

ESTUDIO PRECLÍNICO EN PRIMATE NO-HUMANO CON [¹⁸F]FLUOROTIMIDINA. DOSIMETRÍA Y BIODISTRIBUCIÓN

ALEJANDRO VALDA¹, MARÍA BASTIANELLO², GUILLERMO CASALE³, HUGO CORRADINI², BRENDA KONOWALIK², CARLOS NAGLE^{4*}, TERESITA MANZUR⁴, DARDO RIVEROS⁵, GUILLERMO GETTE⁴

¹Centro Universitario de Imágenes Médicas, Escuela de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de San Martín, ²Sección de Imágenes Moleculares y Terapia Metabólica, Hospital Universitario CEMIC, ³Laboratorios Bacon SAIC, ⁴Bioterio, Centro de Investigación de Reproducción Humana y Experimental, Hospital Universitario CEMIC, ⁵Sección de Hematología, Hospital Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina

*Fallecido el 8 de agosto de 2019

Resumen En el linfoma Hodgkin, la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) forma parte de los nuevos algoritmos diagnósticos y de valoración de respuesta al tratamiento como método eficaz para evaluar supervivencia y pronóstico de la enfermedad, ya sea a través del PET-TC interino con 2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa, ([¹⁸F]FDG), como también del PET-TC al final de la terapéutica. Sin embargo, la [¹⁸F]FDG presenta una baja especificidad en linfoma no Hodgkin de grandes células B. Ante la aprobación en nuestro país del radiotrazador 3'-desoxi-3'-[¹⁸F]fluorotimidina, [¹⁸F]FLT, indicador de proliferación celular de fase S, éste resultaría un prometedor radiofármaco de uso diagnóstico frente a [¹⁸F]FDG. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue valorar la utilización de [¹⁸F]FLT mediante un modelo animal en primates no humanos *Sapajus cay*. Se obtuvieron imágenes de cuerpo entero para evaluar la biodistribución y realizar un cálculo dosimétrico en la médula ósea, dado que este es un órgano crítico por la permanencia del radiofármaco. Para órganos de interés, se trazaron curvas de actividad en función del tiempo y se calculó la actividad acumulada normalizada. La dosis media absorbida en la médula ósea se determinó aplicando el esquema conocido como *Medical Internal Radiation Dosimetry* (MIRD). La dosis media obtenida en el modelo animal por unidad de actividad administrada fue de 8.7 µGy/MBq. Este resultado se extrapola a un modelo humano adulto resultando en 32 µGy/MBq, de lo que se desprende que PET-TC con [¹⁸F]FLT es una herramienta segura para uso diagnóstico y de seguimiento en pacientes con enfermedad oncológica linfoproliferativa u otros tumores sólidos.

Palabras clave: PET-TC, linfoma no Hodgkin, [¹⁸F]FLT

Abstract [¹⁸F]Fluorothymidine preclinical study in non-human primate. Dosimetry and biodistribution.

Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) is part of the new diagnostic and therapeutic algorithms for Hodgkin lymphoma. PET-CT is a valuable tool for the assessment of treatment response and prognosis, both by means of interim PET-CT with 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG) as well as end of treatment (EOT) PET-CT. Given the low specificity of [¹⁸F]FDG for the diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), there is an emerging need for a more specific radiopharmaceutical agent. The recent approval of the radiotracer 3'-deoxy-[¹⁸F]-3'-fluorothymidine ([¹⁸F]FLT), a phase-S mitosis cell proliferation marker, for clinical application in our country, shows as a promising radiopharmaceutical for diagnostic use with incremental value over [¹⁸F]FDG. In this study, non-human primates (*Sapajus cay*) were studied. PET-CT study was performed after the injection of [¹⁸F]FLT. Whole-body images were obtained to evaluate the biodistribution and to calculate the dosimetry of bone marrow, as this is a critical organ to this radiotracer. Time-activity curves were traced, normalized activity uptake of the organs of interest were calculated, and mean absorbed dose was also calculated using the established Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) scheme. The mean dose obtained in the animal model per unit of activity administered was 8.7 µGy/MBq. This result was extrapolated to an adult human model resulting in 32 µGy/MBq, thereby suggesting that [¹⁸F]FLT is a secure diagnostic tool to be used on the tracing of patients with DLBCL.

