



UNSAM
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE
SAN MARTÍN

**Comparación de dos radiofármacos,
 ^{177}Lu -EDTMP y ^{177}Lu -DOTMP, de potencial uso
en terapia paliativa del dolor provocado por
metástasis óseas**

**Carrera: Especialización en Radioquímica y
Aplicaciones Nucleares**



Alumno: Marisa Virginia Trotta
Director: Dr. José Luis Crudo
Diciembre 2014

Resumen

El principal síndrome asociado a la metástasis ósea es el dolor, que se manifiesta de forma frecuente y que es muy difícil de tratar. Se han obtenido resultados alentadores con radiofármacos emisores β^- con afinidad por el tejido óseo. El objetivo de este trabajo es la comparación de dos radiofármacos de potencial uso para terapia paliativa del dolor provocado por metástasis ósea. Ambos radiofármacos se basan en la marcación de bifosfonatos con ^{177}Lu de baja actividad específica. Los quelantes que se estudiaron son el EDTMP y el DOTMP. Se analizó la pureza radioquímica, la estabilidad del compuesto, se estudio la biodistribución en distintos modelos animales y se extrapolaron los resultados a humanos con el propósito de poder evaluar las dosis y los riesgos de radiotoxicidad.

Los radiofármacos estudiados se obtuvieron con elevada pureza radioquímica, se comprobó una rápida y significativa captación en hueso y una rápida eliminación en orina. La extrapolación dosimétrica al modelo humano mostró que las dosis más altas son recibidas por las células osteogénicas para ambos radiofármacos y se determinó que el órgano limitante de dosis es la médula ósea, con una dosis umbral de 200 cGy, observándose un 36 % de incremento de dosis para ^{177}Lu -DOTMP con respecto a ^{177}Lu -EDTMP.

La máxima actividad tolerable (MAT), es decir la máxima actividad que no produce mielotoxicidad en hombre y mujer adultos es 37,3 y 46,2 MBq/kg para ^{177}Lu -EDTMP y 24,7 y 30,6 MBq/ Kg para ^{177}Lu -DOTMP. Los estudios clínicos mostraron una respuesta favorable a la terapia, el dolor comenzó a disminuir en la primer semana de tratamiento y la disminución completa se produjo entre la sexta y séptima semana post-inyección del radiofármaco.

Capítulo 1

1.1 Objetivo

El objetivo de este trabajo es la comparación de dos radiofármacos de potencial uso para terapia paliativa del dolor debido a metástasis ósea. Ambos radiofármacos se basan en la marcación de bifosfonatos con ^{177}Lu (de baja actividad específica, A.e.). Los quelantes que se estudiaron son el ácido etilen-diamino-tetrametilen-fosfónico (EDTMP) y el ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetrametileno fosfónico (DOTMP). Se analizó la pureza radioquímica, la estabilidad, se estudio la biodistribución en distintos modelos animales y se extrapolaron los resultados a humanos con el propósito de poder evaluar las dosis y los riesgos de radiotoxicidad.

1.2 Introducción

Ciertos cánceres tienen más probabilidad de hacer metástasis en los huesos. Los de mayor incidencia son el cáncer de mama, de próstata, y de pulmón. El principal síndrome asociado a la metástasis ósea es el dolor, que se manifiesta de forma frecuente y que es muy difícil de manejar. Se han obtenido resultados alentadores con radiofármacos emisores β^- con afinidad por el tejido óseo. El mayor desafío en el desarrollo de agentes efectivos para paliación del dolor es lograr la entrega de una dosis adecuada de radiactividad en las lesiones óseas con mínima radiotoxicidad en médula ósea. Actualmente el radiofármaco más utilizado en la clínica médica es el ^{153}Sm -EDTMP, el cual ha demostrado ser seguro y efectivo. Sin embargo, la disponibilidad de ^{153}Sm en la mayoría de los países sigue siendo limitada como consecuencia de su corto período de semidesintegración y su alto costo de producción, por lo que otros radionucleídos emisores β^- , como el ^{177}Lu , están siendo investigados (01-02).

El ^{177}Lu es un radiometal que pertenece al grupo de los lantánidos. Dicho radionucleído posee características nucleares que lo hace un candidato adecuado y de gran importancia para el desarrollo de radiofármacos en la actualidad. El ^{177}Lu es un emisor beta negativo de baja energía ($E_{\beta^-}(\text{máx.}) = 497 \text{ KeV}$), que asegura baja dosis en médula ósea, además tiene emisiones gamma con una energía adecuada ($E_{\gamma} = 113 \text{ KeV}$ (6,4%)) para la obtención de imágenes y que permiten realizar la evaluación dosimétrica previa al tratamiento. Su periodo de semidesintegración es de 6,73 d. La posibilidad de obtenerlo a gran escala, con alta A.e. y baja A.e., le confiere ventajas en cuanto a la logística ya que se puede transportar a servicios de Medicina Nuclear que se encuentran alejados del centro de producción. Al ser producido localmente (RA-3 y Planta de Producción de Radioisótopos, Centro Atómico Ezeiza) su costo disminuye notablemente y lo hace más accesible que otros radionucleídos terapéuticos que se encuentran en el mercado.

1.3 Aspectos teórico generales

1.3.1 Radiofármaco

Un RF es todo producto farmacéutico que, una vez terminado y listo para ser empleado contiene uno o más nucleidos radiactivos (radioisótopos), incluidos con un propósito médico (3).

1.3.2 Radiofármacos para terapia

Los RF para terapia son administrados al paciente con el propósito de irradiar tejidos patológicos del organismo. Su valor terapéutico se basa en el efecto de sus radiaciones sobre el tejido en el que se localiza y en la selectividad de la localización.

1.3.3 Bifosfonatos

Los bifosfonatos son medicamentos usados en la paliación del dolor debido a metástasis óseas. Funcionan retardando la acción de los osteoclastos que son las células que disuelven pequeños fragmentos de los huesos para ayudar a remodelarlos y mantenerlos fuertes.

Son análogos estructurales de los pirofosfatos naturales, al igual que éstos se unen fuertemente a la hidroxapatita del hueso, presentan en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P) (4). Su principal uso es en el control de lesiones malignas metastásicas, y osteoporosis entre otras enfermedades. Dichas características hacen a los bifosfonatos el transporte ideal para la transportación de la radioactividad al hueso.

El uso de los radiofármacos con alta afinidad por el hueso se basa en la captación selectiva y la retención prolongada en los sitios de aumento de la actividad osteoblástica en el hueso normal que se encuentra adyacente a la metástasis, responsable del dolor (5).

Capítulo 2

2.1 Cáncer y metástasis en hueso

Algunos tipos de cáncer tienen más probabilidad de hacer metástasis en los huesos. Dentro de ellos se encuentran: el cáncer de mama, de próstata, renal, de tiroides y de pulmón. Siendo de mayor incidencia en pacientes con cáncer de mama y de próstata ya que los huesos son con más frecuencia el primer lugar distante donde se va a propagar el cáncer.

Estudios estadísticos indican que aproximadamente el 80% de todos los pacientes con cáncer de próstata y el 75% de pacientes con cáncer de mama desarrollan metástasis óseas, en conjunto representan aproximadamente el 80% de todas las metástasis óseas (6). Las metástasis óseas se producen en aproximadamente el 20-40% de los pacientes con cáncer de pulmón o cáncer renal (7). Además del dolor, las complicaciones más comunes son las fracturas esqueléticas, la hipercalcemia y la compresión de la médula espinal (8). El factor más importante y significativo en el tratamiento de los pacientes que padecen de metástasis ósea es eliminar el dolor o disminuir su intensidad para mejorar la calidad de vida de los mismos. El tratamiento del dolor es multidisciplinario, se utilizan analgésicos, radioterapia, cirugía, quimioterapia, hormonoterapia, bifosfonatos y radionucleídos.

La administración de fármacos como terapia paliativa del dolor oncológico lleva varias décadas de historia, aun así la morfina sigue siendo el "gold estándar", además es el único fármaco aprobado por la FDA para su administración espinal. En caso de no poder utilizar la morfina, surgieron nuevos fármacos que fueron empleados con éxito, entre ellos: fentanilo, sufentanilo, metadona o meperidina. Se administran además junto a otros fármacos principalmente en función del tipo de dolor, así en dolor visceral o somático se emplean opioides con anestésicos locales y en modelos de dolor neuropático se emplean principalmente los anestésicos locales junto con alfa-2-agonistas (9)

2.1.2 Características de la metástasis ósea

Como ya fue mencionado, en la actualidad la incidencia de metástasis óseas es muy elevada y siguen en frecuencia a las metástasis en hígado y pulmón. Los estudios indican que más del 80% de los pacientes con cáncer de mama, próstata y pulmón, sufrirán de metástasis en los huesos causando dolor pero rara vez la muerte.

El dolor óseo es un síntoma común de la enfermedad metastásica en cáncer, el 30 % de los pacientes con cáncer experimenta durante el desarrollo de su enfermedad dolor con diferentes intensidades y entre el 60-90% de los pacientes padece dolor en las últimas fases de la enfermedad (10).

Los huesos que conforman el la estructura y el sostén de todo el cuerpo humano, están formados por células, una red de tejido fibroso llamada matriz, y minerales como el calcio, que se adhieren a la matriz y que proveen la dureza al hueso..

Existen dos tipos principales de células óseas, el osteoblasto y el osteoclasto. El osteoblasto es la célula que forma al hueso nuevo, y el osteoclasto es la célula que desintegra el hueso viejo. La fortaleza de los huesos se basa en que el hueso nuevo se forma constantemente mientras se desintegra el hueso viejo.

Se cree que las células cancerosas pueden afectar los huesos de dos maneras:

1. producen sustancias que activan a las células de los huesos, como a los llamados osteoclastos. Estas células óseas a su vez disuelven y debilitan los huesos ocasionando huecos en algunas partes de los mismos, dichas lesiones toman el nombre de lesiones osteolíticas o líticas.
2. otras veces, las células cancerosas liberan sustancias que promueven la formación de hueso mediante células que se llaman osteoblastos. Esto causa que las áreas de los huesos sean más duras, dando lugar a una condición llamada esclerosis. Las áreas en los huesos donde esto ocurre se llaman lesiones osteoblásticas o blásticas.

Las metástasis pueden producirse en cualquier hueso del organismo, pero se detectan con mayor frecuencia en los huesos cercanos al centro del cuerpo. La columna vertebral es el lugar más común de metástasis en los huesos. Los lugares más habituales que siguen son la cadera, los huesos superiores de los muslos, los huesos superiores de los brazos, las costillas y el cráneo.

Si bien el dolor es el síntoma principal que indica la metástasis ósea y es el blanco del tratamiento con radiofármacos, hay otras señales que indican metástasis en hueso:

- Fracturas: el debilitamiento del hueso provoca la ruptura del mismo, causando dolor severo e impedimento en la movilidad. Ocurren con mayor frecuencia en los huesos largos de los brazos y las piernas, así como en los de la columna vertebral.
- Compresión de la medula espinal: esta afección no solo causa dolor sino también puede dañar los nervios de la medula espinal que producen adormecimiento, debilidad y hasta parálisis de piernas y brazos.
- Hipercalcemia: aumentan los niveles de calcio en la sangre, sucede cuando se libera el calcio de los huesos hacia el torrente sanguíneo causando estreñimiento, náusea, falta de apetito, mucha sed y deshidratación.

2.1.3 Diagnóstico de metástasis óseas

El diagnóstico de las metástasis óseas es a través de diversas técnicas de imagen radiográfica. La técnica elegida va a depender de cada caso en particular. Cuando se quieren localizar las lesiones óseas, a modo de screening en todo el cuerpo, se realiza la cintigrafía esquelética, que detecta tanto las metástasis osteolíticas como las osteoblásticas. Su desventaja es que tiene una alta tasa de resultados falsos positivos debido a que también detecta varios procesos metabólicos del hueso que reaccionan a varios procesos patológicos (trauma, inflamación), por lo que lo hace un método menos específico que la radiografía simple.

La radiografía simple es un método útil para la detección de metástasis en pacientes que sufren un dolor localizado y circunscrito.

La TAC, tomografía axial computarizada y la RM, resonancia magnética, son más efectivas para discriminar entre lesiones provocadas por las metástasis óseas de aquellas que se presentan por causa de otra patología.

La tomografía por emisión de positrones, PET, si bien no es muy específica para la detección de metástasis óseas permite reconocer las zonas donde hay un aumento del metabolismo celular (mayor consumo de glucosa) y junto con la TAC proporcionan resultados confiables.

En cuanto al SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotón único, no se conocen estudios para diagnóstico de metástasis.

En la tabla 1. se comparan distintas técnicas de imagen para la detección de las metástasis óseas (11)

Tabla 1: Comparación de las técnicas de imagen para la detección de las metástasis óseas.

| Técnica de imagen ¹ | Resolución anatómica | Alcance de la imagen ² | Aspecto de la afectación ósea | Causas del hallazgo de falsos negativos | Causas del hallazgo de falsos positivos | Sensibilidad diagnóstica | Especificidad diagnóstica | Repercusión global aproximada ³ |
|--------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--|--|---|-------------------------------|---|---|
| CE | No | Cuerpo entero | Puntos calientes | Progresión osteolítica rápida /pura | Trauma, inflamación, curación de un tumor benigno | Variable 62-100% ⁴ | Variable 78-100% ³ | Baja (\$212,00) |
| RX | Si | Local/regional cuerpo entero | Lítico, esclerótico, mixto | Sólo médula Lisis/esclerosis por debajo del umbral de detección Osteopenia | Trauma, inflamación, curación de un tumor benigno | Baja 44-50% | No se abordan los valores de especificidad numérica | Baja (\$84,32) |
| TAC | Si | Local/regional | Lítico, esclerótico, mixto para el hueso, atenuación más alta para la médula | Lisis/esclerosis por debajo del umbral de detección | Trauma, inflamación, curación de un tumor benigno | Alta 71-100% | No se abordan los valores de especificidad numérica | Moderada (torácico \$291,02; abdominal \$282,76 sin contraste) |
| RM | Si | Regional ⁵ | Señal de intensidad baja o más alta en T1/T2 | Lesión sólo en el cortical | Edema | Alta 82-100% | Alta 73-100% | Moderada (columna cervical \$521,33; torácica \$568,86 lumbar \$562,87 sin contraste) |
| PET | No | Cuerpo entero | Puntos calientes | Lesión sólo en la cortical | Después de la quimioterapia | Variable 62-100% | Alta 96-100% | Alta (\$2 097,22) |
| SPECT | No | Local | Puntos calientes | Igual que en la CE | Igual que en la CE | Alta 87-92% | Alta 91-93% | Moderada (\$285,29) |

¹CE cintigrafía esquelética; RX, Radiografía simple; TAC, tomografía axial computarizada; RM, resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones; SPECT, tomografía computarizada por emisión de un fotón único.

