

Estudio biocinético y dosimétrico de un kit de producción local de ^{177}Lu -EDTMP para su uso como agente paliativo del dolor

Nancy Puerta Yepes, Juan Horacio Pérez, Noemí Nélica Nevares, Alfredo Miguel Zapata, Ana Clarisa López Bularte, Ana María Rojo, Sebastián Gossio, José Luis Crudo.

Resumen

Los radiofármacos con afinidad por el tejido óseo como el ácido etilen-diamino-tetrametilen-fosfónico (EDTMP) marcado con radioisótopos emisores β^- han demostrado su eficacia en el tratamiento paliativo de las metástasis óseas. Se realizó un estudio biocinético y dosimétrico del ^{177}Lu -EDTMP en ratones NIH. Los resultados obtenidos fueron extrapolados a humanos. Se estimó la dosis absorbida en órganos para dos modelos: un hombre adulto y una mujer adulta. El ^{177}Lu -EDTMP posee una selectiva captación en hueso, una rápida eliminación en sangre e insignificante captación en tejidos no óseos. La dosis en hueso estimada para el hombre se encuentra entre 14,7-15,3 cGy/mCi y entre 19,6-20,4 cGy/mCi para la mujer. La toxicidad en médula ósea representa el factor limitante de este tipo de terapia, y para evitar superar la dosis máxima que ésta puede tolerar (200 cGy), se encontró que la actividad máxima segura de ^{177}Lu -EDTMP que puede ser inyectada al hombre (73,9Kg), corresponde a un valor de 1,01 mCi/kg y a un valor de 1,25 mCi/Kg para la mujer (56,9Kg).

Introducción

Las metástasis óseas son una de las principales complicaciones de una gran variedad de cánceres, siendo frecuentes en los cánceres osteofílicos como son: el cáncer de próstata, mama y pulmones. Cuando las metástasis óseas son localizadas pueden ser tratadas con éxito mediante procedimientos quirúrgicos y radioterapia externa. Cuando éstas son múltiples y menos localizadas, la modalidad más eficaz para su tratamiento es el tratamiento paliativo con radiofármacos que presenten afinidad por el tejido óseo^(1,2). Estos radiofármacos son complejos que usualmente están formados por una molécula que presenta afinidad por el hueso mineral y un radionucleído emisor β^- . Estas características les confiere la capacidad de irradiar selectivamente las metástasis óseas con una mínima radiación a los tejidos normales. Sin embargo, la elevada radiosensibilidad de las células hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea roja hacen que este órgano sea, en general, el factor limitante en este tipo de terapia⁽³⁾.

Actualmente el radiofármaco empleado para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas, es el ácido etilen-diamino-tetrametilen-fosfónico (EDTMP) marcado con ^{153}Sm , demostrando ser seguro y efectivo⁽⁴⁾. Sin embargo, la disponibilidad de ^{153}Sm en la mayoría de países sigue siendo limitada como consecuencia de su corto período de semidesintegración y su alto costo de producción, por lo que otros radionucleídos emisores beta negativos, como el ^{177}Lu , están recibiendo una atención significativa. En este sentido el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) está impulsando el estudio de más de 30 aplicaciones clínicas del ^{177}Lu en el marco de un Proyecto de Investigación Coordinado "CRP for the development of Therapeutic Radiopharmaceuticals based on ^{177}Lu " (2006-2010) en el que Argentina está participando activamente⁽⁵⁾.

El EDTMP marcado con ^{177}Lu parece ofrecer una eficacia clínica similar al ^{153}Sm -EDTMP, y presenta la ventaja adicional de que puede ser producido a bajo costo, con alta pureza, y mayor disponibilidad en más países⁽⁶⁾. Además, su máxima energía β^- (497 keV) es adecuadamente baja comparada con la del ^{153}Sm (810 keV), razón por la cual se espera que se minimicen efectos adversos que pueden ser provocados por este tipo de tratamiento, como la mielosupresión^(6,7).

