



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS ISMAEL COSÍO VILLEGAS**



**Hospitales Angeles**  
LOMAS

**HOSPITAL ÁNGELES LOMAS**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

*Análisis retrospectivo de la respuesta al  
tratamiento con  $^{223}\text{Ra}$ -Dicloruro y  $^{177}\text{Lu}$ -  
iPSMA en metástasis óseas a partir de  
imágenes gammagráficas*

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN FÍSICA MÉDICA

PRESENTA

***José Guadalupe Villagrana Velázquez***

**Comité de Tutores:** Dra. Nallely Patricia Jiménez Mancilla  
Dra. Keila Isaac Olivé  
Dra. Liliana Aranda Lara



**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO**

**2022**

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
Resumen	6
Abstract	7
Abreviaturas	8
Índice de figuras	10
Índice de tablas	11
<b>Capítulo 1. Introducción</b>	<b>13</b>
1.1. Introducción	13
1.2. Planteamiento del problema	15
1.3. Justificación	16
<b>Capítulo 2. Estado del arte</b>	<b>17</b>
2.1. Antecedentes	17
2.2. Pregunta de investigación	19
2.3. Hipótesis	20
2.4. Objetivos generales y específicos	20
<b>Capítulo 3. Marco teórico</b>	<b>21</b>
3.1. Radiofármacos para terapia	21
3.1.1. Radionúclidos terapéuticos	22
3.1.2. Radiofármacos para terapia ósea	24
3.2. Estimación mediante imagen de la dosis interna absorbida por la administración de radiofármacos terapéuticos	28
<b>Capítulo 4. Metodología</b>	<b>33</b>
4.1. Materiales	33
4.2. Métodos	33
4.2.1. Control de calidad de los activímetros	33
4.2.2. Pruebas para la calibración, verificación y caracterización (control de calidad) de los equipos SPECT	35
4.3. Caracterización de los pacientes y parámetros de adquisición de las imágenes SPECT	37
4.4. Obtención y procesamiento de las imágenes gammagráficas, obtención de las curvas de actividad en la lesión y estimación de las dosis absorbidas	38
<b>Capítulo 5. Resultados y discusión</b>	<b>41</b>
5.1. Control de calidad de los activímetros	41
5.2. Pruebas para la calibración, verificación y caracterización (control de calidad) de los equipos SPECT	45
5.3. Obtención y procesamiento de las imágenes gammagráficas, obtención de las curvas de actividad en la lesión y estimación de las dosis absorbidas	48
<b>Capítulo 6 Conclusiones y trabajo futuro</b>	<b>59</b>
6.1. Conclusiones	59
6.2. Trabajo futuro	59
<b>Capítulo 7. Referencias bibliográficas</b>	<b>60</b>
<b>Anexos</b>	<b>66</b>

## **Resumen:**

Según datos de la Organización Panamericana de la Salud, se estima que en 2020 hubo 20 millones de nuevos casos de cáncer a nivel mundial y 10 millones de muertes por esta enfermedad. La incidencia del cáncer aumentará aproximadamente en un 60% durante las próximas dos décadas, lo que afectará aún más a los sistemas de salud, a las personas y a las comunidades. Se prevé que la incidencia mundial por cáncer aumente a unos 30 millones de nuevos casos para 2040, el mayor crecimiento se producirá en países de ingresos bajos y medianos como México.

En los hombres, el cáncer de próstata es el que se diagnostica con mayor frecuencia (21.7% a nivel mundial y 29.9% en México), con una tasa de supervivencia, a 5 años, del 100% cuando está bien localizado. Esta tasa disminuye dramáticamente (31%) en la enfermedad metastásica. Resulta importante contar con tratamientos efectivos que permitan aumentar la tasa de supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En la actualidad existen tratamientos paliativos exitosos contra el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Uno de los más usados es la terapia con radionúclidos. Para este tratamiento se pueden utilizar dos posibles radiofármacos, en función del tipo de metástasis, el cloruro de Ra-223 ( $^{223}\text{RaCl}_2$ ) y el inhibidor específico del antígeno protático de membrana (iPSMA) marcado con  $^{177}\text{Lu}$  ( $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA).

El  $^{223}\text{RaCl}_2$  suele utilizarse para los casos en los que solo hay metástasis ósea y no hay lesiones en tejidos blandos, ya que se acumula en hueso. El  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA es más efectivo para los casos en los que, además de metástasis ósea, hay lesiones en tejidos blandos, ya que tiene reconocimiento específico por el antígeno prostático de membrana (PSMA) que se sobreexpresa en cáncer de próstata. Resulta atractivo comparar la respuesta a tratamientos con  $^{223}\text{RaCl}_2$  y  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA cuando hay metástasis ósea y ausencia de lesiones en tejido blando.

En el presente trabajo, se determinó la actividad acumulada en metástasis óseas de dos pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin lesión en tejido blando, tratados cada uno con uno de estos radiofármacos. Al paciente 1 se le administró  $^{223}\text{RaCl}_2$  en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Al paciente 2 se le administró el  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA en el Hospital Ángeles Lomas. En ambos casos, a partir de las imágenes gammagráficas obtenidas durante el tratamiento se cuantificó el porcentaje de captación del radiofármaco en las regiones de interés (metástasis óseas), se estimó la dosis absorbida y se asoció con la respuesta al tratamiento.

**Abstract:**

According to data from the Pan American Health Organization, it is estimated that in 2020 there were 20 million new cases of cancer worldwide and 10 million deaths from this disease. The incidence of cancer will increase by approximately 60% over the next two decades, further affecting health systems, individuals, and communities. Global cancer incidence is projected to increase to about 30 million new cases by 2040, with the greatest growth occurring in low- and middle-income countries such as Mexico.

In men, prostate cancer is the most frequently diagnosed cancer (21.7% worldwide and 29.9% in Mexico), with a 5-year survival rate of 100% when it is well localized. This rate decreases dramatically (31%) in metastatic disease. It is important to have effective treatments to increase the survival rate and improve the quality of life of patients.

There are currently successful palliative treatments for metastatic castration-resistant prostate cancer. One of the most widely used is radionuclide therapy. Two possible radiopharmaceuticals can be used for this treatment, depending on the type of metastasis, Ra-223 chloride ( $^{223}\text{RaCl}_2$ ) and  $^{177}\text{Lu}$ -labeled prostatic membrane antigen specific inhibitor (iPSMA) ( $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA).

$^{223}\text{RaCl}_2$  is usually used for cases where there are only bone metastases and no soft tissue lesions, as it accumulates in bone.  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA is more effective for cases in which, in addition to bone metastasis, there are soft tissue lesions, since it has specific recognition by prostate membrane antigen (PSMA), which is overexpressed in prostate cancer. It is attractive to compare the response to treatment with  $^{223}\text{RaCl}_2$  and  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA when there is bone metastasis and absence of soft tissue lesions.

In the present work, we determined the cumulative activity in bone metastases in two patients with metastatic castration-resistant prostate cancer without soft tissue injury, each treated with one of these radiopharmaceuticals. Patient 1 was administered  $^{223}\text{RaCl}_2$  at the Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Patient 2 was administered  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA at the Hospital Angeles Lomas. In both cases, the percentage of radiopharmaceutical uptake in the regions of interest (bone metastases) was quantified from the scintigraphic images obtained during treatment, the absorbed dose was estimated and associated with the response to treatment.

## **Abreviaturas:**

**INER.** Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

**HAL.** Hospital Angeles Lomas.

**LANIDER.** Laboratorio Nacional de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos.

**ININ.** Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares.

**CONACyT.** Consejo Nacional para la Ciencia y la Tecnología.

**<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>.** Radio 223–Dicloruro.

**<sup>177</sup>Lu-iPSMA.** Lutecio 177 marcado con inhibidor del antígeno prostático específico.

**OMS.** Organización Mundial de la Salud.

**EDTMP.** Ácido etilendiaminotetra.

**HEDP.** Ácido etidrónico

**mCPRC.** Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

**Ca.** Calcio.

**LET.** Transferencia lineal de energía.

**RF.** Radiofármaco.

**USA.** Estados Unidos de América.

**PET.** Tomografía por Emisión de Positrones.

**CT.** Tomografía Computada.

**ISSSTE.** Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

**SREs.** Eventos esqueléticos relacionados.

**ADN.** Ácido desoxirribonucleico.

**PSA.** Antígeno prostático específico

**ALP.** Fosfatasa alcalina.

**BPI.** Proteína catiónica bactericida.

**ROI.** Región de interés

**T<sup>1/2</sup>.** Semiperiodo de transformación.

**N.** Neutrones.

**P.** Protones.

**MeV.** Megaelectrónvolts.

**µm.** Micrómetros.

**KeV.** Kiloelectrónvolts.

**i.v.** Intra venosa.

**mL.** Mililitros.

**SPECT.** Tomografía por emisión de fotón único.

**MELP.** Mediana energía baja penetración.

**LEHR.** *Baja energía alta resolución.*

**ERS.** *Epsilon Radiactive Sources.*

**MHR.** *Registro de cabezal múltiple.*

**COR.** *Centro de rotación.*

**Co.** *Cobalto.*

**Ba.** *Bario.*

**Cs.** *Cesio.*

**Tc.** *Tecnecio.*

**Mo.** *Molibdeno.*

**OIEA.** *Organismo Internacional de Energía Atómica.*

**PMT.** *Tubos fotomultiplicadores.*

**Kctas.** *Kilocuentas.*

**UFOV.** *Campo de visión útil.*

**CFOV.** *Campo de visión central.*

**cps.** *Cuentas por segundo.*

**MIRD.** *Committee on Medical Internal Radiation Dose*

## Índice de figuras

<b>Número de figura y descripción</b>	<b>Página</b>
<b>Figura 1.</b> Prueba de la linealidad de la respuesta a la actividad de los activímetros Capintec CRC®-15R del INER y Biodex Atomlab® 500 del HAL	43
<b>Figura 2.</b> Imágenes gammagráficas para cada una de las cinco aplicaciones para el paciente al que se le administró $^{223}\text{RaCl}_2$ .	49
<b>Figura 3.</b> % de actividad captada en la metástasis ósea a los diferentes tiempos debida a la aplicación de $^{223}\text{RaCl}_2$ .	51
<b>Figura 4.</b> Gráfica del tamaño de la lesión en cada aplicación de $^{223}\text{Ra}$ -Dicloruro	53
<b>Figura 5.</b> Imágenes gammagráficas de las tres aplicaciones administradas de $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA	54
<b>Figura 6.</b> Curvas de la actividad acumulada en la región de interés en cada aplicación de $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA	56
<b>Figura 7.</b> Tamaño de la lesión en cada aplicación de $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA	57

## Índice de Tablas:

Número de tabla y descripción	Página
<b>Tabla 1.</b> Propiedades físicas de los radionúclidos más utilizados en la terapia metabólica y principales aplicaciones	23
<b>Tabla 2.</b> Desintegración del $^{223}\text{Ra}$	26
<b>Tabla 3.</b> Tolerancias establecidas por Siemens para la calibración intrínseca	35
<b>Tabla 4.</b> Tolerancias establecidas por Siemens para la calibración MHR/COR	36
<b>Tabla 5.</b> Resultados de las pruebas de precisión y exactitud realizadas a los activímetros Capintec CRC® -15R del INER y Biodex Atomlab® 500 del HAL.	42
<b>Tabla 6.</b> Prueba de respuesta al fondo realizada a los activímetros Capintec CRC® -15R del INER y Biodex Atomlab® 500 del HAL.	42
<b>Tabla 7</b> Mediciones para la prueba de la linealidad de la respuesta a la actividad realizada a los activímetros Capintec CRC® -15R del INER y Biodex Atomlab® 500 del HAL.	44
<b>Tabla 8</b> Resultados de la prueba de la linealidad de la respuesta a la actividad realizada a los activímetros Capintec CRC® -15R del INER y Biodex Atomlab® 500 del HAL.	44
<b>Tabla 9.</b> Resultados de la calibración intrínseca realizada a los equipos SPECT/CT Symbia® True Point T2 del INER y SPECT/CT Symbia® True Point T6 del HAL.	45
<b>Tabla 10</b> Resultados de la calibración MHR/COR, para los colimadores LEHR y MELP, realizada a los equipos SPECT/CT Symbia® True Point T2 del INER y SPECT/CT Symbia® True Point T6 del HAL.	46
<b>Tabla 11</b> Resultados de la verificación intrínseca realizada al equipo SPECT/CT Symbia® True Point T2 del INER y SPECT/CT Symbia® True Point T6 del HAL.	47
<b>Tabla 12.</b> Resultados de la prueba sensibilidad planar del sistema, sobre el colimador LEHR para $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y sobre el colimador MELP para $^{177}\text{Lu}$ y $^{223}\text{Ra}$ , realizada a los equipos SPECT/CT Symbia® True Point T2 del INER y SPECT/CT Symbia® True Point T6 del HAL.	47
<b>Tabla 13</b> Resultados de la prueba de sensibilidad planar del sistema, a 10 cm del colimador LEHR para $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y a 10 cm del colimador MELP para $^{177}\text{Lu}$ y $^{223}\text{Ra}$ , realizada a los equipos SPECT/CT Symbia® True Point T2 del INER y SPECT/CT Symbia® True Point T6 del HAL.	48
<b>Tabla 14.</b> Resultados del procesamiento de las imágenes gammagráficas del paciente al que se le administró $^{223}\text{RaCl}_2$ .	50
<b>Tabla 15:</b> Modelos radiofarmacocinéticos o funciones de ajuste de cada una de las terapias aplicadas de $^{223}\text{Ra}$ .	51

<b>Tabla 16.</b> Dosis absorbida de radiación de cada una de las terapias aplicadas de $^{223}\text{Ra}$ y dosis absorbida total.	52
<b>Tabla 17.</b> Resultados del procesamiento de las imágenes gammagráficas del paciente al que se le administró $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA.	54
<b>Tabla 18.</b> Modelos radiofarmacocinéticos de cada una de las aplicaciones efectuadas con el $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA.	55
<b>Tabla 19.</b> Dosis absorbida de radiación de cada una de las terapias aplicadas de $^{177}\text{Lu}$ y dosis absorbida total.	57

## CAPITULO 1

### 1.1 Introducción

El cáncer es la transformación de células normales en tumorales debido a la acumulación progresiva de mutaciones en las diferentes fases de la división celular (Hassanpour and Dehghani 2017) causada por la interacción de varios factores, entre ellos, la predisposición genética y tres categorías de agentes carcinógenos clasificados como físicos (radiaciones ionizantes y ultravioletas), químicos (amianto, humo del tabaco, aflatoxinas, arsénico, etc.) y biológicos (algunos virus como el del papiloma humano, bacterias y parásitos) (Das *et al.*, 2020; Boopathi *et al.*, 2022).

El cáncer de próstata es el segundo tipo de cáncer más común en los hombres, representa aproximadamente el 15% de los cánceres en todo el mundo; se espera que su incidencia aumente en los próximos años (Acar *et al.*, 2019; Höllriegl *et al.*, 2021; Alsadi *et al.*, 2022 (a y b); Boopathi *et al.*, 2022; Ling *et al.*, 2022). Si bien la tasa de supervivencia a 5 años en el cáncer de próstata localizado es del 100%, esta tasa disminuye en la enfermedad metastásica (Acar *et al.*, 2019; Boopathi *et al.*, 2022). Entre el 10%-20% de los pacientes con cáncer de próstata desarrollan cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) y más de 90% desarrolla metástasis óseas, que provocan, entre otros eventos, debilitamiento de los huesos y dolor intenso (Parker *et al.*, 2013 (a y b); Abi-Ghanem *et al.*, 2015; El-Amm and Aragon-Chin 2015; Boni *et al.*, 2018; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Alsadi *et al.*, 2022 (a y b); Boopathi *et al.*, 2022; Ling *et al.*, 2022). A diferencia de otros tipos de cáncer, la muerte de la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata se debe a enfermedades óseas y sus complicaciones (Nilsson *et al.*, 2012, 2014; Parker *et al.*, 2013 b; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Mollica *et al.*, 2021; Boopathi *et al.*, 2022). El  $^{89}\text{SrCl}_2$ , el  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  y el  $^{188}\text{Re-HEDP}$  que se utilizan habitualmente para la paliación del dolor en las metástasis óseas, con buenos resultados, no mejoran la sobrevida de estos pacientes (Parker *et al.*, 2013 a; Nilsson *et al.*, 2014; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; El-Amm and Aragon-Chin 2015; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018).

La metástasis es un proceso que implica pérdida de la cohesión intercelular, migración celular, angiogénesis, evasión de respuestas inmunitarias locales, crecimiento en órganos distantes, entre otros procesos biológicos. El hueso es el tercer sitio más frecuente de metástasis, sólo por debajo del pulmón y el hígado. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico de la metástasis ósea es: 6 meses en melanoma; 6-7 meses en pulmón; 6-9 meses en vejiga; 12 meses en carcinoma de células renales; 12-53 meses en próstata; 19-25 meses en cáncer de mama y 48 meses en tiroides (Macedo *et al.*, 2017).

Existen diferentes alternativas de tratamiento para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCPRC) entre las que se encuentran la cirugía, la terapia hormonal (enzalutamida y

abiraterona), la quimioterapia (docetaxel y cabazitaxel), la radioterapia y la terapia dirigida con radionúclidos (Heidenreich *et al.*, 2014; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; El-Amm and Aragon-Chin 2015; Ahmadzadehfar *et al.*, 2017; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Benabdallah *et al.*, 2019; Sgouros *et al.*, 2020; Alsadi *et al.*, 2022 (a y b); Boopathi *et al.*, 2022; Ling *et al.*, 2022). Los radiofármacos (RF) más utilizados para el tratamiento de las metástasis óseas derivadas del CPRC son el  $^{223}\text{RaCl}_2$  (Parker *et al.*, 2013 (a y b); Nilsson *et al.*, 2014; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; El-Amm and Aragon-Chin 2015; Boni *et al.*, 2018; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Azorín-Vega *et al.*, 2019; Sgouros *et al.*, 2020; Höllriegl *et al.*, 2021; Sciuto *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2022) y el inhibidor específico del antígeno prostático de membrana (iPSMA) marcado con  $^{177}\text{Lu}$  ( $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA) (Weineisen *et al.*, 2015; Ahmadzadehfar *et al.*, 2017; Acar *et al.*, 2019; Azorín-Vega *et al.*, 2019; Sgouros *et al.*, 2020; Alsadi *et al.*, 2022 (a y b); Ling *et al.*, 2022). El  $^{223}\text{Ra}$  se acumula selectivamente en áreas de acelerado recambio óseo, específicamente en el estroma óseo recientemente formado, particularmente dentro del microambiente de la metástasis osteoblástica o esclerótica (Parker *et al.*, 2013 a; Nilsson *et al.*, 2014; El-Amm and Aragon-Chin 2015; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Höllriegl *et al.*, 2021; Salih *et al.*, 2022). El iPSMA tiene reconocimiento específico por el antígeno prostático de membrana (PSMA) sobreexpresado en el cáncer de próstata, y presente tanto en la metástasis ósea derivada del mismo, como en el tejido blando (Weineisen *et al.*, 2015; Azorín-Vega *et al.*, 2019; Alsadi *et al.*, 2022 b; Ling *et al.*, 2022).

El  $^{223}\text{RaCl}_2$  se aplica generalmente en 6 sesiones espaciadas 4 semanas entre sí. La actividad que se recomienda administrar en cada sesión es de 50-55 kBq/kg vía intravenosa (i.v.), con la finalidad de obtener una dosis de radiación absorbida de 17 Gy en la membrana vascular del tejido óseo y aproximadamente de 1.7 Gy en la médula ósea roja. (Parker *et al.*, 2013 b; El-Amm and Aragon-Chin 2015; Boni *et al.*, 2018; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Sciuto *et al.*, 2021) El  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA, se administra en diferentes esquemas, aunque el más generalizado son 4-6 sesiones espaciadas 6 semanas entre sí. Por lo general, se aplica en cada sesión una actividad de 7.4 GBq i.v. (Acar *et al.*, 2019; Alsadi *et al.*, 2022 a; Ling *et al.*, 2022). Esta actividad es segura para la médula ósea ya que no excede el límite de dosis máxima tolerada para este órgano mientras que la dosis de radiación que se absorbe en la metástasis ósea es de aproximadamente 14 Gy (Acar *et al.*, 2019).

Aunque ambos RF imparten similares dosis absorbidas a la metástasis ósea (17 y 14 Gy), razón por la que se utilizan indistintamente en el tratamiento de metástasis óseas derivadas de cáncer de próstata donde no hay lesiones en el tejido blando, el éxito de la terapia depende de múltiples factores. Su captación no ocurre en la misma extensión ni en el mismo periodo de tiempo debido a su diferente biodistribución (Carrasquillo *et al.*, 2013; Chittenden *et al.*, 2015; Yusufi *et al.*, 2020). Además, la radiación  $\beta^-$  del  $^{177}\text{Lu}$  tiene mayor alcance y menor transferencia lineal de energía (LET)

que la radiación  $\alpha$  del  $^{223}\text{Ra}$  por lo que la ionización específica que producen difiere significativamente (Stokke *et al.*, 2022).

Los estudios de dosimetría interna de ambos RF se enfocan en evaluar las dosis internas absorbidas en el tumor y en los principales órganos diana con el objetivo de optimizar las dosis para producir una amplia respuesta al tumor con la menor toxicidad posible a los órganos sanos. (Chittenden *et al.*, 2015; Azorín-Vega *et al.*, 2019; Violet *et al.*, 2019; Yusufi *et al.*, 2020; Höllriegl *et al.*, 2021; Sciuto *et al.*, 2021; Alsadi *et al.*, 2022 (a y b)). En menor medida se han utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento e impartir terapia paciente específica (Höllriegl *et al.*, 2021; Sciuto *et al.*, 2021; Alsadi *et al.*, 2022 a).

