

AVANCES EN LA DOSIMETRÍA INTERNA DE NUEVOS RADIOFÁRMACOS MARCADOS CON ^{177}Lu DE PRODUCCIÓN LOCAL PARA LA PROTECCIÓN RADIOLÓGICA DE LOS PACIENTES EN MEDICINA NUCLEAR

Puerta Yepes N.¹, Rojo A.M.¹, Gossio S.¹

¹Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN)

RESUMEN

El estudio de radiofármacos terapéuticos marcados con Lutecio-177 está siendo actualmente impulsado por el OIEA en diversos países, incluyendo a Argentina, gracias a que se postulan como una alternativa potencial para el tratamiento de diversos tipos de tumores neuroendócrinos, gastroenteropancreáticos y metástasis óseas. Desde el 2006, la División de Radiofarmacia de la CNEA ha venido realizando estudios relativos a la obtención, marcación, control de calidad y biodistribución en ratones NIH de varios radiofármacos marcados con ^{177}Lu de producción local, entre los que se incluyen: ^{177}Lu -EDTMP, ^{177}Lu -DOTMP, ^{177}Lu -DOTA-Sustancia P, ^{177}Lu -DOTA-Minigastrina y ^{177}Lu -DTPA-SCN-Rituximab. El Laboratorio de Dosimetría Interna de la ARN, con el propósito de contribuir con el aseguramiento de la protección radiológica del paciente, ha estado complementando el estudio preclínico de éstos cinco nuevos radiofármacos mediante una evaluación dosimétrica. Este estudio incluyó para éstos radiofármacos de producción local, el análisis de su biodistribución en ratones NIH, la estimación de la dosis absorbida en órganos sanos de interés utilizando la metodología MIRD, la extrapolación de los resultados obtenidos en ratones a humanos, la identificación de los órganos sanos de mayor riesgo y la estimación de la actividad máxima que se le puede administrar a un paciente sin exceder el umbral de radiotoxicidad en los órganos sanos.

Finalmente, los resultados dosimétricos analizados en este trabajo constituyen los antecedentes necesarios para pasar a la etapa siguiente de estudios clínicos con estos radiofármacos. La estimación de la actividad a administrar al paciente podrá ser tomada en cuenta en la determinación de los parámetros de tratamiento más adecuados, que posibilitan una mayor protección a los órganos sanos, evitando exceder el umbral radiotoxicológico de éstos y por lo tanto garantizando la protección radiológica de los pacientes.

Palabras Claves: dosimetría interna, Lutecio-177.

1. INTRODUCCIÓN

El empleo de radiofármacos como agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer, cobró una importante relevancia en el campo de la medicina nuclear a partir de la década del 90 y se le conoce con el nombre de Radioterapia Metabólica. Los radiofármacos que se han usado más ampliamente para este propósito son, en general, biomoléculas marcadas con radionucleídos emisores β^- , que presentan la propiedad de acumularse selectivamente en un cierto órgano, tejido o lesión. Se aprovecha entonces, primero el metabolismo propio seguido por éstas moléculas en el organismo, para que se capten selectivamente en la región a tratar; y segundo la radiación β^- , la cual tiene la energía necesaria como para destruir células y tejidos con los cuales interacciona, pero corto alcance, lo cual permite que su acción prácticamente se limite al sitio donde se acumula el radiofármaco, sin causar daño importante a las células sanas que rodean la lesión.

¹ E-mail del Autor: npuerta@arn.gob.ar

El ^{177}Lu , a pesar de su entrada relativamente tardía en la Radioterapia Metabólica, es uno de los radionucleídos con más características prometedoras en este campo. Al emitir partículas β^- con energía máxima de 497 keV (78,6%), 384 keV (9,1%) y 176 keV (12,2%) presenta cierta ventaja con respecto a otros radionucleídos emisores beta de mayor energía empleados en Radioterapia Metabólica, que en general, causan mayor radiotoxicidad. También es un emisor de fotones γ de 113 keV (6,4%) y 208 keV (11%), los cuales son útiles para la localización *in vivo* y la realización de los cálculos dosimétricos empleando una cámara gamma o SPECT [1]. Además posee un período de semidesintegración relativamente largo (6,71 días) lo cual le da una ventaja logística, ya que facilita el abastecimiento de localidades que se encuentren ubicadas lejos de los reactores donde es producido [2].