²Cuerpo entero, todo el cuerpo se estudia en una sola imagen; las zonas regionales y anatómicas amplias se estudian de una vez con una sola imagen; y los detalles anatómicos locales, focales o pequeños se estudian de una vez con una sola imagen.

2.2 Radiofármacos para el tratamiento paliativo del dolor

Cuando las metástasis óseas son localizadas pueden ser tratadas con éxito mediante procedimientos quirúrgicos y radioterapia externa. Por otro lado cuando éstas son múltiples y menos localizadas, la modalidad más eficaz para su tratamiento es el tratamiento paliativo con radiofármacos que presenten afinidad por el tejido óseo (5), como son los radiofármacos basados en los bifosfonatos, también llamados buscadores de hueso.

Estos radiofármacos con alta afinidad por el hueso deben tener las siguientes características: captación selectiva y alta permanencia en el tejido óseo afectado, ser emisor beta negativo o emisor de electrones, tener energía suficiente para llegar a las células responsables del dolor y un periodo de semidesintegración lo suficientemente largo para que el efecto sea duradero. También es importante que tengan una rápida eliminación de los tejidos blandos y del hueso normal, un proceso de producción simple, estabilidad radioquímica, perfil de baja toxicidad, seguridad razonable en términos de exposición a la radiación y costo accesible (5, 12).

Los radiofármacos buscadores de hueso tienen como órgano crítico a la médula osea, esto hace que debido a la elevada radiosensibilidad de las células hematopoyéticas, la toxicidad en medula ósea representó el factor limitante de este tipo de terapia (13,14,15,16)

El EDTMP (figura1) es uno de los agentes quelantes mayormente usados ya que forma complejos estables con varios radiometales, especialmente con los lantánidos y poseen una alta afinidad por el hueso. Sus análogos macrocíclicos como el DOTMP (figura 1) forman complejos termodinámicamente más estables y cinéticamente más inertes con los lantánidos comparados con sus análogos acíclicos. Estos parámetros son muy importantes para el diseño de radiofármacos ya que la disociación entre el radiometal y el quelante en el torrente sanguíneo puede resultar en la irradiación de órganos no blancos (2,17)

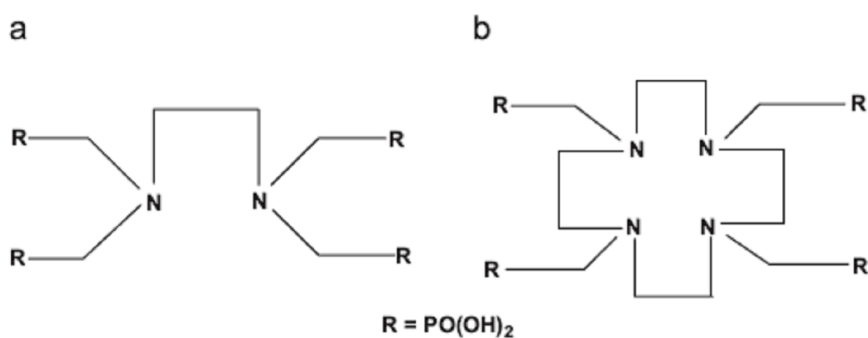


Figura 1: Estructura del a) EDTMP y b) DOTMP.

Se conoce poco acerca del mecanismo de acción de los radiofármacos por el cual el dolor disminuye. Si bien algunos autores se lo atribuyen a que la radiación destruye las células cancerosas, hay estudios que muestran que la radiación a células cancerosas y a los tejidos circundantes a la metástasis promueve modificaciones en la señalización celular, lo que resulta en la modulación tanto de la transmisión y recepción del dolor. Posibles células como macrófagos, mastocitos, trombocitos y células endoteliales, que

influyen en la secreción de mediadores del dolor como prostaglandinasE (PGE), interleuquinas (IL)-1 y -2 y sustancia P entre otras.

El uso de los radiofármacos que se concentran en hueso está limitado principalmente por la mielosupresión pero también hay otras contraindicaciones a tener en cuenta como ser el embarazo, la lactancia y la insuficiencia renal.

Por lo tanto antes de recibir el tratamiento con radionucleídos, los pacientes deben encontrarse estables desde el punto de vista hematológico y bioquímico.

Se recomiendan los siguientes parámetros en sangre (12,19,20)

- hemoglobina > 90 g/L
- leucocitos > $4,5 \times 10^9 / l$
- plaquetas > $100 \times 10^9 / l$

Dentro de los parámetros de la función renal se encuentran (12):

- urea sérica < 12mmol/L
- Creatinina sérica < 200 mmol/L

Una mala función renal hace que se retrase la eliminación del radiofármaco del organismo aumentando la dosis total corporal.

Es de suma importancia que los pacientes elegidos para realizar una terapia paliativa del dolor causado por metástasis óseas utilizando radiofármacos con captación en hueso se sometan a imágenes de gammagrafía ósea con Tc-99mMDTP (Tc-99m-metilen difosfonato) previo tratamiento, lo que se conoce como mapeo del dolor. Las imágenes deben mostrar la captación aumentada en los sitios que coinciden con los síntomas de dolor y que coincidan con lesiones metastásicas (12). Ya que pueden existir otras fuentes de dolor, como ser por colapso vertebral, o atrapamiento de los nervios o dolencias a nivel visceral que no van a responder a la terapia con radionucleídos.

2.2.1 Radiofármacos terapéuticos disponibles para terapia paliativa del dolor debido a metástasis óseas

Tabla 2: Radiofármacos disponibles para terapia ósea y características físicas (11)

| Radionucleido | Forma química | T _{1/2} días | B _{max} , MeV | B _{min} , MeV | Rango 1/2 en tejido mm | E _γ , KeV (%) |
|---------------|---------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| Sr-89 | Cloruro | 50,5 | 1,46 | 0,583 | 6,7 | - |
| Sm-153 | EDTMP | 1,95 | 0,8 | 0,224 | 3,4 | 103 (28) |
| P-32 | Fosfato | 14,28 | 1,71 | 0,695 | 7,9 | - |
| Re-188 | HEDP | 0,71 | 2,12 | 0,76 | 11,0 | 155 (1) |
| Sn-117m | DTPA | 13,6 | - | - | 0,3 | CE 159 |
| P-33 | Fosfato | 25,34 | 0,249 | 0,85 | 0,05 | |
| Ra-223 | Cloruro | 11.4 | Emisor alfa (26,4 MeV) | - | <100 μm | |

El ³²P que es aplicado como ortofosfato no está aprobado en Alemania.

El ¹⁸⁸Re hidroxietilidendifosfonato (¹⁸⁸Re-HEDP), el ^{177m}Sn ác. Dietilentriaminoentaacético (^{177m}Sn-DTPA), el ²²³Ra- cloruro y el ³³P como fosfato se encuentran en etapa de ensayo clínico (22)

EDTMP ác. etilendiaminotetrametilenfosfonico.

CE: electrones de conversión.

2.3 Radionucleídos terapéuticos emisores beta negativos

⁸⁹Sr-Cloruro de estroncio (⁸⁹Sr-SrCl₂)

La primera aplicación de un radiofármaco buscador de hueso fue alrededor del año 1940 con el uso del ⁸⁹Sr-cloruro (23). El estroncio es un radiometal que se encuentra en el grupo IIA de la tabla periódica y que se comporta biológicamente como el calcio, ambos poseen dos cargas positivas, por lo que el organismo no distingue entre ambos incorporando al ⁸⁹Sr al hueso. El ⁸⁹Sr se acumula en las metástasis osteoblásticas con una captación cinco veces mayor que en el hueso normal. Se usa para el tratamiento paliativo del dolor en cáncer de próstata (25, 26) y de mama (5, 27). En el año 1993 el ⁸⁹Sr-cloruro fue aprobado por la FDA. La dosis recomendada es de 1.48-2.22 MBq/kg, la dosis puede repetirse a los 90 días luego de la primera toma se retiene en esqueleto aproximadamente el 70% de la dosis total y el dolor disminuye a partir de 1-3 semanas con una duración de 4-6 meses (5, 11, 28). La vida media efectiva de ⁸⁹Sr en las metástasis óseas es mayor de 50 días, en comparación con 14 días en el hueso normal.

³²P-Fosfato de sodio

El ³²P-fosfato de sodio fue uno de los primeros compuestos empleados en el tratamiento de metástasis óseas con una efectividad del 60-90% en el alivio del dolor. La desventaja que presenta es que al estar involucrado en muchos procesos metabólicos y en especial en el sistema hematopoyético puede causar depresión de la médula ósea (29). El ³²P como fosfato de sodio ya no está aprobado en muchos países debido a la mielotoxicidad.

¹⁵³Sm-Lexidronam

El ¹⁵³Sm-lexidronam o ¹⁵³Sm-EDTMP está aprobado para el tratamiento de dolor de todas las metástasis óseas osteoblásticas, pero también se puede utilizar en pacientes que sufren de metástasis osteoblásticas de otros tipos de tumores. La actividad del ¹⁵³Sm-EDTMP se ajusta para el peso corporal del paciente con una máxima actividad tolerable de 37 MBq / kg (20). La emisión gamma del samario es útil para la adquisición de imágenes y estimar la dosimetría.

¹⁸⁸Re-HEDP

El renio es un metal de transición que tiene dos isótopos de importancia clínica, el ¹⁸⁶Re y el ¹⁸⁸Re, ambos radionucleidos se ligan al HEDP para unirse al hueso. El ¹⁸⁶Re tiene un periodo de semidesintegración de 89 h con lo cual es útil para pacientes con poca reserva de médula ósea. Estudios en pacientes con cáncer de próstata y mama mostraron una respuesta al tratamiento del 90%. El ¹⁸⁸Re tiene la ventaja de ser fácil de producir en un generador y a un costo aceptable y tiene un periodo de semidesintegración corto de 17 h (31).

Dosis recomendada y eficacia del tratamiento paliativo del dolor ósea

La terapia estudiada y propuesta para aplicar en pacientes es (5, 11, 28):

P-32-ortofosfato: 450 MBq; retratamiento no antes de 3 meses

Sr-89-cloruro: 148 MBq; retratamiento no antes de 3 meses

Re-186-HEDP: 1,4 GBq; retratamiento no antes de 2 meses

Re-188-HEDP: 2,5-3,3 GBq; no se ha determinado el intervalo de retratamiento

Sm-153-EDTMP: 37 MBq/kg; retratamiento no antes de 2 meses

Sn-117m-DTPA: 2-10 MBq/kg; retratamiento no antes de 2 meses

En la tabla 3 se muestran los resultados de la respuesta a la terapia paliativa del dolor de metástasis óseas debido al tratamiento con RF buscadores de hueso.

Tabla 3: Eficacia de RF para terapia paliativa del dolor debido a metástasis óseas.

| Radiofármaco | Respuesta | Tiempo hasta que aparece la respuesta | Duración de la respuesta |
|--------------------------|------------------|--|---------------------------------|
| ³² P-fosfato | 50-87% | 5 a 14 días | 2 a 4 meses |
| ⁸⁹ Sr-cloruro | 45-90% | 2 a 4 semanas | 3 a 6 meses |
| ¹⁸⁶ Re-HEDP | 50-92% | 2 a 7 días | 2 a 4 meses |
| ¹⁸⁸ Re-HEDP | 64-77% | 2 a 7 días | 2 a 6 meses |
| ¹⁵³ Sm-EDTMP | 65-80% | 2 a 7 días | 2 a 4 meses |

Al momento de seleccionar un tratamiento paliativo del dolor debido a metástasis óseas, se debe tener en cuenta el tipo de metástasis que se quieren tratar. En primera instancia se debe determinar si las metástasis son localizadas, ó si son múltiples o menos localizadas, de ello va a depender el método terapéutico.

La siguiente tabla muestra el método consensuado por el Comité de Consultores en Radioterapia y Medicina Nuclear que permite determinar cuando utilizar la radioterapia externa y cuando aplicar radiofármacos terapéuticos como tratamiento paliativo del dolor por metástasis ósea (11).

Tabla 4: Metodología para el uso de radioterapia externa y de terapia ósea con RF para el tratamiento del dolor debido a metástasis ósea.

| Indicación específica del paciente | Radioterapia externa | Terapia con radionucleidos |
|--|--|--|
| Tipos de metástasis: - Osteoblásticas - Osteolíticas - Tipo Mixto | Si Si Si | Si No Si |
| Número de metástasis: - Solitaria - Limitada - Extensiva | Si, campo local Si, campo local Si, campo amplio | No Si, preferentemente con un T _{1/2} más largo Si, preferentemente con un T _{1/2} más corto |
| Tipo de tumor | Todos | Todos, si hay metástasis osteoblásticas |
| Riesgo de fractura | Si | No |
| Compresión medular | Si | No |
| Supervivencia esperada: - Corta (<3 meses) - Larga (>6 meses) | Si Si | Si, preferentemente con un T _{1/2} corto Si, preferentemente con un T _{1/2} más largo |

Capítulo 3

3.1 Obtención del radiofármaco:

3.1.1 Controles de Calidad:

Durante el proceso de producción de un radiofármaco influyen varios factores que pueden afectar a la calidad del mismo, estos son: el pH, la temperatura y el tiempo de incubación, la concentración de ligando presente en la mezcla de reacción, la relación ligando y radionucleído, la actividad específica del radionucleído y la actividad total del radionucleído en el momento de la marcación.

