_{vox_s}(x) \times S(vox_t \leftarrow vox_s)|_{t=s}$$
(A.3)

The S value can be calculated as:

$$S(vox_t \leftarrow vox_s)|_{t=s} = \frac{\langle E_{\beta}({}^{90}Y) \rangle}{M_{vox_t}}|_{t=s}$$
(A.4)

 $M_{vox}$  stands for the mass of the voxel and  $\langle E_{\beta}({}^{90}Y) \rangle$  for the averaged beta energy deposited per disintegration, which is calculated under (A.4).

4. Simplifying the equations, the 3D-voxel dose maps can be calculated as:

$$D_{vox}(x) = 2,14 \cdot 10^{-4} \cdot T_{1/2}({}^{90}Y) \cdot A_{vox}(x)$$
(A.5)

Where  $D_{vox}$  is expressed in Gray (Gy),  $T_{1/2}({}^{90}Y)$  in seconds (s) and  $A_{vox}$  in giga-becquerel (GBq).

Additional images



**Figura A.6:** Correlations plots for different dosimetry metrics derived from TL: mean dose (MAD), D50 and D70 (top) and D95, V120 and V205 (bottom). All points are shown



**Figura A.7:** Correlations plots for different dosimetry metrics derived from NTLt: mean dose (MAD), D50 and D70 (top) and D95, V50 and V90 (bottom). All points shown



**Figura A.8:** Correlations plots for different dosimetry metrics derived from NTLw: mean dose (MAD), D50 and D70 (top) and D95, V50 and V90 (bottom). All points shown



**Figura A.9:** Correlation plots between MAD from simulation (Tc-MAA) and therapy (90Y) for TL <200 ml and TL >200 ml



**Figura A.10:** Joint histograms for simulation and therapy from NTLw, NTLt and tumors. The fitted line is showed as a dashed line, while the regression model is shown on top of each graph

#### References

- [1] V. Morán, E. Prieto, L. Sancho, M. Rodríguez-Fraile, L. Soria, A. Zubiria, and J. M. Martí-Climent, "Impact of the dosimetry approach on the resulting 90Y radioembolization planned absorbed doses based on 99mTc-MAA SPECT-CT: is there agreement between dosimetry methods?," *EJNMMI physics*, vol. 7, no. 1, pp. 1–22, 2020.
- [2] E. Jafargholi Rangraz, X. Tang, C. Van Laeken, G. Maleux, J. Dekervel, E. Van Cutsem, C. Verslype, K. Baete, J. Nuyts, and C. M. Deroose, "Quantitative comparison of pre-treatment predictive and post-treatment measured dosimetry for selective internal radiation therapy using cone-beam CT for tumor and liver perfusion territory definition," *EJNMMI Res*, vol. 10, no. 1, p. 94, 2020.
- [3] J. K. Mikell, A. Mahvash, W. Siman, V. Baladandayuthapani, F. Mourtada, and S. C. Kappadath, "Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90 Glass Microspheres: Biases and Uncertainties in Absorbed Dose Calculations between Clinical Dosimetry Models," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 96, no. 4, pp. 888– 896, 2016.
- [4] J. K. Mikell, A. Mahvash, W. Siman, F. Mourtada, and S. C. Kappadath, "Comparing voxel-based absorbed dosimetry methods in tumors, liver, lung, and at the liver-lung interface for (90)Y microsphere selective internal radiation therapy," *EJNMMI Phys*, vol. 2, no. 1, p. 16, 2015.

## **Apéndice B**

# Correcciones

### B.1. Corrección en Publicación I

En la sección 3.1.2.3 de la Publicación I, se menciona el uso de un modelo específico de dosímetro de anillo para el estudio, señalando que este cumple con los requisitos establecidos por las normas ISO 12794:2000 e IEC 62387:2012. No obstante, se aclara que la norma ISO mencionada ya no está en vigencia. Además, aunque en el documento se hace referencia a la norma IEC como IEC 62387:2012, esta versión está obsoleta. La referencia bibliográfica [27] indica que la versión actualizada es IEC 62387:2020. Por lo tanto, el texto debería ser actualizado para reflejar la versión más reciente de la norma IEC, es decir, IEC 62387:2020, tal como se indica correctamente en la referencia [27].