El presente trabajo es una prueba de concepto exploratoria retrospectiva para estimar, a partir de las imágenes gammagráficas obtenidas durante el tratamiento, las dosis absorbidas en las metástasis después de cada ciclo de administración de  $^{223}\text{RaCl}_2$  y  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA. Con los resultados de las dosis absorbidas se estimó el tamaño de la metástasis a partir del cual se valora la eficacia del tratamiento. El estudio se realizó con la intención de establecer a futuro un protocolo formal paciente-específico sin tener que evaluar la evolución de la metástasis con RF para diagnóstico. Incluye dos pacientes diagnosticados clínicamente con metástasis ósea derivada de CPRC sin manifestación de daño a tejido blando. A un paciente se le aplicó  $^{223}\text{RaCl}_2$  y al segundo el  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA.

## **1.2. Planteamiento del problema**

Actualmente se utilizan para el tratamiento de mCPRC: el  $^{223}\text{RaCl}_2$  y el  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA. El primero se aprobó por las agencias reguladoras de USA y Europa en 2013 y el segundo se aprobó por la FDA en marzo de 2022. Aunque estos RF presentan diferencias físicas y biológicas notorias se pueden utilizar indistintamente cuando no existen manifestaciones de lesiones en tejidos blandos. En presencia de lesiones en tejidos blandos el producto recomendado es el  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA. Si bien existe una gran cantidad de publicaciones sobre el empleo de ambos RF, son relativamente escasas las publicaciones donde se evalúa la respuesta al tratamiento sobre la base de la dosimetría interna. Las estimaciones de las dosis absorbidas de ambos RF a partir de imágenes se realizan, por lo general, con imágenes PET/CT obtenidas con radionúclidos de diagnóstico como el  $^{68}\text{Ga}$  y el  $^{18}\text{F}$  lo que implica estudios adicionales con el paciente. Dado que tanto el  $^{223}\text{Ra}$  como el  $^{177}\text{Lu}$  emiten radiación  $\gamma$ , se piensa que es posible utilizar las imágenes gammagráficas que se obtienen durante el tratamiento para evaluar la evolución de la metástasis lo que evitaría emplear radionúclidos para diagnóstico en particular en instituciones que no estén dotadas con equipos PET/CT.

### 1.3. Justificación

El cáncer de próstata es la principal enfermedad oncológica y causa de muerte masculina en México: 9.8 muertes por cada 100 000 habitantes. El 70% de los casos se detecta en etapas avanzada cuando ya hay metástasis óseas que afectan la calidad de vida y disminuyen apreciablemente la supervivencia (ISSSTE 2020). Un alto porcentaje (10-20%) de los pacientes con cáncer de próstata desarrolla cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), que es incurable por lo que el manejo del paciente se circunscribe a paliar el dolor, reducir y/o retrasar la aparición de eventos óseos que compliquen la enfermedad y disminuir la morbilidad (Nilsson *et al.*, 2007, 2012, 2013; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Ryan *et al.*, 2021). Uno de los tratamientos actuales en estos casos es la terapia metabólica con radionúclidos, para lo cual se emplean el  $^{223}\text{RaCl}_2$  y el  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA. El  $^{223}\text{RaCl}_2$  se recomienda en el caso de que las metástasis se encuentren solamente en hueso en tanto que el  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA es el producto de elección cuando además de la metástasis en hueso existe también metástasis en tejidos blandos.

La eficacia del tratamiento en la práctica clínica diaria se realiza, por lo general, a partir de bioquímica sanguínea, reducción del dolor, mejoramiento de la calidad de vida del paciente e imagen con  $^{18}\text{F}$  o  $^{68}\text{Ga}$  en centros que poseen equipos PET/CT (Nilsson *et al.*, 2007, 2012, 2013; Parker *et al.*, 2013 a; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; El-Amm and Aragon-Chin 2015; Ahmadzadehfar *et al.*, 2017; Boni *et al.*, 2018; Hofman *et al.*, 2018; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Acar *et al.*, 2019; Heck *et al.*, 2019; Alsadi *et al.*, 2022 (a y b); Ling *et al.*, 2022). Dadas las diferencias físicas y biológicas de ambos productos (Stokke *et al.*, 2022) resulta conveniente comparar la respuesta al tratamiento de pacientes con metástasis óseas derivadas del cáncer de próstata que no presenten manifestaciones metastásicas en tejidos blandos a partir de estimaciones de las dosis absorbidas en las metástasis, calculadas sobre la base de las imágenes gammagráficas que se obtienen durante el propio tratamiento. De esta manera, se podrían diseñar protocolos paciente-específicos sin tener que realizar pruebas adicionales con radionúclidos positrónicos.

## CAPITULO 2: Estado del Arte

### 2.1. Antecedentes

Los RF terapéuticos (RFT) para el tratamiento del cáncer (radioterapia metabólica) se utilizan desde los años 30- 40 del pasado siglo, pero su relevancia en la medicina nuclear comenzó en los años 90 y su uso es cada vez más creciente (Vera-Ruiz 1993; Stokke *et al.*, 2022). Con este propósito se han usado, en general, moléculas marcadas con radionúclidos emisores  $\beta^-$  y, de manera más reciente, radionúclidos emisores de partículas  $\alpha$  (Yeon *et al.*, 2014; Sgouros *et al.*, 2020; Stokke *et al.*, 2022).

El cáncer de próstata es el segundo más común en los hombres a nivel mundial (Acar *et al.*, 2019; Höllriegl *et al.*, 2021; Mollica *et al.*, 2021; Alsadi *et al.*, 2022 (a y b); Boopathi *et al.*, 2022; Ling *et al.*, 2022). Hasta un 20% de pacientes con cáncer de próstata presentan metástasis óseas en el momento del diagnóstico, cifra superior en México (ISSSTE 2020). El 90% de los pacientes que fallecen por cáncer de próstata presenta metástasis óseas (Nilsson *et al.*, 2012; Parker *et al.*, 2013 b; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Mollica *et al.*, 2021; Boopathi *et al.*, 2022). Estas metástasis se acompañan de eventos esqueléticos relacionados (SREs) como dolor severo, fracturas patológicas, síndrome de compresión espinal, hipercalcemia maligna, aplasia de la médula ósea que reducen la calidad de vida y afectan desde el punto de vista físico, funcional y emocional a la vez que están asociados a una menor supervivencia (Nilsson *et al.*, 2012; Carrasquillo *et al.*, 2013; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; El-Amm and Aragon-Chin 2015; Macedo *et al.*, 2017; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Zakaly *et al.*, 2020; Höllriegl *et al.*, 2021; Mollica *et al.*, 2021; Boopathi *et al.*, 2022).

Los principales objetivos en el manejo de los pacientes con CPRC con metástasis óseas (mCPRC) son paliar el dolor, reducir y/o retrasar la aparición de SREs y disminuir la morbimortalidad asociadas (Nilsson *et al.*, 2012, 2013, 2014; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Manafi-Farid *et al.*, 2020; Ryan *et al.*, 2021; Boopathi *et al.*, 2022). Entre los tratamientos recomendados está el uso de RF, en particular en pacientes sintomáticos (Heidenreich *et al.*, 2014; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; Boni *et al.*, 2018; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Sgouros *et al.*, 2020;). En la actualidad los productos más utilizados con este propósito son el  $^{223}\text{RaCl}_2$  y el  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA.

El  $^{223}\text{RaCl}_2$  es el primer RF  $\alpha$  emisor aprobado por las autoridades reguladoras de USA y Europa (2013) para tratamiento de las metástasis óseas inducidas por CPRC (Boni *et al.*, 2018; Benabdallah *et al.*, 2019; Sgouros *et al.*, 2020; Höllriegl *et al.*, 2021; Sciuto *et al.*, 2021). Desde su aprobación miles de pacientes con mCPRC se han beneficiado del producto, gracias al alto poder citotóxico de la radiación  $\alpha$ . (Boni *et al.*, 2018; Benabdallah *et al.*, 2019). Se ha demostrado que dosis desde 5 kBq/kg a 100 kBq/kg producen una buena relación dosis /respuesta con apreciable efecto

analgésico (Nilsson *et al.*, 2007, 2012, 2013, 2014; Carrasquillo *et al.*, 2013; Parker *et al.*, 2013 (a y b); Abi-Ghanem *et al.*, 2015; El-Amm and Aragon-Chin, 2015; Boni *et al.*, 2018; Hofman *et al.*, 2018; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Manafi-Farid *et al.*, 2020; Sgouros *et al.*, 2020). Como el Ra es un elemento alcalinotérreo es calciomimético, se deposita áreas de remodelación ósea incrementada como las metástasis óseas, formando complejos con la hidroxiapatita mineral (Parker *et al.*, 2013 (a y b); Abi-Ghanem *et al.*, 2015; El-Amm and Aragon-Chin 2015; Boni *et al.*, 2018; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Manafi-Farid *et al.*, 2020; Höllriegl *et al.*, 2021). La radiación  $\alpha$  del  $^{223}\text{Ra}$  genera una alta transferencia lineal de energía (LET, 80 keV/micrómetro) el efecto citotóxico que produce es muy potente pues rompe la doble cadena de ADN en las células tumorales (Nilsson *et al.*, 2007, 2012, 2013, 2014; Carrasquillo *et al.*, 2013; Parker *et al.*, 2013 (a y b); Abi-Ghanem *et al.*, 2015; El-Amm and Aragon-Chin 2015; Boni *et al.*, 2018; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Höllriegl *et al.*, 2021; Sciuto *et al.*, 2021). A esto se añade su efecto sobre el microambiente tumoral incluyendo osteoblastos y osteoclastos, que aumenta su eficacia *in vivo* (Ferreira *et al.*, 2012; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018), unido a una menor toxicidad en comparación con otros RF  $\beta^-$  emisores que se usan para la paliación del dolor en metástasis óseas, como el  $^{89}\text{SrCl}_2$  y el  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  (Nilsson *et al.*, 2007, 2012; 2013; Carrasquillo *et al.*, 2013; Chittenden *et al.*, 2015; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; El-Amm and Aragon-Chin 2015; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Höllriegl *et al.*, 2021).

El  $^{223}\text{RaCl}_2$  se indica en pacientes con mCRPC sintomáticos y sin metástasis conocidas en tejidos blandos, como vísceras y nodos linfáticos (Abi-Ghanem *et al.*, 2015; Heidenreich *et al.*, 2017; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Manafi-Farid *et al.*, 2020; Höllriegl *et al.*, 2021; Sciuto *et al.*, 2021). Entre los beneficios que reporta están la paliación de dolor óseo, cambios favorables en la fosfatasa alcalina ósea (ALP), en el antígeno prostático específico (PSA), reducción del tiempo de aparición de SREs y de la mortalidad (Nilsson *et al.*, 2012, 2013, 2014; Carrasquillo *et al.*, 2013; Parker *et al.*, 2013 b; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; El-Amm and Aragon-Chin 2015; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Höllriegl *et al.*, 2021; Sciuto *et al.*, 2021).

El  $^{177}\text{Lu-iPSMA}$  se aprobó para uso clínico en marzo del presente año (Alsadi *et al.*, 2022, b). Se utilizó por primera vez en el año 2015 en dos pacientes con mCRPC con múltiples metástasis en huesos y nodos linfáticos (Weineisen *et al.*, 2015). Estudios posteriores han demostrado que produce notable disminución de los niveles de PSA, aumento de la supervivencia de los pacientes y mínima toxicidad (Rahbar *et al.*, 2016; Acar *et al.*, 2019; Violet *et al.*, 2019; Sartor *et al.*, 2021; Alsadi *et al.*, 2022 (a y b); Ling *et al.*, 2022). Su mecanismo de acción se debe a que el PSMA es una proteína transmembrana tipo II que se sobreexpresa en el 95% de los cánceres prostáticos metastásicos, en tanto que en los tumores benignos y las hiperplasias su expresión es mucho menor

por lo que resulta un blanco favorable para la terapia metabólica del cáncer prostático (Rahbar *et al.*, 2015; Violet *et al.*, 2019; Ling *et al.*, 2022). Se expresa también en otros tejidos como los riñones, el intestino delgado y las glándulas salivares, pero en una proporción ínfima con relación a las células tumorales (Rahbar *et al.*, 2015; Violet *et al.*, 2019; Ling *et al.*, 2022). Causa daños a la doble cadena del ADN de las células tumorales respetando el tejido sano (Acar *et al.*, 2019; Ling *et al.*, 2022). Se recomienda en pacientes que además de la metástasis ósea presentan metástasis conocidas en tejidos blandos (Rahbar *et al.*, 2015; Ling *et al.*, 2022).

A pesar de la gran cantidad de publicaciones sobre ambos RF los estudios dosimétricos son relativamente escasos, enfocándose en evaluar los principales órganos diana y determinar la dosis mínima que produce mayor eficacia (Nilsson *et al.*, 2014; Chittenden *et al.*, 2015; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; Acar *et al.*, 2019; Azorín-Vega *et al.*, 2019; Violet *et al.*, 2019; Pinto *et al.*, 2020; Höllriegl *et al.*, 2021; Sciuto *et al.*, 2021; Asladi *et al.*, 2022 (a y b)). Algunos estudios con el  $^{223}\text{RaCl}_2$  se han realizado a partir de la biocinética de otros compuestos alcalinotérreos conocidos (Abi-Ghanem *et al.*, 2015). Dentro del universo de publicaciones solo se encontró una comparación de ambos productos desde la óptica dosimétrica, mediante simulación por Monte Carlo en un modelo biocinético *in vitro* (Azorín-Vega *et al.*, 2019).

Para evaluar la respuesta al tratamiento de las metástasis óseas inducidas por el CPRC se utilizan: (a) marcadores bioquímicos (disminución de los niveles de antígeno prostático específico (PSA) y de la fosfatasa alcalina ósea (ALP));(b) paliación del dolor sobre la base de la escala BPI o de la disminución del consumo de analgésicos; (c) mejoramiento de los parámetros hematológicos; (d) ocurrencia de eventos adversos; (e) supervivencia; (f) imagen con radionúclidos de diagnóstico como el  $^{18}\text{F}$  y el  $^{68}\text{Ga}$  (Nilsson *et al.*, 2007; 2012, 2013, 2014; Parker *et al.*, 2013 (a y b);Heidenreich *et al.*, 2014; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; El-Amm and Aragon-Chin 2015; Ahmadzadehfar *et al.*, 2017; Boni *et al.*, 2018; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Acar *et al.*, 2019; Benabdallah *et al.*, 2019; Sartor *et al.*, 2021; Ling *et al.*, 2022). La evaluación del tratamiento mediante dosimetría interna de imagen con los propios RF es apenas inexistente, debido a las dificultades que representa para la práctica clínica diaria (Alsadi *et al.*, 2022 a).

## **2.2. Pregunta de investigación**

¿Existirán diferencias en la respuesta al tratamiento que inducen el  $^{223}\text{RaCl}_2$  y el  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA en las metástasis óseas originadas por el cáncer de próstata resistente a la castración sin lesiones en tejido blando?

### **2.3. Hipótesis**

Las imágenes gammagráficas que se obtienen después de administrar  $^{223}\text{RaCl}_2$  y  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA a pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin lesiones en tejido blando permiten realizar cálculos de dosis y evaluar la respuesta al tratamiento.

### **2.4. Objetivos**

#### *2.4.1. General.*

Evaluar la respuesta al tratamiento con  $^{223}\text{RaCl}_2$  y  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA a partir de las imágenes gammagráficas de las metástasis óseas que se obtienen durante el tratamiento en pacientes de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, sin lesiones en tejido blando,

#### *2.4.2. Específicos.*

- 1.. Cuantificar, con el software ImageJ, el porcentaje de captación de cada RF en las regiones de interés (ROI) definidas a partir del análisis de las imágenes gammagráficas obtenidas de los pacientes durante el tratamiento con el  $^{223}\text{RaCl}_2$  en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas y con  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA en el Hospital Ángeles Lomas.
2. Estimar, de manera relativa, mediante la metodología MIRD, la dosis absorbida en las ROIs para cada una de las imágenes gammagráficas, utilizando el software OLINDA/EXM.
3. Definir si la estimación del tamaño de la lesión a partir de las dosis absorbidas calculadas a partir de las imágenes gammagráficas puede ser útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

## CAPITULO 3: Marco Teórico

### 3.1. Radiofármacos para terapia

Un radiofármaco (RF) es un compuesto químico que contiene un radionúclido y se utiliza en medicina nuclear con fines de diagnóstico o terapia. Al igual que cualquier fármaco no radiactivo los RF se distribuyen ampliamente en el organismo y presentan diferentes vías de excreción, pero como se introducen en cantidades trazas su efecto farmacológico es mínimo (Saha 2010; Banerjee *et al.*, 2015 Sapienza and Willegaignon, 2019).

La terapia interna con RF (terapia metabólica) se utiliza en la medicina nuclear desde los años 30-40 del pasado siglo con el objetivo de curar, mitigar o controlar el cáncer y/o sus metástasis. Los radiofármacos terapéuticos (RFT) utilizados entonces (“primera generación” de RFT)) fueron  $\text{Na}_3^{32}\text{PO}_4$  para el tratamiento de policitemia vera, el  $\text{Na}^{131}\text{I}$  para el tratamiento del cáncer de tiroides y del hipertiroidismo y el  $^{89}\text{SrCl}_2$  para terapia ósea (Vera Ruiz, 1996; Banerjee *et al.*, 2015, Salih *et al.*, 2022). Sin embargo, es en la década de los 90 que comienza el desarrollo acelerado de los RFT (Vera Ruiz 1993; Stokke *et al.*, 2022). La terapia metabólica no produce resistencia al tratamiento, se puede utilizar como adyuvante junto con otros tratamientos y en casos donde no es posible aplicar otras modalidades terapéuticas o cuando los pacientes no responden a otros tratamientos (Salih *et al.*, 2022 Tolmachev and Vorobyeva 2022). En los últimos años se ha desarrollado un tipo particular de RFT, denominado teranóstico, que además de impartir terapia posee propiedades diagnósticas por lo que son muy útiles para monitorear, mediante imagen, la respuesta al tratamiento. (Banerjee *et al.*, 2015; Salih *et al.*, 2022).

Los RFT depositan altas dosis de radiación en las células diana con una mínima dosis en el tejido sano circundante por lo que su toxicidad es mínima en comparación con otros tratamientos. El radionúclido que forma parte del RFT se capta selectivamente en el tejido diana bien por estar involucrado en procesos biológicos relevantes asociados al tejido maligno, como el  $^{223}\text{RaCl}_2$ , bien por estar conjugado a una molécula vector que se dirige de manera específica a la célula maligna como el  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA. El mecanismo de captación depende de la célula que se desea irradiar. La molécula que conforma un RFT puede, entonces, ser tan simple como el  $^{223}\text{RaCl}_2$  o más compleja como el  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA. Lo importante es que sea capaz de captarse y retenerse en el tejido diana un tiempo suficiente para que la radiación pueda ejercer su efecto citotóxico y, al mismo tiempo, pueda eliminarse rápidamente del tejido sano para no comprometer demasiado su integridad (Sapienza and Willegaignon, 2019; Salih *et al.*, 2022).

Durante largo tiempo la terapia metabólica se enfocó sólo en el tejido maligno. Las investigaciones actuales se enfocan también en la búsqueda de RFT dirigidos al microambiente tumoral (la

vasculatura, los fibroblastos, los componentes de la matriz extracelular, los macrófagos asociados al tumor, las células adiposas) que puede constituir hasta el 50% del volumen tumoral (Tolmachev and Vorobyeva, 2022) por lo que las posibilidades de diseño de RFT son muy amplias.

### 3.1.1. Radionúclidos terapéuticos

Como existe una amplia gama de radionúclidos con características apropiadas para la terapia metabólica, es posible seleccionar el más adecuado al tipo de células/tejidos/órganos que se desea irradiar (Salih *et al.*, 2022). Dentro de las características más importantes que debe tener el radionúclido terapéutico están: (a) período de semidesintegración ( $T_{1/2}$ ); (b) tipo y energía de la radiación que emite; (c) productos de su desintegración y (d) alta retención en el tejido diana (Vera Ruiz 1993; Ferreira *et al.*, 2012; Salih *et al.*, 2022) Se prefieren emisores  $\beta^-$ , emisores de electrones Auger o emisores  $\alpha$  con  $T_{1/2}$  que varían desde unas horas hasta varios días (tabla 1). La energía que la radiación de estos radionúclidos deposita a lo largo de su recorrido depende de la interacción con el tejido y se mide por la magnitud denominada transferencia lineal de energía (LET). Todos los radionúclidos que se utilizan en la terapia metabólica tienen una alta LET de manera tal que su trayectoria dentro del tejido maligno garantiza una mínima interacción de la radiación con el tejido sano en tanto que destruyen el tejido maligno tanto de manera directa como indirecta (Sapienza and Willegaignon, 2019; Salih *et al.*, 2022).