Los radiofármacos terapéuticos deben cumplir con rigurosos controles de calidad antes de ser utilizados en la terapia de seres humanos. Los controles deben demostrar que el comportamiento del mismo sea el correcto y que su aplicación tendrá los beneficios esperados. Dichos controles afectan a los aspectos físico-químicos, biológicos y radiológicos de la preparación del radiofármaco.

Dentro de los controles que se deben realizar se encuentran los ensayos de estabilidad y de PR.

3.1.2 Pureza radioquímica

La PR es la proporción del radionucleído presente en el radiofármaco en relación a la actividad total del radionucleído en estado libre. La PR se evalúa como rendimiento de marcación, las impurezas radioquímicas surgen de la descomposición del radiofármaco por la acción de solventes, cambios de temperatura, pH, presencia de oxígeno disuelto y radiólisis. La pureza radioquímica siempre puede obtenerse por HPLC usando un detector radiométrico acoplado. La PR puede no siempre puede obtenerse mediante ITLC o cromatografía en papel. Este método nos da el porcentaje de radionucleído unido o libre pero no siempre permite discriminar si existe radionucleído en forma coloidal junto con el Libre y tampoco permite discriminar las distintas formas químicas del radionucleído unido. Es decir que en términos generales la ITLC nos da información acerca del radionucleído incorporado. Mientras que el HPLC no indica la pureza radioquímica.

En algunas ocasiones en que la única impureza presente es el radionucleído libre la ITLC nos puede servir para determinar la pureza radioquímica.

3.1.3 Actividad específica

La actividad específica de un compuesto radiactivo es la relación entre la actividad del radionucleído del compuesto considerado por unidad de masa de ese compuesto. Esto indica que toda la radiactividad esté unida al radiofármaco pero no significa que todas las moléculas de fármaco estén radiomarcadas por el radionucleído. La actividad específica se expresa en unidades de actividad por unidad de masa (Ci/g, MBq/mg).

3.1.4 Estabilidad:

La estabilidad del radiofármaco es dependiente del tiempo, de la exposición a la luz, de la temperatura y de la radiólisis. Cuanto mayor es la exposición del radiofármaco a estos factores, mayor será la probabilidad de sufrir alteraciones en su calidad. Algunas sustancias como ascorbato de sodio, ácido ascórbico y sulfito de sodio pueden agregarse como agentes estabilizadores del radiofármaco.

La estabilidad química de un radiofármaco se evalúa in vitro. El procedimiento es incubar el radiofármaco obtenido y se realiza un ensayo de pureza radioquímica por ITLC, cromatografía en papel o HPLC a diferentes tiempos y varios días post incubación.

La estabilidad del radiofármaco puede ser estudiada en suero humano para estudiar el comportamiento del radiofármaco en un sistema biológico, de la misma forma, se determina la pureza radioquímica del radiofármaco luego de ser incubado en suero humano durante cierto periodo de tiempo.

3.2 Producción de radiofármacos buscadores de hueso basados en ^{177}Lu . Evaluación de los resultados obtenidos a partir de los controles de calidad.

Investigadores de varios países evaluaron el ^{177}Lu -EDTMP y el ^{177}Lu -DOTMP. En las siguientes tablas se comparan diferentes procedimientos para la obtención del radiofármaco y se puede observar como la variación de algunos factores en la radiomarcación (tiempo de incubación, relación ^{177}Lu : ligando, pueden afectar a la PR obtenida.

Tabla 5: Obtención de ^{177}Lu -EDTMP y determinación de la PR.

| País | $^{177}\text{LuCl}_3$ | EDTMP | ^{177}Lu :EDTMP | pH | Tiempo de incubación | Pureza radioquímica | % |
|-----------|-----------------------|---------------------------------|--------------------------|-----|----------------------|---|------|
| India | 185-370 MBq | 5 mg | 1:20 | 7 | 30 min a T° ambiente | TLC NH ₄ OH:etanol:agua 1:10:20 | 98,5 |
| | | | 1:10 | | | | 98,7 |
| | | | 1:5 | | | | 98,1 |
| | | | 1:2 | | | | 88,3 |
| | | | 1:1 | | | | 59,0 |
| Irán | 1,85 GBq | 0,3 ml 1-5 mg/mL | 1:40 | 7 | 1 h T° ambiente | ITLC NH ₄ OH:etanol:agua 0,2: 2: 4 | 99,4 |
| | | | 1:20 | | | | 99,5 |
| | | | 1:15 | | | | 99,7 |
| | | | 1:10 | | | | 99,2 |
| | | | 1:5 | | | | 98,2 |
| Hungría | 2 GBq | 35mg (se agregó 5,72 mg CaO) | | | 30 min a T° ambiente | ITLC NH ₄ OH:etanol:agua 1:20:20 | >99 |
| Argentina | 1,3 GBq | 25 mg | 1:42 | 7 | 2 hs 90° C | ITLC NH ₄ OH:NH ₃ :agua | >98 |
| Pakistán | | 35 mg 7,15 mgCaO | 1:20 | 7-9 | 30min T° ambie | TLC NH ₄ OH:etanol:agua 2,5:50:50 | 99 |

Tabla 6: Obtención de ^{177}Lu -DOTMP y determinación de la PR

| País | ^{177}Lu -Cl ₃ | DOTM | ^{177}Lu :DOTMP | pH | Tiempo y temperatura de incubación | Pureza radioquímica | % |
|-----------|------------------------------------|--------|---|----|------------------------------------|--|------------------------------------|
| India | 185-370 MBq | 6,3 mg | 1:20 1:10 1:5 1:2 1:1 | 7 | 30 min a T°ambiente | TLC NH ₄ OH:etanol:agua 1:10:20 | 99,5 99,3 99 98,2 95,6 |
| Argentina | - | - | 1:700 1:130 1:100 1:70 1:40 1:30 1:10 | 7 | 2 h 90°C | Columna de intercambio iónico (SepPak CM) | 97 >98 |
| China | 5 MBq | 6,3 mg | 1:5 99,2 1:3,5 99,17 1:1,5 95,09 | | 30 min 100°C 60 min 100°C | | 98,8 99,2 |
| EEUU | 5,5-29 MBq | 5 mg | | | 1 h 100 °C | Columna de intercambio iónico | > 98 |

El estudio realizado en la India muestra que ambos radiofármacos fueron obtenidos con un alto rendimiento de marcación, un 98,5 % de PR para el ^{177}Lu -EDTMP y un 99,1 % de PR para el ^{177}Lu -DOTMP (32). Los resultados muestran que ambos compuestos se obtuvieron con altos rendimientos de marcación cuando la relación ligando: radionucleído es mayor a 5:1. Relaciones menores entre el ligando y el radionucleído son desfavorables para el ^{177}Lu -EDTMP resultando en una PR mucho menor que en el caso del ^{177}Lu -DOTMP. Puede notarse que para relaciones iguales, 1:1, la PR del ^{177}Lu -EDTMP es significativamente menor (59 %) que para el ^{177}Lu -DOTMP (95,6 %). Los resultados obtenidos para el grupo de Irán, que solo trabajó con ^{177}Lu -EDTMP, concuerdan con los resultados mostrados por el grupo de India, el rendimiento de marcación aumenta desde la relación (^{177}Lu :EDTMP) 1:5 hasta 1:15, resultando en valores de PR mayores al 99 % (33).

El resto de los grupos también muestran un alto rendimiento de marcación del ^{177}Lu -EDTMP con relaciones ^{177}Lu :EDTMP elevadas, nuestro grupo Argentina (18) obtuvo una PR > 98 % con una relación de 1:42 y el grupo de Pakistán obtuvo una PR del 99 % con una relación de 1:20.

Para el radiofármaco ^{177}Lu -DOTMP, se observó que el grupo de china obtuvo mayor rendimiento de reacción con relaciones molares de 1:5 (^{177}Lu :DOTMP) y mayores tiempos de incubación. El grupo de Argentina obtuvo rendimientos superiores al 98 % para todas las relaciones estudiadas, salvo para 1:700 que la PR fue del 97 % (17).

Tabla 7: Evaluación de la estabilidad del ^{177}Lu -EDTMP

| | Solución final | Estabilidad in vitro | | | | PR % |
|----------|------------------------|---|-------------|------------|----------------|-------------|
| | | Tiempo | Temperatura | PR % | Suero humano | |
| India | Solución final pH=7 | 30 d a. | T° amb. | | 37°C 2 días | TLC > 98 |
| Iran | Solucion final | 2 d | 25 °C | ITLC 99 | 2 d 37 °C | ITLC 99 |
| Pakistan | Solucion final | 30min 60min 1d 3d 7d 10d | T° amb. | 99,3 | - | - |

Tabla 8: Evaluación de la estabilidad del ^{177}Lu -DOTMP

| | Solución final | Estabilidad in vitro | | | | PR% |
|-----------|------------------------|----------------------|-------------|-----|----------------|-------|
| | | Tiempo | Temperatura | PR% | Suero humano | |
| India | Solución final pH=7 | 30 d | T° amb. | | 37°C 2 días | > 98% |
| Argentina | 130:1 100:1 | 9 d | T° amb. | 99 | - | - |
| | 20:1 30:1 40:1 | 2 d | T° amb. | 97 | - | - |

Puede notarse en las tablas 7 y 8 que la estabilidad es muy buena para ambos radiofármacos se mantiene durante varios días. El grupo de la India obtuvo para ambos radiofármacos que la estabilidad química se mantuvo durante 30 días con una PR > 98 %. El grupo de Pakistán mostró resultados de elevada estabilidad, obtuvo una PR del 99 % luego de incubar el radiofármaco durante 10 días.

Resultados similares se obtuvo para el ^{177}Lu -DOTMP de los otros países, mostrando una elevada estabilidad termodinámica.

El grupo de investigación de la India (32) estudió la estabilidad del ^{177}Lu -EDTMP y el ^{177}Lu -DOTMP en HCl 0,1 M a temperatura ambiente, para estudiar la influencia de los protones que compiten fuertemente con el lutecio por el ligando.

Las figura 2 muestra que ambos compuestos sufrieron una descomposición significativa a partir de los dos días de incubación. Sin embargo puede notarse que el ^{177}Lu -DOTMP tiene mayor estabilidad in vitro que el ^{177}Lu -EDTMP.

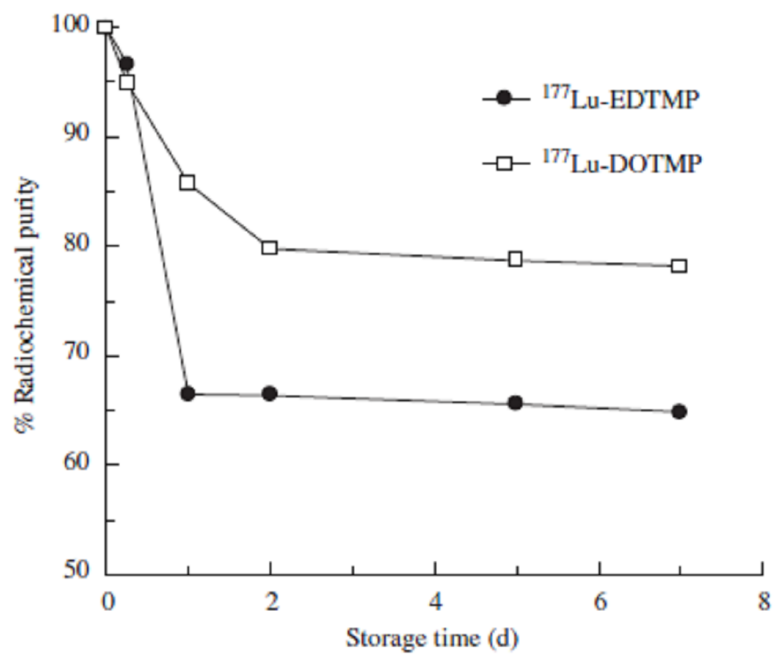


Figura 2: Comparación de la estabilidad del ¹⁷⁷Lu-EDTMP y del ¹⁷⁷Lu-DOTMP a temperatura ambiente en HCl 0,1 M.

Capítulo 4

4.1 Biodistribución

Los estudios de biodistribución en modelos de animales se realizan con el fin de conocer la biocinética y dosimetría del radiofármaco. Permiten conocer el comportamiento del mismo y así poder estimar las dosis absorbidas en los distintos órganos o tejidos, identificar los órganos críticos, las vías de excreción, el tiempo en que la actividad queda acumulada en los órganos blancos y también se puede determinar el tiempo de eliminación del RF del torrente sanguíneo y de los órganos no blancos.

Las biodistribuciones (BD) se deben llevar a cabo en animales de especie y calidad apropiadas. Debe ser respetado el bienestar del animal teniéndose en cuenta el periodo de adaptación, un espacio apropiado, iluminación y ruidos molestos y agua *ad libitum*.

La fase experimental se inicia con la aplicación del RF a los animales para luego medir la actividad retenida en cada órgano a distintos tiempos.

La principal vía de excreción de los ligandos EDTMP y DOTMP, según estudios experimentales reportados en la literatura, es a través de orina (20,38,39), motivo por el cual es fundamental conocer la actividad que queda acumulada en los riñones ya que éstos podrían recibir elevados valores de dosis debido al tratamiento. Entonces, cuando se trata de una terapia con radiofármacos de alta afinidad por el tejido óseo, es importante evaluar en los estudios de biodistribución la actividad retenida específicamente en el hueso, estudiar como órgano excretor al riñón y evaluar la toxicidad en sangre.

En este trabajo se colectaron datos de estudios de biodistribución que fueron realizados por varios grupos de investigación para ambos radiofármacos: ^{177}Lu -EDTMP y ^{177}Lu -DOTMP y que se llevaron a cabo en diferentes modelos animales.

4.1.1 Evaluación de los ensayos de biodistribución en modelos animales

Las tablas 9 y 10 muestran los resultados de las BD, se mencionan los datos para tres órganos/tejidos en particular que son, el fémur, los riñones y la sangre. Se toma al fémur como hueso representativo del esqueleto, blanco principal de los radiofármacos buscadores de hueso. Para calcular la captación total del esqueleto se considera que el esqueleto es el 10 % del peso del animal.