Para poder implementar el ^{177}Lu -EDTMP como radiofármaco en el tratamiento paliativo del dolor por metástasis óseas, es necesario conformar un conjunto de estudios preclínicos, generalmente realizados en animales, que permitan valorar su eficacia y seguridad antes de realizar los ensayos clínicos en humanos. Para contribuir con tal fin, en este trabajo se propone estudiar la biodistribución y metabolismo de un kit de producción local de ^{177}Lu -EDTMP en un modelo experimental animal, estimar la dosis absorbida en los órganos de interés, identificar los órganos críticos y extrapolar los resultados obtenidos a humanos, con el propósito de evaluar los riesgos de radiotoxicidad en los órganos de éste.

Métodos

Se produjo ^{177}Lu , en el reactor nuclear RA-3 del Centro Atómico Ezeiza (Argentina), por activación neutrónica de un blanco natural Lu_2O_3 con un flujo de $7 \times 10^{13} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. Se reconstituyó el ^{177}Lu con 0,1 M de HCl. Seguidamente, el kit liofilizado compuesto por 25 mg de EDTMP y 2,5 mg de ácido genticónico, se marcó con 1 ml de $^{177}\text{LuCl}_3$ (36 mCi, relación molar EDTMP: ^{177}Lu ; 42:1), y se determinó la pureza radioquímica utilizando ITLC empleando Metanol: NH_3 : H_2O como eluyente.

Se realizaron biodistribuciones en un total de 24 ratones adultos NIH normales, con un peso promedio de 25 g, a 30 min, 2, 4, 24, 48 h y 7 días post-inyección. Para esto, se inyectó inicialmente en la vena de la cola alrededor de 50 μCi de ^{177}Lu -EDTMP y se evaluaron 4 ratones por cada tiempo de medición. Luego de sacrificarlos, se extrajeron órganos y tejidos de interés (fémur, hígado, bazo, pulmones, sangre, riñones, estómago e intestino) y se midió directamente su actividad empleando un contador gamma automático, aprovechando la emisión gamma del ^{177}Lu de 208 keV.

Se obtuvieron medidas de actividad retenida en cuerpo entero en 4 ratones adultos NIH normales. Para esto se inyectó en la vena de la cola alrededor de 50 μCi de ^{177}Lu -EDTMP y para los mismos tiempos de medición en los que se evaluó la biodistribución, se midió la actividad en cuerpo entero con un activímetro^(5,8). Con el fin de obtener la actividad que quedó retenida en los órganos no seleccionados para la medición de su actividad, se sustrajo de la actividad de cuerpo entero, la actividad de todos los órganos medidos para los mismos tiempos de medición. Esta actividad correspondió al valor de actividad retenida en el resto del cuerpo.

La principal vía de excreción del EDTMP, según estudios experimentales reportados en la literatura, es a través de orina^(9,10,11). Como se espera que el radiofármaco ^{177}Lu -EDTMP siga el metabolismo propio del EDTMP, se estimó la actividad en orina empleando la ecuación 1, la cual se recomienda utilizar cuando se establece que la única forma de excreción del radionucleido es vía urinaria^(9,12).

$$\tilde{A}_U(t) = A_0 - A_{WB}(t)$$

Ecuación 1

Donde $\tilde{A}_U(t)$ representa la actividad acumulada en orina en el tiempo t , A_0 el valor de la actividad inicial en el cuerpo entero y $A_{WB}(t)$ la actividad del cuerpo entero en el momento t .

Los datos experimentales de actividad en cada órgano o tejido en conjunto con los datos inferidos de orina y resto del cuerpo, fueron usados para establecer el modelo compartimental que simula el metabolismo seguido por el ^{177}Lu -EDTMP en el ratón NIH con la ayuda del software SAMM II⁽¹³⁾. Este programa permite resolver un modelo compartimental, representado por un sistema de ecuaciones lineales, y ajustarlo a los datos experimentales empleando técnicas matemáticas y estadísticas. Para producir el mejor ajuste, el programa SAMM II minimiza una función objetivo que mide la bondad del ajuste con respecto al conjunto de datos experimentales⁽¹³⁾. Se eligió el modelo que, luego de iterar, optimizó el valor de la función objetivo y el valor de los criterios de información Akaike (AIC) y el Schwarz-Bayesian (BIC)⁽¹³⁾. El programa SAMM II aporta los valores de las tasas de transferencia entre compartimentos (k) óptimas, sus desviaciones estándar, coeficientes de variación e intervalos del 95% de confianza para cada una de ellas.