*Emisores  $\beta^-$ .* Los emisores  $\beta^-$  fueron los primeros radionúclidos que se utilizaron para la terapia del cáncer y en la actualidad son los más utilizados con este propósito (Vera-Ruiz 1993; Salih *et al.*, 2022.). Su trayectoria lineal es de 0.05 – 1.2 mm (200 – 1 000 diámetros celulares), con LETs que oscilan alrededor de 0.2 keV/ $\mu$ m por lo que son muy apropiados para la irradiación de tumores pequeños y medianos. Algunos emisores  $\beta^-$  son teranósticos (emiten también radiación  $\gamma$ ) lo que posibilita monitorear su biodistribución y realizar directamente cálculos dosimétricos. Un inconveniente de algunos emisores  $\beta^-$  es la irradiación a los tejidos sanos adyacentes (fuego cruzado) que se produce debido a su trayectoria lineal (Aghevlian *et al.*, 2017; Nilsson *et al.*, 2014; Ku *et al.*, 2019; Salih *et al.*, 2022). El fuego cruzado a los tejidos sanos limita la dosis segura de radiactividad a impartir y los ciclos de tratamiento. Los radionúclidos emisores  $\beta^-$  más utilizados en la actualidad son  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{169}\text{Er}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$  y  $^{188}\text{Re}$ . (Salih *et al.*, 2022).

*Emisores de electrones Auger.* Cuando un radionúclido se desintegra por captura electrónica o por conversión interna se crea una vacancia en las capas internas del átomo que se llenan mediante electrones provenientes de las capas superiores con la emisión de rayos X característicos y electrones monoenergéticos denominados Auger (Banerjee *et al.*, 2015; Aghevlian *et al.*, 2017; Ku *et al.*, 2019). Los electrones Auger tienen una energía muy baja (25-80 keV) en comparación con las

partículas  $\alpha$  y  $\beta^-$  por lo que su trayectoria lineal es muy pequeña (1- 1000 nm), del orden subcelular. Son eficaces para la irradiación de tumores de < 1 cm de diámetro (Aghevlian *et al.*, 2017). Aunque en menor extensión que las partículas  $\beta^-$ , los emisores Auger pueden producir dosis cruzada en células adyacentes debido a la conversión interna y a los propios electrones Auger por lo que resultan potentes exterminadores celulares, en particular si se enlazan con moléculas vectores que se internalicen en las células (Aghevlian *et al.*, 2017; Ku *et al.*, 2019; Salih *et al.*, 2022). Sus LETs oscilan 4-26 keV/ $\mu$ m. Los más utilizados en la actualidad son  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  (Salih *et al.*, 2022).

**Tabla 1** Propiedades físicas de los radionúclidos más utilizados en la terapia metabólica y principales aplicaciones

Núclido	T <sub>1/2</sub>	Energía	Recorrido promedio en el tejido (mm)	Aplicación
<b>Emisores <math>\beta^-</math></b>				
		<b>Máxima (MeV)</b>		
$^{32}\text{P}$	14.3 d	1.71	2.6	Policitemia vera, queloides, craneofaringioma cístico
$^{67}\text{Cu}$	2.4 d			
$^{89}\text{Sr}$	50.5 d	1.49	2.4	Paliación dolor óseo
$^{90}\text{Y}$	64.1 d	2.28	3.6	Metástasis hepáticas, carcinoma hepatocelular, RIT
$^{131}\text{I}$	8.02 d	0.606	0.4	Hipertiroidismo, cáncer de tiroides, RIT.,
$^{153}\text{Sm}$	1.95 d	0.80	0.7	Paliación dolor óseo, sinovitis
$^{165}\text{Dy}$	2.3 h	1.34		Sinovitis
$^{166}\text{Ho}$	1.1 d	1.6		Carcinoma hepatocelular, paliación dolor óseo
$^{169}\text{Er}$	9.4 d	0.35	0.3	Sinovitis
$^{177}\text{Lu}$	6.73 d	0.5	0.6 – 2.1	Sinovitis, RIT, paliación dolor óseo
$^{186}\text{Re}$	3.7 d	1.08	1.2	Paliación dolor óseo, artritis
$^{188}\text{Re}$	17 h	2.12	2.1	Paliación dolor óseo, artritis, RIT
<b>Emisores Auger</b>				
		<b>Total/desint (keV)</b>	<b>Recorrido promedio en agua</b>	
$^{67}\text{Ga}$	3.3 d	201.6	0.1 – 2.7 mm	RLT, RIT
$^{111}\text{In}$	2.8 d	419.2	0.25 nm – 13.6 $\mu$ m	RLG, RIT
$^{123}\text{I}$	13.3 h	200.4	0.5 nm – 13.5 $\mu$ m	RLG, RIT, glioblastoma
$^{125}\text{I}$	57 d	61.4	1.5 nm – 14 $\mu$ m	RLG, RIT
<b>Emisores <math>\alpha</math></b>				
		<b>Promedio (MeV)</b>	<b>Recorrido promedio en el tejido (mm)</b>	
$^{211}\text{At}$	7.2 h	6.79	0.06	Tumores cerebrales, RIT, RLT de cáncer prostático
$^{212}\text{Bi}$	1 h	7.8		
$^{213}\text{Bi}$	0.8 h	8.32	0.08	Tumores cerebrales, RIT
$^{223}\text{Ra}$	11.4 d	6.59	0.05	Paliación dolor óseo
$^{225}\text{Ac}$	10 d	0.22	0.05-0.08	RLT, leucemia mieloide aguda

**Fuentes:** Vera-Ruiz 1996; Buchegger *et al.*, 2006; Cornelissen and Vallis 2010; Aghevlian *et al.*, 2017; Salih *et al.*, 2022.  
**Leyenda:** RLT: terapia con radioligandos. RIT: radioinmunoterapia

*Emisores  $\alpha$* : La terapia con emisores  $\alpha$  es la más reciente ya que se introdujo en la pasada década (Salih *et al.*, 2022). La trayectoria lineal de las partículas  $\alpha$  en el tejido es de 30 – 100  $\mu\text{m}$  (5-10 diámetros celulares) por lo que sus LETs son mucho mayores (50-230 keV/ $\mu\text{m}$ ) que las LETs de las partículas  $\beta$ . (Aghevlian *et al.*, 2017; Salih *et al.*, 2022) lo que explica su mayor eficacia para impartir terapia metabólica. El alto LET y corto alcance de las partículas  $\alpha$  son útiles para la terapia de células malignas circulantes y micrometástasis de tumores sólidos (Aghevlian *et al.*, 2017). Sin embargo, tienen el inconveniente de que sus  $T_{1/2}$  por lo general son cortos (tabla 1) y no emiten fotones adecuados para imagen (Salih *et al.*, 2022). Los radionúclidos  $\alpha$  emisores que se utilizan actualmente para la terapia con RF son el  $^{211}\text{At}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ , y  $^{225}\text{Ac}$  (Salih *et al.*, 2022).

En la mayoría de los casos estos radionúclidos terapéuticos se unen a una gran variedad de vectores que incluyen ligandos, anticuerpos monoclonales, fragmentos de anticuerpos, péptidos, antígenos, proteínas, nanomateriales, entre otros, que amplían cada vez más las posibilidades de la terapia metabólica con radionúclidos.

### 3.1.2. Radiofármacos para terapia ósea

El cáncer de hueso puede ser primario o metastásico. El hueso es el tercer tipo más común de sitio metastásico, después de los pulmones y el hígado (Ferreira *et al.*, 2012; Macedo *et al.*, 2017). Más del 80% de los pacientes que desarrollan metástasis óseas tienen tumores primarios en mama, próstata, tiroides, pulmón o riñón (Ferreira *et al.*, 2012; Manafi-Farid *et al.*, 2020). Las metástasis óseas, como ya se ha descrito, provocan serias complicaciones para el paciente. En el cáncer de próstata las metástasis óseas son predominantemente osteoblásticas (Ferreira *et al.*, 2012; Manafi-Farid *et al.*, 2020), el dolor que inducen es nociceptivo (Zheng *et al.*, 2022) por lo que la terapia con radionúclidos es muy efectiva.

La terapia metabólica de las metástasis óseas se ha enfocado principalmente a la paliación del dolor. Aunque el mecanismo de reducción del dolor no está totalmente esclarecido se piensa que se debe a la disminución de la masa y la presión intraósea (Ferreira *et al.*, 2012). Los RFT para la paliación del dolor tienen ventajas y desventajas. Difieren en términos de eficacia, duración del efecto analgésico, efecto antitumoral, toxicidad y costo, por lo que se han investigado una amplia variedad de agentes.

La primera generación de RFT para la paliación del dolor metastásico fueron el  $\text{Na}_3^{32}\text{PO}_4$  y el  $^{89}\text{Cl}_2$  (Vera Ruiz 1993; Pandit-Taskar *et al.*, 2004; Ferreira *et al.*, 2012;). El  $^{32}\text{P}$  fue el RF más utilizado en la década de los 80 para la paliación del dolor óseo (Pandit-Taskar *et al.*, 2004) pero se desestimó debido a su alta incorporación en la médula ósea (Pandit-Taskar *et al.*, 2004; Ferreira *et al.*, 2012;

Manafi-Farid *et al.*, 2020). El  $^{89}\text{SrCl}_2$  se comenzó a utilizar en terapia paliativa del dolor óseo en la década del 40 y durante varias décadas fue el RF más utilizado con este propósito (Manafi-Farid *et al.*, 2020). La paliación del dolor óseo provocado por las metástasis del cáncer de próstata con  $^{89}\text{Sr}$  producía una mejoría apreciable en el 75% de los casos y alivio total en el 20%. (Ferreira *et al.*, 2012). Fue reemplazado por el  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  debido a que este último no sólo brinda un efecto paliativo en menor tiempo, sino también reduce el tamaño del tumor (Ferreira *et al.*, 2012; Manafi-Farid *et al.*, 2020).

En las décadas 80-90 se introdujeron los difosfonatos, debido a su alta afinidad por el  $\text{Ca}^{2+}$ . Numerosos estudios se llevaron a cabo con ácido metilen difosfónico (MDP), ácido 1-hidroxi-etilen difosfónico (HEDP), ácido 1-hidroxi-3- amipropilen difosfónico (ADP), N, N- dimetilen-fosfonato-1-hidroxi-4-aminorpopilen difosfonato (APDDMP), ácido polietileniminometil fosfónico (PEI-MP) y etilendiamin tetrametilen fosfonato (EDTMP), marcados con diferentes radionúclidos ( $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ). El  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  resultó ser el más eficaz (Ferreira *et al.*, 2012; Manafi-Farid *et al.*, 2020).

Otros RFT para paliación del dolor que se han estudiado con mayor o menor éxito son (a) el ligando macrocíclico bifuncional ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano 1,4,7,10-tetraacético (DOTA) que une el  $^{90}\text{Y}$  con el 4-amino-1-hydroxybutilideno 1,1-bifosfonato (HBP); (b) el  $^{177}\text{Lu-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetrametilen fosfonato}$  ( $^{177}\text{Lu-DOTMP}$ ), (c) el  $^{117\text{m}}\text{Sn- ácido dietilen triamin pentaacético}$  ( $^{117\text{m}}\text{Sn- DTPA}$ ) y otros ligandos más para el marcaje con diferentes radionúclidos (Ferreira *et al.*, 2012; Manafi-Farid *et al.*, 2020). En el presente siglo se incorporaron el  $^{223}\text{RaCl}_2$  y el  $^{177}\text{Lu-iPSMA}$ , en particular para la terapia paliativa en las metástasis óseas del cáncer de próstata resistente a la castración.

### **$^{223}\text{RaCl}_2$**

El  $^{223}\text{Ra}$  es un radionúclido que se desintegra a plomo estable ( $^{207}\text{Pb}$ ) través de seis núclidos hijos de vida media corta (tabla 2). Del total de energía emitida (28.2 MeV) el 95.3% proviene de la emisión  $\alpha$  3.6% de la emisión  $\beta$  y 1.1% de la emisión  $\gamma$  (Ferreira *et al.*, 2012; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Hollriegl *et al.*, 2021). Aunque la emisión de fotones es muy baja, es factible obtener imágenes gammagráficas con equipos cuidadosamente calibrados (Hosono *et al.*, 2019; Höllriegl *et al.*, 2021). Después de su inyección intravenosa (i.v.) el  $^{223}\text{RaCl}_2$  se comporta de manera similar al calcio (publicaciones más recientes (Paquet *et al.*, 2017) indican que su biocinética es más cercana al bario) ya que lo sustituye en la formación de complejos con el mineral óseo hidroxiapatita por lo que su principal zona de captación es el hueso, particularmente en áreas

de formación activa (Ferreira *et al.*, 2012; Parker *et al.*, 2013 a; Nilsson *et al.*, 2014; Abi-Ghanem *et al.*, 2015; Höllriegl *et al.*, 2021). La captación en huesos del  $^{223}\text{Ra}$  es similar a la del  $^{89}\text{Sr}$  con una escasa redistribución de los radionúclidos hijos (Ferreira *et al.*, 2012; Nilsson *et al.*, 2014). La radiactividad en los tejidos blandos se aclara muy rápidamente (Ferreira *et al.*, 2012) al tiempo que su alta LET (80 keV/ $\mu\text{m}$ ) induce un alto rompimiento de la doble cadena del ADN de las células tumorales con un efecto citotóxico muy localizado, y mínimo daño mínimo al tejido sano circundante (Ferreira *et al.*, 2012; Parker *et al.*, 2013 (a y b); Höllriegl *et al.*, 2021). Una vez que la doble cadena de ADN se rompe comienza la muerte celular por diferentes mecanismos (Nilsson *et al.*, 2014). La citotoxicidad celular del  $^{223}\text{RaCl}_2$  es poco dependiente de la tasa de dosis, de los niveles de oxígeno presentes en el tejido y del estadio del ciclo celular (Nilsson *et al.*, 2014; Abi-Ghanem *et al.*, 2015)

**Tabla 2.** Desintegración del  $^{223}\text{Ra}$

Radionúclido	Tipo de decaimiento y energía de emisión (MeV)	Vida media
$^{223}\text{Ra} \rightarrow ^{219}\text{Rn}$	$\alpha$ (5.716) $\gamma$ (0.154 y 0.270)	11.43 d
$^{219}\text{Rn} \rightarrow ^{215}\text{Po}$	$\alpha$ (6.819) $\gamma$ (0.271 y 0.402)	3.96 s
$^{215}\text{Po} \rightarrow ^{211}\text{Pb}$	$\alpha$ (7.826)	1.781 ms
$^{211}\text{Pb} \rightarrow ^{211}\text{Bi}$	$\beta$ (1.379) $\gamma$ (0.547)	36.1 m
$^{211}\text{Bi} \rightarrow ^{207}\text{Tl}$	$\alpha$ (6.623) $\gamma$ (0.351)	2.14 m
$^{207}\text{Tl} \rightarrow ^{207}\text{Pb}$	$\beta$ (1.427)	4.77 m

Se han realizado múltiples ensayos clínicos con  $^{223}\text{RaCl}_2$  para demostrar el comportamiento farmacocinético en humanos después de su inyección i.v. y para estimar las dosis absorbidas en los órganos y tejidos diana identificados que son: la superficie ósea, la médula ósea, el hígado los riñones, el intestino y la vejiga (Chittenden *et al.*, 2015; Paquet *et al.*, 2017; Pinto *et al.*, 2020; Höllriegl *et al.*, 2021). Su perfil de seguridad es adecuado y la mielotoxicidad que imparte es mínima (Ferreira *et al.*, 2012; Parker *et al.*, 2013 (a y b); Abi-Ghanem *et al.*, 2015).

### $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA

El  $^{177}\text{Lu}$  decae a  $^{177}\text{Hf}$  mediante transformación  $\beta^-$  con un  $T_{1/2}$  de 6.73 días. La energía máxima de emisión de las partículas  $\beta^-$  es de: 0.497 MeV (78.6%); 0.384 MeV (9.1%), y 0.176 MeV (12.2%). También emite fotones  $\gamma$  cuyas energías de emisión son: 0.113 MeV (6.4%), y 0.208 MeV (11%), útiles para la localización *in vivo* y la realización de cálculos dosimétricos, mediante SPECT (Dash *et al.*, 2015; Alsadi *et al.*, 2022 (a y b)). Estas características del  $^{177}\text{Lu}$  han promovido su extenso uso

como radionúclido teranóstico, ya que además de impartir terapia permite obtener imágenes SPECT para evaluar directamente la respuesta al tratamiento y efectuar cálculos dosimétricos (Alsadi *et al.*, 2022 (a y b)). Sus propiedades químicas contribuyen también a su amplio uso pues se puede conjugar fácilmente a un gran número de ligandos y biomoléculas (Banerjee *et al.*, 2015; Acar *et al.*, 2019; Alsadi *et al.*, 2022 b).

El PSMA, conocido también como folato hidrolasa I, o glutamato carboxipeptidasa II es una glicoproteína transmembrana que posee un dominio extracelular y otro intracelular; se expresa en el epitelio prostático benigno y se sobreexpresa (100 – 1000 veces más) en el cáncer de próstata y aún más en los carcinomas prostáticos metastásicos resistentes a la castración (Fendler *et al.*, 2017; Hofman *et al.*, 2018; Acar *et al.*, 2019; Alsadi *et al.*, 2022 (a y b)). Es responsable de la captación de folato, la migración celular, la proliferación y la supervivencia por lo que su grado de expresión se correlaciona positivamente con el estadio del tumor y la recurrencia temprana (Fendler *et al.*, 2017; Alsadi *et al.*, 2022 a).

Existen dos pequeñas moléculas (ligandos) inhibitoras que se enlazan fuertemente al PSMA, con un comportamiento *in vivo* similar (Fendler *et al.*, 2017; Hofman *et al.*, 2018; Alsadi *et al.*, 2022 (a y b)). El marcaje de cualquiera de ellas con un radionúclido permite dirigirlas a las células de cáncer de próstata, incluidas las metastásicas y las resistentes a la castración, sin que se hayan documentado ventajas de una sobre la otra (Fendler *et al.*, 2017; Hofman *et al.*, 2018; Alsadi *et al.*, 2022 (a y b)). Con este propósito se han utilizado radionúclidos como  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  y  $^{161}\text{Tb}$  (Tolmachev and Vorobyeva 2022) con resultados altamente satisfactorios.

El  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA se enlaza al PSMA presente en la membrana celular y se internaliza por endocitosis mediada por clatrina (Acar *et al.*, 2019). Además del epitelio prostático benigno el PSMA se expresa en otros tejidos normales como el intestino delgado, los túbulos renales y las glándulas salivares y lagrimales, pero en un nivel ínfimo en comparación con el cáncer de próstata y sus metástasis (Fendler *et al.*, 2017; Hofman *et al.*, 2018; Violet *et al.*, 2019; Alsadi *et al.*, 2022 (a y b)). El corto alcance de la partícula  $\beta^-$  emitida por el  $^{177}\text{Lu}$  (tabla 1) permite administrar una dosis de radiación eficaz a los tumores y minimizar el daño a los tejidos normales circundantes. Se aplica generalmente en 4 ciclos, con un máximo de 6 ciclos, con intervalos de 6 a 12 semanas (Fendler *et al.*, 2017; Hofman *et al.*, 2018; Violet *et al.*, 2019; Alsadi *et al.*, 2022 b). Se han reportado efectos tóxicos hematológicos y renales leves en pacientes que han recibido hasta 6 ciclos de tratamiento (Alsadi *et al.*, 2022 (ay b)) por lo que su uso se considera seguro. Se administra vía i.v. en un bolo lento (2-10 minutos) con hidratación previa al paciente con al menos 1.5 litros de agua. La actividad se ajusta de acuerdo con la carga tumoral, peso del paciente y la función renal.

### 3.2. Estimación mediante imagen de la dosis interna absorbida por la administración de radiofármacos terapéuticos

La biodistribución sistémica de los RFT exige evaluar las dosis que se absorben en el tejido diana, los órganos normales donde se capta y en las vías de excreción. Para ello es necesario evaluar el tránsito del RF por el organismo (absorción, distribución, metabolismo y excreción) mediante la evolución temporal de sus concentraciones en los diferentes fluidos, tejidos y órganos y obtener modelos matemáticos que describan su comportamiento hasta la eliminación. Con este propósito se utilizan datos a partir de experimentos en animales o de los propios pacientes. Ninguno de los dos métodos es exacto, pero brindan una estimación útil sobre la dosis absorbida. Las estimaciones a partir de los propios pacientes son preferibles a pesar de la incertidumbre inherente al método (Stabin 2008). Estas estimaciones se realizan a partir de imágenes previamente corregidas para la atenuación, dispersión y desenfoque mediante diferentes softwares (Ljungberg, and Sjögren Gleisne, 2016; Chicherportiche *et al.*, 2021). La toma de imágenes de la región de interés (ROI) a diferentes tiempos post-administración del RF permiten determinar el *perfil de actividad vs tiempo* ( $A(r_s, t)$ ) que es el punto de partida para el cálculo de la dosis absorbida en la ROI.

La dosis absorbida  $D(r_T)$  resume la energía promedio impartida a un tejido diana (ROI) por unidad de masa de tejido (Stabin, 2008; Bolch *et al.*, 2009). La unidad de medición es J/kg y se denomina gray (Gy). La velocidad en función del tiempo a la cual la dosis absorbida se distribuye en el tejido diana/ROI se calcula por la siguiente expresión (Stabin, 2008; Bolch *et al.*, 2009):

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

Donde:

$A(r_S, t)$ : perfil de actividad *vs* tiempo en la ROI

$S(r_T \leftarrow r_S, t)$ : velocidad promedio de dosis absorbida en la ROI al tiempo  $t$  post-administración, por unidad de actividad presente en el tejido.