Los resultados de las mediciones de la actividad acumulada en los órganos se expresan como actividad acumulada por gramo de tejido (AI/g), para algunos y casos y como actividad acumulada por órgano (AI/org) en otros.

Tabla 9: Biodistribución del compuesto $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ en modelos animales.

| País | Animal | Máxima acumulación en hueso | Unidades | fémur | riñones | sangre |
|-----------|--------------------|-----------------------------|----------|--------------|---------------|-------------|
| India | Ratas Wistar | 1 d | %AI/órg | 46,25 ± 3,48 | 0,26 ± 0,11 | 0 |
| China | Ratas SD | 3 h | %AI/g | 3,86 ± 0,159 | 0,056 ± 0,001 | 0 |
| Irán | Ratas wild-type | 2 h | %AI/g | 70 | - | 2 |
| Pakistán | Ratas SD | 3 h | %AI/órga | 2,65 ± 1,10 | 2,3 ± 0,08 | 0,62 ± 0,88 |
| Chile | Ratas normales | 1 día | %AI/g | 25 | - | - |
| Argentina | Ratón NIH normales | 2 hs | %AI/g | 18,47 ± 0,04 | 0,55 ± 0,04 | 0,63 ± 0,50 |
| Hungría | ratón | 1h | %AI/g | 19,22 ± 1,81 | 0,10 ± 0,04 | 4,48 ± 4,98 |
| Hungría | conejo | 1 h | %AI/g | 0,26 ± 0,02 | 0 | 0 |

Tabla 10: Biodistribución del compuesto $^{177}\text{Lu-DOTMP}$ en modelos animales.

| País | Animal | Máxima acumulación en hueso | Unidad | fémur | riñones | sangre |
|-----------|--------------------|-----------------------------|------------|--|-------------|-----------|
| India | Ratas Wistar | 1 d | %AI/órgano | 40,23 ± 8,48 | 0,15 ± 0,11 | 0 |
| China | Ratón Kunming | 3 h | %AI/g | No en fémur 18,46 ± 2,1 cráneo 23,44 ± 4,1 tibia | 1,05 ± 0,12 | 0,17±0,02 |
| Argentina | Ratón NIH normales | 2 h | %AI/g | 15,95 | - | - |

Los resultados de las BD revelan una significativa captación en hueso con un máximo de acumulación en fémur dentro de las primeras horas p.i., desde 1 h p.i. hasta 24 h p.i. Los estudios en ratas Wistar mostraron una captación significativa en hueso dentro de la media hora p.i. para ambos RF, la captación máxima en fémur resultó en un 46,25 ± 3,48 % AI/org para el $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ y un 40,23 ± 8,48 % AI/org para el $^{177}\text{Lu-DOTMP}$ a 1 d p.i., y se mantuvo constante hasta 7 d p.i.

Los resultados obtenidos de las BD en ratas wild type muestran una máxima captación en hueso a las 2 h p.i. y que se mantuvo constante hasta 24 h p.i.

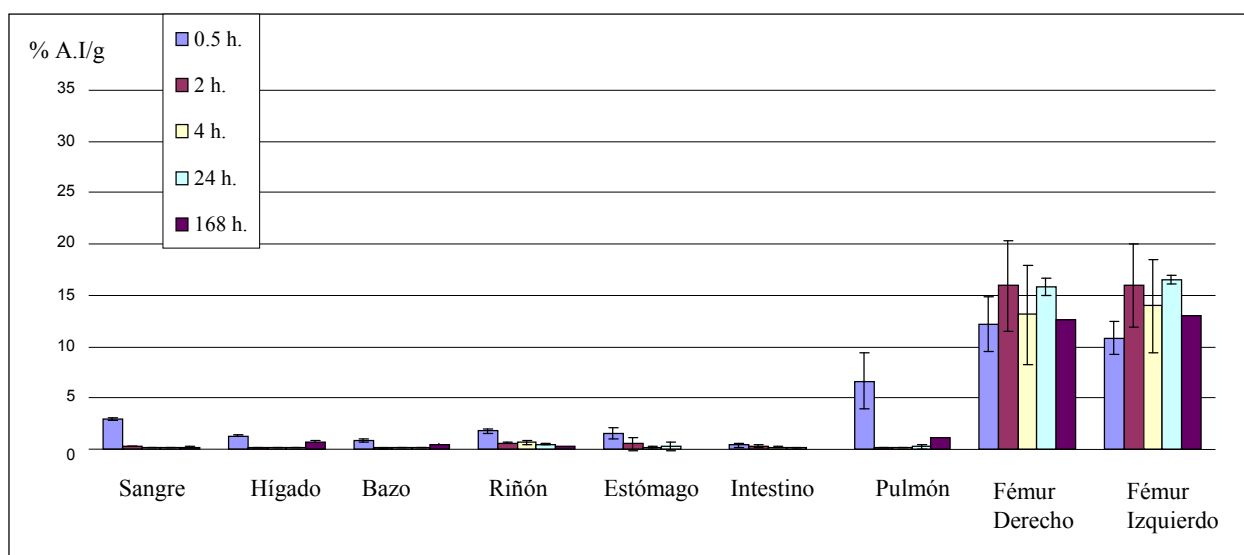
El grupo de investigación de China que trabajó con ratas SD obtuvo una alta captación en fémur con un máximo a las 3 h p.i. y se mantuvo hasta 11 d p.i. Los niveles de actividad medidos en sangre y tejidos blandos resultaron valores de fondo a un día p.i. Los estudios realizados en ratones NHI a los que se les administró $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ muestran que el hueso presenta un máximo de captación entre las 2 y 4 h p.i. y equivale

casi a un 50 % de la actividad inyectada. La retención en los órganos medidos diferentes al hueso fue insignificante, menor a 1% para todos los tiempos (Gráfico 1).

Las BD en ratones NIH normales luego de la aplicación de ^{177}Lu -DOTMP, mostraron una rápida depuración sanguínea y eliminación renal (0,27 %AI/g. y 0,62 %AI/g. respectivamente a las 2 hs. p.i.). La máxima captación en fémur se observó a las 2 hs. p.i. y fue de 15,95 %AI/g, equivalente a aproximadamente un 40 % de la actividad inyectada. No se observa captación en hígado consistente con la ausencia de ^{177}Lu libre (Gráfico 2).

Para ambos RF la actividad acumulada en sangre y otros órganos o tejidos no blancos fue insignificante y se comprobó que la principal vía de excreción es a través de los riñones.

Gráfico 1: Biodistribuciones de ^{177}Lu -DOTMP en ratones normales NHI: La relación molar utilizada fue de 700:1. Grupo Argentino



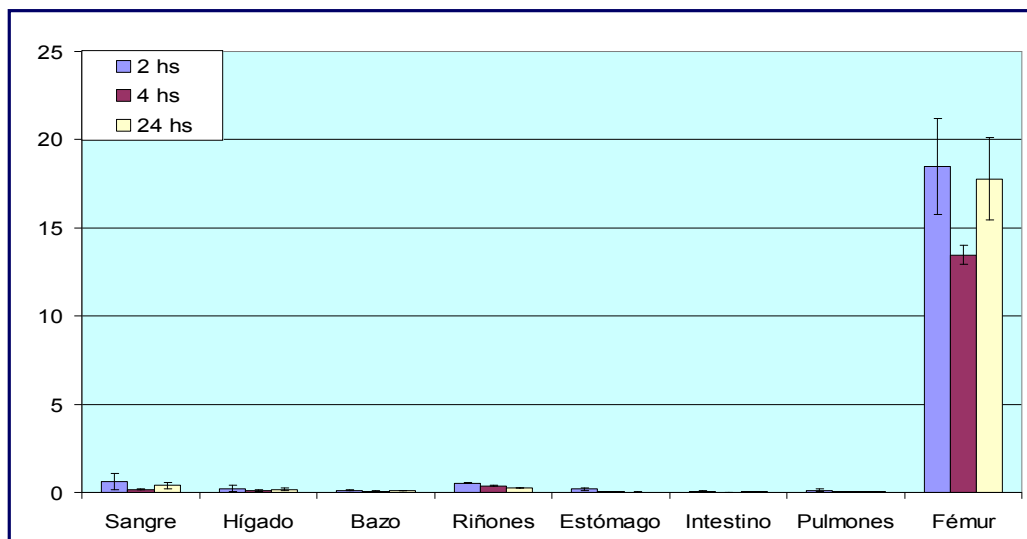


Gráfico 2 Biodistribución del ^{177}Lu -EDTMP en ratones NIH normales (relac. Molar 1:42)

4.1.2 Imágenes en animales

El grupo de la India realizó en simultáneo a las biodistribuciones, estudios de imágenes para ambos radiofármacos en ratas Wistar normales con un peso de 250-300 g. Se inyectó una actividad del compuesto entre 15 - 20 MBq en la vena de la cola y las imágenes fueron tomadas con una cámara gamma a los 30 min., 1 h, 3 h, 1 d, 2 d, y 7 d p.i. Ambos radiofármacos mostraron una significativa captación de actividad en hueso a la hora p.i. y que se mantuvo hasta el séptimo día p.i. Inicialmente se vio una actividad en riñones y vejiga que fue decreciendo a medida que el complejo era eliminado del organismo a través de la orina. Pasadas 3 hs p.i. se observó la depuración de la sangre debido a que no se vio actividad de fondo y se encontró que la actividad en el esqueleto se mantuvo retenida durante una semana p.i.

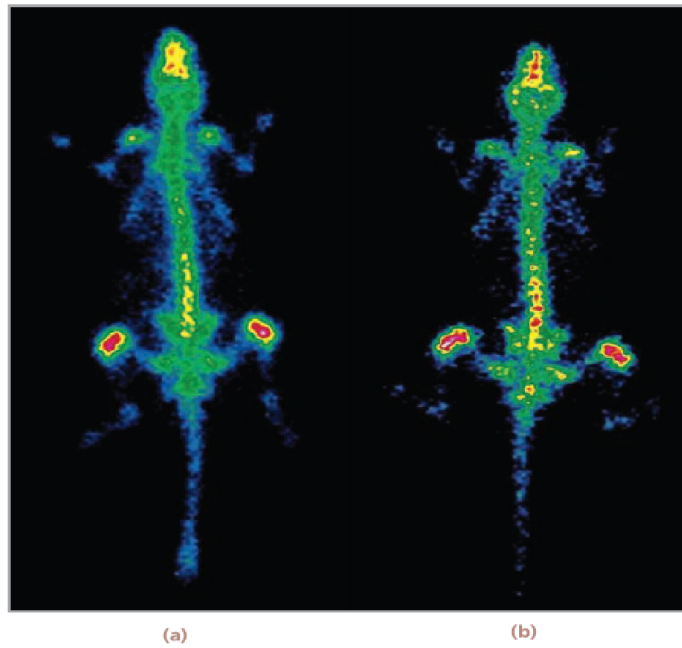


Figura 3: Imágenes obtenidas por SPECT de ^{177}Lu -EDTMP en ratas Wistar a (a) 1 d y (b) 7 d p.i.

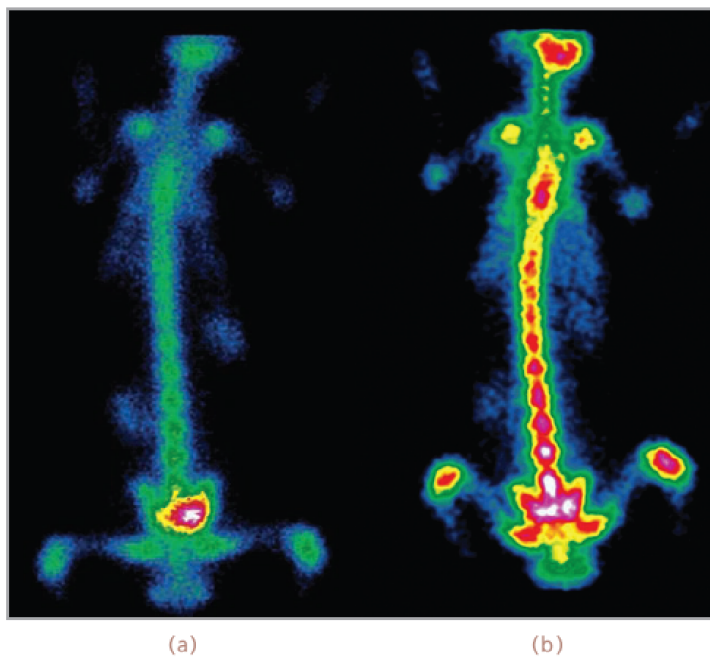


Figura 3: Imágenes obtenidas por SPECT de ^{177}Lu -EDTMP conejos a (a) 1 d y (b) 7 d p.i.

Imágenes en conejos blancos New Zealand a los que se les administró una actividad de 148-185 MBq, en conejos con un peso 3-4 Kg. Las imágenes fueron tomadas en un El SPECT mostro que hay acumulación en esqueleto a los 30 min.p.i., la cual se vuelve significativa a las tres h p.i. Las imágenes muestran que no hubo acumulación apreciable de actividad en órganos vitales excepto en riñones y vejiga, indicando la excreción del radiofármaco en orina, siendo más rápida para el ^{177}Lu -DOTMP que para el ^{177}Lu -EDTMP. Las imágenes muestran que la actividad en tejido no esqueleto fue eliminada durante las primeras 24 hs p.i. y que la actividad acumulada en hueso se mantuvo hasta los siete días p.i. La eliminación para ambos radiofármacos es rápida en sangre, esto se demuestra en que no se encontró actividad de fondo a las 3 h p.i. indicando que el compuesto se limpia de la sangre dentro de las 3 h p.i.

Capítulo 5

5.1 Dosimetría Interna

5.1.1 Sistema MIRD (MIRD: Medical Internal Radiation Dosimetry)

La evaluación dosimétrica se realiza utilizando el sistema dosimétrico MIRD(46). Dicho sistema constituye una herramienta que permite estimar la dosis absorbida en órganos normales y en el cuerpo entero debido a la incorporación de material radiactivo.