Del mismo modo, haciendo uso del software SAMM II, se calculó el área bajo las curvas de actividad en función del tiempo generadas por el modelo compartimental (actividad acumulada), las cuales normalizadas a la actividad inicial inyectada corresponden al valor de los tiempos de residencia τ .

La dosis absorbida en los distintos órganos blanco del ratón NIH fue calculada siguiendo el formalismo MIRD (Medical Internal Radiation Dose), donde la dosis en cada órgano blanco del ratón por unidad de actividad inyectada, se determinó como el producto entre el tiempo de residencia de cada órgano fuente y los factores S para todas las combinaciones órganos fuentes-blanco posibles^(14,15). Los valores de los factores S para los órganos del ratón NIH, fueron calculados mediante a una corrección por masa de los factores calculados por Larsson et al.⁽¹⁶⁾ para un modelo animal que simula al ratón⁽⁸⁾. Se extrapolaron los resultados obtenidos del modelo animal a un modelo humano empleando el método directo. Este método de extrapolación considera que los tiempos de residencia determinados para los diferentes órganos del ratón, son iguales a los tiempos de residencia de los órganos equivalentes en humanos^(8,17). Se determinó la dosis en los diferentes órganos de un modelo humano (hombre y mujer adulta) mediante el empleo del programa OLINDA⁽¹⁸⁾, el cual permitió este cálculo al introducir los valores de los tiempos de residencia y al seleccionar adecuadamente los modelos humanos a utilizar y el radionucleído de interés (^{177}Lu). Como la dosis en médula ósea roja se ve influenciada por la distribución heterogénea del radiofármaco en el hueso, se evaluó la dosis en ella suponiendo diferentes relaciones de actividad acumulada entre el hueso trabecular y el cortical (entre 1 y 2).

Finalmente, se calculó la actividad máxima de ^{177}Lu -EDTMP que puede administrarse a un paciente (los dos modelos humanos empleados) sin exceder el máximo de tolerancia del órgano sano de mayor riesgo. Se identificó a la médula ósea roja como el órgano sano limitante. La dosis en este órgano no debe superar un valor de 200 cGy, según datos reportados en la literatura⁽¹⁹⁾, y por ello se calculó la actividad "máxima" segura que puede ser inyectada a los dos modelos humanos

empleados según la expresión 2. Para este cálculo se supuso el caso particular de una relación de actividad acumulada entre el hueso trabecular y el cortical de 1,75, la cual es sugerida en la literatura para el caso del ¹⁵³Sm-EDTMP^(9,20).

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

Ecuacion 2

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

Resultados

La pureza radioquímica del kit ¹⁷⁷Lu-EDTMP fue superior a 98%.

Los estudios de biodistribución llevados a cabo en ratones NIH normales (n= 4) a los 30 minutos, 2 h, 4 h, 24 h, 48 h y 7 días post-inyección de 50 µCi de ¹⁷⁷Lu-EDTMP se muestran en la tabla 1. Los resultados son expresados como el cociente de actividad por dosis inyectada.

	0,5 hr	2 hr	4 hr	24 hr	48 hr	7 d
Sangre	1,11E-02±3,02E-3	5,44E-03±2,63E-3	4,39E-03±1,73E-3	4,96E-03±2,14E-3	5,54E-03±1,80E-3	2,07E-03±4,16E-4
Hueso	3,64E-01±1,01E-1	4,87E-01±8,69E-2	...	4,24E-01±6,95E-2	2,70E-01±9,34E-2	1,75E-01±2,49E-2
Hígado	2,60E-03±3,03E-4	2,88E-03±2,72E-3	...	2,40E-03±1,54E-3	1,84E-03±3,50E-4	1,09E-03±1,69E-4
Bazo	1,92E-04±3,04E-5	1,26E-04±3,77E-5	...	1,18E-04±1,85E-5	1,44E-04±2,87E-5	8,61E-05±1,31E-5
Estómago	2,57E-03±1,65E-3	1,08E-03±4,81E-4	4,44E-04±2,06E-4	2,02E-04±5,56E-5	2,90E-04±2,86E-5	1,45E-04±3,67E-5
Intestino	2,62E-03±4,13E-4	1,86E-03±1,17E-3	1,58E-03±1,02E-3	8,77E-04±3,06E-4	5,36E-04±1,94E-4	2,56E-04±3,50E-5
Pulmones	5,94E-04±2,17E-4	1,65E-04±4,63E-5	1,25E-04±4,38E-5	1,07E-04±2,58E-5	1,19E-04±2,61E-5	1,05E-04±5,78E-5
Riñones	3,60E-03±6,89E-4	2,05E-03±1,68E-4	1,55E-03±8,01E-4	1,21E-03±4,90E-5	1,08E-03±1,87E-4	4,22E-04±3,96E-5
Resto del cuerpo	5,28E-01±1,00E-1	2,62E-01±5,00E-2	...	1,35E-08±2,00E-2	7,43E-02±1,00E-1	1,45E-02±1,00E-2