$S$  es una magnitud característica del radionúclido, la edad, el sexo y el modelo anatómico específico escogido para representar el paciente o el tejido de interés. Se basa, por lo general, en fantomas matemáticos virtuales que representan el cuerpo entero de individuos de referencia con edad, sexo, masa corporal y altura predeterminadas y teniendo en cuenta distribuciones uniformes de actividad en todo el órgano diana /ROI (Zaidi and Xu, 2007; Stabin, 2008; Bolch *et al.*, 2009). También se pueden usar imágenes segmentadas de la anatomía del sujeto a partir de imágenes CT o MRI (Zaidi and Xu, 2007; Chicherportiche *et al.*, 2021).

Una de las metodologías más empleadas para la estimación de la dosis absorbida es la metodología de dosis médica por radiación interna (MIRD). El sistema MIRD fue establecido por la Sociedad de Medicina Nuclear de Estados Unidos en 1960 para asistir a la comunidad médica en las estimaciones de dosis a órganos y tejidos debido a la incorporación de material radiactivo. Desde entonces se han publicado “Mird Dose Estimate Report” (del 1 al 16) “Pamphlets” de gran utilidad para el cálculo de dosis. El esquema MIRD fue planeado esencialmente para el cálculo de dosis recibidas por los pacientes durante ensayos diagnósticos de medicina nuclear y no para el propósito de correlaciones de dosis con efectos de la radiación (Stabin 2008), por lo que las estimaciones que proporciona son aproximadas, aunque válidas.

Según el formalismo MIRD la dosis promedio absorbida en un órgano diana en un periodo definido de integración de dosis después de la administración de un material radiactivo al sujeto, está dada por (Stabin, 2008; Bolch *et al.*, 2009):

$$\begin{aligned}
 D(r_T, T_D) &= \int_0^{T_D} \dot{D}(r_T, t) dt \\
 &= \sum_{r_S} \int_0^{T_D} A(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S, t) dt,
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

Donde  $T_D$  se asume generalmente como infinito para los radionúclidos que se utilizan generalmente en medicina nuclear. Si  $A(r_S, t)$  se normaliza a la actividad administrada  $A_0$ , denotada como  $a(r_S, t)$ , entonces el coeficiente de dosis absorbida  $d(r_S, t)$  en el tejido diana  $r_T$  viene dado como:

$$d(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} a(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S, t) dt,
 \tag{3}$$

Donde:

$a(r_S, t)$ : Fracción de la actividad administrada que está presente en la ROI  $r_S$ , en el tiempo  $t$  post-administración.

La actividad  $a(r_S, t)$  se obtiene mediante la solución de un conjunto de ecuaciones diferenciales de primer orden definidas por modelos compartimentales para todos los órganos y tejidos de interés. La actividad en función del tiempo en la ROI se puede obtener, como ya se describió, a partir de imágenes *in vivo*. El parámetro  $S$  es específico para cada radionúclido y para cada fantoma matemático virtual. Define la relación espacial y las composiciones tisulares de  $r_S$  y  $r_T$  en los tejidos

de interés en el modelo de individuo o de tejido de referencia. (Zaidi and Xu, 2007; James *et al.*, 2021).

Para el cálculo de las dosis internas de un órgano y/o tejidos colindantes se utiliza habitualmente un modelo que parte de las siguientes consideraciones (Stabin 2008; Bolch *et al.*, 2009):

(a) Al efectuar la biodistribución del RF la actividad que se encuentra en cada órgano /ROI a diferentes tiempos post-inyección depende de la actividad inicial inyectada ( $A_0$ ), de la velocidad de desintegración del radionúclido ( $\lambda_{fis}$ ) y de la velocidad de eliminación biológica del RF ( $\lambda_{bio}$ ), según la ecuación:

$$A_h(t)_{\text{organoo}} = A_0 e^{-(\lambda_{fis} + \lambda_{bio})t} \quad (4)$$

Donde:

$A_h(t)_{\text{organoo}}$  : actividad en el órgano (o ROI) al tiempo  $t$  post-inyección,

$A_0$  : actividad inicial del RF inyectada,

$\lambda_{fis}$ : velocidad de desintegración física del radionúclido contenido en el RF,

$\lambda_{bio}$ : velocidad de eliminación biológica del RF.

(b) Si la actividad del órgano /ROI se normaliza en función de la actividad inicial inyectada ( $A_0$ ), previamente corregida por el tiempo transcurrido de desintegración del radionúclido, entonces se elimina la contribución del  $T_{1/2}$  físico ( $T_{1/2}^{fis}$ ) y se obtiene el comportamiento biológico del RF:

$$q_h(t)_{\text{organoo}} = \frac{A_h(t)_{\text{organoo}}}{A_0 e^{-(\lambda_{fis})t}} = \frac{A_0 e^{-(\lambda_{fis} + \lambda_{bio})t}}{A_0 e^{-(\lambda_{fis})t}} = \frac{A_0 e^{-(\lambda_{fis})t} \times A_0 e^{-(\lambda_{bio})t}}{A_0 e^{-(\lambda_{fis})t}} = A_0 e^{-(\lambda_{bio})t} \quad (5)$$

Donde:

$q_h(t)_{\text{organoo}}$  : actividad del órgano al tiempo  $t$  post-inyección, normalizada de acuerdo con la actividad inicial inyectada ( $A_0$ ) y corregida de acuerdo con el tiempo transcurrido de desintegración del radionúclido,

$A_h(t)_{\text{organoo}}$  : actividad del órgano al tiempo  $t$  post-inyección,

$A_0$  : actividad inicial inyectada del RF,

$\lambda_{fis}$ : velocidad de desintegración del radionúclido,

$\lambda_{bio}$ : velocidad de eliminación biológica del RF.

La ecuación (5) se ajusta a una curva triexponencial (modelo radiofarmacocinético) que representan la captación, eliminación rápida y eliminación lenta del RF en el órgano/ROI:

$$A_h(t)_{\text{organo}} = A_0 e^{-(\lambda_{fis} + \lambda_{bio})t} = A_1 e^{-(\lambda_{fis} + \lambda_1)t} + A_2 e^{-(\lambda_{fis} + \lambda_2)t} + A_3 e^{-(\lambda_{fis} + \lambda_3)t} \quad (6)$$

Donde:

$A_h(t)_{\text{organo}}$ : actividad en el órgano/ROI al tiempo  $t$  post-inyección,

$A_0$ : actividad inicial inyectada del RF,

$A_1, A_2, A_3$ : coeficientes adimensionales,

$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ : constantes de eliminación biológica del RF en cada compartimiento,

$\lambda_{fis}$ : velocidad de desintegración del radionúclido.

El modelo radiofarmacocinético (ecuación 6) describe los cambios de actividad en función del tiempo debido a la distribución, biotransformación y eliminación en el órgano/ROI teniendo en cuenta el tiempo de vida media efectivo ( $T_{1/2}^{eff}$ ) del RF en el órgano, que es el tiempo que debe transcurrir para que la mitad del RF desaparezca del órgano (Stabin 2008; Mc Parland 2010) y que depende del  $T_{1/2}^{fis}$  del radionúclido, (tiempo para que la mitad del radionúclido desaparezca por desintegración radiactiva), y del tiempo de vida media biológico ( $T_{1/2}^b$ ), del producto (tiempo para que la mitad del RF desaparezca del órgano/ROI por excreción). El  $T_{1/2}^{fis}$  y el  $T_{1/2}^{biol}$  se describen mediante leyes exponenciales por lo que el  $T_{eff}$  se representa por una suma de exponenciales con diferentes constantes efectivas de eliminación ( $\lambda_{eff}$ ).

A partir de la ecuación (6) se calcula la dosis absorbida en el órgano o tejido diana utilizando diferentes softwares, entre ellos el OLINDA/EXM (Organ Level INTERNAL Dose Assessment/EXponential Modelling) (Stabin *et al.*, 2005; Stabin 2008; James *et al.*, 2021) el cual se alimenta con los valores del % Actividad administrada/masa del órgano y tiempo. El % Actividad administrada/masa del órgano se calcula según:

$$\frac{\% \text{ Actividad administrada}}{\text{masa del órgano}} = \frac{q_h(t)_{\text{organo}} \times 100}{\text{masa del órgano}} = \frac{A_h(t)_{\text{organo}} \times 100}{A_0 e^{-(\lambda_{fis})t} \times \text{masa del órgano}} \quad (7)$$

Los valores de % Actividad administrada/masa del órgano y tiempo se ajustan, por lo general, a la función triexponencial de la ecuación (6), la cual se integra de 0 a  $\infty$  para encontrar el número de desintegraciones totales en el órgano/ROI y, finalmente, la dosis absorbida se calcula multiplicando

por los valores de S reportados para cada radionúclido. El software OLINDA/EXM tiene incorporada una biblioteca de valores S, y proporciona directamente el valor de la dosis absorbida (Stabin *et al.*, 2005; Stabin 2008; James *et al.*, 2021).

Conociendo las dosis absorbidas en la metástasis y asignándole un peso determinado es posible entonces calcular su tamaño y evaluar la respuesta al tratamiento para cada paciente específico.

## **CAPITULO 4: Metodología**

La cuantificación de la actividad de un RF en un órgano o tejido, mediante un sistema de Tomografía Computarizada de Fotón Único (SPECT) requiere de una gran diversidad de pruebas, calibraciones y controles de calidad a los equipos disponibles para lograr resultados satisfactorios

### **4.1. Materiales**

*Radionúclidos y radiofármacos:* Fuentes radiactivas selladas calibradas de  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{133}\text{Ba}$  y  $^{137}\text{Cs}$  (Eckert & Ziegler, Alemania y ERS Biomedical, Turquía)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  eluido de un generador de  $^{99\text{m}}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (ININ, México)  $^{223}\text{RaCl}_2$  (Bayer, Alemania).  $^{177}\text{Lu}$  – iPSMA (ININ, México).

*Equipos y accesorios:* Equipo SPECT/CT Siemens Symbia® True Point T2 (Siemens Healthineers USA). Equipo SPECT/CT Siemens Symbia® True Point T6 (Siemens Healthineers, USA). Activímetro CRC® -15R (Capintec, USA). Activímetro Biodex Atomlab 500® (Biodex Medical Systems, Inc., USA). Colimadores de Mediana Energía Baja Penetración (MELP). Maniquí para la calibración del Registro de Cabezal Múltiple y Centro de Rotación (MHR/COR). Viales de acrílico con tapa (originales del equipo SPECT/CT Siemens Symbia® True Point). Jeringas de 1, 5 y 10 mL. Cajas de Petri de 10 cm de diámetro. Bolsas de plástico.

*Softwares:* Excel, ImageJ y OLINDA /EXM.

### **4.2. Métodos**

#### 4.2.1. Control de calidad de los activímetros

El control de calidad a los activímetros de cada uno de los hospitales (INER y HAL) se realizó según la Norma Oficial Mexicana NOM-040-NUCL-2016 “Requisitos de seguridad radiológica para la práctica de medicina nuclear” y la metodología propuesta por el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) en el documento “IAEA-TEC-DOC-602/S, Control de calidad de los instrumentos de medicina nuclear” (1996). Se realizaron las siguientes pruebas:

a) *Prueba de Exactitud.* Se utilizaron tres estándares radiactivos (fuentes selladas de  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{133}\text{Ba}$  y  $^{137}\text{Cs}$ ). Se tomaron 10 mediciones para cada radionúclido en la ventana energética correspondiente, esperando 10 segundos luego de introducida la fuente radiactiva al pozo para que se estabilizara el valor mostrado en la pantalla del equipo. Se realizó una comparación del valor promedio obtenido con respecto a la actividad real de la fuente radiactiva en el momento de la prueba (tolerancia establecida de  $\pm 10\%$ ), de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$E = \frac{(\bar{A} - C)}{C} \cdot 100 [\%] \quad (8)$$

donde:

$E$ : Porcentaje de exactitud

$\bar{A}$ : actividad promedio determinada

$C$ : actividad certificada de la fuente patrón.

b) *Prueba de Precisión.* Se realizó con tres estándares radiactivos (fuentes selladas de  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{133}\text{Ba}$  y  $^{137}\text{Cs}$ ). Se tomaron 10 mediciones para cada radionúclido en la ventana energética correspondiente, esperando 10 segundos luego de introducida la fuente radiactiva al pozo para que se estabilizara el valor mostrado en la pantalla del equipo. Se realizó una comparación de los valores individuales obtenidos con respecto a la actividad promedio calculada (tolerancia establecida de  $\pm 5\%$ ), de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$P = \frac{(A_i - \bar{A})}{\bar{A}} \cdot 100 [\%] \quad (9)$$

donde:

$P$ : Porcentaje de precisión

$A_i$ : Actividades medidas individualmente

$\bar{A}$ : Actividad promedio

c) *Prueba de la Linealidad de la Respuesta de la Actividad.* Se realizó utilizando  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $T_{1/2}$  6.00 h). Se realizaron lecturas a diferentes tiempos y cubriendo un rango de actividad que incluyera los valores más altos y bajos que normalmente se miden (desde 1110 a 1.110 MBq). Los resultados se graficaron en escala semilogarítmica (actividad vs tiempo) y se ajustó la gráfica por mínimos cuadrados para obtener la ecuación del comportamiento, en particular la pendiente de la recta, misma que se utilizó para calcular el  $T_{1/2}$  experimental del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (tolerancia establecida de  $\pm 10\%$ ), de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$T_{1/2} = -\frac{\ln 2}{m} [h] \quad (10)$$

donde:

$T_{1/2}$ : Período de semidesintegración física del radionúclido

$m$ : pendiente del ajuste obtenida por mínimos cuadrados

d) *Prueba de Respuesta al Fondo.* Se midió el fondo en el activímetro, utilizando la ventana de  $^{133}\text{Xe}$  (ventana más sensible al fondo natural de radiación de acuerdo con el fabricante), durante 4 tiempos distintos en un mismo día y se comparó cada lectura con el promedio de ellas a fin de determinar la mayor desviación (tolerancia establecida de  $\pm 20\%$ ).

#### 4.2.2. Pruebas para la calibración, verificación y la caracterización (control de calidad) de los equipos SPECT

*Calibración:* La calibración del equipo SPECT se basó en las recomendaciones del fabricante para garantizar su correcto funcionamiento y asegurar una adecuada calidad de imagen diagnóstica, así como en las emitidas por el OIEA (IAEA-TEC-DOC-602/S, 1996). Las pruebas realizadas se describen a continuación:

*Calibración intrínseca.* El objetivo de esta prueba es realizar una evaluación del cristal de centelleo, los tubos fotomultiplicadores (PMT) y la electrónica asociada, todo conjuntado y sin los colimadores, al exponerlos a un campo de radiación uniforme generado por una fuente puntual.

La calibración se realizó utilizando el protocolo “*Intrinsic Calibration Flood*” del software del equipo y una actividad de 1.110 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ , que se colocó en un vial de acrílico y en la varilla provista en la camilla del equipo, hasta obtener 200,000 kCtas.

Al finalizar la adquisición, el software del equipo arrojó los resultados de la calibración intrínseca, diferencial (compara un PMT con sus 5 PMT’s vecinos) e integral (compara un PMT con todos los restantes), para los campos de visión central (CFOV) y útil (UFOV). Las tolerancias establecidas por el fabricante, para el tipo de detector provisto en los equipos Symbia® True Point se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3.** Tolerancias establecidas por Siemens para la calibración intrínseca

$^{99m}\text{Tc}$	<b>Tolerancia DETECTOR (Tipo HD5)</b>
Integral UFOV	$\leq 3.74 \%$
Integral CFOV	$\leq 2.94\%$
Diferencial UFOV	$\leq 2.74\%$
Diferencial CFOV	$\leq 2.54\%$

*Calibración del Registro de Cabezal Múltiple/Centro de Rotación (MHR/COR).* El objetivo de la prueba es alinear el COR mecánico con el COR programado en la reconstrucción de la imagen. Se utilizó el maniquí para la calibración del MHR/COR al cual se le colocaron tres viales de acrílico, provistos por el fabricante, con una actividad de 37.0 MBq cada uno y se realizó una adquisición tomográfica de acuerdo con el protocolo del software del equipo “*MELP COR Calibración 3 points study*” con los colimadores de mediana energía baja penetración (MELP) colocados sobre el detector.

Las condiciones de adquisición del protocolo implican la toma de 120 imágenes hasta completar 360°, cambiando de ángulo cuando se completaron 30 kCtas y con un tamaño de matriz de 128 x 128 píxeles. Al finalizar la adquisición el software del equipo brinda los resultados de la calibración para el centro de rotación, el desplazamiento axial y el ángulo de proyección. Las tolerancias establecidas por el fabricante, para el tipo de detector provisto y los colimadores empleados en los equipos Symbia® True Point se muestran en la tabla 4.

**Tabla 4.** Tolerancias establecidas por Siemens para la calibración MHR/COR

$^{99m}\text{Tc}$	<b>Tolerancia DETECTOR (Tipo HD5) Colimadores MELP</b>
Centro de Rotación	< 10.0 mm
Desplazamiento Axial	< 5.0 mm
Angulo de Proyección	< 0.8°

*Verificación y caracterización:* La verificación y caracterización del equipo SPECT se basó en las recomendaciones del fabricante, así como en aquellas emitidas por el OIEA (IAEA-TEC-DOC-602/S). Las pruebas realizadas fueron las siguientes:

*Verificación intrínseca.* El objetivo de la prueba es verificar el correcto funcionamiento del cristal de centelleo, los tubos fotomultiplicadores (PMT) y la electrónica asociada, todo conjuntado y sin los colimadores del equipo, al exponerlos a un campo de radiación uniforme generado por una fuente puntual y posterior a la calibración realizada.

La calibración se realizó utilizando el protocolo “*Intrinsic Verification Flood*” del software del equipo y una actividad de 1.110 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ , que se colocó en un vial de acrílico y en la varilla provista en la camilla del equipo, hasta obtener 30,000 kCtas. Al finalizar la adquisición, el software del equipo arrojó los resultados de calibración intrínseca, diferencial (compara un PMT con sus 5 PMT’s vecinos) e integral (compara un PMT con todos los restantes), para los campos de visión central (CFOV) y útil (UFOV). Las tolerancias establecidas por el fabricante, para el tipo de detector

provisto en los equipos Symbia® True Point son las mismas que para las mostradas en la calibración.

*Sensibilidad planar del sistema.* El objetivo de la prueba es verificar la respuesta del equipo SPECT a una fuente radiactiva de actividad conocida. Se realizó, de manera separada, para  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{223}\text{Ra}$  y con los colimadores de baja energía alta resolución (LEHR) para el  $^{99m}\text{Tc}$ , mientras que para el  $^{177}\text{Lu}$  y el  $^{223}\text{Ra}$  se utilizaron colimadores de mediana energía baja penetración (MELP).

Se colocó en una caja Petri una actividad conocida de cada radionúclido y solución salina hasta completar un volumen de 25 a 30 mL, registrando la fecha y hora de la medición de la actividad. Se realizó una adquisición estática de la caja Petri (sobre el colimador y a 10 cm de distancia, en ambos casos cubriéndolo con una bolsa de plástico) de 100 segundos de duración para cada detector y cada radionúclido (también para el fondo natural de radiación sin la caja Petri), con los siguientes parámetros:

- a. Ventana energética del analizador de pulsos centrada en el fotopico y con un ancho de 20%
- b. matriz de 128 x 128 píxeles
- c. magnificación de 1.00
- d. configuración de detectores de 180°

Finalmente, restando las cuentas obtenidas en la adquisición del fondo natural de radiación a las obtenidas de la caja Petri y realizando las correcciones por desintegración, se calculó la sensibilidad planar de cada colimador para cada radionúclido en cps por MBq.