Key words: PET-CT, non-Hodgkin lymphoma, [¹⁸F]FLT

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- [¹⁸F]FLT, (3'-desoxi-3'-[¹⁸F]fluorotimidina), es un radio trazador derivado de la droga citostática azidotimidina (AZT), que permite llevar a cabo una imagen molecular de la fase S del ciclo celular.
- Éste es un radiofármaco de reciente introducción al uso clínico diagnóstico en el país y en la región.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Utilizando un modelo animal en primate no humano demostramos que [¹⁸F]FLT presenta una biodistribución acorde a publicaciones internacionales.
- Se realizó el cálculo dosimétrico y se extrapoló a humanos.
- Sobre la base del presente estudio se inicia la fase clínica de utilización de [¹⁸F]FLT en seres humanos en comparación con [¹⁸F]FDG.

Los linfomas no-Hodgkin (LNH) han experimentado un notable aumento de su incidencia en las últimas décadas, la cual se incrementa con la edad. Se estiman 0.3 casos (entre los 35 y 39 años) y 26.6 casos (entre los 80 y 84 años) cada 100 000 habitantes por año. Varios subgrupos clínico-patológicos integran esta neoplasia linfoproliferativa hematológica, siendo el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) el más frecuente (35%), del cual se calcula el diagnóstico de aproximadamente 1200 casos por año en Argentina^{1,2}. Aunque el LDCGB tiene una elevada tasa de curación con inmunoterapia (rituximab-CHOP), un 30%-40% de los enfermos recaen o son refractarios a esa modalidad terapéutica³. Para este grupo de pacientes, las opciones curativas son limitadas.

La heterogeneidad en cuanto a la respuesta terapéutica es el reflejo de una diversidad biológica que no está claramente expresada al inicio de la enfermedad. Por lo tanto, es necesario desarrollar sistemas pronósticos que tengan valor predictivo evolutivo en cuanto a la supervivencia.

En el linfoma Hodgkin, PET-TC forma parte de los nuevos algoritmos diagnósticos y de valoración de respuesta al tratamiento como método eficaz para evaluar supervivencia y pronóstico de la enfermedad, ya sea a través del PET-TC interino (IPET) con 2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa ([¹⁸F]FDG) como también del PET-TC al final de la terapéutica^{4,5}. En el LDCGB es controvertido el uso de esta herramienta diagnóstica a la hora de evaluar la respuesta a los tratamientos con inmunoterapia, dado que se ha visto una alta tasa de falsos positivos debido a la presencia de captaciones metabólicas en focos linfocitos fisiológicos reactivos, no permitiendo éstos la discriminación entre la persistencia y/o recaída de la enfermedad⁶. Debido a esta falta de especificidad, el PET-TC con [¹⁸F]FDG no permite predecir y/o valorar el grado de respuesta al tratamiento, si bien es superior

a los métodos tomográficos convencionales para evaluar la respuesta temprana⁷.

Una molécula prometedora a usar *in vivo* es la 3'-desoxi-3'-[¹⁸F]fluorotimidina ([¹⁸F]FLT), un radio trazador derivado de la droga citostática azidotimidina (AZT), que permite llevar a cabo una imagen molecular de la fase S del ciclo celular permitiendo así, trazar la proliferación celular⁸. Siendo este radiofármaco de relativamente reciente introducción al país y no habiendo encontrado antecedentes publicados de su uso en la región (tanto en fase clínica como preclínica), consideramos de relevancia valorar su utilización llevando a cabo el presente estudio. Sobre la base de un estudio en un modelo animal en primate no humano se demostró que presenta una biodistribución acorde a lo publicado en humanos. Se valoró asimismo la dosimetría correspondiente, extrapolándose los resultados para seres humanos bajo condiciones de aplicabilidad en la práctica clínica.

Materiales y métodos

El desarrollo del presente estudio contó con aprobaciones del Comité de Ética del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC) y del Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de CEMIC; con notificación a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y aceptación del uso de radioisótopos en animales por parte de la Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN). La conservación de los primates en cautiverio en la institución se ajusta a las normas del *National Research Council, Institute for Laboratory Animal Research* (NRC/ILAR)⁹. Los procedimientos adherieron a los principios rectores internacionales básicos aplicables a las investigaciones biomédicas con animales elaborados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, Organización Mundial de la Salud, en el año 1985 y a la Declaración de Basilea del año 2010¹⁰.