Actualmente existen más de 30 aplicaciones clínicas en las que el ^{177}Lu está siendo investigado, entre las que se incluyen tratamientos de tumores neuroendócrinos, gastroenteropancreáticos y metástasis óseas. En este sentido, la División de Radiofarmacia de la CNEA, con el apoyo de la OIEA, ha venido realizando estudios relativos a la obtención, marcación, control de calidad y biodistribución en ratones NIH de varios radiofármacos marcados con ^{177}Lu de producción local, entre los que se incluyen: ^{177}Lu -EDTMP, ^{177}Lu -DOTMP, ^{177}Lu -DOTA-Sustancia P (SP), ^{177}Lu -DOTA-Minigastrina (MG) y ^{177}Lu -p-SCN-Bz-DTPA-AcMo-anti-CD20 (también conocido como ^{177}Lu -DTPA-SCN-Rituximab). El Laboratorio de Dosimetría Interna de la ARN, con el propósito de contribuir con el aseguramiento de la protección radiológica del paciente, complementó el estudio preclínico de éstos cinco nuevos radiofármacos mediante una evaluación dosimétrica. Este estudio incluyó para éstos radiofármacos de producción local, el análisis de su biodistribución en ratones NIH, la estimación de la dosis absorbida en órganos sanos de interés utilizando la metodología MIRD, la extrapolación de los resultados obtenidos en ratones a humanos, la identificación de los órganos sanos de mayor riesgo y la estimación de la actividad máxima que se le puede administrar a un paciente sin exceder el umbral de radiotoxicidad en los órganos sanos [3] [4] [5] [6] [7].

2. METODOLOGÍA

Se adoptaron los conceptos y criterios de la metodología MIRD [8] para el estudio dosimétrico de los siguientes radiofármacos: ^{177}Lu -EDTMP, ^{177}Lu -DOTMP, ^{177}Lu -DOTA-SP, ^{177}Lu -DOTA-His2-MG y ^{177}Lu -DTPA-SCN-Rituximab.

Los datos experimentales de distribución de actividad en el tiempo, obtenidos por la División de Radiofarmacia de la CNEA, de cada radiofármaco en diferentes órganos de interés de ratones NIH (riñones, hígado, bazo, pulmones, sangre, estómago, intestino y fémur), se ajustaron a curvas usando el software Origen 6.1. Estas curvas describen la evolución temporal de la actividad del radiofármaco en cada uno de los órganos donde se retienen (órganos fuente) y permiten estimar el número total de desintegraciones que se dan en cada órgano fuente hallando el área bajo de estas curvas de retención. Se calcularon las áreas bajo las curvas de retención de diferentes órganos y se normalizó a la actividad inyectada con el fin de obtener los coeficientes de actividad integrada en el tiempo τ [8]. Las dosis absorbidas en los órganos del ratón NIH por unidad de actividad administrada se determinaron como el producto entre el τ de cada órgano fuente y los factores S para todas las combinaciones

órgano fuente-blanco posibles [9]. Los valores de los factores S para los órganos del ratón NIH fueron calculados de acuerdo al trabajo de Villarreal [10] basados en el modelo de ratón de Larsson y col [11]. La extrapolación a los seres humanos se llevó a cabo utilizando el método de escalación directa para el $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ y el $^{177}\text{Lu-DOTMP}$, mientras que para los radiofármacos $^{177}\text{Lu-DOTA-SP}$, $^{177}\text{Lu-DOTA-His2-MG}$ y $^{177}\text{Lu-DTPA-SCN-Rituximab}$ se empleó la escalación por tiempo [12]. El método de escalación se eligió teniendo en cuenta un criterio conservativo. En el método de escalación directo se asume que el comportamiento cinético humano es exactamente el mismo que el observado en los animales; por lo tanto, los coeficientes de actividad integrada τ de cada órgano del ratón NIH se asumen iguales a los τ humanos. En el método de escalación por tiempo se toma en cuenta las diferencias de las tasas metabólicas entre animales con diferente masa corporal, y por lo tanto se transforma la escala de tiempo de acuerdo a la siguiente expresión:

$$t_h = t_a \left[\frac{m_h^{CE}}{m_a^{CE}} \right]^{0.25} \quad (1)$$

Donde: t_a es el tiempo en el cual una medición fue hecha en el sistema animal, t_h es el tiempo correspondiente asumido para el dato humano, m_a^{CE} y m_h^{CE} son las masas corporales totales de la especie animal y la especie humana, respectivamente.