### **4.3. Características de los pacientes y parámetros de adquisición de las imágenes SPECT**

Las características de los pacientes a los que se les aplicó el tratamiento clínico y se obtuvieron las imágenes gammagráficas para el análisis fueron las siguientes:



Paciente masculino de 65 años con lesión en húmero derecho al que se le aplicaron 5 ciclos de  $^{223}\text{RaCl}_2$  cada 4 semanas. La actividad administrada fue de 55 kBq /kg de peso en cada aplicación. Se obtuvieron imágenes gammagráficas a las 05, 24, 48, 72, 168 y 240 horas posterior a la aplicación del radiofármaco. Las imágenes se adquirieron usando los protocolos clínicos ya establecidos en el software de los equipos Siemens Symbia® Truepoint SPECT/CT (T2) del Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular del INER. Se utilizaron los siguientes parámetros de adquisición:

- ✓ Imágenes planares
- ✓ Matriz de 256 x 256 píxeles
- ✓ Magnificación de 1.00
- ✓ Colimadores MELP
- ✓ Configuración de detectores de 180°
- ✓ Tres fotopicos en 82, 154 y 270 keV
- ✓ Ancho de ventana de 20%
- ✓ Tiempo de adquisición de 60 minutos

#### *<sup>177</sup>Lu–iPSMA*

Paciente masculino de 67 años con lesión en el sacro de la pelvis al que se le aplicaron 3 ciclos de <sup>177</sup>Lu–iPSMA, cada 8 semanas. La actividad administrada fue de 7585, 7085 y 6623 MBq en cada una de las tres aplicaciones respectivamente. Se obtuvieron imágenes gammagráficas a las 0.5, 02, 06, 24, 48, 72 y 168 horas posteriores a la administración del radiofármaco. Las imágenes se adquirieron usando los protocolos clínicos ya establecidos en el software de los equipos Siemens Symbia® Truepoint SPECT/CT (T6) del Servicio de Medicina Nuclear y PET/CT del HAL. Se utilizaron los siguientes parámetros de adquisición:

- ✓ Rastros corporales
- ✓ Matriz de 256 x 1024 píxeles
- ✓ Magnificación de 1.00
- ✓ Colimadores MELP
- ✓ Configuración de detectores de 180°
- ✓ Fotopico en 208 keV
- ✓ Ancho de ventana de 15%
- ✓ Velocidad de rastreo de 10 cm/min

#### **4.4. Procesamiento de las imágenes gammagráficas, obtención de las curvas de actividad en la lesión y estimación de la dosis absorbida**

Las imágenes gammagráficas se corrigieron por atenuación y dispersión (Benabdallah *et al.*, 2019) y se analizaron y procesaron con el software ImageJ v 1.52 (Rasband 2015). Se extrajeron las vistas anterior y posterior con el mejor contraste (correspondientes a la ventana energética con mayor porcentaje de emisión de fotones gamma), que es el método más utilizado para obtener datos cuantitativos en estudios dosimétricos en humanos (Stabin 2008). En este método, la actividad de la fuente  $A_j$  viene dada por la expresión (11)

$$A_j = \sqrt{\frac{I_A I_p f_j}{e^{-\mu_e t} C}} \quad (11)$$

Donde:

$I_A$  e  $I_p$ : conteos observados en un tiempo dado en las vistas anterior y posterior de la región de interés

$f_j$ : corrección para el coeficiente de atenuación de la región fuente  $\mu_j$  y el espesor de la fuente  $t_j$

$\mu_e$ : coeficiente de atenuación lineal efectivo para el radionúclido

$t$ : espesor del paciente sobre la ROI

$C$ : factor de calibración del sistema (cuentas/tiempo por unidad de actividad)

Los porcentajes de actividad en las regiones de interés (sitio tumoral metastásico) se obtuvieron para cada ciclo de tratamiento a partir de la actividad en la imagen calculada por la ecuación (11), considerando los conteos de la imagen post administración como el 100% de la actividad. Así, el porcentaje de actividad en la región de interés ( $\%A_{metástasis}$ ) se obtuvo con la ecuación (12).

$$\%A_{metástasis} = \frac{C_{metástasis}}{C_{CCPT}} * 100 \quad (12)$$

Donde:  $C_{metástasis}$  son las cuentas en la región metastásica en un tiempo de adquisición determinado y  $C_{CCPT}$  son las cuentas totales de cuerpo completo en el primer tiempo de adquisición.

Con los porcentajes de actividad captada en la metástasis a los diferentes tiempos se obtuvo el modelo radiofarmacocinético ( $A_{metástasis}(t)$ ) en la metástasis ósea para cada terapia aplicada. De las curvas  $A_{metástasis}(t)$  se determinó el número total de desintegraciones o bien la actividad total captada por tratamiento como la integral del modelo radiofarmacocinético de cada aplicación ( $\int_0^{\infty} A_{metástasis}(t)$ ).

La dosis absorbida de radiación (D), fue cuantificada siguiendo las recomendaciones de los panfletos # 22 y 26 del MIRD para emisores alfa y beta. Este formalismo MIRD establece que la dosis absorbida de radiación puede ser calculada mediante la ecuación (13):

$$D = \bar{A} * S \quad (13)$$

Donde:  $\bar{A}$  es el número total de desintegraciones en la metástasis, y el S es la dosis absorbida promedio en la metástasis debida a la cantidad de actividad captada en ella misma. El valor de S considera el tipo de emisión del radionúclido, la energía emitida por desintegración, las fracciones absorbidas, así como el tamaño y forma de separación entre el sitio fuente y el sitio blanco, que en este caso es el mismo.

La D, fue evaluada mediante el software OLINDA/EXM® (Stabin *et al.*, 2005) bajo el esquema MIRD, utilizando una esfera de masa de 0.5 g, la cual corresponde a una lesión esférica de aproximadamente 1 cm de diámetro. El software fue alimentado con el número total de desintegraciones obtenidos de los modelos farmacocinéticos cuantificados en la metástasis en cada aplicación de tratamiento.

## **CAPITULO 5: Resultados y Discusión**

El análisis de la dosis interna es imprescindible cuando se comparan diferentes RF y cuando se pretende establecer protocolos de aplicación clínica (Stabin 2008) en particular los protocolos paciente-específicos. La incertidumbre en las estimaciones de dosis internas debe ser lo más pequeña que se pueda alcanzar para evitar daños innecesarios al paciente. Para obtener datos de entrada suficientemente confiables es esencial que los equipos estén calibrados (IAEA TEC-DOC-602/S, 1996; Benabdallah *et al.*, 2019). Estos datos incluyen, como mínimo el  $T_{1/2}$  del radionúclido, los datos biocinéticos del RF, la fracción de la radiación absorbida en la región de interés y la masa del órgano diana. (Stabin 2008).

Un obstáculo metodológico del trabajo es que fue realizado en dos instituciones diferentes. Por tal motivo, el primer paso consistió en realizar un cuidadoso control de calidad al equipamiento para asegurar, en primer lugar, que los equipos cumplieran con los requerimientos regulatorios establecidos (IAEA-TEC-DOC-602/S, 1996) y, en segundo lugar, que las mediciones realizadas en cada sitio podían intercompararse.

### **5.1. Control de calidad de los activímetros**

El activímetro es esencial para que la actividad del RF que se administra sea la prescrita, y para garantizar la protección radiológica tanto del paciente como del personal. En la terapia metabólica, en particular, un activímetro correctamente calibrado evita la irradiación excesiva a los tejidos sanos. Las principales pruebas de control de calidad a los activímetros que se recomiendan son: (a) exactitud y precisión; (b) respuesta al fondo; (c) linealidad (IAEA-TEC-DOC 602/S, 1996; Montoza Aguado *et al.*, 2004).

Los resultados de las pruebas de exactitud y precisión de los activímetros empleados se muestran en la tabla 5. Para estas magnitudes el límite máximo de aceptación establecido para el error relativo es  $\pm 10\%$  para la exactitud y  $\pm 5\%$  para la precisión (IAEA-TECDOC 602/S, 1996; Montoza Aguado *et al.*, 2004). Los resultados obtenidos para la exactitud, como se aprecia en la tabla 5 no sobrepasan el  $-3.13\%$  para el  $^{57}\text{Co}$  y el  $^{137}\text{Cs}$  en el activímetro del INER. En cuanto a la precisión, el mayor error relativo resultó  $0.31\%$  para el  $^{137}\text{Cs}$  en el activímetro del INER (tabla 5). Estos resultados indican que la exactitud y precisión que se alcanza al medir la actividad de un RF con estos equipos está dentro de los límites recomendados y son interoperables.

Comprobada la similitud en la precisión y la exactitud de ambos equipos se pasó a efectuar la prueba comparativa de respuesta al fondo. Esta prueba es imprescindible para garantizar una correcta medición de la actividad del RF que se pretende administrar. Los resultados se muestran en la tabla

6. Nuevamente se aprecia idéntica respuesta al fondo de los equipos con una diferencia máxima del promedio de 10%. Aunque no hay establecidos límites de aceptabilidad para esta prueba, una diferencia superior al 20% es inaceptable y requiere investigación (IAEA TEC-DOC-602/S, 1996) por lo que los resultados obtenidos están dentro de los límites admitidos por los organismos reguladores.

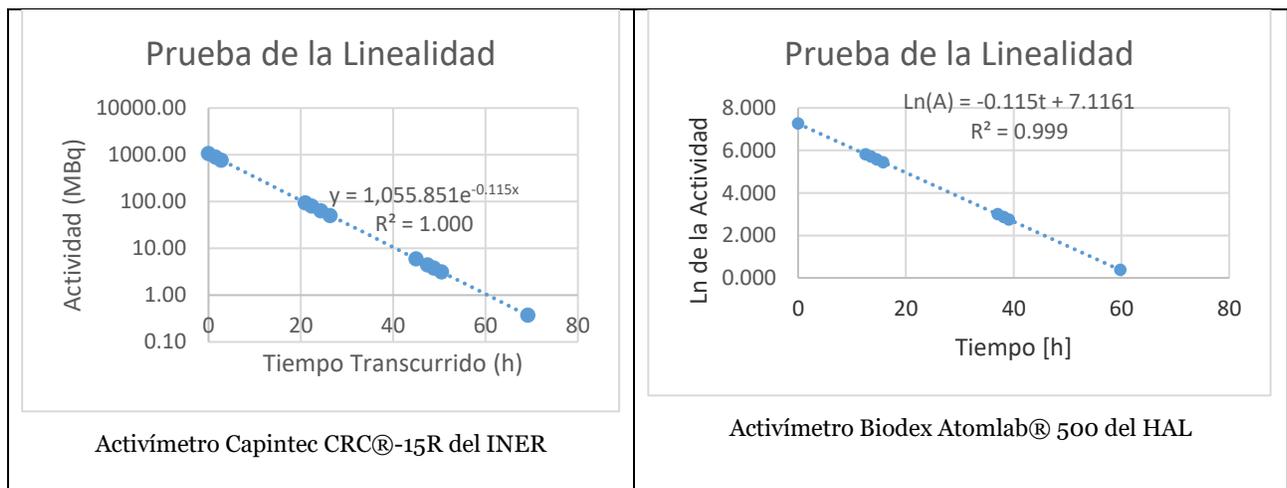
**Tabla 5.** Resultados de las pruebas de precisión y exactitud realizadas a los activímetros Capintec CRC® -15R del INER y Biodex Atomlab® 500 del HAL

<b>Activímetro Capintec CRC®-15R INER</b>						
Fuente	Proveedor/ código	Actividad (MBq) certificada (fecha de referencia)	Actividad (MBq) teórica (día de la prueba)	Actividad (MBq) medida (promedio de 10 mediciones )	Error de precisión (%)	Error de exactitud (%)
<sup>57</sup> Co	Eckert & Ziegler/ 2158-13-17	201.7 (01/07/2020)	75.165 (23/07/2021)	72.81	0.07	-3.134
<sup>133</sup> Ba	Eckert & Ziegler/ 1896-6-3	9.620 (01/09/2016)	6.975 (23/07/2021)	6.932	0.07	-0.621
<sup>137</sup> Cs	Eckert & Ziegler/ 1896-7-4	7.729 (01/09/2016)	6.907 (23/07/2021)	7.130	0.31	3.126
<b>Activímetro Biodex Atomlab® 500 del HAL</b>						
Fuente	Proveedor/código	Actividad (MBq) certificada (fecha de referencia)	Actividad (MBq) teórica (día de la prueba)	Actividad (MBq) medida (promedio de 10 mediciones )	Error de precisión (%)	Error de exactitud (%)
<sup>57</sup> Co	ERS Biomedical/ 8200-20-03	203.5 (14/03/2020)	44.761 (28/10/2021)	44.250	0.11	-1.141
<sup>133</sup> Ba	ERS Biomedical/ 8300-20-01	9.657 (11/03/2020)	8.647 (28/10/2021)	8.569	0.08	-1.205
<sup>137</sup> Cs	ERS Biomedical/ 8400-20-01	8.066 (11/03/2020)	7.769 (28/10/2021)	7.656	0.20	-1.471

**Tabla 6.** Prueba de respuesta al fondo realizada a los activímetros Capintec CRC® -15R del INER y Biodex Atomlab® 500 del HAL

Activímetro /Centro	Ventana empleada	Mediciones (MBq)	Promedio (MBq)	Diferencia máxima del promedio (%)
Capintec CRC® -15R/ INER	<sup>133</sup> Xe	0.011 0.010 0.009 0.010	0.010	10.0
Biodex Atomlab® 500/ HAL	<sup>133</sup> Xe	0.010 0.010 0.010 0.011	0.010	10.0

La prueba de linealidad de la respuesta a la actividad de un activímetro es especialmente importante pues permite comprobar de modo indirecto la pureza radionuclídica (si el radionúclido es de  $T_{1/2}$  corto) y si durante el uso diario hay cambios en la sensibilidad de instrumento (IAEA-TEC-DOC 602/S, 1996). Depende exclusivamente de la respuesta de la cadena electrónica del instrumento y no del radionúclido que se utiliza. Para ello se emplean radionúclidos de  $T_{1/2}$  corto, por lo que el  $^{99m}\text{Tc}$  cuyo  $T_{1/2}$  es de (6.00 h) es el radionúclido más empleado con este propósito (Montoza Aguado *et al.*, 2004). Los resultados de la prueba de linealidad de la respuesta a la actividad se aprecian en la tabla 7 y en la figura 1 construida a partir de las mediciones reflejadas en ambas tablas.



**Figura 1** Prueba de la linealidad de la respuesta a la actividad de los activímetros Capintec CRC®-15R del INER y Biodex Atomlab® 500 del HAL

Como se aprecia en la figura 1 ambos equipos poseen una excelente linealidad. No se observan efectos de saturación para las actividades más altas ni discontinuidades que indiquen algún error sistemático. El  $T_{1/2}$  experimental para el  $^{99m}\text{Tc}$  que se obtuvo con ambos equipos fue de 6.027 h (tabla 8) diferenciándose solo del  $T_{1/2}$  teórico (6.007 h) en un 0.33%, muy inferior al límite de aceptación establecido que es de  $\pm 1\%$ . (IAEA-TEC-DOC 602/S, 1996). Nuevamente, se comprobó que los equipos proporcionan una correcta medición de actividad, que el ajuste del cero es correcto y que son comparables entre sí, por lo que cumplen con las regulaciones establecidas.

Todas las pruebas se realizaron en condiciones de temperatura y humedad establecidas por los respectivos fabricantes.

**Tabla 7** Mediciones para la prueba de la linealidad de la respuesta a la actividad realizada a los activímetros Capintec CRC® -15R del INER y Biodex Atomlab® 500 del HAL

<b>Activímetro Capintec CRC® -15R del INER</b>						
<b>Radionúclido empleado: <sup>99m</sup>Tc</b>		<b>Actividad inicial: 1110.0 MBq</b>		<b>Fecha y Hora de Calibración: 20/07/2021 @13:00</b>		
<b>Fecha de medición</b>	<b>Hora de medición</b>	<b>Tiempo transcurrido (h)</b>	<b>Actividad medida (MBq)</b>	<b>Actividad teórica (MBq)</b>	<b>Actividad medida -10 %</b>	<b>Actividad medida +10 %</b>
20/07/2021	13:11	0	1062.00	1062.000	955.800	1168.200
20/07/2021	14:40	1.48	895.00	894.924	805.432	984.417
20/07/2021	15:56	2.75	773.00	773.226	695.903	850.548
21/07/2021	10:09	20.97	94.00	94.486	85.037	103.934
21/07/2021	11:29	22.30	80.60	81.011	72.910	89.112
21/07/2021	13:31	24.33	63.90	64.068	57.661	70.475
21/07/2021	15:32	26.35	50.500	50.766	45.690	55.843
22/07/2021	10:08	44.95	5.960	5.935	5.342	6.529
22/07/2021	12:37	47.43	4.470	4.456	4.011	4.902
22/07/2021	13:58	48.78	3.820	3.813	3.432	4.195
22/07/2021	15:38	50.45	3.150	3.146	2.832	3.461
23/07/2021	10:22	69.18	0.372	0.362	0.326	0.398
<b>Activímetro Biodex Atomlab® 500 del HAL</b>						
<b>Radionúclido empleado: <sup>99m</sup>Tc</b>		<b>Actividad inicial: 1110.0 MBq</b>		<b>Fecha y Hora de Calibración: 26/10/2021 @10:00</b>		
<b>Fecha de medición</b>	<b>Hora de medición</b>	<b>Tiempo transcurrido (h)</b>	<b>Actividad medida (MBq)</b>	<b>Actividad teórica (MBq)</b>	<b>Actividad medida -10 %</b>	<b>Actividad medida +10 %</b>
26/10/2021	07:16	0	1425.00	1425.00	1282.50	1567.50
26/10/2021	19:48	12.53	336.00	335.50	302.40	369.60
26/10/2021	20:49	13.55	299.00	298.36	269.10	328.90
26/10/2021	21:54	14.63	264.00	263.30	237.60	290.40
26/10/2021	23:03	15.78	230.00	230.58	207.00	253.00
27/10/2021	20:18	37.03	19.90	19.85	17.91	21.89
27/10/2021	21:28	38.20	17.36	17.35	15.62	19.10
27/10/2021	22:24	39.13	15.620	15.582	14.058	17.182
28/10/2021	19:05	59.82	1.453	1.432	1.308	1.598
28/10/2021	20:13	60.95	1.276	1.257	1.148	1.404
28/10/2021	21:12	61.93	1.159	1.122	1.043	1.275

**Tabla 8** Resultados de la prueba de la linealidad de la respuesta a la actividad realizada a los activímetros Capintec CRC® -15R del INER y Biodex Atomlab® 500 del HAL

<b>Activímetro</b>	<b>T<sub>1/2</sub> teórico (h)</b>	<b>T<sub>1/2</sub> calculado (h)</b>	<b>Diferencia (%)</b>
Capintec CRC® -15R	6.007	6.027	0.329
Biodex Atomlab® 500	6.007	6.027	0.329

## 5.2. Pruebas efectuadas para la calibración, verificación y caracterización (control de calidad) de los equipos SPECT

Para realizar mediciones dosimétricas cuantitativas a partir de imágenes planares SPECT, es fundamental realizar una caracterización rigurosa del equipo que permita evaluar su funcionamiento. Esta caracterización es particularmente importante cuando se utilizan emisores  $\alpha$  como  $^{223}\text{Ra}$  (Benabdallah *et al.*, 2019) ya que de la calidad de la imagen depende la correcta interpretación de los resultados. Al igual que en el caso de los activímetros, los equipos SPECT/CT del INER y del HAL fueron calibrados, verificados y caracterizados con el objetivo de obtener estimaciones dosimétricas precisas e intercomparables.

No existe un consenso en la comunidad internacional sobre las mejores pruebas para garantizar la confiabilidad de equipos SPECT (Zhao *et al.*, 2018). En la actualidad, la gran mayoría de los laboratorios de medicina nuclear realizan sus propias pruebas de control de calidad a partir de las recomendaciones generales emitidas por el OIEA (IAEA STI/PUB 1394, 2009). Las pruebas imprescindibles para evaluar el correcto desempeño de un SPECT son: (a) calibración intrínseca; (b) calibración del registro de cabezal múltiple/centro de rotación (MHR/COR); (c) verificación intrínseca; (d) sensibilidad planar del sistema (IAEA-TEC-DOC-602/S, 1996).

La calibración intrínseca (uniformidad intrínseca) es una prueba que permite determinar la existencia de zonas heterogéneas en la imagen en ausencia del colimador. Indica la forma en que los detectores sin colimar registran los eventos emitidos por una fuente. Depende, fundamentalmente, de los detectores y los fotomultiplicadores (Zhao *et al.*, 2018). Requiere evaluar la uniformidad integral como valoración global y la uniformidad diferencial como valoración local de los detectores, parámetros son muy sensibles con relación al desempeño del equipo (Hasan *et al.*, 2017), que se expresan en porcentaje (%). Los resultados de la calibración intrínseca de los equipos SPECT/CT INER y SPECT/CT HAL se muestran en la tabla 9.

**Tabla 9.** Resultados de la calibración intrínseca realizada a los equipos SPECT/CT Symbia® True Point T2 del INER y SPECT/CT Symbia® True Point T6 del HAL

Parámetro evaluado	SPECT/CT Symbia® True Point T2 INER			SPECT/CT Symbia® True Point T6 HAL		
	Detector 1	Detector 2	Tolerancia	Detector 1	Detector 2	Tolerancia
<b>Integral CFOV</b>	2.11	2.70	≤ 3.74 %	2.05	2.63	≤ 3.74 %
<b>Integral UFOV</b>	2.93	2.95	≤ 2.94%	2.36	2.26	≤ 2.94%
<b>Diferencial CFOV</b>	1.43	1.61	≤ 2.74%	1.41	1.37	≤ 2.74%
<b>Diferencial UFOV</b>	1.58	2.05	≤ 2.54%	1.45	1.56	≤ 2.54%

Como puede observarse, en ambos equipos los valores de uniformidad diferencial e integral para el campo de visión útil (UFOV) y central (CFOV) son similares y dentro del rango de tolerancia establecido por el fabricante (tabla 3, epígrafe 4.2.2.), que son más estrictos aún que los recomendados por el OIEA (IAEA-TEC-DOC 602/s, 1996; IAEA STI/PUB 1394, 2009). Estos resultados garantizan una adecuada calidad de las imágenes a evaluar.

La calibración del registro de cabezal múltiple/centro de rotación (MHR/COR) sirve para realizar correcciones del centro de rotación en las adquisiciones tomográficas y verificar el tamaño del píxel. De esta manera, se asegura que las imágenes estén alineadas para un mismo centro de rotación y no haya desfases verticales u horizontales. La calibración efectuada para los colimadores LEHR y MELP de los equipos SPECT empleados en el trabajo se muestran en la tabla 10 para la configuración de detectores a 90° y 180°. Nuevamente, los valores obtenidos están dentro de los rangos establecidos (tabla 4, epígrafe 4.2.2.), lo que permite asegurar una buena resolución de la imagen.