Se realizó la experiencia en 2 primates *Sapajus* cay, machos, adultos jóvenes, nacidos en cautiverio en el bioterio de CEMIC: animal #1 (tatuaje N° 195), nacido el 11/08/1996, edad 20 años, peso 2.9 kg y animal #2 (tatuaje N° 185), nacido el 19/03/1994, edad 22 años, peso 3.7 kg. Ambos animales guardaron ayuno por 12 horas. La inducción anestésica se llevó a cabo en la jaula individual de cada animal, con una dosis de ketamina de 15 mg/kg para su traslado y preparación en el quirófano de la colonia. El mantenimiento de la anestesia para el estudio PET-TC se realizó mediante mezcla de oxígeno 2.5% y sevoflurano 2% a través de tubo endotraqueal.

Para la adquisición de las imágenes se utilizó un equipo PET-TC (marca: Philips, modelo: Gemini 64 TF) con tecnología de medición de tiempo de vuelo (TOF) y algoritmo de reconstrucción LOR 3D RAMLA. Se ubicó cada animal en cama inclinada en decúbito dorsal, posición de Trendelenburg, con los brazos extendidos y se colocaron gasas humedecidas sobre los ojos. Luego de la adquisición de la tomografía computarizada (TC) se realizó la administración de la actividad a través de un catéter colocado en la vena femoral izquierda y simultáneamente se dio inicio a la adquisición PET. El volumen inyectado fue de 1 ml y la actividad de 15.4 MBq (0.417 mCi) para el animal #1 y 17.7 MBq (0.479 mCi) para el animal #2. La duración de los estudios fue de aproximadamente 70 minutos en total desde el momento de la inyección del radiofármaco. Para cada animal se planificó un estudio dinámico

co consistente en 99 adquisiciones temporalmente contiguas y cuya duración varió entre 3 segundos, para los primeros dos minutos, y 5 minutos para las últimas adquisiciones, cubriendo un lapso total de 45 minutos. En esta adquisición dinámica, la camilla permaneció en una posición fija de tal modo que el campo de visión axial del PET (18 cm) cubriera el tórax y el abdomen de los animales. A continuación, se realizó una adquisición estática de cuerpo entero.

Tanto las imágenes correspondientes a la tomografía axial computada como las obtenidas por tomografía de emisión de positrones fueron procesadas con el *software* PMOD¹¹. A partir de la TC se delimitaron manualmente los volúmenes de interés (VOI, por *volume of interest*) correspondientes a las siguientes estructuras: riñones, pulmones, hígado, corazón y médula. Para el caso de la médula ósea se seleccionó un volumen dentro de una región vertebral con mayor captación, cuidando de minimizar el efecto de volumen parcial. Se obtuvieron así los datos correspondientes al número de cuentas y a la concentración de actividad en función del tiempo para cada volumen de interés. La actividad total en cada órgano se obtuvo como el producto de dicha concentración por el correspondiente volumen del VOI (hipótesis de distribución homogénea del radiofármaco en el órgano), salvo para la médula ósea. En este caso, como el volumen del VOI fue de 0.91 cm³, se estimó el volumen total a partir de la masa de la médula ósea activa (50 g) dada en la tabla de la sección 9.2.15 de la publicación ICRP 89¹² considerando un humano recién nacido (3.5 kg) y una densidad de 1 g/cm³.

El cálculo dosimétrico se basó en el esquema MIRD (por *Medical Internal Radiation Dosimetry*)¹³ aplicando los datos de la adquisición dinámica PET. Los detalles del formalismo del cálculo se encuentran desarrollados en el apéndice. En este trabajo se consideró la médula ósea como órgano blanco, es decir, el órgano sobre el cual se calculará la dosis absorbida media; los órganos considerados como fuentes de radiación fueron la misma médula ósea (consideración de autoirradiación), riñones, pulmones, hígado y corazón (cf. expresión [5] del apéndice). Adicionalmente, y a partir de las mediciones realizadas sobre tales órganos, se estimó la contribución del resto del cuerpo sin discriminación de otros órganos o estructuras. La actividad acumulada normalizada en los órganos $-\tau_f$ definida en [4]— se determinó a partir del análisis de la curva de concentración de actividad en función del tiempo en los VOIs definidos para cada uno de ellos. Durante el lapso del estudio dinámico, la integral en [4] se determinó como el área bajo la curva de los 99 datos utilizando el método de integración trapezoidal. A partir del último punto medido se calculó la integral suponiendo solamente decaimiento físico de ¹⁸F (período de semidesintegración: 109.7 minutos). Esta suposición de ausencia de remoción biológica es una aproximación conservadora para la estimación de la dosis. Para la determinación de los factores S se utilizó la expresión [2] en la cual, para el decaimiento de ¹⁸F, consideramos una suma sobre dos tipos de radiación: un positrón con energía promedio de 250 keV y fracción de emisión 0.967 y un fotón de 511 keV por cada positrón (2 fotones en el caso de autoirradiación)¹⁴. Los respectivos coeficientes $\phi_i(r_b \leftarrow r_j)/m_b$ se obtuvieron por interpolación lineal de los datos disponibles en el sitio web de RADAR (*The Radiation Dose Assessment Resource*) para el modelo *newborn* masculino de masa 3.5 kg^{15, 16}.