Tabla 1. Biodistribución del ¹⁷⁷Lu-EDTMP en ratón NIH. Estos valores corresponden al cociente de actividad por dosis inyectada.

De los datos experimentales se observa que menos del 1% de la actividad inyectada de ¹⁷⁷Lu-EDTMP permanece en sangre a partir de los 30 min p.i. El resto se depura rápidamente y principalmente es retenido en hueso.

El modelo óptimo que describe el metabolismo del ¹⁷⁷Lu-EDTMP en el modelo animal propuesto, se esquematiza en la figura 1. El modelo mamilar obtenido está compuesto por un compartimento central que representa la sangre y 9 compartimentos periféricos que rodean al compartimento sangre e intercambian material (¹⁷⁷Lu-EDTMP) exclusivamente con él. Estos nueve compartimentos representan los órganos y tejidos medidos, la orina acumulada estimada y el resto del cuerpo.

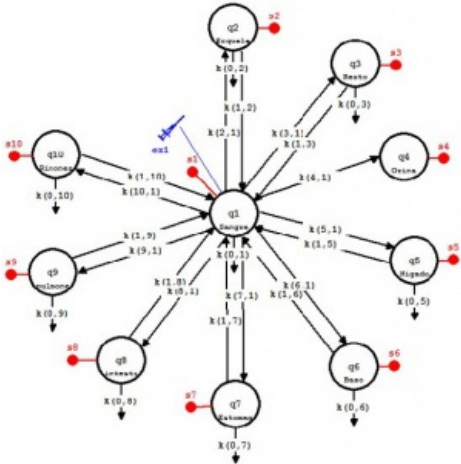


Figura 1. Modelo metabólico compartimental del ¹⁷⁷Lu-EDTMP.

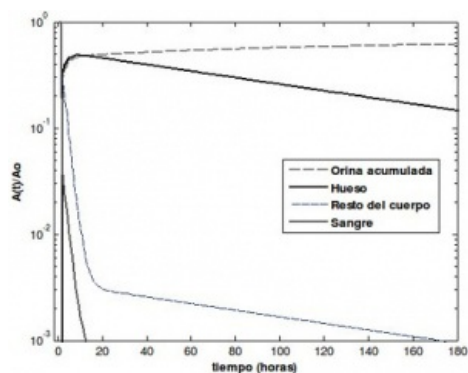


Figura 2. Biocinética del ^{177}Lu -EDTMP en orina acumulada, hueso, resto del cuerpo y sangre en ratón NIH. El resto del cuerpo no incluye los órganos medidos.

En la figura 2 se muestran las curvas resueltas por el modelo para la actividad acumulada en orina y para la retención de actividad en hueso, sangre y resto del cuerpo, todas normalizadas al valor de actividad inyectada. El resto del cuerpo no incluye los órganos medidos. Las curvas de retención de actividad en los órganos no óseos medidos son ilustradas en la figura 3. Según las curvas, se observa que a las 5 horas p.i. se elimina a través de orina, alrededor del 45% del porcentaje de actividad inyectada de ^{177}Lu -EDTMP. El hueso presenta su máximo porcentaje de actividad de ^{177}Lu -EDTMP entre las 2 y 4 horas, y equivale casi a un 50 % de la actividad inyectada. La retención del ^{177}Lu -EDTMP en los órganos medidos diferentes al hueso fue insignificante, menor del 1 % para todos los tiempos.