**Tabla 10** Resultados de la Calibración MHR/COR, para los colimadores LEHR y MELP, realizada a los equipos SPECT/CT Symbia® True Point T2 del INER y SPECT/CT Symbia® True Point T6 del HAL

<b>Colimadores LEHR</b>									
<b>Parámetro evaluado</b>	<b>SPECT/CT Symbia® True Point T2 INER</b>				<b>SPECT/CT Symbia® True Point T6 HAL</b>				<b>Tolerancia</b>
	<b>Configuración detectores a 90°</b>		<b>Configuración detectores a 180°</b>		<b>Configuración detectores a 90°</b>		<b>Configuración detectores a 180°</b>		
	<b>D1</b>	<b>D2</b>	<b>D1</b>	<b>D2</b>	<b>D1</b>	<b>D2</b>	<b>D1</b>	<b>D2</b>	
Centro de Rotación (mm)	3.444	-0.959	1.386	1.600	-0.772	-1.052	-2.741	-1.322	< 10.0 mm
Desplazam. Axial (mm)	-0.597	0.597	-0.649	0.649	0.370	-0.370	0.431	-0.431	< 5.0 mm
Angulo de Proyección (%)	-0.075	0.075	-0.055	0.055	0.137	-0.137	0.063	-0.063	< 0.8°
<b>Colimadores MELP</b>									
Centro de Rotación (mm)	2.994	-1.458	1.040	1.053	0.138	-2.715	-1.772	-1.957	< 10.0 mm
Desplazam. Axial (mm)	-0.621	0.621	-0.653	0.653	0.229	-0.229	0.336	-0.336	< 5.0 mm
Angulo de Proyección (%)	-0.099	0.099	-0.089	0.089	-0.129	0.129	-0.125	0.125	< 0.8°

Los resultados de las pruebas de verificación intrínseca se muestran en la tabla 11. Ambos equipos muestran resultados similares y dentro de las tolerancias establecidas (tabla 3 epígrafe 4.2.2.).

**Tabla 11** Resultados de la verificación intrínseca realizada al equipo SPECT/CT Symbia® True Point T2 del INER y SPECT/CT Symbia® True Point T6 del HAL

Parámetro evaluado	SPECT/CT Symbia® True Point T2 INER		SPECT/CT Symbia® True Point T6 HAL		Tolerancia (%)
	Detector 1	Detector 2	Detector 1	Detector 2	
Integral CFOV	1.77	1.63	1.36	1.98	≤ 3.74 %
Integral UFOV	1.96	1.84	1.83	2.19	≤ 2.94%
Diferencial CFOV	1.07	1.13	0.91	1.03	≤ 2.74%
Diferencial UFOV	1.20	1.15	1.14	1.16	≤ 2.54%

La sensibilidad planar permite determinar la velocidad de conteo del equipo para una fuente de actividad conocida, ya que la precisión de los resultados depende directamente de la precisión con que se determine la actividad de un radionúclido determinado (IAEA STI/PUB/1394, 2006). Los resultados de las pruebas de sensibilidad planar efectuadas para el <sup>99m</sup>Tc, el <sup>177</sup>Lu y el <sup>223</sup>Ra sobre el colimador (tabla 12) y a 10 cm del colimador (tabla 13) muestran que la sensibilidad planar se encuentra dentro de las tolerancias establecidas

**Tabla 12.** Resultados de la prueba sensibilidad planar del sistema, sobre el colimador LEHR para <sup>99m</sup>Tc y sobre el colimador MELP para <sup>177</sup>Lu y <sup>223</sup>Ra, realizada a los equipos SPECT/CT Symbia® True Point T2 del INER y SPECT/CT Symbia® True Point T6 del HAL

Núclido	Detector	Actividad (MBq)	Tiempo de Adquisición (s)	Cuentas			Sensibilidad (cps/MBq)
				Corregidas por desinteg. (ctas)	Fondo (ctas)	Netas (ctas)	
Equipo SPECT/CT Symbia® True Point T2, INER							
<sup>99m</sup> Tc	1	37.730	100	373008	2186	370822	97.59
	2			369941	1919	368022	97.54
<sup>177</sup> Lu	1	10.522	100	28032	4184	23848	22.66
	2			26012	3167	22845	21.71
<sup>223</sup> Ra	1	3.538	100	134488	6816	128672	360.86
	2			132050	5575	126475	357.48
Equipo SPECT/CT Symbia® True Point T6, HAL							
<sup>99m</sup> Tc	1	36.279	100	360394	2116	358278	98.71
	2			357431	1664	355767	98.02
<sup>177</sup> Lu	1	10.021	100	26697	3985	22712	22.67
	2			24773	2826	21947	21.90
<sup>223</sup> Ra	1	3.764	100	143072	6187	136885	363.67
	2			140479	4441	136038	361.42

**Tabla 13** Resultados de la prueba de sensibilidad planar del sistema, a 10 cm del colimador LEHR para  $^{99m}\text{Tc}$  y a 10 cm del colimador MELP para  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{223}\text{Ra}$ , realizada a los equipos SPECT/CT Symbia® True Point T2 del INER y SPECT/CT Symbia® True Point T6 del HAL

Núclido	Detector	Actividad (MBq)	Tiempo de Adquisición (s)	Cuentas			Sensibilidad (cps/MBq)
				Corregidas por desinteg. (ctas)	Fondo (ctas)	Netas (ctas)	
Equipo SPECT/CT Symbia® True Point T2, INER							
$^{99m}\text{Tc}$	1	37.730	100	365706	1725	363981	96.47
	2			369251	2291	366960	97.26
$^{177}\text{Lu}$	1	10.522	100	28320	4184	24136	22.94
	2			26522	2967	23555	22.39
$^{223}\text{Ra}$	1	3.538	100	119902	5657	114245	322.91
	2			118757	4120	114637	324.02
Equipo SPECT/CT Symbia® True Point T6, HAL							
$^{99m}\text{Tc}$	1	36.279	100	351640	1612	350028	96.43
	2			355049	2141	352908	97.23
$^{177}\text{Lu}$	1	10.021	100	26717	3985	22732	22.68
	2			24787	2826	21961	21.92
$^{223}\text{Ra}$	1	3.764	100	127555	6083	121472	322.72
	2			126337	4430	121907	323.87

Para el  $^{99m}\text{Tc}$  la sensibilidad planar promedio sobre los colimadores LEHR y MELP del SPECT HAL fue ligeramente superior a la del SPECT INER, en tanto que para el  $^{177}\text{Lu}$  y el  $^{223}\text{Ra}$  fue prácticamente la misma en ambos equipos (tabla 12). La sensibilidad a 10 cm de los colimadores fue la misma en ambos equipos (tabla 13). Estos resultados permiten asegurar que los equipos de ambas instituciones tienen un desempeño satisfactorio por lo que las imágenes obtenidas con el  $^{223}\text{RaCl}_2$  en el INER y el  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA en el HAL pueden servir para realizar estimaciones de dosis con un error aceptable.

### 5.3. Obtención y procesamiento de las imágenes gammagráficas, obtención de las curvas de actividad en la lesión y estimación de la dosis absorbida

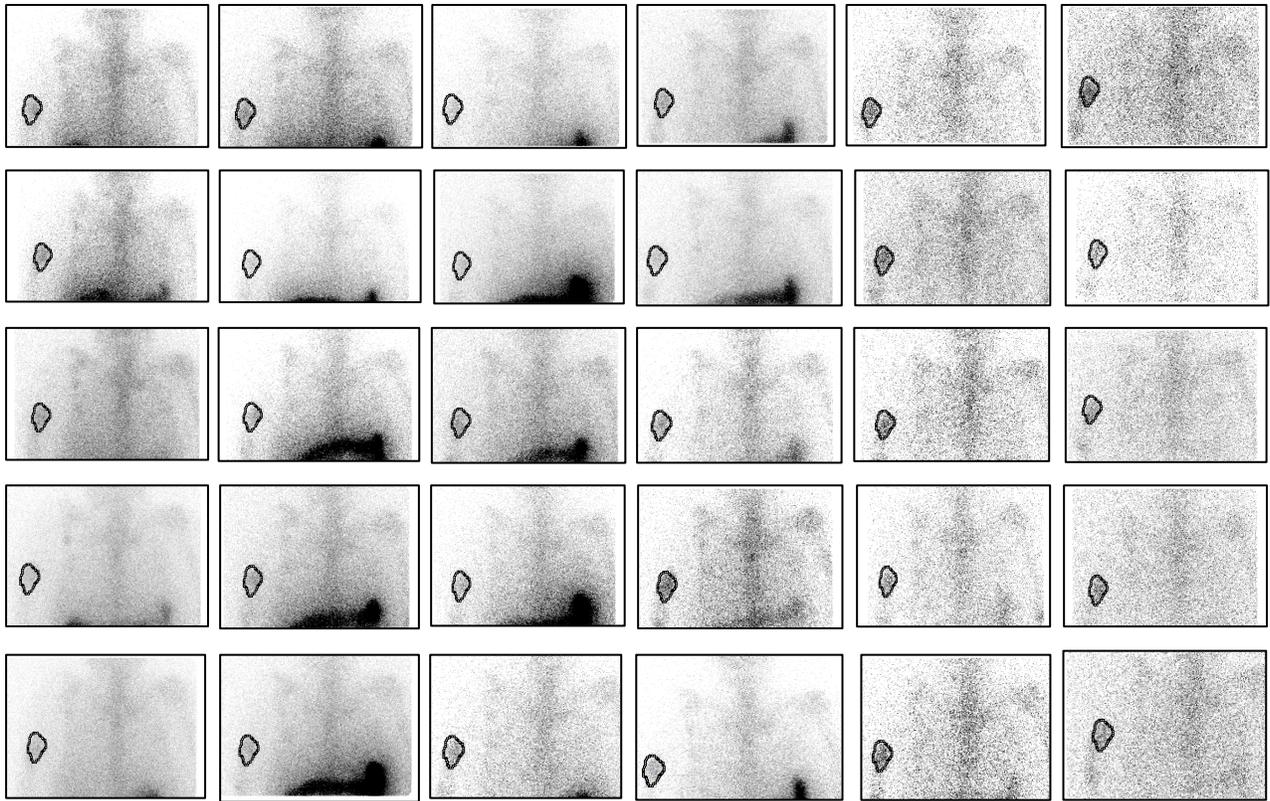
La dosimetría interna es fundamental para una adecuada prescripción paciente-específica. Como no existen procedimientos estandarizados que permitan obtener distribuciones de dosis exactas, las estimaciones de las dosis internas absorbidas se realizan utilizando diferentes métodos, uno de los cuales es la dosimetría basada en imágenes (Stabin 2008; Alsadi *et al.*, 2022 a).

La dosimetría basada en imágenes de los pacientes permite determinar la acumulación y excreción del RF en el órgano o ROI a partir de la toma de imagen a diferentes tiempos post-administración (epígrafe 3.2.). Este método tiene el inconveniente de que requiere de la disposición del paciente, por lo que se aconseja utilizar el número imprescindible de puntos a evaluar (Stabin 2008).

Los estudios de dosimetría interna con el  $^{223}\text{RaCl}_2$  y con el  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA realizados hasta la fecha durante los ensayos clínicos se han enfocado en estimar la dosis promedio de radiación absorbida en órganos, tejidos, vóxeles y compartimentos celulares para evaluar los principales sitios de riesgo y establecer esquemas de tratamiento. (Nilsson *et al.*, 2012; Azorín-Vega *et al.*, 2019; Benabdallah *et al.*, 2019; Violet *et al.*, 2019; Pinto *et al.*, 2020; Höllriegl, *et al.*, 2021; Sciuto *et al.*, 2021; Alsadi *et al.*, 2022 a; Silva *et al.*, 2022) El  $^{223}\text{RaCl}_2$  se acumula principalmente en el esqueleto, el tracto gastrointestinal, los riñones y la sangre (Dauer *et al.*, 2014; El-Amm and Aragon-Chin 2015). El  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA por su parte, se acumula principalmente en el tumor y las metástasis, aunque también en los nodos linfáticos, el hígado, los pulmones, los riñones, las glándulas salivares y lagrimales siendo los riñones y glándulas salivares los órganos sanos de mayor riesgo (Alsadi *et al.*, 2022a). En este trabajo no se pretende realizar un estudio de la dosimetría interna de estos RF ya que los datos al respecto son bien conocidos. El trabajo se encaminó a calcular la evolución de las metástasis a partir de estimaciones dosimétricas basadas en las imágenes gammagráficas obtenidas durante el tratamiento. Para evaluar la variación de tamaño de la metástasis a partir de las gammagrafías primero se estimó la actividad presente en cada ROI después de cada aplicación. Con los datos obtenidos se obtuvo el modelo radiofarmacocinético de la metástasis para estimar las dosis absorbidas a partir de las cuales se calculó el tamaño de la lesión después de cada aplicación según lo descrito en el epígrafe 3.2.

### **$^{223}\text{RaCl}_2$**

Las imágenes gammagráficas obtenidas, ya corregidas, se muestran en la figura 2. Los resultados del procesamiento de las imágenes gammagráficas con el software ImageJ (Rasband, 1996-2015) se muestran en la tabla 14.



**Figura 2.** Imágenes gammagráficas de las cinco aplicaciones realizadas al paciente al que se le administró  $^{223}\text{RaCl}_2$ . Las imágenes del primer renglón corresponden a la primera aplicación (5, 24, 48, 72, 168 y 240 horas) y así, sucesivamente, hasta la quinta aplicación (quinto renglón).

Los resultados del cálculo de actividad *vs* tiempo que muestra la tabla 14 se procesaron con el software OLINDA/EXM (Stabin *et al.*, 2005) para obtener los modelos radiofarmacocinéticos de acumulación y excreción del  $^{223}\text{RaCl}_2$  en la metástasis (ecuación 6, epígrafe 3.2.).

**Tabla 14.** Resultados del procesamiento de las imágenes gammagráficas del paciente al que se le administró  $^{223}\text{RaCl}_2$

Tiempo de Adquisición post Administración [h]	Aplicación / Actividad Administrada (MBq)														
	1 / 5.006			2 / 5.169			3 / 4.925			4 / 5.169			5 / 5.059		
	Área	Media (Cuentas / min)	Desviación Estándar (Cuentas / min)	Área	Media (Cuentas / min)	Desviación Estándar (Cuentas / min)	Área	Media (Cuentas / min)	Desviación Estándar (Cuentas / min)	Área	Media (Cuentas / min)	Desviación Estándar (Cuentas / min)	Área	Media (Cuentas / min)	Desviación Estándar (Cuentas / min)
5	2696.05	0.100	0.036	2696.05	0.000	0.000	2696.05	0.000	0.000	2696.04	0.000	0.000	2696.04	0.000	0.000
24	2696.04	0.089	0.036	2696.04	0.085	0.035	2696.04	0.091	0.040	2696.04	0.081	0.036	2696.04	0.097	0.037
48	2696.04	0.065	0.034	2696.05	0.070	0.034	2696.04	0.067	0.034	2696.04	0.064	0.032	2696.05	0.060	0.032
72	2696.04	0.125	0.046	2696.04	0.111	0.044	2696.04	0.125	0.046	2696.04	0.116	0.045	2696.04	0.139	0.049
168	2696.04	0.099	0.046	2696.04	0.091	0.044	2696.04	0.098	0.045	2696.04	0.092	0.043	2696.04	0.101	0.045
240	2696.04	0.090	0.044	2696.04	0.086	0.048	2696.04	0.093	0.048	2696.05	0.096	0.049	2696.04	0.094	0.045
Rastreo Cuerpo Entero (24 h)	632189.69	0.030	0.043	623337.02	0.032	0.051	608902.57	0.032	0.043	1506930.97	0.014	0.034	1506930.97	0.014	0.033

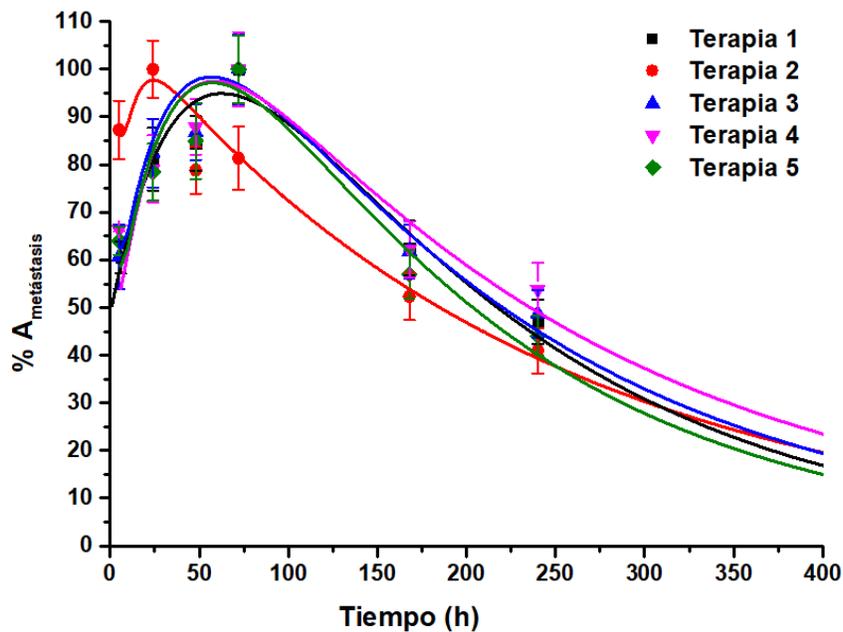
Las exponenciales obtenidas del procesamiento de los datos de la tabla 14 se muestran en la tabla 15. En todos los casos el  $R^2$  fue superior a 0.95. La gráfica de los modelos (figura 3) permite apreciar, a simple vista, que el  $^{223}\text{RaCl}_2$  presenta una fase de acumulación en la metástasis seguida de una

fase de post-absorción y una de eliminación, comportamiento típico de fármacos cuya fase inicial de absorción es mayor que la de eliminación (Relly 2013). Estudios previos demuestran que a los 15 minutos post-administración comienza a aparecer actividad en hueso e intestino, alcanzándose el pico de actividad a la hora después de la administración (Abi-Ghanem *et al.*, 2015).

**Tabla 15:** Modelos radiofarmacocinéticos o funciones de ajuste de cada una de las terapias aplicadas de  $^{223}\text{Ra}$ .

Aplicación	Modelo radiofarmacocinético $A_{\text{metástasis}}(t)$
1	$A = -1.44e^{-0.022t} + 100e^{-10t} + 1.92e^{-0.006t}$
2	$A = -1.44e^{-0.155t} + 1.55e^{-0.254t} + 1.12e^{-0.004t}$
3	$A = -1.17e^{-0.031t} + 18.2e^{-t} + 1.6e^{-0.005t}$
4	$A = -1.12e^{-0.034t} + 14.4e^{-0.942t} + 1.48e^{-0.005t}$
5	$A = -1.38e^{-0.028t} + 12.9e^{-0.941t} + 1.77e^{-0.006t}$

A partir de las ecuaciones de la tabla 15 se calcularon los tiempos de semivida efectivo ( $T_{1/2}^{\text{eff}}$ ) en la metástasis después de cada aplicación. En la fase de absorción los  $T_{1/2}^{\text{eff}}$  oscilaron entre 20 -31 h excepto en la segunda aplicación que fue de 4.5 h. El  $T_{1/2}^{\text{eff}}$  de la fase de eliminación osciló entre 116-139 h excepto en la segunda aplicación que fue de 173 h. Como los tiempos de absorción y eliminación están directamente relacionados con el metabolismo de la metástasis todo indica que entre la primera y la segunda aplicación se produjo una diferencia significativa en el metabolismo de la lesión que no se observó posteriormente.



**Figura. 3.** % de Actividad captada en la metástasis ósea a los diferentes tiempos debida a la aplicación de  $^{223}\text{RaCl}_2$ . Símbolo, datos experimentales, línea continua función de ajuste.

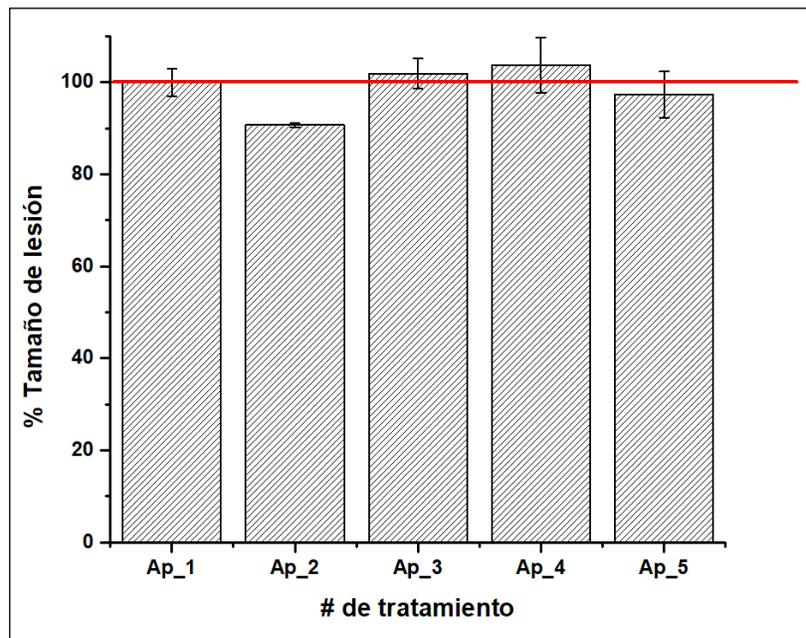
Con los  $T_{1/2}^{\text{eff}}$  obtenidos a partir de los modelos radiofarmacocinéticos se estimaron las dosis absorbidas en la lesión y la dosis total absorbida durante todo el tratamiento (tabla 16) mediante el software OLINDA/EXM (Stabin *et al.*, 2005). Con estos resultados se estimaron las variaciones en el tamaño de la lesión (figura 4).

**Tabla 16.** Dosis absorbida de radiación de cada una de las terapias aplicadas de  $^{223}\text{Ra}$  y dosis absorbida total.