## B.2. Corrección en Publicación III

La figura B.1 corresponde a la versión correcta de la gráfica representada en la figura 3.19 de la Publicación III. Como se ha indicado en el pie de página de dicha figura, se detectó un error en los ejes de la gráfica tras su publicación.



**Figura B.1:** Correlation and Bland-Altman plots for TNR derived from NTLt (top) and NTLw (bottom) from simulation and post-therapy.

## **Apéndice** C

# **Contribuciones adicionales**

### C.1. Contribuciones a congresos

Las siguientes contribuciones se han elaborado a lo largo del período dedicado a la investigación doctoral, y se encuentran intrínsecamente vinculadas al tema central de la tesis, por lo que expanden los temas expuestos en las publicaciones en las que se fundamenta esta memoria.

#### C.1.1. En formato Comunicación oral

- <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Struelens, Lara; Schoonjans, Werner; Van Hoey, Olivier; Muñoz Iglesias, Jose; Gil, Ana Cristina; López Medina, Antonio. "Extremity and whole-body dose monitoring of staff with thermoluminescent and real-time detectors during treatments of Neuroendocrine Tumours with Lu-177-DOTATATE (Lutathera)". 5<sup>th</sup> European Radiation Protection Week (ERPW). 22-24 November, 2021. Hybrid format: online and onsite (Vienna, Austria). Book of abstracts: link
- <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Struelens, Lara; Schoonjans, Werner; Van Hoey, Olivier; Muñoz Iglesias, Jose; Martínez Bernárdez, Sonia; Salvador Gómez, Francisco Javier; López Medina, Antonio. "Occupational doses during management of therapeutic (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) and diagnostic (<sup>68</sup>Ga-DOTATOC) radiopharmaceuticals for theranostics". 4<sup>th</sup> European Congress of Medical Physics (ECMP). 17 20 August, 2022 (Dublin, Ireland). *Physica Medica: European Journal of Medical Physics* 104 (Suppl 1), S42 (2022). DOI: https://doi.org/10.1016/S1120-1797 (22)02213-X
- 3. <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Struelens, Lara; Schoonjans, Werner; Van Hoey, Olivier; Muñoz Iglesias, Jose; Martínez Bernárdez, Sonia; Salvador Gómez, Francisco Javier; López Medina, Antonio. "Extremity dosimetry and realtime monitoring of nuclear medicine workers during management of Ga-68-DOTATOC". 35<sup>th</sup> Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). 15 - 19 October, 2022 (Barcelona, Spain). *Eur J Nucl Med Mol*

Imaging 49 (Suppl 1), 1-751 (2022) DOI: https://doi.org/10.1007/s00259-022-05924-4

 <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Struelens, Lara; Muñoz Iglesias, Jose; Schoonjans, Werner; Nogueiras Alonso, Jose Manuel; Tabuenca, Olga; Salvador Gómez, Francisco Javier; López Medina, Antonio. "Assessment of Occupational Radiation Exposure During Administration of [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE Using Active and Passive Dosimetry". 36<sup>th</sup> Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). 9 - 13 September, 2022 (Viena, Austria). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 50 (Suppl 1), 1–898 (2023) DOI: https://doi.org/10. 1007/s00259-023-06333-x