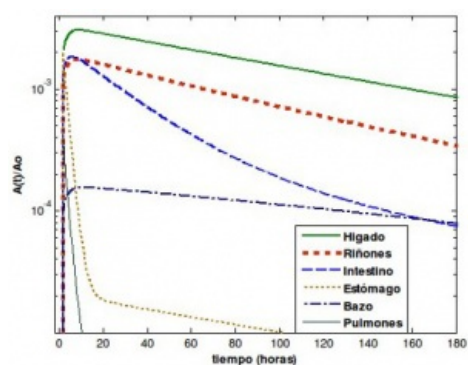


Figura 3. Biocinética del ^{177}Lu -EDTMP en hígado, riñones, intestino, estómago, bazo y pulmones en ratón NIH.

Los tiempos de residencia hallados para el ^{177}Lu -EDTMP en los diferentes órganos del ratón se muestran en la tabla 2.

Órganos y tejidos	τ (horas)
Sangre	$3,30\text{E-}01 \pm 9,63\text{E-}04$
Hueso	$7,27\text{E+}01 \pm 1,30\text{E+}01$
Resto del cuerpo	$1,51\text{E+}00 \pm 1,73\text{E-}01$
Orina acumulada	$5,63\text{E+}02 \pm 1,63\text{E+}00$
Hígado	$4,33\text{E-}01 \pm 7,90\text{E-}02$
Bazo	$3,60\text{E-}02 \pm 1,25\text{E-}02$
Estómago	$9,13\text{E-}03 \pm 4,01\text{E-}03$
Intestino	$9,13\text{E-}02 \pm 2,22\text{E-}02$
Pulmones	$1,76\text{E-}03 \pm 9,05\text{E-}04$
Riñones	$2,01\text{E-}01 \pm 4,80\text{E-}02$

Tabla 2. Tiempos de residencia (horas) para los órganos y tejidos del ratón NIH.

Las dosis absorbidas para los diferentes órganos del ratón NIH y para los diferentes órganos humanos (hombre y mujer adulta) por unidad de actividad inyectada de ^{177}Lu -EDTMP, se presentan en la tabla 3. Se puede observar que, la dosis depositada en las células osteogénicas tanto del ratón ($61,97 \pm 13,63$ cGy/ μCi), como la estimada en los modelos humanos (entre 14,7-15,3 cGy/mCi para el hombre y entre 19,6-20,4 cGy/mCi para la mujer), es significativamente más grande que para el resto de los órganos.

La actividad de ^{177}Lu -EDTMP retenida en médula ósea roja podría ser inferida a partir de la actividad en sangre, sin embargo, al ser este radiofármaco tan rápidamente eliminado de sangre, se encontró despreciable su retención en médula. En

consecuencia, la dosis depositada en la médula ósea por el ^{177}Lu -EDTMP se debe, casi exclusivamente, al depósito del radiofármaco en el hueso.

El rango de dosis en médula ósea encontrado para los dos modelos humanos, suponiendo diferentes relaciones de actividad acumulada entre el hueso trabecular y el cortical, se presenta en la tabla 3. Se encontró que el valor superior del rango corresponde al caso en que el radiofármaco se acumula más selectivamente en el hueso trabecular que en el cortical, es decir, al caso en que la relación de actividad acumulada entre el hueso trabecular y el cortical es 2.

Órganos y Tejidos	Dosis absorbida		
	Ratón (cGy/ μCi)	Hombre (cGy/mCi)	Mujer (cGy/mCi)
Células Osteogénicas	$6,20\text{E}+01 \pm 1,36\text{E}+01$	$1,47\text{E}+01 - 1,53 \text{E}+01$	$1,96\text{E}+01 - 2,04 \text{E}+01$
Médula	$2,04\text{E}+01 \pm 4,48\text{E}+00$	$2,12\text{E}+00 - 2,81\text{E}+00$	$2,22\text{E}+00 - 2,94\text{E}+00$
Riñones	$1,3\text{E}-01 \pm 3,00\text{E}-02$	$2,33\text{E}-01$	$2,57\text{E}-01$
Intestino	$1,00\text{E}-02 \pm 8,00\text{E}-04$	$1,03\text{E}-01$	$1,61\text{E}-01$
Hígado	$1,20\text{E}-01 \pm 2,00\text{E}-02$	$8,81\text{E}-02$	$1,19\text{E}-01$
Bazo	$1,10\text{E}-01 \pm 4,00\text{E}-02$	$7,75\text{E}-02$	$9,59\text{E}-02$
Estómago	$3,00\text{E}-02 \pm 1,00\text{E}-02$	$2,41\text{E}-02$	$3,08\text{E}-02$
Pulmones	$4,10\text{E}-01 \pm 9,00\text{E}-02$	$1,99\text{E}-02$	$2,57\text{E}-02$