El esquema MIRD se complementa con el uso de los siguientes programas:

- Olinda (Organ Level Internal Dose Assessment): permite realizar cálculos de dosis y modelado cinético de radiofármacos en diferentes órganos del cuerpo, cuando el radiofármaco es administrado por vía sistémica. Contiene datos para cientos (encontré 600 en otro lado 800) de radionucleídos (incluyendo emisores de partículas alfa), fantomas de órganos y cuerpo, datos de los factores S, la capacidad de modificar masas de órganos a los valores específicos del paciente.
- SAAMII: es un programa que optimiza el ajuste de las curvas de actividad vs. tiempo en cada órgano y ajusta los coeficientes de transferencia entre compartimientos.

5.2 Magnitudes y unidades

5.2.1 Dosis Absorbida

La cantidad de dosis que será absorbida por un órgano va a depender de los siguientes factores:

- de factores biológicos (modelo biocinético) que describen la captación, distribución, retención y liberación del radiofármaco en el órgano en particular y en el cuerpo entero.
- de la energía emitida en cada transformación nuclear.
- de la fracción de energía que es absorbida por el tejido u órgano blanco.

La dosis absorbida en un órgano blanco luego de la incorporación del radiofármaco se calcula a través de la siguiente ecuación:

$$D(r_k) = \sum_h \tilde{A}_h S(r_k \leftarrow r_h) \quad 1$$

- r_k : región u órgano blanco donde se quiere estimar la dosis.
- r_h : región u órgano fuente donde el radionucleído se encuentra uniformemente distribuido.
- \tilde{A}_k : es la actividad acumulada a tiempo infinito en el órgano fuente r_k .
- El factor $S(r_k \leftarrow r_h)$ es la dosis por unidad de actividad acumulada que entrega el órgano fuente r_h al órgano blanco r_k , Se lo denomina también factor de conversión de dosis. Sus unidades son:

$$\frac{cGy}{\mu Ci \cdot h} \quad \text{ó} \quad \frac{mGy}{Bq \cdot s}$$

La sumatoria en la ecuación N° 1 es debido a las contribuciones de todos los órganos fuente hacia el órgano blanco, ya que se considera que el radiofármaco se distribuye de forma homogénea en los distintos tejidos.

5.2.2 Actividad acumulada, \tilde{A} :

La actividad acumulada es el número de desintegraciones que ocurren en el órgano blanco, se calcula como el área bajo la curva a partir de curvas de retención, son curvas de actividad en función del tiempo desde $t = 0$, tiempo de administración del radiofármaco, hasta $t = \infty$, que corresponde a la eliminación total del mismo. Sus unidades son $[\mu Ci \cdot h]$ o $[MBq \cdot s]$. La actividad acumulada en cada órgano va a depender de la biodistribución del radiofármaco en el organismo, del decaimiento físico y de la eliminación biológica del mismo (excreción, secreción)

Se elige como límite superior de la integral $t = \infty$ debido a cuestiones prácticas para el cálculo de la misma. Además debido a que los radionucleídos que se utilizan en terapia tienen un semiperiodo de desintegración corto, asumir un tiempo infinito de decaimiento no afecta al resultado.

Ecuación para el cálculo de la actividad acumulada, \tilde{A} :

$$\tilde{A}_h = \int_0^{\infty} A_h(t) dt \quad [\mu\text{Ci}\cdot\text{h}] \quad 2$$

Como el decaimiento de un radionucleído es:

$$A(t) = A_0 e^{-\lambda t} \quad 3$$

Remplazando 3 en 2, se simplifica el cálculo de la siguiente forma:

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt = \int_0^{\infty} A_0 e^{-\lambda_e t} dt = \frac{A_0}{\lambda_e} = 1.443 A_0 T_e \quad 4$$

- λ_{ef} : es la constante de decaimiento efectiva

$$\lambda_{ef} = \frac{1}{T_{ef}} \quad 5$$

- T_{ef} : Semiperíodo de desintegración efectivo. Se define para un órgano o tejido particular y para un elemento determinado:

$$T_{ef} = \frac{T_f \times T_b}{T_f + T_b} \quad 6$$

T_b : Semiperíodo de eliminación biológica.

T_f : Semiperíodo de desintegración físico.

En el caso particular de los radiofármacos, el decaimiento físico es generalmente mucho menor que el decaimiento biológico, de manera que $T_{ef} \cong T_b$

5.2.3 Factor de conversión de dosis, S:

El factor S ($r_k \leftarrow r_h$) es la dosis por unidad de actividad acumulada que entrega la fuente r_h al órgano blanco r_k , sus unidades son [cGy/ $\mu\text{Ci}\cdot\text{h}$] o [cGy/ Bqs]. Al factor S también se lo llama factor de conversión de dosis y engloba los parámetros físicos del radionucleído incorporado (tipos de radiación, energías de emisión) involucrados en la evaluación.

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \sum_i \frac{\Delta_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_k} \left[\frac{\text{cGy}}{\mu\text{Ci}\cdot\text{h}} \right]$$

7

Δ_i es la energía emitida por transformación nuclear

ϕ_i es la fracción de energía emitida por el órgano fuente que es absorbida por órgano blanco

m_k = es la masa del órgano blanco.

5.2.4 Tiempo de Residencia:

El tiempo de residencia o coeficiente de actividad integrada en el tiempo τ se obtiene cuando la actividad acumulada en un órgano fuente es normalizada con la cantidad de actividad administrada. El tiempo de residencia (τ) tiene unidades de tiempo, [Bq.s/ Bq] = [s]

$$\tau = \frac{\tilde{A}}{A_0}$$

8

5.3 Extrapolación de los resultados del modelo animal a pacientes (47).

Existen tres métodos que son utilizados para la extrapolación de datos animales a humanos:

- **Uso directo de los datos animales:** Se usan los mismos datos de actividad en el tiempo que se obtuvieron de las determinaciones en animales. Se parte de la premisa de que el comportamiento cinético humano es similar al observado en los animales, por lo tanto se consideran los mismos tiempos de residencia, tanto para el modelo humano como para el modelo animal.

$$\left(\frac{A(t)}{A_0} \right)_{animal} = \left(\frac{A(t)}{A_0} \right)_{humano} \quad 9$$

$$\tau_{animal} = \tau_{humano} \quad 10$$

- **Escalación por tiempo:** Se basa en la hipótesis de que algunas funciones fisiológicas se relacionan con la masa total del organismo. En este método se realiza una relación animal-humano. El tiempo de adquisición es escalado por la razón de masas de cuerpo entero humano – animal, elevada a una potencia de $\frac{1}{4}$. Este exponente considera las diferencias en las tasas metabólicas entre ambas especies. es el más utilizado en este tipo de escalación.

$$t_h = t_a \left[\frac{m_h^{CE}}{m_a^{CE}} \right]^{1/4} \quad 11$$

- h: humano
- a: animal
- CE: cuerpo entero

- **Escalación por masas:** En este método se asume que la actividad será igual al cociente de las relaciones entre las masas del órgano y cuerpo entero para humanos y para animales.

$$A(t)_h = A(t)_a \frac{\left[\frac{m_h^{org}}{m_h^{CE}} \right]}{\left[\frac{m_a^{org}}{m_a^{CE}} \right]} \quad 12$$

- h: humano
- a: animal
- CE: cuerpo entero
- org: órgano

Los datos de la curva de actividad vs tiempo pueden ser expresados como % de la actividad inyectada por gramo (% /g). La extrapolación a humanos considerando los datos de masa de órganos y corporal total del humano puede realizarse directamente de la siguiente manera:

$$\left[\left(\frac{\%}{g_{organo}} \right)_{animal} x (kg_{TC\ peso})_{animal} \right] x \left(\frac{g_{organo}}{kg_{TC\ peso}} \right)_{humano} = \left(\frac{\%}{organo} \right)_{humano} \quad 13$$

5.4 Cálculo de la máxima actividad tolerable

La actividad máxima de los radiofármacos buscadores de hueso no debe exceder el máximo de tolerancia en la médula ósea. La dosis en este órgano no debe superar un valor de de dosis umbral de 200 cGy (48).

$$Actividad\ max \left(\frac{mCi}{Kg} \right) = \frac{200\ cGy}{coeficiente\ de\ dosis\ M.O. * masa} \quad 14$$

El coeficiente de dosis M.O. representa la dosis en médula ósea por unidad de actividad incorporada. La masa toma los valores de la masa de los modelos usados: 73,7 Kg para el hombre y 56,9 Kg para la mujer.

5.5 Ensayos Pre-clínicos

Con la finalidad de que un radiofármaco sea aprobado para ser utilizado en la terapia de personas por la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología) y la ARN (Autoridad Regulatoria Nuclear), este debe cumplir con ciertas etapas de estudio e investigación antes de ser aceptado. La etapa preclínica es la etapa donde se realizan los estudios in vitro e in vivo del RF. Los estudios de BD de un nuevo radiofármaco se realizan para evaluar su comportamiento biológico, su metabolismo, determinar las vías de excreción, identificar el órgano crítico y limitante de dosis (órgano no blanco con mayor dosis absorbida). Para el fin de evaluar la acción terapéutica del radiofármaco y los resultados del tratamiento Finalmente se extrapolan los datos obtenidos en animales a humanos y puede calcularse la máxima actividad tolerable que servirá como referencia para posibles ensayos clínicos en pacientes humanos.

5.6 Etapas de una evaluación dosimétrica para los radiofármacos buscadores de hueso Lu-EDTMP y Lu-DOTMP.

En primer lugar se realizó un estudio biocinético y dosimétrico en ratones NIH normales a partir de las biodistribuciones realizadas como se muestra en el capítulo 4 y se obtienen los datos de la actividad acumulada en cada órgano. Posteriormente se

calcula la dosis absorbida en cada órgano blanco del ratón NIH utilizando el esquema MIRD, multiplicando el factor S por el tiempo de residencia de cada órgano fuente. Los valores de S para los órganos de los ratones NIH deben ser corregidos por masa a los factores calculados por Larsson et.al. para un modelo animal de ratón, que es el modelo que mejor se asemeja al modelo del ratón utilizado para el ensayo.

5.6.1 Uso directo de los datos obtenidos en animales:

Se extrapolaron los resultados obtenidos del modelo animal a un modelo humano empleando el método directo. Este método de extrapolación considera que los tiempos de residencia determinados para los diferentes órganos del ratón, son iguales a los tiempos de residencia de los órganos equivalentes en humanos. Se extrapolaron los valores de dosis absorbidas en ratones NIH normales a un modelo humano (hombre y mujer adulta) mediante el empleo del programa OLINDA. Los cálculos de dosis absorbidas en los animales y las extrapolaciones a humanos fueron realizados por el grupo de Evaluaciones Dosimétricas y Radiobiológicas de la Autoridad Regulatoria Nuclear a partir de los resultados de BD realizados en la División de Radiofarmacia Básica y Aplicada, del Centro Atómico Ezeiza.

En las siguientes tablas se muestran resultados experimentales obtenidos en los ensayos de BD en un modelo de animal, debido a la aplicación de $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ y de $^{177}\text{Lu-DOTMP}$. En la tabla 11 se muestran los % Actividad inyectada por gramo de tejido a dos h p.i. del RF en ratones NIH normales (17, 18)

Tabla 11: %AI/g de tejido a 2 h p.i. de $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ y $^{177}\text{Lu-DOTMP}$ en ratones NIH normales.

| | $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ %AI/g | $^{177}\text{Lu-DOTMP}$ %AI/g |
|----------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Sangre | 0,59 | 0,27 |
| Riñones | 0,52 | 0,62 |
| Hígado | Sin captación significativa | Sin captación significativa |
| Fémur | 18,47 | 15,95 |

En la siguiente tabla se muestran los resultados de la extrapolación a modelos humanos, se muestran las dosis absorbidas en órganos humanos que fueron calculados con el software OLINDA, utilizando sus factores de conversión de dosis.

Tabla 12: Dosis absorbidas en órganos humanos.

| | $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ mGy/MBq | | $^{177}\text{Lu-DOTMP}$ mGy/MBq | |
|-----------------------------|---------------------------------|-------|---------------------------------|-------|
| | Hombre | Mujer | Hombre | Mujer |
| Células osteogénicas | 3,97 | 5,29 | 6,22 | 8,30 |
| Médula ósea | 0,57 | 0,60 | 1,10 | 1,15 |
| Riñones | 0,06 | 0,07 | 0,25 | 0,28 |

Finalmente se calculó la máxima actividad tolerable en hombre y mujer para el ^{177}Lu -EDTMP y el ^{177}Lu -DOTMP, según la ecuación N° 14.

Tabla 13: Máxima actividad tolerable para la administración de ^{177}Lu -EDTMP y ^{177}Lu -DOTMP en el hombre y en la mujer.

| | Máxima Actividad tolerable MBq/kg | |
|--------------------------|--|--------------|
| | Hombre | Mujer |
| ^{177}Lu -EDTMP | 37,3 | 46,2 |
| ^{177}Lu -DOTMP | 24,7 | 30,6 |

Capítulo 6

6.1 Ensayos de toxicidad de radiofármacos buscadores de hueso

Dentro de los ensayos preclínicos se deben llevar adelante ensayos de toxicidad del RF antes de ser aprobado para un ensayo clínico en humanos. Los estudios de toxicidad en animales son necesarios para la evaluación de la seguridad y tolerancia del nuevo RF en condiciones del tratamiento.

La evaluación de toxicidad en un modelo animal debe tener un análisis físico general de los animales seleccionados previo a ser tratados con el radiofármaco. Debe haber un grupo control para comparar los datos basales (normales) y los parámetros medidos luego de la aplicación del mismo.

Los parámetros bioquímicos que son estudiados en el análisis de sangre y que manifiestan la toxicidad causada por la aplicación de un radiofármaco son:

Fosfatasa alcalina: la fosfatasa alcalina, FA, es una enzima que se encuentra en todos los tejidos corporales. Los órganos que tienen cantidades más altas de FA abarcan el hígado, las vías biliares y los huesos. Medir FA en sangre permite: diagnosticar una posible enfermedad del hígado o del hueso.

Alanina aminotransferasa: la alanina aminotransferasa, ALT, es una enzima con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. Cuando los valores en sangre son elevados y por encima de los valores de referencia, indicarían una lesión de esos órganos.