Finalmente se realizó una estimación de la dosis media que recibiría la médula ósea de un adulto humano por extrapolación del resultado obtenido en el animal #1 aplicando la metodología descrita por Stabin¹⁷. Para ello se extrapoló la actividad acumulada normalizada en cada órgano fuente utilizando los datos de masas del modelo de hombre adulto de la publicación ICRP 89¹². Los factores de conversión de

dosis se calcularon de manera análoga a lo realizado para los animales, pero utilizando los coeficientes $\phi_i(r_b \leftarrow r_j)/m_b$ correspondientes al modelo de adulto¹⁵. Con la actividad normalizada extrapolada y los nuevos coeficientes S se estimó la dosis aplicando la expresión [5].

La radiosíntesis de [¹⁸F]FLT se realizó de forma automatizada en una plataforma Trasis AllinOne (Trasis S.A., Bélgica) de 36 válvulas con ¹⁸F proveniente de un ciclotrón Cyclone 18 (IBA, Bélgica) y blancos líquidos de alta corriente Stracotek. La producción de [¹⁸F]FLT se basa en una reacción de sustitución nucleofílica por el (F-18) fluoruro seguida por desprotección de dos pasos mediante la adaptación del protocolo publicado por Martin y col.¹⁸. Brevemente, luego de concentrar en un cartucho de intercambio iónico, se eluye el [¹⁸F]fluoruro al reactor con una solución de agua/acetoniitrilo de bicarbonato de tetrabutamonio. El eluido se evapora a sequedad antes de que el precursor de nosilato se transfiera al reactor. La reacción de marcado se lleva a cabo a 90 °C durante 5 minutos. Los grupos protectores se escinden posteriormente mediante hidrólisis ácida a 95 °C durante 10 minutos. A continuación, el producto se purifica mediante extracción en fase sólida (SPE), se formula en tampón citrato y se filtra en condiciones estériles.

Resultados

El proceso de síntesis de [¹⁸F]FLT resultó en un rendimiento radioquímico, sin corrección por decaimiento, del (10.5 ± 1.5) % (n = 15) y una pureza radioquímica superior al 98 %. El tiempo total de síntesis, desde la transferencia de fluoruro [¹⁸F] hasta el final de la formulación, fue de aproximadamente 45 minutos.

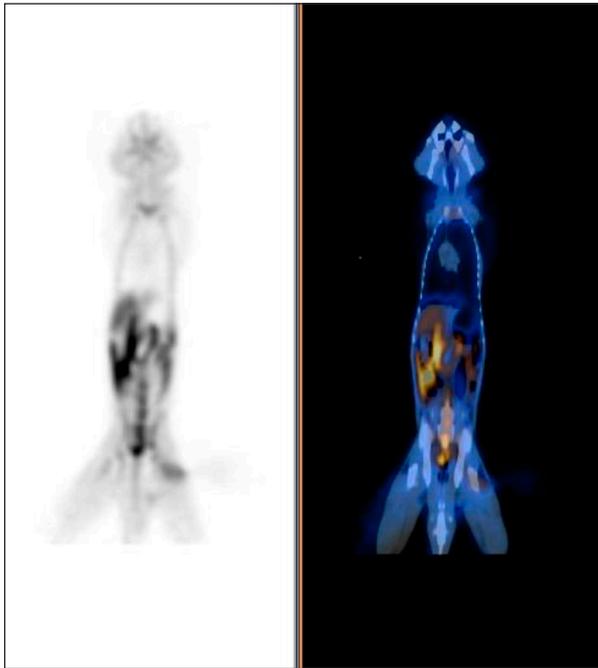
De los dos primates incluidos en el estudio general, solo se presentan aquí los resultados correspondientes al animal #1 ya que un incidente de infiltración durante la administración del radiofármaco al segundo animal no permitió realizar un apropiado análisis cuantitativo. En la Figura 1 se muestra un corte tomográfico coronal representativo de la biodistribución de [¹⁸F]FLT en el animal denominado #1 obtenida a los 60 minutos postinyección. En la Figura 2 se muestra la concentración de actividad en función del tiempo obtenida para los diversos órganos de interés a lo largo de las 99 adquisiciones correspondientes al estudio dinámico. A partir de estos datos, de los volúmenes de los órganos involucrados y de las correspondientes extrapolaciones temporales se calculó (según [4]) la actividad acumulada A'_p y la actividad acumulada normalizada τ_p , cuyos resultados se muestran en la Tabla 1.