En este método, el eje del tiempo de las curvas de retención de actividad de los diferentes órganos es escalado por la función de potencial indicada en la ecuación 1. Una vez obtenidas las curvas de retención extrapoladas de los órganos humanos se hallan los coeficientes de actividad integrada en el tiempo mediante el cálculo del área bajo la curva.

Las dosis absorbidas en los órganos humanos por unidad de actividad inyectada se calcularon mediante el programa de OLINDA [13], ingresando los coeficientes de actividad integrada humanos estimados, para los dos modelos propuestos: Hombre adulto de referencia (73,7 kg) y mujer adulta de referencia (56,9 kg).

Se identificó el órgano sano de mayor riesgo u órgano crítico mediante la determinación del órgano que limita la cantidad de actividad a ser administrada por ser el más próximo a alcanzar el límite de radiotoxicidad.

Finalmente, se estimó para cada radiofármaco la Máxima Actividad Tolerable (MAT), que es la actividad máxima que puede ser administrada a un paciente de referencia, sin exceder la tolerancia máxima del órgano sano de mayor riesgo, usando la expresión 2:

$$\text{MáximaActividadTolerable} \left(\frac{\text{MBq}}{\text{Kg}} \right) = \frac{\text{DosisUmbral}(\text{mGy})}{\text{Coeficiente de Dosis}(\text{mGy/MBq}) \times \text{masa}^{CE}} \quad (2)$$

Donde la dosis umbral [14] es la dosis necesaria para provocar un efecto clínicamente evidente en el 5 % de los individuos expuestos y el coeficiente de dosis representa la dosis en el órgano por unidad de actividad administrada. La masa^{CE} toma el valor de la masa corporal total de los modelos empleados: 73,7 kg para el hombre de referencia y 56,9 kg para la mujer de referencia.

3. RESULTADOS

Los estudios de biodistribución fueron realizados por la división de radiofarmacia de la CNEA bajo la dirección del Dr. José Luis Crudo. Estos datos permitieron la estimación de los coeficientes de actividad inyectada por gramo de tejido (AI/g). Los datos de % AI /g del ^{177}Lu -EDTMP, el ^{177}Lu -DOTMP, ^{177}Lu -p-SCN-Bz-DTPA-AcMo anti CD20, ^{177}Lu -DOTA-His2-MG y ^{177}Lu -DOTA-SP en los órganos del ratón NIH se muestran en las figura 1, 2 y 3.

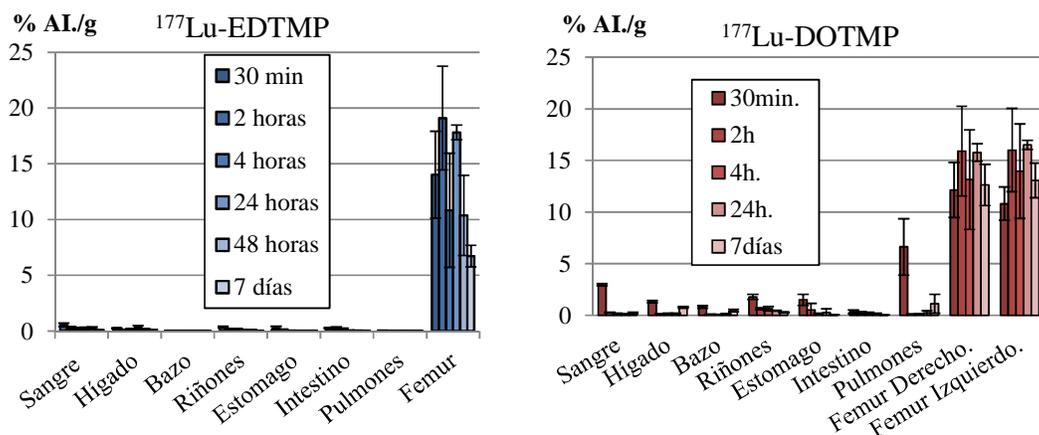


Figura 1. Datos de biodistribución en ratón NIH para el ^{177}Lu -EDTMP (izquierda) y el ^{177}Lu -DOTMP (derecha)