Glóbulos Blancos: los glóbulos blancos, o leucocitos, se encargan de proteger al organismo contra el ataque de bacterias, virus, hongos y parásitos. En presencia de una infección aumentan su número para mejorar las defensas. Unos se forman en la médula ósea y otros en el sistema linfático (bazo, ganglios).

Glóbulos rojos: los glóbulos rojos, también denominados hematíes o eritrocitos, son las células sanguíneas más numerosas, cuyo característico color rojo se debe a una proteína que se halla en su interior llamada hemoglobina, responsable de ligar el oxígeno para transportarlo desde los pulmones a todos los tejidos del organismo para que las células respiren. También se encargan de eliminar el dióxido de carbono que se produce por la actividad celular. Los glóbulos rojos se forman en la médula ósea, que se halla dentro de los huesos del esqueleto, desde donde son liberados al torrente sanguíneo. Su déficit (anemia) provoca una carencia de oxígeno en los órganos vitales de los enfermos.

Plaquetas: las plaquetas o trombocitos son pequeñas células que circulan en la sangre; participan en la formación de coágulos sanguíneos y en la reparación de vasos sanguíneos dañados. Si el número de plaquetas es demasiado bajo, puede ocasionar una hemorragia excesiva. Por otra parte si el número de plaquetas es demasiado alto, pueden formarse coágulos sanguíneos y ocasionar trombosis, los cuales pueden obstruir los vasos sanguíneos y ocasionar un accidente cerebro vascular, infarto agudo de

miocardio, embolismo pulmonar y el bloqueo de vasos sanguíneos en cualquier otra parte del cuerpo, como en las extremidades superiores e inferiores.

6.1.1 Evaluación de toxicidad en riñón

La función renal se determina por el análisis de nitrógeno ureico y creatinina en sangre. El nitrógeno ureico en sangre es la cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo. La urea es una sustancia secretada a nivel del hígado, producto del metabolismo proteico, a su vez, es eliminada a través de los riñones. La creatinina es generada a partir de la degradación de la creatina en el músculo y es eliminada vía riñón. Valores fuera de los normales indicarían un daño en el funcionamiento de los riñones

6.2 Resultados experimentales

En este trabajo se mencionan los resultados obtenidos de un estudio de toxicidad debido a la aplicación de ^{177}Lu -DOTMP en perros normales (37). Los resultados de toxicidad fueron comparados con estudios de toxicidad debido a la administración de ^{153}Sm -EDTMP en perros de raza Beagle y con perros a los que se les administró el radiofármaco frío.

Ya es sabido que el ^{153}Sm -EDTMP ha sido utilizado con éxito para el tratamiento de metástasis ósea y de tumores primarios en huesos de perros (15, 41) y como fue mencionado anteriormente en el capítulo uno, tiene una dosis de aplicación segura y efectiva de 37 MBq/kg tanto para humanos como para los perros. Al ser la médula ósea el órgano limitante, se podría esperar que el tratamiento provocara la disminución de glóbulos blancos y plaquetas como se vió en algunos estudios y que luego de cuatro semanas de haber finalizado el tratamiento los valores vuelven a ser normales (20).

En este estudio se esperaría encontrar resultados de mielotoxicidad menores para el ^{177}Lu -DOTMP con respecto al ^{153}Sm -EDTMP debido a la disminución del cross fire en la cavidad de la médula ósea y por lo tanto también disminuiría la toxicidad aún entregando una misma dosis. Esto basado en que el ^{177}Lu tiene una emisión β - de menor energía, con un máximo en 0,497 MeV, que el ^{153}Sm , con un máximo de 0,810 MeV.

6.2.1 Dosimetría del ensayo

La dosis clínicamente tolerable para el ^{153}Sm -EDTMP fue calculada estimando que la dosis entregada en médula ósea es de 250 cGy en perros sin lesiones en los huesos. Para el ensayo de toxicidad del ^{177}Lu -DOTMP en animales se partió de la misma premisa, que la actividad inyectada del radiofármaco sea de acuerdo a una dosis entregada en médula de 250cGy. Teniendo en cuenta la limitación de dosis en médula ósea y las características del radionucleído se calculó la actividad para ser administrada en los perros que fue de 8,14 MBq/kg.

El estudio se realizó en perros adultos normales y saludables. Previo a la aplicación del radiofármaco los perros son revisados físicamente para evaluar el comportamiento de los mismos antes y después de ser inyectados con ^{177}Lu -DOTMP. También se les extrajo una muestra de sangre para obtener los valores basales en sangre y en plasma de los parámetros bioquímicos que se van a estudiar con el fin de identificar cambios en los mismos, evaluar la toxicidad de la médula ósea y detectar daño en otros órganos no blancos.

Se realizó un análisis de orina completa y un examen citológico de la médula ósea a los 14 y 84 días post-inyección y se realizaron necropsias al día 84.

Se observó que los perros se mantuvieron activos luego de la administración del ^{177}Lu -DOTMP, no manifestaron en ningún momento disconformidad, mostraron un apetito normal y no hay evidencia de diarrea ni vómitos, ni cambios en el peso del animal.

Los análisis de de orina arrojaron valores normales y no evidencian infección en el tracto urinario.

Los resultados de los análisis de sangre se muestran en las siguientes figuras (16):

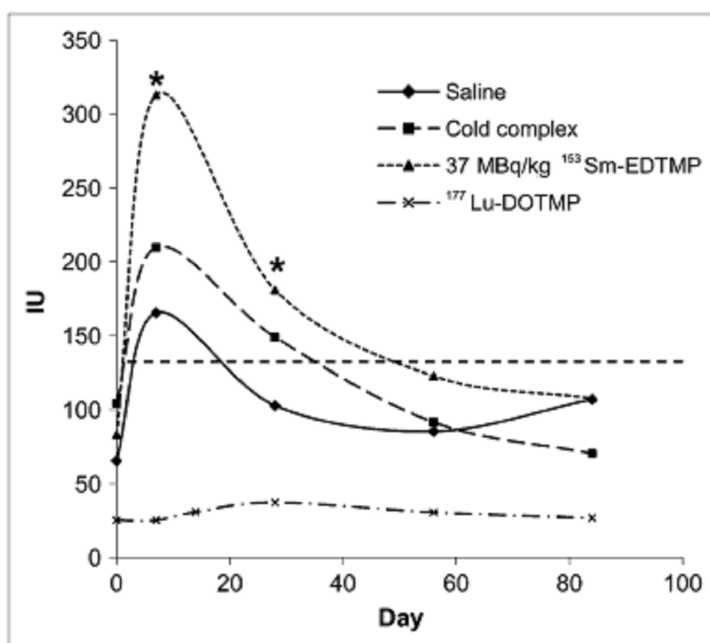


Figura 5: Actividad de FA en sangre, en perros control, perros inyectados con ^{177}Lu -DOTMP, perros inyectados con ^{153}Sm -EDTMP (37 MBq/kg).

Los resultados de la determinación de FA en sangre (Figura 5) evidencian que los perros que recibieron ^{177}Lu -DOTMP, mostraron valores significativamente más bajos respecto de los perros control, que recibieron el compuesto frío y de los que recibieron el ^{153}Sm -EDTMP, al séptimo día p.i., Además mantuvieron valores por debajo de los niveles de referencia durante el estudio. Por lo tanto se observa que no hay evidencia de daño en el tracto biliar causado por la administración del radiofármaco.

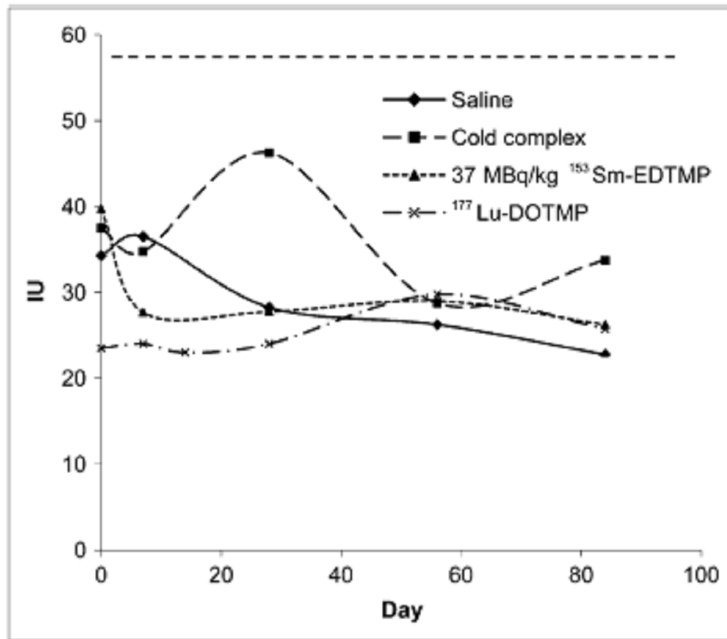


Figura 6: Actividad de ALT en sangre, en perros control, perros inyectados con ¹⁷⁷Lu-DOTMP, perros inyectados con ¹⁵³Sm-EDTMP (37 MBq/kg)

Los resultados de las determinaciones de ALT que se grafican en la figura, muestran que para todos los grupos de perros estudiados (perros control y los que recibieron los radiofármacos) los valores de la enzima ALT no superan los valores de referencia para el nivel superior. Entonces se puede afirmar que no hay evidencia de daño en el hígado ni en otros órganos como ser el riñón.

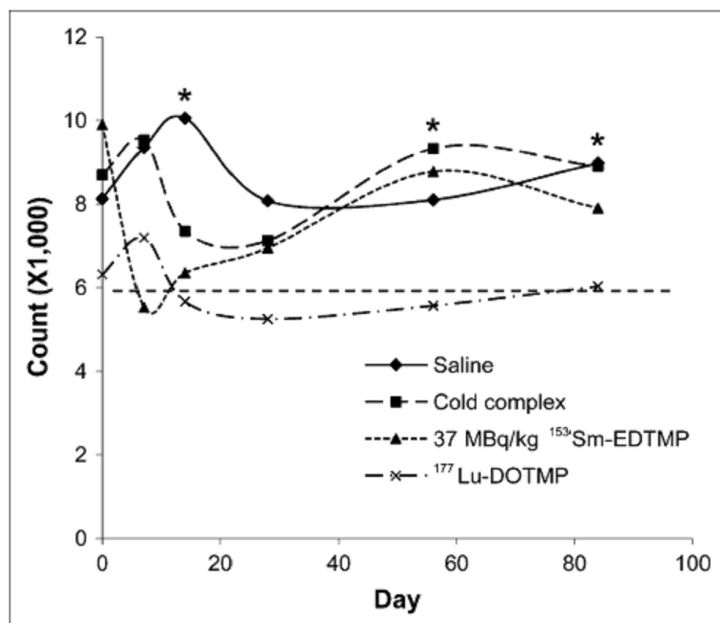


Figura 7: determinación de glóbulos blancos en perros control, perros que recibieron ¹⁷⁷Lu-DOTMP, y perros que recibieron ¹⁵³Sm-EDTMP (37 MBq/kg).

La cantidad total de glóbulos blancos en los perros que recibieron ^{177}Lu -DOTMP no mostraron cambios significativos desde el día 0. Se observa en el gráfico que los valores son mas bajos desde el día 0 que para los perros control y los que recibieron el ^{153}Sm -EDTMP. Los valores de los glóbulos blancos se mantienen por debajo para los perros que recibieron ^{177}Lu -DOTMP en comparación con los otros grupos de perros.

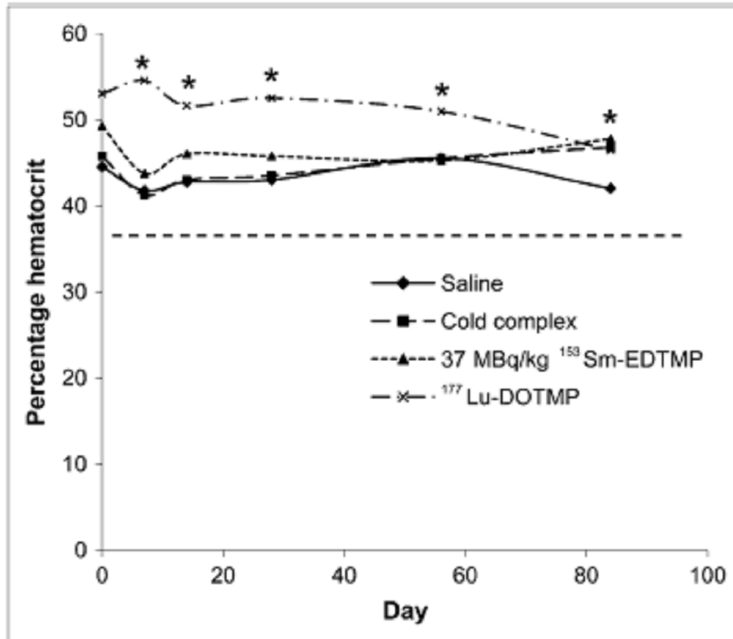


Figura 8: glóbulos rojos en perros control, perros que recibieron ^{177}Lu -DOTMP, y perros que recibieron ^{153}Sm -EDTMP (37 MBq/kg).

Glóbulos rojos: La producción de hematocritos no se vio afectada con la administración de ^{177}Lu -DOTMP. En la figura 8 se puede observar que los perros que fueron inyectados con el radiofármaco basado en lutecio muestran mayores valores de glóbulos rojos que los perros del grupo control y que los que recibieron ^{153}Sm -EDTMP (37 MBq/kg), los valores se mantienen elevados hasta el día 84 que se nota una disminución de los mismos. Además se puede observar que ningún grupo de perros mostro valores menores a los de referencia.