Aplicación	$\int_0^{\infty} A_h(t)$ Número total de desintegraciones	Dosis Absorbida esfera (0.5g) Gy/MBq
1	264.54	17.800
2	276.81	18.600
3	300.458	20.200
4	278.34	18.700
5	259.423	17.400
<b>Total</b>	<b>1379.571</b>	<b>92.800</b>

La figura 4 revela que solo después de la segunda dosis se observó una reducción significativa ( $p < 0.05$ ) del tamaño de la lesión, sin embargo, a partir de la tercera dosis la metástasis retomó su tamaño original manteniéndose estable durante el resto del tratamiento. Este resultado permite concluir que el tratamiento no produjo el resultado esperado desde el punto de vista de la reducción del tamaño de la lesión, aunque el paciente refirió disminución apreciable del dolor. Es posible que

otras variables como la disminución de los valores de PSA y ALC y el mejoramiento de los parámetros hematológicos, hayan tenido mejor respuesta. Un estudio realizado en Italia con 83 pacientes a los que se les aplicó el  $^{223}\text{RaCl}_2$  bajo el mismo esquema que el aplicado en este trabajo y donde la efectividad del tratamiento se evaluó, entre otras variables, con marcadores bioquímicos y percepción del dolor reveló que el 44% de los pacientes disminuyó el dolor, 18% empeoró y el resto permaneció estable. Sin embargo, los niveles de PSA se redujeron solo en el 13% de los pacientes en tanto que en el 87% restante aumentaron (Boni *et al.*, 2018). Esto refuerza el hecho de que la respuesta al tratamiento es muy variada y depende de las condiciones específicas del paciente, incluyendo la respuesta/resistencia a tratamientos previos lo que recalca la necesidad de aplicar procedimientos paciente-específicos en el caso de estas terapias y evaluar la respuesta al tratamiento sobre la base de variables de diferente índole. En particular la paliación del dolor suele tener un componente somático no despreciable.



**Figura 4.** Tamaño estimado de la lesión después de cada aplicación de  $^{223}\text{RnCl}_2$

Uno de los inconvenientes de la dosimetría por imagen con emisores  $\alpha$  es la dificultad para detectar con precisión las ROI. El  $^{223}\text{RaCl}_2$  emite radiación  $\gamma$  solo en 1.1% con energías que abarcan un amplio rango entre 0.01 – 2.7 MeV (Orcajo-Rincón *et al.*, 2018; Höllriegl *et al.*, 2021) por lo que muchas energías están fuera del rango de mayor eficiencia de los detectores comúnmente usados en los equipos SPECT/CT. En ocasiones la lesión es visible solo en la vista anterior o la posterior, lo que limita la cuantificación de la actividad (Benabdallah *et al.*, 2019). Por este motivo la disminución del tamaño de la lesión en los pacientes tratados con  $^{223}\text{RaCl}_2$  se evalúa mediante PET/CT con  $^{18}\text{F}$ , aunque con equipos SPECT/CT bien calibrados, como los del presente trabajo, es posible evaluar la

lesión en imágenes gammagráficas con un error  $\sim 20\%$  (Benabdallah *et al.*, 2019). Ello exige también un software capaz de detectar las ROI con nitidez para obtener datos precisos de la actividad captada en la lesión. El imageJ utilizado ha sido desarrollado para el procesamiento de imágenes científicas por lo que tiene un alto nivel de confiabilidad (González 2018). El Software OLINDA/EXM utilizado para el cálculo de las dosis está aceptado ampliamente por la comunidad dosimétrica y la FDA (Stabin *et al.*, 2005).

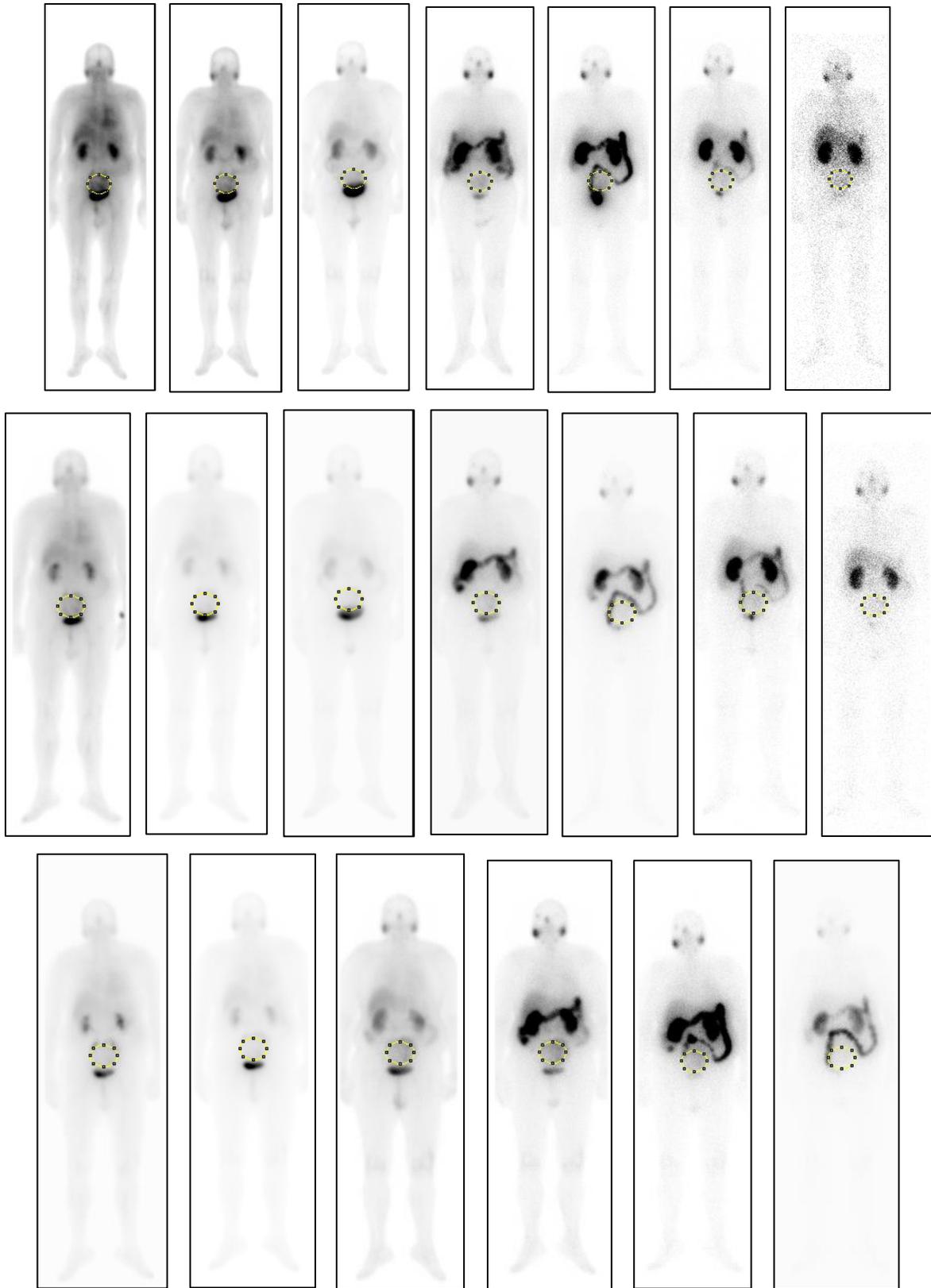
### <sup>177</sup>Lu-iPSMA

Las imágenes gammagráficas obtenidas, ya corregidas, se muestran en la figura 5. La actividad presente en cada ROI a partir de las gammagrafías obtenidas se muestra en la tabla 17.

**Tabla 17.** Resultados del procesamiento de las imágenes gammagráficas del paciente al que se le administró <sup>177</sup>Lu-iPSMA

Tiempo de Adquisición post Administración [h]	Aplicación / Actividad Administrada (MBq)								
	1 / 7585			2 / 7085			3 / 6623		
	Área	Media (Cuentas / min)	Desviación Estándar (Cuentas / min)	Área	Media (Cuentas / min)	Desviación Estándar (Cuentas / min)	Área	Media (Cuentas / min)	Desviación Estándar (Cuentas / min)
0.5	10163.359	19.228	5.538	10163.359	17.797	3.025	10163.359	16.760	1.994
2	10163.359	13.113	2.309	10163.359	13.378	8.191	10163.359	14.325	1.549
6	10163.359	10.856	5.566	10163.359	10.517	10.789	10163.359	7.383	1.061
24	10163.359	1.271	0.258	10163.359	1.748	0.367	10163.359	2.043	0.410
48	10163.359	1.198	0.433	10163.359	1.518	0.934	10163.359	0.949	0.258
72	10163.359	0.433	0.146	10163.359	0.491	0.193	10163.359	0.729	0.273
168	10163.359	0.107	0.107	10163.359	0.098	0.105			

Con los datos de la tabla 17 se obtuvieron los modelos radiofarmacocinéticos de la lesión luego de cada aplicación (tabla 18 y figura 6), a partir de los cuales se calcularon los  $T_{1/2}^{eff}$  del RF en la metástasis para estimar las dosis absorbidas (tabla 19) y calcular el tamaño de la lesión después de cada administración (figura 7). Se realizaron solo 3 aplicaciones del producto ya que el paciente abandonó el estudio después de la tercera administración, pues refirió que no experimentó disminución del dolor, además de que no quiso asistir a la sesión de obtención de imágenes correspondiente a la tercera aplicación y 168 horas posteriores a la administración del RF.

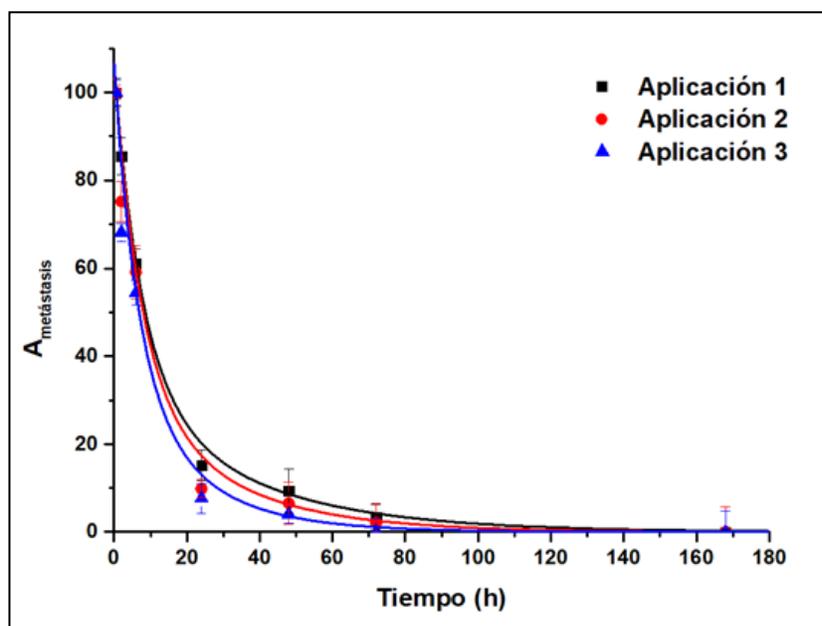


**Figura. 5.** Imágenes gammagráficas de las tres aplicaciones administradas de  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA. Las imágenes del primer renglón corresponden a la primera aplicación (0,5, 2, 6, 24, 48, 72 y 168 horas) y así, sucesivamente, hasta la tercera aplicación (tercer renglón).

**Tabla 18.** Modelos radiofarmacocinéticos de cada una de las aplicaciones efectuadas con el  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA

Aplicación	Modelo radiofarmacocinético $A_{\text{metástasis}}(t)$
1	$70.60e^{-0.131x} + 34.30e^{-0.020x} + 0.18e^{-0.029x}$
2	$70.40e^{-0.136x} + 34.50e^{-0.036x} + 0.38e^{-0.036x}$
3	$68.60e^{-0.154x} + 36.34e^{-0.048x} + 1.54e^{-1.020x}$

El modelo radiofarmacocinético del  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA muestra que el producto se capta rápidamente en la metástasis, pues cuando se toma la primera imagen (0.5 h) ya el producto se encuentra en fase de eliminación (figura 6). Este comportamiento es habitual en los RF blanco-específicos que se aplican por vía i.v. Los modelos también se ajustaron a una exponencial de tres miembros pero, a diferencia de polinomio del  $^{223}\text{RaCl}_2$  que revela una primera etapa de captación en la lesión el modelo radiofarmacocinético del  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA muestra que después de captado (< 0.5 h) comienza una fase rápida de eliminación cuyo  $T_{1/2}^{\text{eff}}$  oscila entre 4.5 -5.3 h y una fase más lenta con un  $T_{1/2}^{\text{eff}}$  que varían desde 58.6 h en la primera aplicación a 15.1 h en la tercera aplicación en correspondencia con la apreciable disminución del tamaño de la lesión que indujo el tratamiento (figura 6). Los  $T_{1/2}^{\text{eff}}$  en la lesión para las tres administraciones fueron 63.9 h 43.6 h y 19.5 h respectivamente.

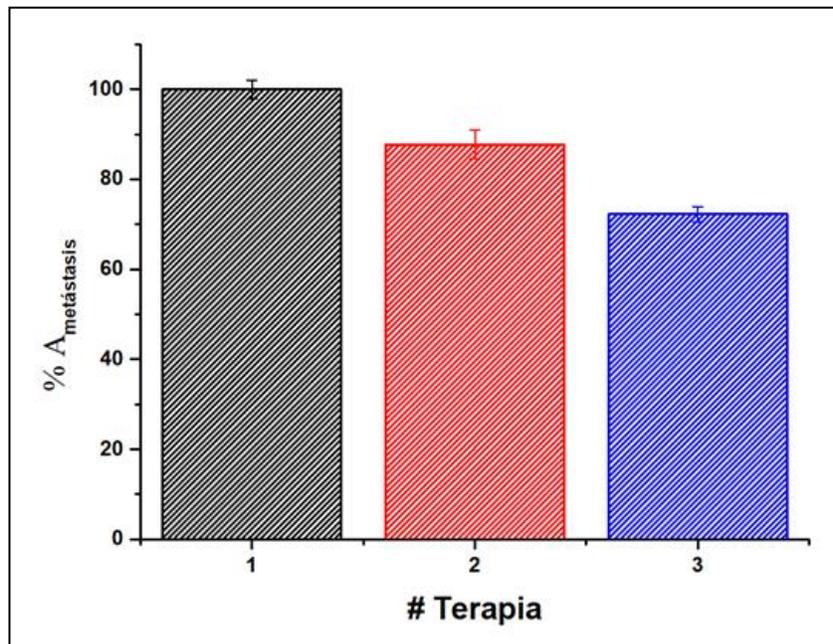


**Figura 6.** Curvas de la actividad acumulada en la región de interés en cada aplicación de  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA

El cálculo de los  $T_{1/2}^{eff}$  realizado a partir de los modelos radiofarmacocinéticos de la tabla 18 permitió estimar las dosis absorbidas después de cada administración y la dosis total absorbida (tabla 19), con cuyos datos se estimó el tamaño de la metástasis después de cada tratamiento. Como se observa en la figura 5 se produjo una disminución significativa ( $p < 0.05$ ) de la metástasis después de cada ciclo de terapia con una dosis total absorbida de 8.22Gy/MBq. (tabla 19). Sin embargo, el paciente refirió no haber apreciado una disminución significativa del dolor.

**Tabla 19.** Dosis absorbida de radiación de cada una de las terapias aplicadas de  $^{177}\text{Lu}$  y dosis absorbida total.

Aplicación	$\int_0^{\infty} A_{metástasis}(t)$ Número total de desintegraciones	Dosis Absorbida esfera (0.5g) Gy/MBq
1	2260.1381	3.750
2	1486.5359	2.470
3	1204.0476	2.000
<b>Total</b>	<b>4950.7216</b>	<b>8.220</b>



**Figura 7.** Tamaño de la lesión en cada aplicación de  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA

A diferencia del  $^{223}\text{RaCl}_2$ , que se aplica generalmente en 6 sesiones en pacientes sin metástasis conocidas en tejidos blandos, los tratamientos con  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA más recientes abarcan ciclos que oscilan entre 2 y 6 sesiones (Hoffman *et al.*, 2018; Acar *et al.*, 2019; Heck *et al.*, 2019; Langbein *et*

*al.*, 2022). Dosis iguales a las utilizadas en este trabajo (7400 MB) inducen una mejoría considerable en parámetros como niveles de PSA; hematología clínica, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, supervivencia y calidad de vida (Hoffman *et al.*, 2018; Acar *et al.*, 2019; Heck *et al.*, 2019). La disminución del tamaño de la lesión se evalúa mediante PET/CT con <sup>68</sup>Ga-iPSMA o con <sup>18</sup>F-FDG (Hoffman *et al.*, 2018). En el estudio realizado por Acar *et al.*, (2019) se observó una disminución de los niveles de PSA > 25% en el 40% de los pacientes después de la primera administración en tanto que la enfermedad permaneció estable o regresiva en el 75%. En el 33% de los casos hubo correlación entre la disminución del tamaño de la lesión y los niveles de PSA. (Acar *et al.*, 2019). Nuevamente se confirma que la respuesta al tratamiento depende de múltiples variables y que en la percepción del dolor intervienen múltiples factores que dependen de cada individuo en particular.

## **CAPITULO 6: Conclusiones y Trabajo Futuro**

### **6.1. Conclusiones**

A partir de la cuantificación con el software ImageJ de las imágenes gammagráficas obtenidas durante el tratamiento con  $^{223}\text{RaCl}_2$  y  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA se estimaron las dosis absorbidas en las lesiones de dos pacientes sometidos a tratamiento contra el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. En el paciente tratado con  $^{223}\text{RaCl}_2$  (INER) no se apreció una variación significativa de la lesión al final del tratamiento, pero el paciente refirió disminución del dolor lo que confirma que el producto es útil para el tratamiento paliativo. En el caso del paciente tratado con  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA (HAL) se observó una reducción o disminución sostenida del tamaño de la lesión de hasta 30% en la última aplicación, aunque el paciente refirió no haber advertido una disminución apreciable del dolor.

El cálculo del tamaño de la lesión a partir de estimaciones de las dosis absorbidas mediante la metodología MIRD utilizando el software OLINDA/EXM permitió utilizar esta variable para evaluar la respuesta al tratamiento.

### **6.2. Trabajo futuro**

El presente estudio es una prueba de concepto realizada para conocer la viabilidad del método propuesto. Los resultados indican que el método puede ser útil para evaluar el tamaño de las metástasis a partir de las imágenes gammagráficas, en particular en centros que no poseen equipos PET/CT. Para llegar a conclusiones, sin embargo, es necesario diseñar un estudio prospectivo con un mayor número de pacientes y contrastar los resultados de los cálculos del tamaño de la lesión con las variables habituales que se utilizan en la práctica clínica para evaluar la respuesta al tratamiento.

## CAPITULO 7: Referencias bibliográficas

- Abi-Ghanem, A. S., McGrath, M. A., Jacene, H. A. (2015). *Radionuclide Therapy for Osseous Metastases in Prostate Cancer*. *Semin Nuc Med* 45(1):66-80 doi: 10.1053/j.semnuclmed.2014.07.006.
- Acar E, Sönmezer B., Derebek E., Bekiş R., Özdoğan Ö., Çapa Kaya G. (2019) *Lu-177 PSMA I&T Therapy for Prostate Cancer; Treatment Response, Treatment Toxicity, and Survival Results*. *J Basic Clin Health Sci* 2019; 3:158-164.
- Aghevlian, S., Boyle, A.J., Reilly, R.M. (2017). *Radioimmunotherapy of cancer with high linear energy transfer (LET) radiation delivered by radionuclides emitting  $\alpha$ -particles or Auger electrons*. *Adv Drug Deliv Rev* 109:102-118. doi: 10.1016/j.addr.2015.12.003.
- Ahmadzadehfar, H., Wegen, S., Yordanova, A., Kürpig, S., Eppard, E., Wei, X., Schlenkhoff, C., Essleret, M. (2017). *Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [ $^{177}\text{Lu}$ ] Lu-PSMA-617*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44: 1448–1454 <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3716-2>.
- Al-Okour, A. (2021). *Radiation Physics: Radiation interaction with matter*. *Materials Today: Proceedings* doi: 10.1016/j.matpr.2020.11.566.
- Alsadi, R., Djekidel, M., Bouhali, O., O' Doherty, J. (2022a). *Towards Routine Clinical Use of Dosimetry in [ $^{177}\text{Lu}$ ] Lu-PSMA Prostate Cancer Radionuclide Therapy: Current Efforts and Future Perspectives*. *Front Phys* 10:940677 doi: 10.3389/fphy.2022.940677.
- Alsadi, R., Bouhali, M., Dewji, S., Djekide, M. (2022, b).  *$^{177}\text{Lu}$ -PSMA Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Mini-Review of State-of-the-Art*. *Oncologist*, Oct 26; oyac216. doi: 10.1093/oncolo/oyac216.
- Azorín-Vega, E., Rojas-Calderón, E., Ferro-Flores, G., Aranda-Lara, L., Jiménez-Mancilla, N., Nava-Cabrera, M.A. (2019). *Assessment of the radiation absorbed dose produced by  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA,  $^{225}\text{Ac}$ -iPSMA and  $^{223}\text{RaCl}_2$  to prostate cancer cell nuclei in a bone microenvironment model*. *Appl Radi Isot* 146:66-71. doi: 10.1016/j.apradiso.2019.01.020
- Bailey D.L., Humm, J.L., Todd-Pokropek, A., van Aswegen, A. Eds (2014). *Nuclear Medicine Physics. A Handbook for Teachers and Students*. IAEA, STI/PUB/1617, Vienna.
- Benabdallah, N., Bernardini, M., Bianciardi, M., de Labriolle-Vaylet, C., Franck, D., Desbrée, A. (2019).  *$^{223}\text{Ra}$ -dichloride therapy of bone metastasis: optimization of SPECT images for quantification*. *EJNMMI Research* 9:20 <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0488-7>.
- Bolch, W.E., Eckerman. K.F., Sgouros. G., Thomas. S.R. (2009). *MIRD Pamphlet No. 21: A Generalized Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry—Standardization of Nomenclature*. *J Nucl Med* 50(3) :477–484 DOI: 10.2967/jnumed.108.056036.
- Boni, G., Mazzarri, S., Cianci, C., Galli, L., Farnesi, A., Borsatti, E., Bortolus, R., Fratino, L., Gobitti, C., Lamaj, E., Ghedini, P., Lodi Rizzini, E., Massari, F., Dionisi, V., Fanti, S., Volterrani, D., Monari, F. (2018).  *$^{223}\text{Ra}$ -chloride therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and skeletal metastases: Real-world experience*. *Tumori J* 104 (2): 1-9 <https://doi.org/10.1177/030089161876557>.
- Boopathi, E., Birbe, R., Shoyele, S.A., Den, R.B., Thangavel, C. (2022). *Bone Health Management in the Continuum of Prostate Cancer Disease*. *Cancers* 14: 4305 <https://doi.org/10.3390/cancers14174305>.