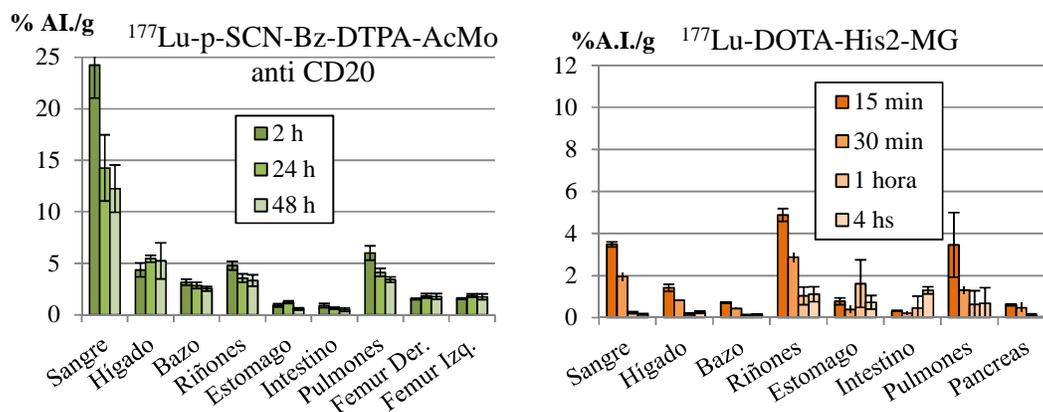


Figura 2. Datos de biodistribución en ratón NIH para el ^{177}Lu -p-SCN-Bz-DTPA-AcMo anti CD20 (izquierda) y el ^{177}Lu -DOTA-His2-MG (derecha)

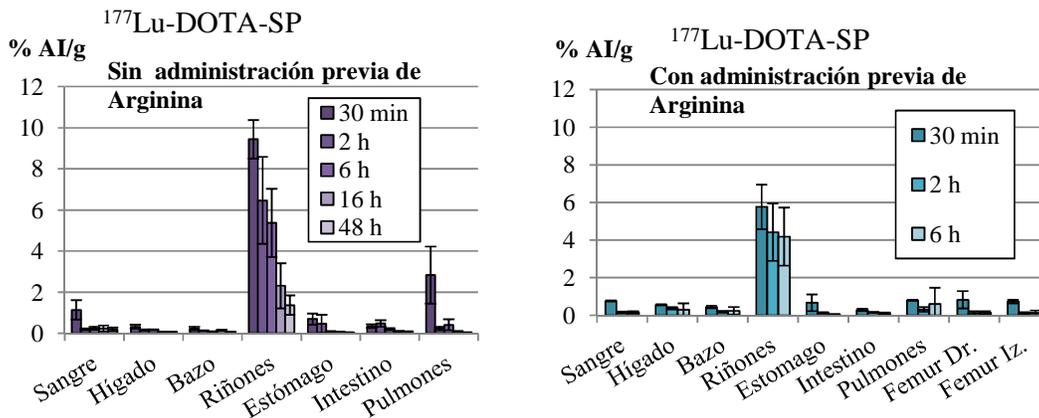


Figura 3. Datos de biodistribución en ratón NIH para el ¹⁷⁷Lu-DOTA-SP con (derecha) y sin administración previa de arginina (izquierda).

Las dosis absorbidas para los diferentes órganos del ratón NIH y para los diferentes órganos de los modelos humanos por unidad de actividad inyectada de los radiofármacos ¹⁷⁷Lu-EDTMP, el ¹⁷⁷Lu-DOTMP, ¹⁷⁷Lu-p-SCN-Bz-DTPA-AcMo anti CD20, ¹⁷⁷Lu-DOTA-His2-MG y ¹⁷⁷Lu-DOTA-SP se muestran en las figuras 4, 5 y 6.