#### C.1.2. En formato Póster

- <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Akhavanallaf, Azadeh; Bianchetto Wolf, Nicola; Salimi, Yazdan; Mainta, Ismini; Garibotto, Valentina; López Medina, Antonio. "Predictive value of dose metrics from <sup>99m</sup>Tc-MAA compared to <sup>90</sup>Y SPECT/CT in Dosimetry-Guided Personalized SIRT of Hepatocellular Carcinoma" (PO-2807). Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) Annual Congress. 11 - 14 June, 2022 (Vancouver, Canada). Online registration. *Journal of Nuclear Medicine* 62 (Suppl 2) 2807 (2022). DOI: https://jnm.snmjournals.org/content/63/supplement\_2/2807 Awarded: International Best Abstract Award (Spain)
- <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Struelens, Lara; Schoonjans, Werner; Muñoz Iglesias, Jose; Salvador Gómez, Francisco Javier; López Medina, Antonio. "Estimación de dosis ocupacionales durante la administración de [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC". PhDay Complutense, Facultad de Medicina. 7 octubre, 2022 (Madrid, España).
- Santiago Rondón, Daniel; Lombardo, Pasquale; Abdelrahman, Mahmoud; Struelens, Lara; Vanhavere, Filip; <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Bergans, Niki. "Changing the way personal dosimetry is performed in nuclear medicine: Switching from physical dosimeters to computational methods" (Poster Slot PP12). Belgian Society of Nuclear Medicine (BELNUC) 2023 Dolce symposium. 22 April, 2023 (Brussels, Belgium). Poster contribution, not attended. URL: https://belnuc.be/belnuc-23-dolce-symposium-poster-walk/
- Santiago Rondón, Daniel; Lombardo, Pasquale; Abdelrahman, Mahmoud; Struelens, Lara; Vanhavere, Filip; <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Bergans, Niki. "Changing the way personal dosimetry is performed in nuclear medicine: Switching from physical dosimeters to computational methods". 14<sup>th</sup> International Conference on Monte Carlo Methods and Applications. 26 - 30

June, 2023 (Paris, France). Poster contribution, not attended. URL: https: //mcm2023.sciencesconf.org/resource/page/id/5

 <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Struelens, Lara; Schoonjans, Werner; Sánchez Díaz, Isaac José; Muñoz Iglesias, Jose; Nogueiras Alonso, Jose Manuel; Salvador Gómez, Francisco Javier; Salgado Fernández, Manuel; López Medina, Antonio. "Monitorización de la dosis en manos, efectiva y en tiempo real del personal de Medicina Nuclear durante el tratamiento de tumores neuroendocrinos con Lu-177-DOTATATE". 8° Congreso Conjunto SEFM-SEPR. 23 - 26 Mayo, 2023 (Oviedo, España). Libro de abstracts: link

## C.2. Otras contribuciones

Durante el periodo de elaboración de esta tesis doctoral, se realizaron diversas investigaciones y actividades académicas complementarias. Si bien estas contribuciones no desarrollan el tema central de las publicaciones incluidas en esta memoria, han sido fundamentales para el desarrollo de la misma.

### C.2.1. Publicaciones

- <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Rodríguez-Ruiz, Alejandro; Martí, Robert and Chevalier, Margarita. "Multi-vendor robustness analysis of a commercial artificial intelligence system for breast cancer detection." *Journal of Medical Imaging* 10, 5 (2023). DOI: https://doi.org/10.1117/1.JMI.10.5.051807
- <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>, Rodríguez-Ruiz, Alejandro; Chevalier, Margarita. "Evaluation of an AI system designed for breast cancer detection." Proc. SPIE 12286, 16<sup>th</sup> International Workshop on Breast Imaging (IWBI2022), 1228610 (13 July 2022) DOI: https://doi.org/10.1117/12.2623686
- 3. Aymerich, María; <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; García-Baizán, Alejandra; González-Pena, Mariña; Sebastià, Carmen; López-Medina, Antonio; Mesa-Álvarez, Alicia; Tardágila de la Fuente, Gonzalo; Méndez-Castrillón, Marta; Berbel-Rodríguez, Andrea; and Matos-Ugas, Alenadra C; Berenguer, Roberto; Sabater, Sebastià; Otero-García, Milagros. "Pilot Study for the Assessment of the Best Radiomic Features for Bosniak Cyst Classification Using Phantom and Radiologist Inter-Observer Selection." *Diagnostics* 13, 8 (2023). DOI: https://doi.org/10.3390/diagnostics13081384