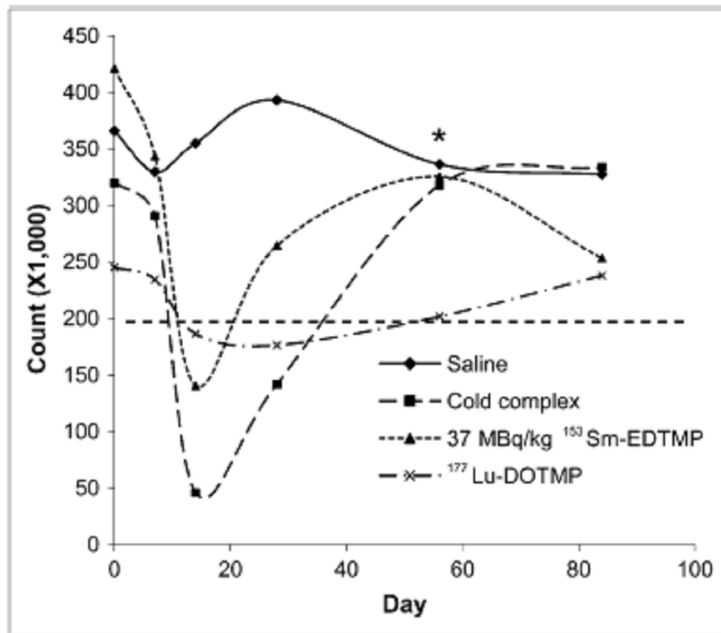


Figura 9: plaquetas en perros control, perros que recibieron ¹⁷⁷Lu-DOTMP, y perros que recibieron ¹⁵³Sm-EDTMP (37 MBq/kg).

Plaquetas: Se puede notar en la figura 9 que los valores de plaquetas de los perros que recibieron ¹⁷⁷Lu-DOTMP no se modifica significativamente respecto de la línea de base. Se encuentra una diferencia significativa entre los perros que recibieron ¹⁷⁷Lu-DOTMP y los que fueron inyectados con ¹⁵³Sm-EDTMP en el día 56, donde los valores de las plaquetas son marcadamente menores para los primeros perros.

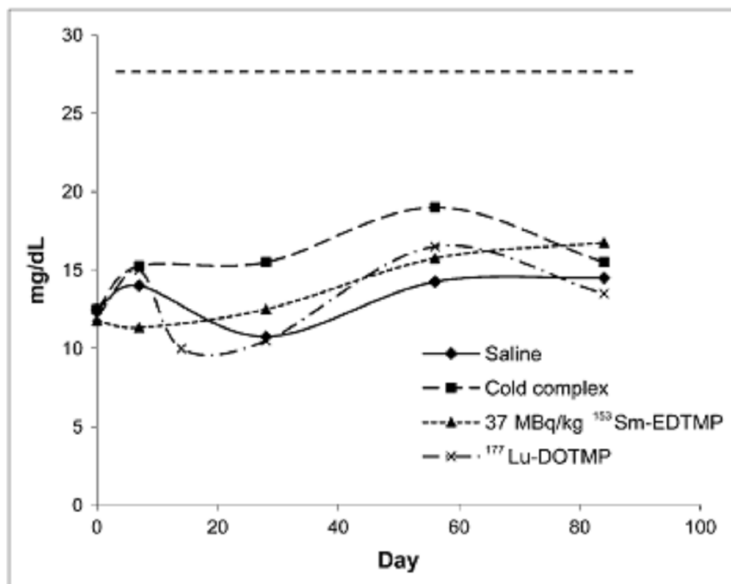


Figura 10: niveles de urea nitrogenada en sangre, evaluada en perros control, perros que recibieron ¹⁷⁷Lu-DOTMP, y perros que recibieron ¹⁵³Sm-EDTMP (37 MBq/kg).

Los niveles de nitrógeno ureico, y creatinina en sangre, se encuentran dentro de los valores de referencia. Las curvas no muestran diferencias significativas para los distintos grupos de perros.

6.3 Resultados de las necropsias:

No se observaron lesiones atribuibles a la administración de ^{177}Lu -DOTMP en la necropsia. Los órganos examinados fueron riñones, hígado, corazón, pulmones, tiroides, bazo, uréter, vejiga, estómago, intestino delgado, intestino grueso, páncreas, glándulas suprarrenales, la grasa, músculo esquelético, gónadas, útero, tejido nervioso, y el hueso. En estudio evidencia que no hay lesiones patológicas en ninguno de estos tejidos.

7.2.3 La escala numérica EN

Es una escala numerada del 0-10, donde 0 es la ausencia del síntoma a evaluar y 10 es su mayor intensidad. El paciente debe seleccionar el número que mejor evalúa la intensidad del síntoma. Es el método más sencillo de interpretar y es el más usado.

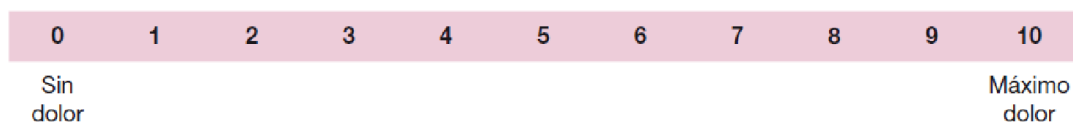


Figura 12: Escala numérica – EN

7.3 Etapa experimental de un ensayo Pre-clínico y un ensayo Clínico de Fase I/II

Previamente a la etapa clínica en pacientes humanos se lleva a cabo una etapa pre-clínica, ésta es fundamental para asegurar una entrega de dosis adecuada y que el órgano blanco reciba el máximo de dosis mientras que los órganos no blancos reciben menor cantidad que la dosis umbral de toxicidad en médula ósea para el caso de los radiofármacos buscadores de hueso.

7.3.1 Etapa Pre-clínica

Se realizó un estudio de dosimetría pre-clínica para el $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ en la India (45), se tomó como órgano blanco al esqueleto, mientras que el riñón y la vejiga fueron considerados los órganos más sensibles de los órganos no blancos, debido a la excreción del mismo es a través de la orina.

En este estudio se obtuvo el patrón de distribución del RF y se estimó la dosis en órganos blancos y no blancos. Luego se basan en este estudio para determinar la dosis terapéutica eficaz para un estudio Clínico.

El ensayo fue hecho en seis pacientes con edades entre 60-75 años que tienen carcinoma de próstata avanzado con y sin metástasis en los huesos. Se les administró por vía intravenosa una actividad de $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ de 148 – 222 MBq, luego se realizaron imágenes de cuerpo entero a distintos tiempos post-inyección, 4, 8, 24, 48, 96 y 144 h.

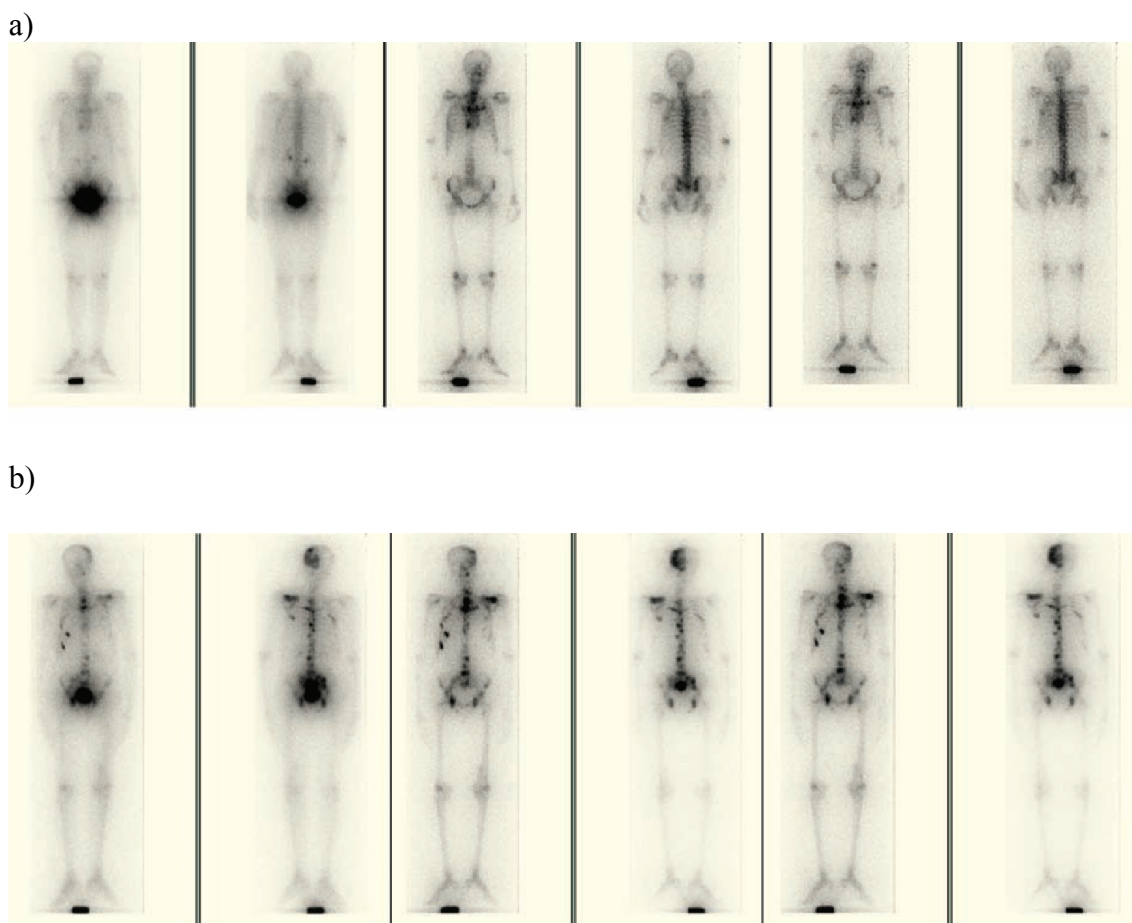


Fig. 12: Distribución de $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ en pacientes (a) sin metástasis (b) con metástasis, a 30 min, 1 d and 6 d p.i.

Los resultados de las imágenes muestran una buena acumulación del radiofármaco en huesos con una insignificante captación en otros órganos o tejidos.

La captación del radiofármaco fue dependiente de cada paciente y de la presencia de metástasis. Se observó que entre el 40 y el 60 % de la actividad inyectada fue acumulada en el esqueleto.

En el mismo estudio se realizaron determinaciones de actividad en muestras de sangre que se tomaron a distintos tiempos post-inyección del $^{177}\text{Lu-EDTMP}$.

También se determinó el patrón de excreción del radiofármaco colectando orina a distintos tiempos, dentro de las 0-4 , 4-8 , 8-12 , 12-24 y 24-48 h p.i.. Se midió la actividad remanente en orina en un contador gamma de INa(Tl) .

Se evidenció una rápida depuración de la actividad en sangre, el 49 % de la actividad inyectada fue encontrada en la sangre a los 10 p.i., mientras que a las 24 h se encontró menos del 1 % de la actividad inyectada.

También se comprobó la rápida eliminación del radiofármaco en orina ya que a las 4 h p.i. se encontró aproximadamente el 30 % de la actividad inyectada y a las 48 h la actividad en orina fue insignificante.

La dosis fue calculada con el programa OLINDA, se obtuvo una dosis promedio en médula ósea de 0,80 mGy/MBq y la dosis en cuerpo entero fue de 0,16 mGy/MBq.

7.3.2 Ensayo clínico de Fase I/II

A partir del ensayo pre-clínico anteriormente mencionado se realizó un ensayo clínicos de Fase I/II. Los de Fase I involucran los estudios que realizan la escalación de dosis y que permiten determinar la máxima actividad tolerable (MAT) para el ^{177}Lu -EDTMP, para obtener la máxima eficacia terapéutica en el hueso, con una dosis máxima pero que no supere la dosis umbral de toxicidad en médula ósea.

La fase II del ensayo clínico refleja la respuesta de los pacientes a la terapia paliativa del dolor a través de una escala de puntajes para definir el dolor.

El ensayo clínico se comenzó realizando la dosimetría específica para cada paciente, esto permite determinar el porcentaje de captación en el esqueleto, para ello se les inyecta una cantidad traza del radiofármaco, 111 – 148 MBq, que luego ayudó a determinar la dosis a inyectar a cada paciente. Se probaron diferentes dosis de ^{177}Lu -EDTMP y se tomaron imágenes de todo el cuerpo de los pacientes a 30 min, 4h 8 h, 1 d, 2 d, 4 d, 7 d y 14 d p.i.

Las dosis que fueron administradas son de 2590 – 5550 MBq El estudio mostró que no hubo efectos adversos a la terapia, que la disminución del dolor fue dentro de la primer semana de tratamiento y que la mayor respuesta al tratamiento se dio entre la séptima y octava semana p.i.

También se realizó un estudio clínico de Fase II en China (42), donde se evaluó la eficacia y la seguridad terapéutica del ^{177}Lu -EDTMP en el tratamiento paliativo del dolor provocado por metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama y con cáncer de próstata.

El ensayo se realizó en 16 pacientes que fueron divididos en dos grupos, un grupo al que se le administró una dosis baja (1295 MBq) y otro grupo al que se le aplicó una dosis alta (2590 MBq). El estudio clínico se hace a diferentes dosis para determinar la toxicidad del RF a y la respuesta al tratamiento reflejado en la disminución del dolor.

La toxicidad fue evaluada en análisis de sangre: conteo de hemoglobina, glóbulos blancos y plaquetas. Se observó una disminución de hemoglobina, plaquetas y glóbulos blancos, a las dos semanas p.i., y los valores regresaron a los normales a la semana doce p.i.

La reducción del dolor se produjo dentro de las 2-6 semanas p.i. de ^{177}Lu -EDTMP. A las dos semanas el 91% de los pacientes experimentaron beneficioso el tratamiento contra el dolor, el 62,5% se mostró libre de dolor a la semana seis del tratamiento. Una dosis de 1295 MBq de ^{177}Lu -EDTMP fue suficiente para la terapia paliativa del dolor, pero se observó que puede ser aumentada a 2590 MBq ya que no hay diferencias significativas en eficacia y toxicidad entre los pacientes.

Capítulo 8

8.1 Discusión

Determinar cual es el mejor ligando para radiofármacos buscadores de hueso, que tienen su aplicación en la terapia paliativa del dolor debido a metástasis óseas, hizo que este trabajo se centralice en la comparación de el ^{177}Lu -EDTMP con el ^{177}Lu -DOTMP, respecto a sus características radioquímicas, su comportamiento biológico y los estudios dosimétricos.