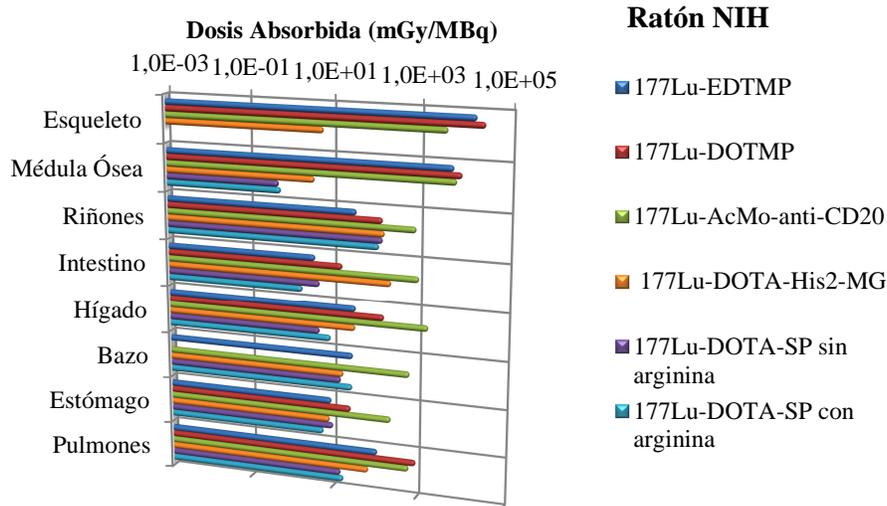


Figura 4. Dosis absorbida por unidad de actividad inyectada de ¹⁷⁷Lu-EDTMP, ¹⁷⁷Lu-DOTMP, ¹⁷⁷Lu-p-SCN-Bz-DTPA-AcMo anti CD20, ¹⁷⁷Lu-DOTA-His2-MG, ¹⁷⁷Lu-DOTA-SP con y sin tratamiento previo de arginina en los diferentes órganos del ratón NIH

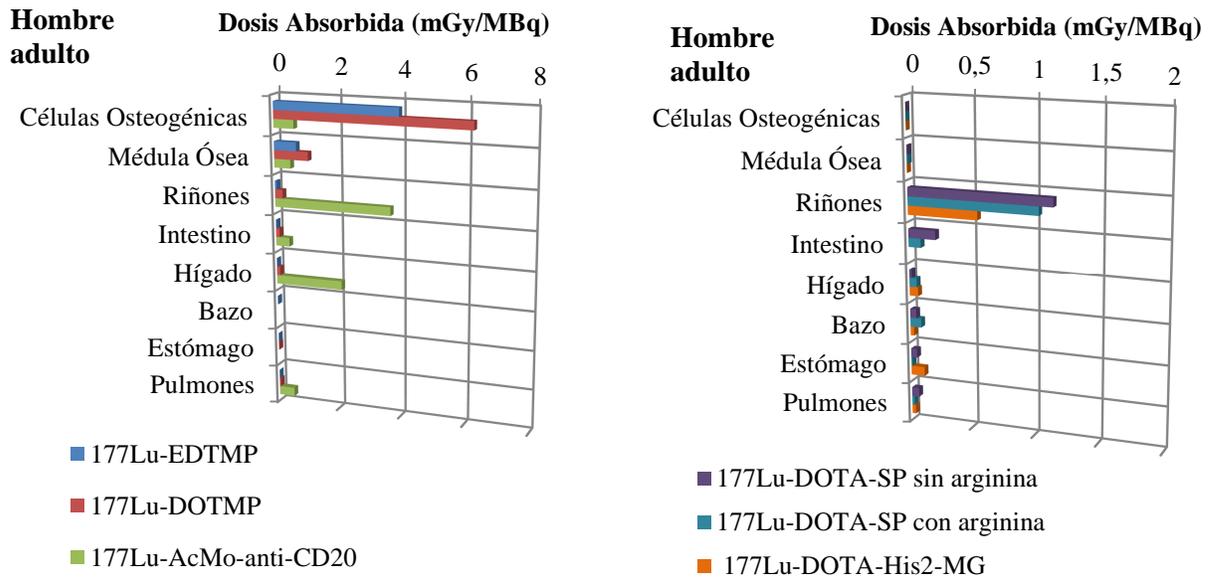


Figura 5. Dosis absorbida por unidad de actividad inyectada de $^{177}\text{Lu-EDTMP}$, $^{177}\text{Lu-DOTMP}$, $^{177}\text{Lu-p-SCN-Bz-DTPA-AcMo}$ anti CD20 (izquierda) y $^{177}\text{Lu-DOTA-His2-MG}$, $^{177}\text{Lu-DOTA-SP}$ con y sin tratamiento previo de arginina (derecha) en los diferentes órganos del hombre adulto