### C.2.2. Contribuciones a congresos

1. (Oral) <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Aymerich López, María; Gonzalez Pose, Alicia; Berenguer Serrano, Roberto; Sabater Martí, Sebastià; Otero García, Maria Milagros; López Medina, Antonio. "Estudio de radiómica intra-TC para el análisis de variabilidad en función del protocolo de adquisición y del software empleado". 7° **Congreso Conjunto SEFM-SEPR**. 31 de mayo al 4 de junio, 2022. Libro de abstracts: link

- (Oral) <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Rodriguez-Ruiz, Alejandro; Chevalier, Margarita. "Evaluation of an AI system designed for breast cancer detection". 16<sup>th</sup> International Workshop on Breast Imaging (IWBI). 22 - 25 May, 2022 (Leuven, Belgium). URL: https://iwbi2022.com/
- (Oral) <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; López Medina, Antonio; González Pose, Alicia; Fernández González, Andrés; Salvador Gómez, Francisco Javier; Vila Nieto, Óscar; Nieto Regueira, Íñigo; Ochagavia Galilea, Virginia; Muñoz Garzón, Víctor. "Comparison of low distortion methods to calculate ADC in metastatic brain tumours and normal tissue" (PO-1753). European Society of Radiation Oncology (ESTRO). 6 10 May, 2022 (Copenhaguen, Denmark). *Radiotherapy and Oncology* 170, S1555 S1557. (2022). DOI: https://doi.org/10.1016/S0167-8140(22)03717-3
- (Póster) Aymerich, María; <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Sebastià Cerqueda, Carmen; Mesa-Álvarez, Alicia; Tardágila de la Fuente, Gonzalo; Berenguer Serrano, Roberto; López-Medina, Antonio; Sabater Marti, Sebastià, Otero-García, Milagros. "How to prepare CT scanners from a Radiology Department for radiomic studies" (PP 17-10). European Congress of Radiology (ECR). 13 17 July, 2022 (Vienna, Austria). Online registration. *Insights Imaging* 13 (Suppl 4) 205 (2022). DOI: https://doi.org/10.1186/s13244-022-01337-x Awarded: Scientific Exhibition Award Cum Laude
- (Póster) Aymerich, María; García-Baizán, Alejandra; González-Pena, Mariña; <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Méndez-Castrillón, Marta; Berbel-Rodríguez, Andrea; Matos-Ugas, Alenadra C; Otero-García, Milagros. "Radiomic Classificators assessment for Bosniak cysts in CT Imaging" (C-14786). European Congress of Radiology (ECR). 1 - 5 March, 2023 (Vienna, Austria). DOI: https: //epos.myesr.org/poster/esr/ecr2023/C-14786
- 6. (Póster) <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Sánchez-Díaz, Isaac; Dorado Dorado, Ricardo; Salvador Gómez, Francisco Javier; Andrade Álvarez, Benito; Salgado Fernández, Manuel; Muñoz Garzón, Víctor; Ochagavia Galilea, Virginia; Nieto Regueira, Íñigo; Myronakis, Marios; López Medina, Antonio. "CBCT dose distribution calculation with GATE Monte Carlo simulations for lymphoma patients" (PO 1815). European Society of Radiation Oncology (ESTRO). 12 16 May, 2023 (Vienna, Austria). Book of abstracts: link

(Póster) López Medina, Antonio; Porta-Lorenzo, Manuel; <u>Riveira-Martin, Mercedes</u>; Sánchez-Díaz, Isaac; Dorado Dorado, Ricardo; Salvador Gómez, Francisco Javier; Nieto Regueira, Íñigo; Ochagavia Galilea, Virginia; Muñoz Garzón, Víctor. "Voxel-wise tumour response estimation from functional imaging and radiobiological model" (PO - 2070). European Society of Radiation Oncology (ESTRO). 12 - 16 May, 2023 (Vienna, Austria). Book of abstracts: link