Ambos RF fueron obtenidos con altos porcentajes de marcación mostrando valores de PR mayores al 99%.

El ^{177}Lu -DOTMP mostró mayor estabilidad que el ^{177}Lu -EDTMP

La presencia de ^{177}Lu libre en una formulación radiofarmacéutica es negativa para el desarrollo de los estudios de BD y los cálculos dosimétricos dado que el mismo posee una elevada captación en hígado y en hueso, y modificaría los valores de dosis calculados respecto de un radiofármaco con alta % PR. Además la dosis generada del ^{177}Lu libre en hígado no hacen recomendable el uso clínico de un radiofármaco con baja % PR. (17)

Los resultados de las BD revelan una significativa captación en hueso con un máximo de acumulación en fémur dentro de las primeras horas p.i., desde 1 h p.i. hasta 24 h p.i. Para ambos RF la actividad acumulada en sangre y otros órganos o tejidos no blancos fue insignificante y se comprobó que la principal vía de excreción es a través de los riñones.

Los tratamientos paliativos del dolor que utilizan radiofármacos buscadores de hueso tienen la ventaja de tratar de forma simultánea múltiples sitios de la enfermedad, son de fácil aplicación, el tratamiento puede ser repetido y pueden integrarse con otros tratamientos. Otra ventaja importante es que la radiación selectiva de las lesiones minimiza la dosis en los órganos vecinos y no blancos.

Comparando ambos radiofármacos con el ^{153}Sm -EDTMP, se puede notar que el ^{153}Sm tiene un periodo de semidesintegración muy corto ($T_{1/2} = 47$ h), el periodo de semidesintegración del ^{177}Lu ($T_{1/2} = 6,73$ d) lo hace más fácil de transportar a lugares lejanos del centro de producción, y puede ser trasladado a otros países que no tienen un reactor disponible.

Los estudios dosimétricos muestran dependencia con la masa ósea, si la masa es elevada indican un metabolismo rápido, con alta tasa de mineralización, ello puede explicar la rápida captación y una captación ligeramente más alta en todo el cuerpo del ratón. La diferencia en la composición del cuerpo de los conejos y ratones hace que los resultados de actividades acumuladas en el esqueleto varíen entre ambos animales (43). Del mismo modo, se obtienen resultados variables de la captación del radiofármaco en hueso, respecto a los diferentes tamaños de fémur (49).

Es importante poder realizar las BD en diferentes modelos animales. Efectuar los ensayos en ratones proporciona una base para la extrapolación a humanos, mientras que las BD en conejos proporciona un modelo de los procesos fisiológicos.

No hay un método de extrapolación de un modelo animal a humanos, que sea mejor y que se prefiera utilizar. El mejor método es el que arroje resultados que coincidan con los estudios previos.

Del estudio dosimétrico se concluye que los huesos fueron los que presentaron la mayor actividad acumulada (%AI/g) y los que tuvieron mayor dosis absorbida por unidad de actividad administrada. Los resultados extrapolados a humanos fueron 3,97 mGy/MBq para hombre y 5,29 mGy/MBq para mujer, para el ^{177}Lu -EDTMP y 6,22 mGy/MBq y 8,30 mGy/MBq, para el ^{177}Lu -DOTMP respectivamente.

La médula ósea se considera el principal órgano crítico por su alta captación y su bajo umbral de dosis de 200 cGy

Los estudios pre-clínicos de ^{177}Lu –EDTMP en pacientes mostraron una buena acumulación del radiofármaco en huesos con una insignificante captación en otros órganos o tejidos. La captación del radiofármaco fue dependiente de cada paciente y de la presencia de metástasis. Se observó que entre el 40 y el 60 % de la actividad inyectada fue acumulada en el esqueleto. Se evidenció una rápida depuración de la actividad en sangre y una rápida eliminación en orina.

En ensayos clínicos de Fase I/II la reducción del dolor se produjo dentro de las 2-6 semanas p.i. de ^{177}Lu -EDTMP. A las dos semanas el 91% de los pacientes experimentaron beneficioso el tratamiento contra el dolor, el 62,5% se mostró libre de dolor a la semana seis del tratamiento.

8.2 Conclusión

La estabilidad termodinámica de los complejos de radiometales con DOTMP es superior a la estabilidad de esos radiometales con EDTMP. Esto sería beneficioso a largo plazo ya que es producto que se va a administrar a personas y al ser mas estable es mas seguro ya que sería menor la cantidad de Lu^{+3} (lutecio libre) en sangre irradiando otros órganos y tejidos no blancos de la terapia.

La relación molar (^{177}Lu :quelante) es menor para el DOTMP con lo cual se puede inyectar menor masa pero igual actividad que con ^{177}Lu -EDTMP.

El ^{177}Lu -DOTMP permite según los estudios dosimétricos entregar una mayor dosis en las células osteogénicas que el ^{177}Lu -EDTMP con una misma actividad inyectada.

Referencias Bibliográficas

- 1 - Aas M, Moe L, Gamlem H y col., Internal Radionuclide therapy in dogs with primary osteosarcoma employing ^{153}Sm -EDTMP. *Clin. Cancer Res.* 1995; 5(10Suppl.):3148s-3152s.
- 2 - Bayouth J E, Macey D J, Kasi L P, Fossella F V 1994 Dosimetry and toxicity of Samarium-153-EDTMP administered for bone pain due to skeletal metastases. *The Journal of Nuclear Medicine* 35: 63–69
- 3 - Farmacopea Argentina. Octava Edición. 2014
- 4 - Fulfaro F, Casuccio A, Ticozzi C, Ripamonti C, The role of biphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials, Elsevier Science B.V. 1998.
- 5 - Bodei L, Lam M, Flux G, Brans B, Chiti A, Giammarile F, EANM procedure guidelines for treatment of refractory metastatic bone pain, *Eur J Nucl Med ;ol Imaging*, DOI 10.1007/s00259-008-0841-y, 2008.
- 6 - Fischer M, Kampen W, Radionuclide Therapy of bone metastases, Review Article, *Breast Care* 2012; 7:100-107.
- 7 - Coleman RE. Management of metastases. *The Oncologist* 2000;5:463-70.
- 8 – Quatrocchio CC, Plicucchi S, Sammarra M, Santini D, -Vincenzi B, Tonini G, Grasso RF, Zobel BB, Bone metastases in breast cancer: higher prevalence of osteoblastic lesions. *Radiol Med* 2007; 112:1049-1059.
- 9 -
- 10 – Mercante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment pain 1997; 69:1-19.
- 11- Criterios para el tratamiento paliativo de la metástasis ósea – Aplicaciones clínicas IAEA-TECDOC-1549.2008
- 12 – Henia Balter, Radiofármacos para terapia paliativa del dolor en metástasis óseas.
- 13- J. E. Bayouth, D. J. Macey, L. P. Kasi, F. V. Fossella. Dosimetry and toxicity of Samarium-153-EDTMP administered for bone pain due to skeletal metastases. *J. Nucl. Med.* 1994;35(1):63-69.
- 14 - Volkert W A, Erhardt G J, Ketring Lattimer J C, Corwin L A, Stapleton J, A R, Anderson S K, Simon J, Goeckeler W F 1990 Clinical and clinicopathologic response of canine bone tumor patients to treatment with Samarium-153-EDTMP. *The Journal of Nuclear Medicine* 31: 1316–1325.
- 15 - Lattimer J C, Corwin L A, Stapleton J, Volkert W A, Erhardt, G J, Ketring A R, Hewett J E, Goeckeler W F 1990 Clinical and clinicopathologic effects of Samarium-153-EDTMP administered intravenously to normal Beagle dogs. *The Journal of Nuclear Medicine* 31: 586–593
- 16 – Bryan JN, Bommarito D, Kim DY, Berent L, Bryan M, Lattimer JC, Henry C, Engelbrecht H, Ketring A, Cutler C, Comparison of Sistemic Toxicities of ^{177}Lu -DOTMP and ^{153}Sm -EDTMP administered intravenously at equivalent skeletal doses to normal dog, *The Journal of Nuclear Medicine* 37:45-52.
- 17 – Lopez Bularte A, Puerta Yepes N, Perez J, Nevares N, M, Rojo A, Crudo J, Evaluación y estudio dosimétrico de un kit de DOTMP para su marcación con Lutecio-177 de uso potencial como agente paliativo del dolor provocado por metástasis ósea. AABYMN 2010.
- 18 – Puerta Yepes N, Perez J, Nevares N, Zapata A, Lopez Bularte A, Rojo A, Gossio S, Crudo J, *Alasbimn Journal*. 2011.

- 19 - Torre I F, Gómez-Vega C, Callejo A, Genolla J, Samario-153-Lexidronam (EDTMP) en el tratamiento de las metástasis óseas, Rev. Soc. Esp. Dolor 11: 15-20, 2004.
- 20- Maini C, Bergomi S, Romano L, Sciuto, ¹⁵³Sm-EDTMP for bone palliation in skeletal metastases, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31, S171-S178.
- 21 – Farhanghi M, Holmes RA, Volker WA, et al, Samarium-153-EDTMP: pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer. J Nucl Med 1992; 33:1451-8.
- 22 – Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al. Results of randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:805-13.
- 23 – Robinson RG, Blake GM, Preston DF, et al. Strontium-89-treatment results and kinetics in patients with painful metastatic prostate and breast cancer in bone. Radiographics 1989; 9:271-81.
- 24 -
- 26 - Beer T, Graff J. A Clinical Review of Radionuclide Therapy in Prostate Cancer, Medscape Education Oncology
- 27 - [Kasalický J¹](#), [Krajská V.](#), The effect of repeated strontium-89 chloride therapy on bone pain palliation in patients with skeletal cancer metastases. 998 Oct;25(10):1362-7.
- 31- Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of ¹⁸⁸Re-HEDP, ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁵³Sm-EDTMP and ⁸⁹Sr in the treatment of painful skeletal metastases. 2007 Aug;28(8):623-.
- 39 - [Bayouth JE](#), [Macey DJ](#), [Kasi LP](#), [Fossella FV](#). Dosimetry and toxicity of samarium-153-EDTMP administered for bone pain due to skeletal metastases, 1994 Jan;35(1):63-9.
- 40 - Torre I F, Gómez-Vega C, Callejo A, Genolla J. Samario-153-Lexidronam (EDTMP) en el tratamiento de las metástasis óseas, Rev. Soc. Esp. Dolor 11: 15-20, 2004.
- 41 - Milnera RJ, Dormehlb I, Louwe WKA, Croftb S, Targeted radiotherapy with Sm-153-EDTMP in nine cases of canine primary bone tumours. Artikel 41

Índice

| | |
|---|----|
| Resumen | 1 |
| Capítulo 1 | |
| 1.1 Objetivo | 2 |
| 1.2 Introducción | 2 |
| 1.3 Aspectos teóricos generales | |
| 1.3.1 Radiofármaco..... | 3 |
| 1.3.2 Radiofármaco Terapéutico..... | 3 |
| 1.3.3 Bifosfonatos..... | 3 |
| Capítulo 2 | |
| 2.1 Cáncer y metástasis en hueso | |
| 2.1.2 Características de la metástasis ósea..... | 4 |
| 2.1.3 Diagnóstico de metástasis óseas..... | 5 |
| 2.1.4 Radiofármacos para el tratamiento paliativo del dolor | 9 |
| 2.1.5 Radiofármacos terapéuticos disponibles para terapia paliativa del dolor debido a metástasis óseas | 9 |
| 2.1.6 Radionucleídos terapéuticos emisores beta negativos | 9 |
| Capítulo 3 | |
| 3.1 Obtención del radiofármaco | |
| 3.1.1 Controles de Calidad..... | 12 |
| 3.1.2 Pureza radioquímica..... | 12 |
| 3.1.3 Actividad específica..... | 12 |
| 3.1.4 Estabilidad..... | 13 |
| 3.1.5 Producción de radiofármacos buscadores de hueso basados en ¹⁷⁷ Lu | |
| Evaluación de los resultados obtenidos a partir de los controles de calidad..... | 13 |
| Capítulo 4 | |
| 4.1 Biodistribución | |
| 4.1.1 Evaluación de los ensayos de biodistribución en modelos animales..... | 17 |
| 4.1.2 Imágenes en animales..... | 20 |

Capítulo 5

5.1 Dosimetría Interna

| | |
|-------------------------|----|
| 5.1.1 Sistema MIRD..... | 23 |
|-------------------------|----|

5.2 Magnitudes y unidades

| | |
|--|----|
| 5.2.1 Dosis Absorbida..... | 23 |
| 5.2.2 Actividad acumulada, \tilde{A} | 24 |
| 5.2.3 Factor de conversión de dosis | 26 |
| 5.2.4 Tiempo de Residencia..... | 26 |

5.3 Extrapolación de los resultados del modelo animal a pacientes

| | |
|--|----|
| 5.4 Cálculo de la máxima actividad tolerable..... | 28 |
| 5.5 Ensayos Pre-clínicos..... | 28 |
| 5.6 Etapas de una evaluación dosimétrica para los radiofármacos buscadores de hueso..... | 28 |
| 5.6.1 Uso directo de los datos obtenidos en animales..... | 29 |

Capítulo 6

6.1 Ensayos de toxicidad de radiofármacos buscadores de hueso

| | |
|---|----|
| 6.1.1 Evaluación de toxicidad en riñón..... | 32 |
|---|----|

6.2 Resultados experimentales

| | |
|---------------------------------------|----|
| 6.2.1 Dosimetría del ensayo..... | 32 |
| 6.3 Resultados de las necropsias..... | 37 |

Capítulo 7

7.1 Ensayos clínicos en pacientes humanos

| | |
|--|----|
| 7.2 Evaluación y medición del dolor..... | 38 |
| 7.2.2 Escala Analógica Visual-EVA..... | 38 |
| 7.2.3 La escala numérica EN..... | 39 |
| 7.3 Etapa experimental de un ensayo Pre-clínico y un ensayo Clínico de Fase I/II | 39 |
| 7.3.1 Etapa Pre-clínica | 39 |
| 7.3.2 Ensayo clínico de Fase I/II..... | 41 |

Capítulo 8

Discusión

Conclusión

Referencias Bibliográficas