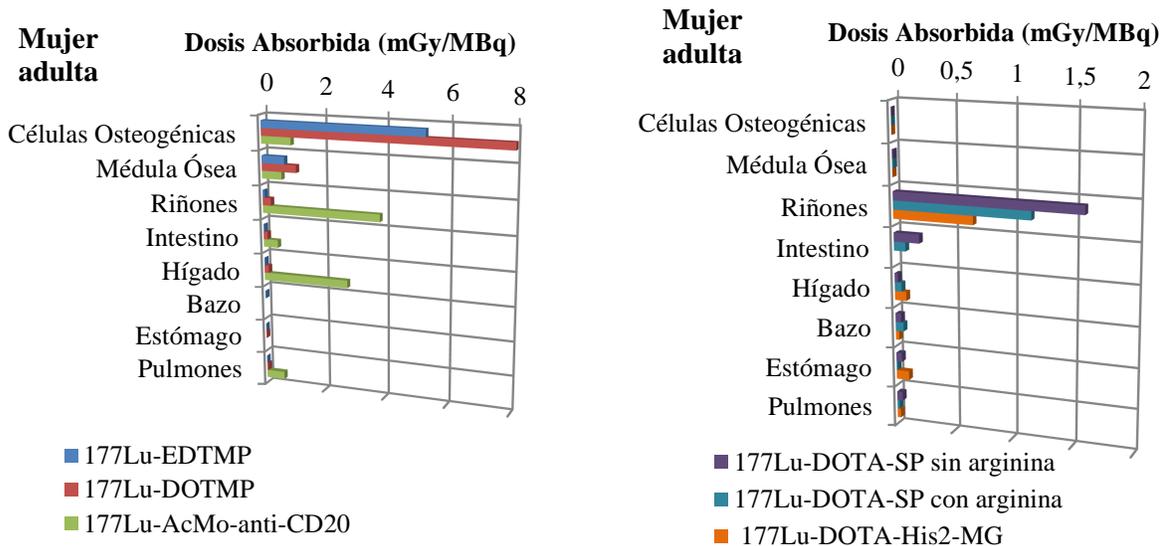


Figura 6. Dosis absorbida por unidad de actividad inyectada de $^{177}\text{Lu-EDTMP}$, $^{177}\text{Lu-DOTMP}$, $^{177}\text{Lu-p-SCN-Bz-DTPA-AcMo}$ anti CD20 (izquierda) y $^{177}\text{Lu-DOTA-His2-MG}$, $^{177}\text{Lu-DOTA-SP}$ con y sin tratamiento previo de arginina (derecha) en los diferentes órganos de la mujer adulta

En la tabla 1 se presenta para cada uno de los radiofármacos evaluados el órgano crítico.

Tabla 1. Órganos críticos para los diferentes radiofármacos bajo estudio

RADIOFÁRMACO EVALUADO	ÓRGANO CRÍTICO
^{177}Lu -EDTMP	Médula ósea
^{177}Lu -DOTMP	Médula ósea
^{177}Lu -p-SCN-Bz-DTPA-AcMo-anti-CD20	Médula ósea
^{177}Lu -DOTA-His2-MG	Riñón
^{177}Lu -DOTA-SP	Riñón
^{177}Lu -DOTA-SP con administración previa de arginina	Riñón

Las actividades "máximas" (MAT) que se pueden administrar a pacientes de referencia, sin exceder el máximo de tolerancia de los órganos críticos identificados para cada uno de los radiofármacos evaluados, se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Máxima actividad tolerada de los diferentes radiofármacos bajo estudio en adultos humanos de referencia

Modelos de Referencia Humanos	Máxima Actividad Tolerada (MBq/Kg)					
	^{177}Lu -EDTMP	^{177}Lu -DOTMP	^{177}Lu -AcMo-anti-CD20	^{177}Lu -DOTA-His2-MG	^{177}Lu -DOTA-SP sin arg.	^{177}Lu -DOTA-SP con arg.
Hombre	3,7E+01	2,5E+01	5,2E+01	4,9E+02	1,7E+02	2,3E+02
Mujer	4,6E+01	3,1E+01	5,3E+01	5,2E+02	3,1E+02	3,4E+02

3.1 ^{177}Lu -EDTMP y ^{177}Lu -DOTMP

Tanto el ^{177}Lu -EDTMP como el ^{177}Lu -DOTMP presentan en el ratón NIH una captación selectiva en hueso, una rápida eliminación de la sangre y una absorción insignificante en los tejidos no-esqueléticos.

Los estudios dosimétricos muestran que para éstos dos radiofármacos, las células osteogénicas reciben la dosis más alta tanto en el ratón como en el hombre y la mujer de referencia. Ambos radiofármacos exhiben valores similares de dosis, sin embargo el ^{177}Lu -DOTMP presenta una dosis ligeramente mayor en las células osteogénicas y médula ósea. La toxicidad en médula ósea representa el factor limitante en la terapia con estos dos radiofármacos.

3.2 ^{177}Lu -p-SCN-Bz-DTPA-AcMo anti CD20

Se determina que el tejido con más nivel de captación y retención del radiofármaco ^{177}Lu -p-SCN-Bz-DTPA-AcMo anti CD20 es la sangre. También se detecta que otros órganos de interés que pueden presentar una captación del radiofármaco son el riñón, el hígado y los pulmones.