- Buchegger, F., Perillo-Adamer, F., Dupertuis, Y.M., Bischof Delaloy, A. (2006). *Auger radiation targeted into DNA: a therapy perspective*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33:1352–1363 doi: 10.1007/s00259-006-0187-2.
- Carrasquillo, J.A., O'Donoghue, J.A., Pandit-Taskar, N., Humm, J.L., Rathkopf, D.E., Slovin, S.F., Williamson, M. J., Lacuna, K., Aksnes, A-K., Larson, S.M., Scher, H.I., Morris, M.J. (2013). *Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 40(9):1384-93 doi: 10.1007/s00259-013-2427-6.
- Chicheportiche, A., Sason, M., Godefroy, J., Krausz, Y., Zidan, M., Oleinikov, K., Meirovitz, A., Gross, D.J., Grozinsky-Glasberg, S., Ben-Haim, S. (2021). *Simple model for estimation of absorbed dose by organs and tumors after PRRT from a single SPECT/CT study*. EJNMMI Phys 8:63 <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00409-z>
- Chittenden, S.J., Hindorf, C., Parker, C.C., Lewington, V.J., Pratt, B.E., Johnson, B., Flux, G.D. (2015). *A Phase 1, open-label study of the biodistribution, pharmacokinetics and dosimetry of Radium-223 dichloride ( $^{223}\text{Ra}$  dichloride) in patients with hormone refractory prostate cancer and skeletal metastases*. J Nuc Med 56(9):1304-9. doi: 10.2967/jnumed.115.157123.
- Cornelissen, B., Vallis, K.A. (2010). *Targeting the Nucleus: An Overview of Auger-Electron Radionuclide Therapy*. Curr Drug Discov Technol.7(4):263-79. doi: 10.2174/157016310793360657.
- Das, S., Kundu, M., Jena, B. C., Mandal, M. (2020). *Causes of cancer: physical, chemical, biological carcinogens, and viruses*. Biomaterials for 3D tumor modeling 607-641 doi:10.1016/b978-0-12-818128-7.00025-3
- Dash, A., Raghavan, M., Pillai, A., Knapp Jr.F.F. (2015) *Production of  $^{177}\text{Lu}$  for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options*. Nucl Med Mol Imaging 49:85–107 DOI 10.1007/s13139-014-0315-z.
- Dauer, L.T., Williamson, M.J., Humm, J., O'Donoghue, J., Ghani, R., Awadallah, R., Carrasquillo, J., Pandit-Taskar, N., Aksnes, A.K., Biggin, C., Reinton, V., Morris, M., St Germain, J. (2014). *Radiation safety considerations for the use of  $^{223}\text{RaCl}_2$  DE in men with castration-resistant prostate cancer*. Health Phys. 106(4): 494–504. doi:10.1097/HP.0b013e3182a82b37.
- El-Amm, J., Aragon-Ching, J.B. (2015). *Radium-223 for the treatment of castration resistant prostate cancer*. Onco Targets and Therapy 8: 1103–1109 1103-9. doi: 10.2147/OTT.S44291.
- Fendler, W.P., Rahbar, K., Herrmann, K., Kratochwil, C., Eiber M. (2017).  *$^{177}\text{Lu}$ -PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer*. J Nucl Med 58(8):1196–1200 doi: 10.2967/jnumed.117.191023.
- Ferreira, S., Dormehl, I., Botelho, M.F. (2012). *Radiopharmaceuticals for Bone Metastasis Therapy and Beyond: A Voyage from the Past to the Present and a Look to the Future*. Cancer Biother Radiopharm 27(9): 535-551 doi: 10.1089/cbr.2012.1258.
- González A. (2018). *ImageJ: una herramienta indispensable para medir el mundo biológico*. Folium 1: 6-17.
- Hasan, R., Rashid Khan, H., Rahman, R., Parvez, S., Islam, R., Paul, A.K. (2017) *Quality Control of Gamma Camera with SPECT Systems*. Int J Med Phys, Clin Eng Radiat Oncol 6(3):225-232 doi: 10.4236/ijmpcero.2017.63021.
- Hassanpour, S. H., and Dehghani, M. (2017). *Review of cancer from perspective of molecular*. J Can Res Practice 4(4)127-129 doi: 10.1016/j.jcrpr.2017.07.001.

- Heck, M.M., Tauber, R., Schwaiger, S., Retz, M., D'Alessandria K., Maurer, T., Gafita, A., Wester, H-J, Gschwend, J.E., Weber, W.A., Schwaiger, M., Knorr, K., Eiber, M. (2019). *Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer*. Eur Urol 75(6):920-926. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.016.
- Heidenreich, A., Bastian, P.J., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., van der Kwast, T., Mason, M., Matveev, V., Wiegel, T., Zattoni, F., Mottet, N. (2014). *EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer*. Eur Urol 65(2):467-79. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
- Hofman, M.S., Violet, J., Hicks, R.J., Ferdinandus, J., Thang, S.P., Akhurst, T., Iravani, A., Kong, G., Kumar, A.R., Murphy, D.G., Eu, P., Jackson, P., Scalzo, M., Williams, S.G., Sandhu, S. (2018). *[<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study*. Lancet Oncol. 19(6):825–833 doi: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0.
- Höllriegel, V., Petoussi-Hens, N., Hürkamp, K., Ocampo Ramos, J.C., Li, W.B. (2021). *Radiopharmacokinetic modelling and radiation dose assessment of <sup>223</sup>Ra used for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer*. EJNMMI Physics 8:44 <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00388-1>.
- Hosono M., Ikebuchi H., Nakamura Y., Yanagida S., Kinuya S. (2019). *Introduction of the targeted alpha therapy (with Radium-223) into clinical practice in Japan: learnings and implementation*. Ann Nucl Med, 3(33): 211-221. doi: 10.1007/s12149-018-1317-1.
- IAEA STI/PUB 1394 (2009) *Quality Assurance for SPECT Systems*. IAEA Human Health Series No 6, Vienna, Austria
- IAEA TEC-DOC 602/S (1996). *Quality control of nuclear medicine instruments*. Vienna, Austria, 1996.
- ISSSTE, (2020). *Por cáncer de próstata mueren 7 000 hombres en México; es tiempo de prevención: ISSSTE*. <https://www.gob.mx/issste/prensa/>
- James, S.S., Bednarz, B., Benedict, S., Buchsbaum, J.C., Dewaraja, Y., Frey, E., Hobbs, R., Grudzinski, J., Roncali, E., Sgouros, G., Capala, J., Xiao, Y. (2021). *Current Status of Radiopharmaceutical Therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2021 ;109(4):891-901
- Ku, A., Facca, V.J., Cai, Z., Reilly, R.M. (2019). *Auger electrons for cancer therapy – a review*. EJNMMI Radiopharm Chem 4: 27 <https://doi.org/10.1186/s41181-019-0075-2>.
- Langbein, T., Kulkarni, H. R., Schuchardt, C., Mueller, D., Volk, G.F., Baum, R.P. (2022). *Salivary Gland Toxicity of PSMA-Targeted Radioligand Therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA and Combined <sup>225</sup>Ac- and <sup>177</sup>Lu-Labeled PSMA Ligands (TANDEM-PRLT) in Advanced Prostate Cancer: A Single-Center Systematic Investigation*. Diagnostics 12:1926 doi:10.3390/diagnostics12081926.
- Leroy, C., Rancoita, P-G. (2009). *Principles of Radiation Interaction in Matter and Detection* 2<sup>nd</sup> Ed. World Scientific Publishing, USA.
- Ling, S.W., de Blois, E., Hooijman, E., van der Veldt, A., Brabander, T. (2022). *Advances in <sup>177</sup>Lu-PSMA and <sup>225</sup>Ac-PSMA Radionuclide Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. Pharmaceutics, 14:2166 <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102166>.
- Ljungberg, M., Sjögreen Gleisner, K. (2016). *Personalized Dosimetry for Radionuclide Therapy Using Molecular Imaging Tools*. Biomedicines 4:25; doi:10.3390/biomedicines4040025.

Macedo, F., Ladeira, K., Pinho, F., Saraiva, N., Bonito, N., Pinto, L., Gonçalves, F. (2017). *Bone metastases: an overview*. *Oncology Reviews* 11(1):321 doi:10.4081/oncol.2017.321.

Manafi-Farid, R., Masoumi, F., Divband, G., Saidi, B., Ataenia, B., Hertel, F., Schweighofer-Zwink, G., Morgenroth, A., Beheshti, M. (2020). *Targeted Palliative Radionuclide Therapy for Metastatic Bone Pain*. *J Clin Med* 9(8):2622; doi:10.3390/jcm9082622.

Mc Parland, B, J. (2010). *The biodistribution (III) Analysis*. En: *Nuclear Medicine Radiation Dosimetry. Advanced Theoretical Principles*. London: Springer London <http://link.springer.com/10.1007/978-1-84882-126-2>.

Mollica, V., Rizzo, A., Rosellini, M., Marchetti, A., Ricci, A.D., Cimadamore, A., Scarpelli, M., Bonucci, C., Andrini, E., Errani, C., Santoni, M., Montironi, R., Massari, F. (2021). *Bone Targeting Agents in Patients with Metastatic Prostate Cancer: State of the Art*. *Cancers* 13:546. <https://doi.org/10.3390/cancers13030546>.

Montoya Aguado, M., Delgado García, A., Ramón Navarro, A., Salgado García, C., Muros de Fuentes M.A., Ortega Lozano, S., Bellón Guardia, M.E., Llamas Elvira J.M. (2004). *Control de calidad de activímetros*. *Rev Esp Med Nucl*;23(6):434-43 [https://doi.org/10.1016/S0212-6982\(04\)72336-8](https://doi.org/10.1016/S0212-6982(04)72336-8).

Nilsson, S., Franzén, L., Parker, C., Tyrrell, C., Blom, R., Tennvall, J., Lennernäs, B., Petersson, U., Johannessen, D.C., Sokal, M., Pigott, K., Yachnin, J., Garkavij, M., Strang, P., Harmenberg, J., Bolstad, B., Bruland, Ø. S. (2007). *Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study*. *Lancet Oncol* 8: 587–94 doi:10.1016/S1470-2045(07)70147-X.

Nilsson, S., Strang, P., Aksnes, A.K., L. Franzen, L., Olivier, P., Staffurth, P.J., Vasanthan, S., Andersson, C., Bruland, Ø.S. (2012). *A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer*. *Eur J Cancer* 48(5):678-86. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.023.

Nilsson, S., Franzén, L., Parker, C., Tyrrell, C., Blom, R., Tennvall, J., Lennernäs, B., Petersson, U., Johannessen, D.C., Sokal, M., Pigott, K., O'Bryan-Tear, C.G., Thuresson, M., Bolstad, B., Bruland, Ø. S. (2013). *Two-Year Survival Follow-Up of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study of Radium-223 Chloride in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer and Bone Metastases*. *Clin Genitourin Cancer* 11(1):20-6. doi: 10.1016/j.clgc.2012.07.002.

NORMA Oficial Mexicana NOM-040-NUCL-(2016). *Requisitos de seguridad radiológica para la práctica de medicina nuclear*. Segob, México

Orcajo-Rincon, J., Caresia-Aröztegui, A.P., Cózar-Santiago, M. del Puig., García-Garzón, J.R., Arcocha-Torres, M.d., Delgado-Bolton, R.C., García-Velloso, M.J., Alvarez-Ruiz S., García-Vicente, A.M. (2018). *Radio-223 en el tratamiento de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. Revisión de la literatura y procedimiento*. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 37(5):330-337 DOI: 10.1016/j.remnm.2018.02.007.

Pandit-Taskar, N., Batraki, M., Divgi, C.R. (2004) *Radiopharmaceutical Therapy for Palliation of Bone Pain from Osseous Metastases*. *J Nucl Med* 45(8):1358–1365.

Paquet, F., Bailey, M.R., Leggett, R.W., Lipsztein, J., Marsh, J., Fell, T.P., Smith, T., Nosske, D., Eckerman, K.F., Berkovski, V., Blanchardon, E., Gregoratto, D., Harrison, J.D. (2017) *ICRP 137 Occupational intakes of Radionuclides: Part 3*. *Ann. ICRP* 46(3/4).

Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S.I., O'Sullivan, J.M., Fosså, S.D., Chodacki, A., Wiechno, P., Logue, J., Seke, M., Widmark, A., Johannessen, D.C., Hoskin, P., Bottomley, D., James, N.D., Solberg, A., Syndikus, I., Kliment, J., Wedel, S., Boehmer, S., Dall'Oglio, M., Franzén, L., Coleman, R., Vogelzang, N.J., O'Bryan-Tear, C.G., Staudacher, K., Garcia-Vargas, J., Shan, M., Bruland, S., Sartor, O (2013). *Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer*. N Engl J Med 369(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.

Parker, C.C., Pascoe, S., Chodacki, A., O'Sullivan, J.M., Germa, J.R., O'Bryan-Tear, C.G., Haider, T., Hoskin, P. (2013). *A Randomized, Double-Blind, Dose-Finding, Multicenter Phase 2 Study of Radium Chloride (Ra 223) in Patients with Bone Metastases and Castration-Resistant Prostate Cancer*. Eur Urol 63(2):189-97. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.008.:

Pinto, G.M., Bonifacio, D.A.B., de Sá, L.V., Lima, L.F.C., Vieira, I.F., Lopes, R.T. (2020). *A cell-based dosimetry model for radium-223 dichloride therapy using bone micro-CT images and GATE simulations*. Phys. Med. Biol. 65(4):045010. doi: 10.1088/1361-6560/ab6b42.045010.

Rahbar, K., Schmidt, M., Heinzl, A., Eppard, E., Bode, A., Yordanova, A., Claesener, M., Ahmadzadehfar, H. (2016) *Response and Tolerability of a Single Dose of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis*. J Nuc Med 57(9):1334–1338 DOI: 10.2967/jnumed.116.173757.

Rasband, W.S. (1996-2015). *ImageJ v.1.52*. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. <http://imagej.nih.gov/ij>.

Reilly, R.M. (2013). *The Fundamental Principles of Compartmental Pharmacokinetics Illustrated by Radiopharmaceuticals Commonly Used in Nuclear Medicine*. En [https://pharmacyce.unm.edu/nuclear\\_program/freelessonfiles/vol17lesson3.pdf](https://pharmacyce.unm.edu/nuclear_program/freelessonfiles/vol17lesson3.pdf).

Ryan, C.J., Ke, X., Lafeuille, M-H., Romdhani, H., Kinkead, F., Lefebvre, P., Petrilla, A., Pulungan, Z., Kim, S., D'Andrea, D.M., Francis, P., Freedland, S.J. (2021). *Management of Patients with Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer in the Real-World Setting in the United States*. J Urol 206(6):1420-1429 doi: 10.1097/JU.0000000000002121.

Saha, G.B (2010). *Fundamentals of Nuclear Pharmacy* 5<sup>th</sup> Ed. Springer New York.

Sartor, O., de Bono, J., Chi, K.N., Fizazi, K., Herrmann, K., Rahbar, K., Tagawa, S.T., Nordquist, L.T., Vaishampayan, N., El-Haddad, G., Park, C.H., Beer, T.M., Armour, A., Pérez-Contreras, W.J., DeSilvio, M., Kpamegan, E., Gerick, G., Messmann, R.A., Morris, M.J., Krause, B.J. (2021). *Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. N Engl J Med 385:1091-103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322.

Sciuto, R., Rea, S., Ungania, S., Testa, A., Dini, V., Tabocchini, M.A., Patrono, C., Soriani A., Palma, V., Marconi, R., Strigari, L. (2021). *The role of dosimetry and biological effects in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients treated with <sup>223</sup>Ra: first in human study*. J Exp Clin Cancer Res ;40(1):281. doi: 10.1186/s13046-021-02056-9.

Silva, C.C.O., da Silva, A.X., Braz, D., Lima, L.F.C., Segars, W.P., de Sá, L.V. (2022). *S-values for radium-223 and absorbed doses estimates for <sup>223</sup>Ra-CL2 using three computational phantoms*. Appl Radi Isot 189: 110387 <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2022.110387>.

Sgouros, G., Bodei, L., McDevitt, M.R., Nedrow, J.R. (2020). *Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges*. Nat Rev Drug Discov 19(9):589-608. doi: 10.1038/s41573-020-0073-9.

Stabin, M.G., Spark, R.B., Crow, E. (2005). *OLINDA/EXM: The Second-Generation Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine*. J Nuc Med 46(6):1023-1027.

Stabin M.G. (2008). *Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry*. Springer Science+Business Media, LLC. DOI: 10.1007/978-0-387-74579-4.

Stokke, C., Kvasheim, M., Blakkisrud, J. (2022). *Radionuclides for Targeted Therapy: Physical Properties*. Molecules 27: 5429. <https://doi.org/10.3390/molecules27175429>

Tolmachev, V., Vorobyeva, A. (2022). *Radionuclides in Diagnostics and Therapy of Malignant Tumors: New Development*. Cancers 14:297 <https://doi.org/10.3390/cancers14020297>.

Vera-Ruiz, H. (1993). *Radiopharmaceuticals as therapeutic agents in medical care and treatment*. IAEA Bull 1 /1993: 24-27.

Violet, J., Jackson, P., Ferdinandus, J., Sandhu, S., Akhurst, T., Irvani, A., Kong, G., Kumar, A.R., Thang, S.P., Eu, P., Scalzo, M., Murphy, D., Williams, S., Hicks, R.J., Hofman, M.S. (2019). *Dosimetry of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Correlations Between Pretherapeutic Imaging and Whole-Body Tumor Dosimetry with Treatment Outcomes*. J Nucl Med 60:517–523 doi: 10.2967/jnumed.118.219352.

Weineisen, M., Schottelius, M., Simecek, J., Baum, R.P., Yildiz, A., Beykan, S., Kulkarni, H.R., Lassmann, M., Klette, I., Eiber, M., Schwaiger, M., Wester, H-J. (2015). *<sup>68</sup>Ga- and <sup>177</sup>Lu-labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA targeted theranostic concept and first proof of concept human studies*. J Nuc Med 56(8):1169-76. doi: 10.2967/jnumed.115.158550.

Welch M. (2003) *Handbook of radiopharmaceuticals: radiochemistry and applications*. John Wiley and Sons.

Yeon, C-H., Cheng, M-H., Ng, K-H. (2014). *Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects*. J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol) 15(10):845-863 doi:10.1631/jzus. B1400131.

Yusufi, N., Wurzer, A., Herz, M., D'Alessandria, C., Feuerecker, B., Weber, Wester, H-J., Nekolla, S., Eiber, M. (2020). *Comparative preclinical biodistribution, dosimetry and endoradiotherapy in mCRPC using <sup>19</sup>F/<sup>177</sup>Lu-rhPSMA-7.3 and <sup>177</sup>Lu-PSMA I&T*. J Nuc Med 62(8):1106-1111 doi:10.2967/jnumed.120.254516

Zaidi, H., Xu, X, G. (2007) *Computational anthropomorphic models of the human the human anatomy: the path to realistic Monte Carlo modeling in radiological sciences*. Annu. Rev. Biomed. Eng. 2007. 9:471–500.

Zakaly, H.M.H.,Mostafa, >M.Y.A.,Deryabina, D., Zhukovsky, M. (2020). *Comparative Studies on the Potential Use of <sup>177</sup>Lu Based Radiopharmaceuticals for the Palliative Therapy of Bone Metastases*. Int J Radiat Biol 96(6):779-789 doi: 10.1080/09553002.2020.1729441.

Zhao, W., Esquinas, P.L., Hou, X., Uribe, C.F., Gonzalez, M., Beauregard, J-M., Dewaraja, Y.K., Celler, A. (2018). *Determination of gamma camera calibration factors for quantitation of therapeutic radioisotopes*. EJNMMI Physics (2018) 5:8 <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0208-9>.

Zheng, X-Q., Wu, Y-H., Huang, J-F., Wu, A-M, (2022). *Neurophysiological mechanisms of cancer induced bone pain*. J Adv Res 35:117-127 <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.06.006>.