Los factores S para ¹⁸F calculados para los diversos órganos fuente y teniendo como blanco a la médula, se muestran en la Tabla 2. A partir de los mismos, de los factores τ_p y de la actividad administrada $A_0 = 15.4$ MBq, se determinó (según [5]) que la dosis media recibida por la médula fue de 0.13 mGy. Se tiene entonces que la estimación de la dosis media recibida por la médula por unidad de actividad administrada fue de 8.7 μGy/MBq. La extrapolación al modelo de hombre adulto arrojó un valor de 32 μGy/MBq para la estimación de la dosis por unidad de actividad.

Discusión

Hasta donde hemos podido indagar, no hemos encontrado otros estudios, en la comunidad científica local, en donde se evalúe preclínicamente el radiofármaco [^{18}F]FLT, cuya

Fig. 1.– Cortes coronales de cuerpo entero de la distribución de [^{18}F]FLT en el primate *Sapajus* cay utilizado para los cálculos dosimétricos. Izquierda: imagen PET; derecha: fusión PET-TC



incorporación a la comunidad médica local se ha realizado en los últimos años. Se observa que la biodistribución en el primate no humano, luego de aproximadamente 1 hora postinyección fue la esperada, acorde a lo publicado en seres humanos¹⁹. En ese sentido se obtuvo una acumulación destacada en médula ósea, hígado y riñones.

El fino muestreo temporal del estudio dinámico permitió, por un lado, observar detalles de rápida variación en la cinética de captación del fármaco y, por el otro, realizar el cálculo de la actividad acumulada en los órganos de interés de forma precisa en el lapso de duración del estudio, minimizando las incertezas asociadas al cálculo dosimétrico.

Las curvas de actividad en función del tiempo (Fig. 2) muestran captación instantánea en hígado, pulmones y, como era esperable, en corazón. La alta simetría de la captación en los órganos pares (riñones y pulmones), manifestada en las respectivas curvas de actividad en función del tiempo y en las actividades acumuladas normalizadas (Tabla 1), nos aseguran la ausencia de sesgos asociados a la adquisición o al procesamiento de las imágenes.

La Figura 2 muestra también que sería deseable extender—con los recaudos necesarios respecto de la seguridad de los animales— la duración del estudio dinámico con el fin de describir mejor la etapa de liberación del radiofármaco, especialmente para la médula ósea y el hígado. De esta manera se podría tener una mejor determinación de las actividades acumuladas absoluta y normalizada y disminuir el efecto de la sobreestimación de la dosis al suponer eliminación de la actividad únicamente por decaimiento físico. Este es uno de los motivos por los cuales los resultados de la Tabla 1 se presentan con solo dos cifras significativas.

Fig. 2.– Curvas de concentraciones actividad en función del tiempo para los órganos analizados. Los segmentos que unen los puntos medidos sólo se dibujan con el objeto de tener una guía visual de los datos

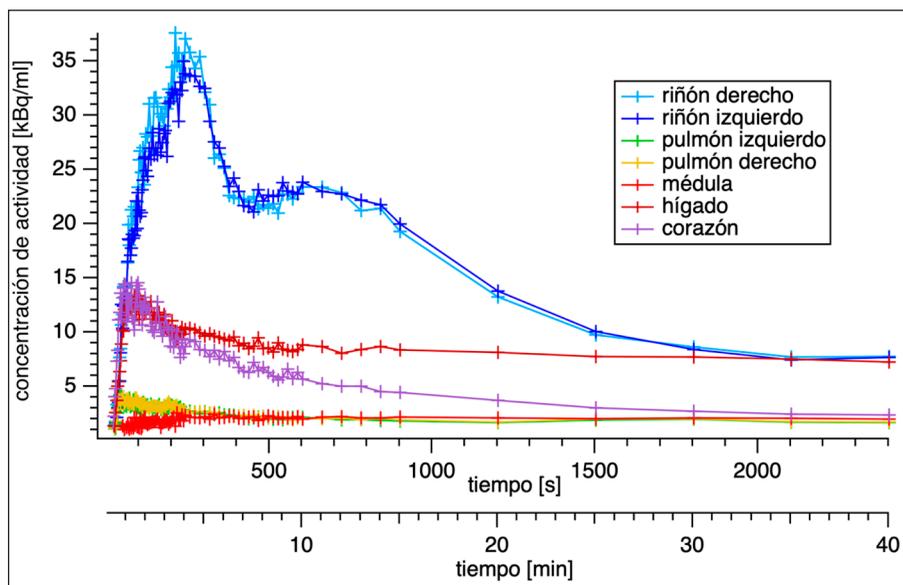


TABLA 1.– Actividad acumulada total y normalizada en los diversos órganos analizados