Los estudios dosimétricos en ratones NIH y su extrapolación a humanos fueron los primeros en ser realizados con este producto en el mundo entero. Dichos estudios permitieron determinar que los órganos sanos que recibe la mayor dosis en un eventual uso clínico del radiofármaco ^{177}Lu -p-SCN-Bz-DTPA-AcMo anti CD20, administrado por vía intravenosa, son: los riñones, el hígado y la médula ósea. La dosis en la médula se debe fundamentalmente a la retención del radiofármaco en sangre. Utilizando los coeficientes de dosis obtenidos para los diferentes órganos y debido a que la dosis umbral en médula es menor que en los otros órganos [14], se encontró que el órgano crítico en este tipo de terapia es la médula ósea.

3.3 ^{177}Lu -DOTA-His2-MG y ^{177}Lu -DOTA-SP

El radiofármaco ^{177}Lu -DOTA-SP se estudió en dos situaciones, que implicaban la administración o ausencia del aminoácido arginina previo a la inyección del radiofármaco. La administración de arginina se hizo partiendo de información bibliográfica que indicaban una posible disminución de la captación renal del radiofármaco.

El riñón es el órgano que presenta la mayor retención de los radiofármacos ^{177}Lu -DOTA-His2-MG y el ^{177}Lu -DOTA-SP en las dos situaciones (con y sin administración previa de Arginina), sin embargo, se evidencia que la retención en el riñón en el caso del ^{177}Lu -DOTA-SP es menor en el caso de administración previa de arginina.

Si bien el órgano que presenta una mayor retención de los radiofármacos ^{177}Lu -DOTA-His2-MG y el ^{177}Lu -DOTA-SP (con y sin administración previa de Arginina) es el riñón, se observa que, los tres radiofármacos, presentan una rápida depuración sanguínea y excreción renal, y una absorción insignificante en otros tejidos.

Se puede observar que para estos radiofármacos, la dosis depositada en los riñones tanto del ratón, como la estimada en los modelos humanos, es significativamente más grande que para el resto de los órganos. Sin embargo, en el caso del ^{177}Lu -DOTA-SP, la dosis en los riñones resulta ser ligeramente menor en el caso de la administración previa de arginina. Se evidencia entonces el efecto protector renal de la arginina, la cual se estima que reduce la dosis en riñón del 10 al 27 %. Además, la administración previa de éste aminoácido a la inyección de ^{177}Lu -DOTA-SP permite aumentar la cantidad de actividad suministrada al paciente, lo que posibilita entregar más dosis en el tumor.

El factor limitante que puede presentar el tratamiento con estos tres radiofármacos es la radiotoxicidad renal.

4. CONCLUSIONES

El ^{177}Lu -EDTMP y el ^{177}Lu -DOTMP son candidatos prometedores para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas ya que presenta una captación selectiva en el hueso, una rápida eliminación de la sangre y una absorción insignificante en los tejidos no-esqueléticos.

^{177}Lu -DOTA-p-SCN-Bz-DTPA-AcMo-anti-CD20 presenta una biodistribución y dosimetría similar a los radiofármacos actualmente aprobados en el tratamiento del Linfoma No Hodgking y por lo tanto se postula como una clara alternativa en este tipo de terapia.

El ^{177}Lu -DOTA-MG y el ^{177}Lu -DOTA-SP podrían ser usados en PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy) para el tratamiento de diversos tipos de tumores entre los que se encuentran los gastroenteropancreáticos y neuroendócrinos, ya que los estudios dosimétricos estiman que serán seguros en humanos.

El estudio de extrapolación a humanos, permitió estimar las dosis en órganos y la máxima actividad que se puede inyectar sin causar mielotoxicidad en el caso del ^{177}Lu -EDTMP, el ^{177}Lu -DOTMP y el ^{177}Lu -DOTA-p-SCN-Bz-DTPA-AcMo-anti-CD20; o sin causar toxicidad renal en el caso del ^{177}Lu -DOTA-MG y el ^{177}Lu -DOTA-SP.

Los estudios dosimétricos de los radiofármacos: ^{177}Lu -EDTMP, ^{177}Lu -DOTMP, ^{177}Lu -p-SCN-Bz-DTPA-AcMo-anti-CD20, ^{177}Lu -DOTA-MG y ^{177}Lu -DOTA-SP permitieron identificar en humanos los órganos sanos de mayor riesgo y la estimación de la actividad máxima que se le puede administrar a un paciente sin exceder el umbral de radiotoxicidad de los órganos críticos.