Tabla 3. Dosis absorbida por unidad de actividad inyectada de ^{177}Lu -EDTMP en órganos y tejidos del ratón NIH, y del hombre y la mujer adulta.

La dosis en médula, en el caso particular de suponer una relación de actividad acumulada entre el hueso trabecular y el cortical de 1,75, tiene un valor de 2,68 cGy/mCi para el hombre y 2,80 cGy/mCi para la mujer. Por lo tanto, tomando como válida esta suposición, se encontró que la actividad máxima de ^{177}Lu -EDTMP que puede ser inyectada, sin exceder el máximo de tolerancia de la médula, corresponde a un valor de 1,01 mCi/Kg para el hombre, y un valor de 1,25 mCi/Kg para la mujer.

Discusión

El kit de ^{177}Lu -EDTMP mostró una alta pureza radioquímica, lo que demuestra la capacidad de producir este radiofármaco de forma local.

El estudio de biodistribución realizado para el ^{177}Lu -EDTMP, evidenció que el metabolismo del complejo está dirigido prácticamente por la molécula EDTMP, ya que los patrones de biodistribución del ^{177}Lu -EDTMP muestran una captación y una eliminación en tejido similar a los reportados en estudios con ^{153}Sm -EDTMP⁽¹⁰⁾. De la misma forma se registró que el radiofármaco ^{177}Lu -EDTMP muestra una biodistribución diferente de la obtenida con ^{177}Lu libre⁽⁸⁾, lo que claramente demuestra la gran estabilidad *in vivo* del complejo.

El estudio de biodistribución, biocinética y dosimetría del ^{177}Lu -EDTMP realizado en ratones NIH y extrapolado a humanos, permitió revelar el potencial que posee el radiofármaco para ser implementado con éxito en el tratamiento paliativo de metástasis óseas. Es un radiofármaco que posee una rápida y selectiva captación en hueso, una rápida eliminación en sangre e insignificante captación en tejidos no óseos.

El factor limitante que puede presentar el tratamiento con ^{177}Lu -EDTMP es la toxicidad en médula ósea, esto como consecuencia de su gran retención en hueso. La estimación de la dosis en el modelo humano facilitó identificar los riesgos a priori de alcanzar la mielotoxicidad. La estimación precisa de la dosis en médula, como se observó, requiere conocer la distribución real del radiofármaco en el hueso, por esto se sugiere implementar un método basado en imágenes que permitan conocer la distribución específica del radiofármaco. Sin embargo, tomando en cuenta que la contribución a la dosis en médula por la actividad acumulada en el hueso trabecular es más grande que el aporte por la actividad acumulada en el hueso cortical, la suposición que considera que 1,75 es la relación de actividad acumulada entre el hueso trabecular y el cortical, es bastante conservativa, además de estar reportada experimentalmente en el caso de ^{153}Sm -EDTMP^(9,20).

Se encontró que el valor de la actividad máxima que puede ser inyectada al hombre (1,01 mCi/Kg) y a la mujer (1,25 mCi/Kg) es razonable, pues es consistente con estudios clínicos reportados para el ^{153}Sm -EDTMP, donde se establece que una actividad de 1 mCi/Kg es segura y efectiva para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas^(9,10,21,22,23), a pesar de que este último deposita una dosis en médula mayor que la que se estima entrega el ^{177}Lu -EDTMP.