Órgano	Actividad acumulada A'_f [MBq · h]	Actividad acumulada normalizada τ_f [h]
Corazón	0.062	0.0040
Hígado	0.41	0.027
Médula	0.33	0.021
Pulmón derecho	0.39	0.026
Pulmón izquierdo	0.37	0.024
Riñón derecho	0.24	0.015
Riñón izquierdo	0.25	0.016

TABLA 2.– Factores S para ¹⁸F teniendo como blanco a la médula ósea. Los factores se presentan en dos unidades diferentes

Órgano fuente	S (médula ← fuente) [Gy/(MBq · s)]	S (médula ← fuente) [mGy/(MBq · h)]
Corazón	2.06×10^{-9}	0.00741
Hígado	1.98×10^{-9}	0.00712
Médula	1.74×10^{-8}	0.0626
Pulmones	2.77×10^{-9}	0.00995
Riñones	3.01×10^{-9}	0.0108

En la determinación de la dosis a la médula ósea, además de las incertezas asociadas al cálculo de la actividad acumulada en cada órgano, existen las que resultan de las aproximaciones del esquema MIRD utilizado. Una de ellas es la suposición de distribución uniforme del radiofármaco dentro de los órganos de interés. Sin embargo, la aproximación más importante realizada en este estudio fue la de asimilar la anatomía de los animales, en ausencia de un modelo más apropiado, a la de un humano de similar masa corporal. Por este motivo se utilizó el modelo de humano recién nacido (*newborn*) para el cálculo de los factores S . Cabe mencionar que en este trabajo no pudo realizarse una estimación precisa de la contribución dosimétrica producida por la acumulación y eliminación de radiactividad en la vejiga ya que, en el estudio dinámico, no fue posible incluirla dentro del campo de visión de la cámara PET. Por este motivo, la componente de irradiación asociada a lo que se definió como “resto del cuerpo” se encuentra sobreestimada.

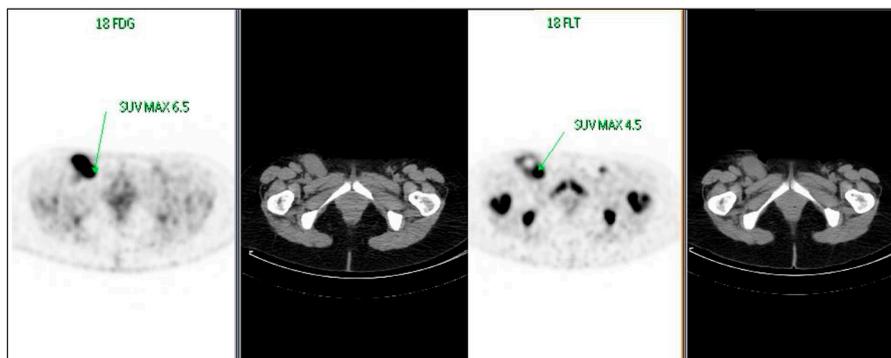
En el presente estudio se estimó la dosis media absorbida en la médula ósea del animal con el fin de evaluar la mielotoxicidad del radiofármaco en aplicaciones diagnósticas. El resultado de dosis media por unidad de actividad administrada es de $8.7 \mu\text{Gy}/\text{MBq}$. Para la actividad de 15.4

MBq administrada al animal #1 ($0.143 \text{ mCi}/\text{kg}$), la dosis calculada fue de 0.13 mGy .

La extrapolación de los resultados al modelo de hombre adulto arroja un valor de dosis por unidad de actividad de $32 \mu\text{Gy}/\text{MBq}$. A partir de esta magnitud es entonces posible realizar una estimación de la dosis absorbida por la médula ósea multiplicando por la actividad administrada. Por ejemplo, para una actividad típicamente administrada en un estudio diagnóstico de 370 MBq (10 mCi), la dosis absorbida en la médula ósea da como resultado 12 mGy . Considerando para la médula un umbral de mielotoxicidad de $2 \text{ Gy}^{20,21}$, se observa que las dosis alcanzadas en estudios diagnósticos son casi 200 veces menores a este valor. Se hace notar, sin embargo, que éste es un resultado general que resulta relevante desde el punto de vista de la protección radiológica ya que no corresponde a una determinación efectuada sobre un paciente específico.