Finalmente, los resultados dosimétricos analizados en este trabajo contribuyen de manera positiva en la etapa de estudios pre-clínicos de estos radiofármacos producidos localmente, constituyendo los antecedentes necesarios para pasar a la etapa siguiente de estudios

clínicos. La estimación de la actividad a administrar al paciente podrá ser tomada en cuenta en la determinación de los parámetros de tratamiento más adecuados, que posibilitan una mayor protección a los órganos sanos, evitando exceder el umbral radiotóxico de éstos y por lo tanto garantizando la protección radiológica de los pacientes.

5. REFERENCIAS

[1] International Atomic Energy Agency. “Comparative Evaluation of Therapeutic Radiopharmaceuticals”. *Technical Reports Series* No. 458. Vienna, (2007).

[2] Das T., Chakraborty S., Unni, P.R., Banerjee S., Samuel G., Sarma, H.D. *et al.*, “¹⁷⁷Lu-labeled cyclic polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation”. *Applied Radiation and Isotopes*, **57**: 177–184, (2002).

[3] Crudo J.L., Nevares N.N., López Bularte A.C., Trotta M., Zapata A.M., Pérez J.H., Alfaro Agüero P., Puerta Yepes N., Gossio S., Rojo A. M., Michelin S., “Avances en la evaluación preclínica y dosimétrica de ¹⁷⁷Lu-DTPA-SCN-Rituximab® de uso potencial en radioinmunoterapia de Linfoma no Hodgkin”, *Revista de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear*, vol **5** nº 3; 90-98, (2014).

[4] Puerta N., Rojo A., Crudo J., Zapata A., Nevares N., López Bularte A., Perez J., Zaretzky A. “Internal dose assessment of ¹⁷⁷Lu-DOTA-SP for quantification of arginine renal protection effect”, *13th International Radiation Protection Association (IRPA) Congress*, Poster, (2012).

[5] Puerta Yepes, N., Pérez J. H., Nevares N.N., Zapata M., López Bularte A. C., Rojo A. M., Gossio S., Crudo J. L., “Estudio Biocinético y dosimétrico de un kit de producción local de ¹⁷⁷Lu-EDTMP para su uso como agente paliativo del dolor”. *Alasbimn Journal* **13** (53), ISSN: 0717 – 4055, (2011).

[6] Puerta Yepes, N., López Bularte, A.C., Nevares, N., Zapata, M., Pérez, J.H., Rojo, A.M. and Crudo, J.L., “Dosimetric studies in normal mice of ¹⁷⁷Lu-DOTA-SP and ¹⁷⁷Lu-DOTA-His2-MG”. *Nuclear Medicine and Biology* **37** (6), (2010).

[7] Nevares, N., López Bularte A., Puerta Yepes N., Zapata M., Pérez J., Rojo A. M., Crudo J. L., “Ensayos in-vitro e in-vivo del péptido marcado ¹⁷⁷Lu-DOTA-Sustancia P y evaluación de los cálculos dosimétricos en la etapa preclínica” *Alasbimn Journal* **01**, (2010).

[8] Bolch, W. E., Eckerman, K. F., Sgouros, G., Thomas, S. R., “MIRD Pamphlet No. 21: A Generalized Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry—Standardization of Nomenclature”, *J Nucl Med*, vol. **50**: 477-484, (2009).

[9] Loevinger, R., Budinger, T., Watson, E., "MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations", *Society of Nuclear Medicine*, Universidad de Michigan, (1988).

[10] Villarreal, Y., *Dosimetría Interna Aplicada a Fármacos Marcados con ¹⁷⁷Lu*, Universidad Nacional de Cuyo, Instituto Balseiro, Bariloche, (2007).

[11] Larsson, E., Strand, S., Ljungberg, M., Jönsson, B., "Mouse S-Factors based on Monte Carlo Simulations in the Anatomical Realistic Moby Phantom for Internal Dosimetry", *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, vol. **22**, 438-442, Mar. (2007).

[12] Stabin, M. G., *Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry*, Springer, (2008).

[13] OLINDA/EXM® (Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling). Radiation Dose Assessment Software Application (FDA Approved) Dose calculations and kinetic modeling for radiopharmaceuticals.

[14] Emami, B., Lyman, J., Brown, A., Coia, L., Goiten, M., Munzenrider, J., Shank, B., Solin, L. J., Wesson, M., "Tolerance of normal Tissue to therapeutic irradiation", *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. **21**, 109-122, May (1991).