Agradecimientos

El presente trabajo fue financiado por el Organismo Internacional de Energía Atómica, a través del convenio de investigación

Referencias

01. Begon F y Gaci M. Radionulide Therapy. Poitiers University Hospital. RGN International Edition. Vol A (6): 59-64, 1994.
02. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi C. Radiopharmaceutical Therapy for Palliation of Bone Pain from Osseous Metastases. J Nucl Med 2004;45: 1358-65.
03. Bouchet L G, Bolch W E, Goddu S M, Howell R W, Rao D V. Considerations in the Selection of Radiopharmaceuticals for Palliation of Bone Pain from Metastatic Osseous Lesions. J Nucl Med 2000;41:682-7.
04. De la Calle A B, González-González G, Fornés C, Martínez-Calderón F. ^{153}Sm -EDTMP (Samarium) como tratamiento del dolor óseo de origen metastático. Rev Soc Esp Dolor 2006;3:159-63.
05. Crudo J, Nevares N. Radiopharmaceuticals labelled with Lu-177 for targeted therapy. En: Report of the Second Research Coordination Meeting on Development of therapeutic Radiopharmaceutical based on ^{177}Lu for radionuclide therapy (2008, Milan, Italia) Reporte. Milán, Italia: European Institute of Oncology, 2008. pp 32-36.
06. Das T, Chakraborty S, Unni PR, Banerjee S, Samuel G, Sarma H.D et al. ^{177}Lu -labeled cyclic polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation. Appl Radiat Isot 2002;57:177-84.
07. Chakraborty S, Das T, Sarma H, Venkatesh M, Banerjee S. Comparative studies of ^{177}Lu -EDTMP and ^{177}Lu -DOTMP as potential agents for palliative radiotherapy of bone metastasis. Appl Radiat Isot 2008;66:1196-205.
08. Villarreal Y. Dosimetría Interna aplicada a Fármacos Marcados con ^{177}Lu . Tesis (Maestría en Física Médica). Bariloche, Universidad Nacional de Cuyo, Instituto Balseiro, 2007. 145 p.
09. Bayouth J, Macey D, Kasi L, Fossella F. Dosimetry and toxicity of Samarium-153-EDTMP administered for bone pain due to skeletal metastases. J Nucl Med 1994;35:63-9.
10. Eary J, Collins C, Stabin M, Vernon C, Petersdorf S, Baker M et al. Samarium-153-EDTMP biodistribution and dosimetry estimation. J Nucl Med 1993;34:1031-6.
11. Galiano E, Stradiotto M. A statistical analysis of the initial biodistribution of ^{153}Sm -EDTMP in a canine. Appl Radiat Isot 2005;63:79-85.
12. ICRP 54. Individual Monitoring for Intakes of Radionuclides by Workers: Design and Interpretation, March, 1987.
13. University of Washington. SAMM II User Guide Version 1.1.1. Seattle, 2006.
14. Snyder W, Ford M, Warner G, Watson SS. Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Organs. MIRD Pamphlet No 11. Society of Nuclear Medicine, Reston, VA, 1975.
15. Loevinger R, Budinger T, Watson E. MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations. Society of Nuclear Medicine. 1988.
16. Larsson E, Strand S, Ljungberg M y Jönsson B. Mouse S-Factors based on Monte Carlo simulations in the anatomical realistic moby phantom for internal dosimetry. Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals 2007;22: 438-42.
17. Stabin M G. Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry. Springer, 2008.
18. Stabin M G, Sparks R B, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. J Nucl Med 2005;46:1023-7.
19. Welch MJ, Redvanly CS. Handbook of radiopharmaceuticals. Radiochemistry and applications. New York: Wiley, 2003.
20. Turner J, Claringbold P, Hetherington E, Sorby P, Martindale A. A Phase I clinical study of samarium-153-Ethylenediaminetetramethylene phosphonate therapy for disseminated skeletal metastases. J Clin Oncol 1989;7:1926-31.
21. Collins C, Eary J, Donaldson G, Vernon C, Bush N, Petersdorf S et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: A Phase I/II Trial. J Nucl Med 1993;34:1839-44.

22. Resche I, Chatal J F, Pecking A, Eli P, Duchesne G, Rubens R et al. A Dose-controlled study of ¹⁵³Sm-Ethylene-diamine-tetramethylene-phosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *European Journal of Cancer* 1997;33:1583-91.
23. Alberts A, Smit B, Louw W, van Rensburg A, van Beek A, Kritzing V, Nel J. Dose response relationship and multiple dose efficacy and toxicity of samarium-153-EDTMP in metastatic cancer to bone. *Radiotherapy and Oncology* 1997;43:175-9.