En conclusión, el radiofármaco [¹⁸F]FLT fue exitosamente sintetizado en un laboratorio nacional y aplicado a un estudio dosimétrico en primates no humanos. Sobre la base del presente estudio se inició la fase clínica de utilización de [¹⁸F]FLT en seres humanos y un estudio de comparación con [¹⁸F]FDG (Fig. 3). Este último es útil en LDCGB para evaluar respuestas al tratamiento, pero no tiene valor predictivo en cuanto a discriminar entre subtipos biológicos con perfiles evolutivos diferentes. La

Fig. 3.– Mujer de 52 años con LNH difuso a células grandes B. PET-TC basal con [¹⁸F]FDG y [¹⁸F]FLT (izquierda y derecha, respectivamente). Se puede observar la heterogeneidad en la distribución del radiotrazador en la adenopatía inguinal derecha, observándose otra imagen ganglionar subcentimétrica inguinal derecha.



disociación o coincidencia en la captación y distribución entre ambos radiotrazadores puede ser expresión de subtipos con comportamiento biológico diferente. Este dato, complementado con determinaciones inmunohistoquímicas al momento del diagnóstico, puede determinar estrategias terapéuticas diferentes.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Ing. Jorge Auge (Philips Argentina) y a la Dra. Patricia Zubata (Dirección Técnica de Laboratorios Bacon SAIC) por su asistencia técnica durante la realización de los estudios. Asimismo, agradecen al Dr. Roberto Cacchione (Sección Hematología, CEMIC) y al Dr. Nicolás Rocattagliata (Jefe de Residentes de Imágenes, CEMIC) por su asistencia y acompañamiento en las etapas de preparación del trabajo.

Conflicto de intereses: Guillermo Casale pertenece al personal de Laboratorios Bacon SAIC que sintetizó y proveyó la [¹⁸F]FLT utilizada en el presente estudio. El resto de los autores, ninguno para declarar.

Nota: El núcleo del presente trabajo fue presentado en el año 2018 para su consideración al Premio Elsa Arini de Masnatta de la Academia Nacional de Medicina (Argentina), resultando acreedor del mismo.

Bibliografía

- Cacchione R, Rodríguez A, Agriello E, et al. Linfomas. En: Guías de diagnóstico y tratamiento: edición 2019. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Sociedad Argentina de Hematología, 2019 p 484. En: <http://www.sah.org.ar/docs/2019/Linfomas.pdf>; consultado junio 2021.
- Instituto Nacional del Cáncer, Argentina. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>; consultado junio 2021.
- Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients. *Blood* 2010; 116: 2040-5.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059-68.
- Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu, et al. L Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3048-58.
- Márquez M. Valoración del PET interino en el linfoma difuso de células grandes B. *Revista Argentina de Hematología* 2019; 23: 131-138.
- Pregno P, Chiappella A, Bellò M, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood* 2012; 119: 2066-73.
- Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerdt J, Schwartz LH. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST. *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247.
- Guide for the care and use of laboratory animals: 8th ed. National Research Council. Washington, DC: The National Academies Press, 2011. <https://doi.org/10.17226/12910>
- Basel Declaration Society. En: <http://www.basel-declaration.org>; consultado junio 2021.
- PMOD Technologies. En: <http://www.pmod.com>; consultado octubre 2021.
- International Commission on Radiological Protection. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection reference values. ICRP Publication 89. *Ann ICRP* 2002; 32.
- Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, et al. MIRDO pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med* 1999; 40: 37S-61S.
- National Nuclear Data Center. En: <https://www.bnl.gov/nst/nndc.php>; consultado junio 2021.
- Radiation Dose Assessment Resource. En: <https://www.doseinfo-radar.com/RADARphan.html>; consultado junio 2021.
- Stabin M, Siegel J. RADAR develops new generation of radiation dosimetry phantoms and radiopharmaceutical dose estimates. *J Nucl Med* 2018; 59S1: 469.
- Stabin MG. Fundamentals of nuclear medicine dosimetry. Springer, New York, 2008, p 83.
- Martin SJ, Eisenbarth JA, Wagner-Utermann U, et al. A new precursor for the radiosynthesis of [¹⁸F]FLT. *Nucl Med Biol* 2002; 29: 263-273.
- Vesselle H, Grierson J, Peterson LM, Muzi M, Mankoff

- DA, Krohn KA. 18F-Fluorothymidine radiation dosimetry in human PET imaging studies. *J Nucl Med* 2003; 44: 1482-88.
20. Garske-Román U, Sandström M, Fröss Baron K, et al. Prospective observational study of 177Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 970-88.
21. Vallerger MB, Fadel A, Rojo AM, et al. Dosimetría biológica de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides tratados con yodo - 131. Primer Congreso Americano del IRPA (International Radiation Protection Association). Acapulco, México, 4-8 septiembre 2006. En: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/38/054/38054797.pdf; consultado octubre 2021.
22. Stabin MG. Fundamentals of nuclear medicine dosimetry. Springer, New York, 2008, p 104.

Apéndice

Desarrollo del formalismo dosimétrico aplicado

Por r_f denotaremos a un órgano o región fuente de la radiación y por r_b a un órgano o región blanco de la misma. En medicina nuclear, la actividad A_0 inyectada al paciente se distribuye en todo el organismo y el órgano fuente poseerá, en un instante arbitrario t , una actividad $A_f(t)$. El número de desintegraciones totales que se producirán en el órgano r_f (que denotaremos por A') corresponderá entonces a la integral de $A_f(t)$ desde el momento de la incorporación del radiofármaco ($t = 0$) hasta su completa eliminación del órgano. Teniendo en cuenta estas consideraciones, una expresión general para determinar la dosis absorbida en el órgano blanco producida por la radiación emitida desde el órgano fuente es:

$$D(r_b) = A'_f S(r_b \leftarrow r_f) \quad [1]$$

donde S es el llamado factor de conversión de dosis y corresponde a la dosis que entrega la fuente r_f al órgano blanco r_b cuando en la fuente se produce una única desintegración y supone que la actividad está uniformemente distribuida en el órgano fuente. En otras palabras, el factor S es la dosis en r_b por unidad de actividad en r_f . S depende de factores físicos –que involucran al radioisótopo y al órgano blanco– y geométricos –por ejemplo, la distancia entre r_f y r_b –:

$$S(r_b \leftarrow r_f) = \frac{\sum_i n_i E_i \phi_i(r_b \leftarrow r_f)}{m_b} \quad [2]$$

donde la suma se realiza sobre todos los tipos de emisiones que pueden ocurrir en un dado decaimiento radiactivo del isótopo en cuestión y m_b es la masa del órgano blanco. Para cada término de la suma se tiene que n_i es la fracción de veces que se emite el tipo de radiación considerado y E_i es su energía promedio; el factor $\phi_i(r_b \leftarrow r_f)$ indica la fracción de la energía E_i que se absorbe en el órgano blanco.

Lo más habitual es que exista más de un órgano o región fuente, en cuyo caso el miembro derecho de la expresión [1] consistirá en una suma sobre todos los órganos fuente:

$$D(r_b) = \sum_f A'_f S(r_b \leftarrow r_f) \quad [3]$$

Es útil definir la actividad acumulada normalizada como el cociente entre la actividad acumulada en el órgano fuente A'_f y la actividad A_0 administrada al paciente:

$$\tau_f \equiv \frac{A'_f}{A_0} = \int_0^\infty \frac{A_f(t)}{A_0} dt \quad [4]$$

En la última igualdad de [4] hemos aplicado la definición explícita de la actividad acumulada entre $t = 0$ y el tiempo de eliminación total del radiofármaco. La magnitud τ_f –que por tener unidades de tiempo también se la conoce como tiempo de residencia– depende, a través de A'_f , de la cinética de captación y depuración del radiofármaco en el órgano fuente, de las vías metabólicas involucradas y del decaimiento físico del radioisótopo.

Finalmente, a partir de [3] y [4] se obtiene la expresión final para la dosis media en el órgano blanco r_b :

$$D(r_b) = A_0 \sum_f \tau_f S(r_b \leftarrow r_f) \quad [5]$$

donde los factores S están definidos en [2].

El término en [5] correspondiente a la contribución del “resto del cuerpo”, $\tau_{RC} S(r_b \leftarrow r_{RC})$, se calculó considerando para τ_{RC} la expresión:

$$\tau_{RC} = \frac{1,8289 \text{ h}}{\ln 2} - \sum_f \tau_f$$

(donde la suma se extiende sobre los órganos medidos) y para $S(r_b \leftarrow r_{RC})$ la metodología propuesta por Stabin²².