

COMPARACIÓN DOSIMÉTRICA PRECLÍNICA DE ^{177}Lu -DTPA-SCN-RITUXIMAB CON ENSAYOS CLÍNICOS INTERNACIONALES.

Crudo, J.L.¹, Nevares N.N.¹, López Bularte A. C.¹, Trotta M.¹, Zapata A. M.¹, Pérez J. H.¹, Alfaro Agüero P.², Puerta Yepes N.³, Gossio S.³, Rojo A. M.³

¹ Div. Radiofarmacia básica y aplicada. CNEA

² Instituto Balseiro, CNEA

³ Laboratorio de Dosimetría Interna ARN

RESUMEN

^{177}Lu -DTPA-SCN-Rituximab y ^{177}Lu -DOTA-SCN-Rituximab se proponen como sustitutos del Zevalin®, anticuerpo monoclonal anti CD20 marcado con ^{90}Y para el tratamiento del linfoma no Hodgkin (LNH). Con el kit de producción local de ^{177}Lu -DTPA-SCN-Rituximab se realizaron los estudios de biodistribución en ratones NIH que permitieron establecer los parámetros biocinéticos para completar la evaluación dosimétrica. El cálculo de la dosis absorbida en los órganos de ratones NIH se realizó utilizando la metodología MIRD (Medical Internal Radiation Dose) y se aplicaron los coeficientes dosimétricos específicos para ^{177}Lu en ratones NIH. La extrapolación de los resultados a seres humanos se hizo por el método de escalación por tiempo. Se calcularon las dosis en los órganos humanos por unidad de actividad inyectada mediante el programa OLINDA. En este trabajo, se presenta el análisis comparativo de los resultados dosimétricos del ^{177}Lu -DTPA-SCN-Rituximab, obtenidos en ratones NIH normales y extrapolados a seres humanos, con valores de bibliografía de estudios clínicos del ^{177}Lu -DOTA-SCN-Rituximab. Se comparan la máxima actividad tolerable (MAT) extrapolada a seres humanos para ^{177}Lu -DTPA-SCN-Rituximab con la MAT para ^{177}Lu -DOTA-SCN-Rituximab obtenida de bibliografía. Los cálculos de MAT del radiofármaco ^{177}Lu -DTPA-SCN-Rituximab usado en ensayos preclínicos han mostrado resultados similares a los del ^{177}Lu -DOTA-SCN-Rituximab empleados en pacientes. El estudio dosimétrico comparativo permite concluir que el radiofármaco ^{177}Lu -DTPA-SCN-Rituximab es una alternativa promisoriosa al uso del Zevalin®.

1. INTRODUCCIÓN

Zevalin® es el primer radiofármaco terapéutico aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en el año 2002 para el tratamiento del linfoma no Hodgkin (LNH). Es un AcMo anti CD20 conjugado con un agente quelante bifuncional (BFCA) derivado del ácido dietilen triamino pentaacético (DTPA) marcado con el emisor beta puro de alta energía Itrio-90 ($E_{\beta\text{-max}} = 2,27 \text{ MeV}$, $T_{1/2} 64,1 \text{ h}$). Su esquema de administración exige que el paciente tenga un nivel mínimo de plaquetas, glóbulos rojos y glóbulos blancos y que la actividad administrada sea de 14,8 Bq/kg (0,4 mCi/kg) que para un adulto de 73,7 kg, representan 1090,8 Bq (29,5 mCi) de Zevalin®.

El desarrollo de radiofármacos terapéuticos contra el cáncer basados en AcMos marcados con radionucleídos emisores beta negativos (^{177}Lu -DTPA-SCN-Rituximab y ^{177}Lu -DOTA-SCN-Rituximab entre otros) es actualmente uno de los campos en donde se están realizando gran cantidad de ensayos preclínicos.

La mayor parte de estos estudios emplean anticuerpos monoclonales (por ej. Rituximab) que ya han sido aprobados por la FDA para la terapia biológica del cáncer, conjugados con un BFCA y marcados con Lutecio-177 (de alta actividad específica) o Itrio-90.

Una parte de esos estudios preclínicos consiste en evaluaciones dosimétricas extrapoladas a seres humanos que permiten la estimación del órgano crítico y la máxima actividad tolerable (MAT) que se le podría administrar a un paciente en forma segura

La reciente publicación de un ensayo clínico de fase I/II con ^{177}Lu -DOTA-SCN-Rituximab [1] con resultados exitosos (todos los paciente tratados experimentaron un beneficio clínico), nos motivó a comparar esos valores de MAT obtenidos por cuantificación de la toxicidad hematológica en un esquema de actividad administrada, con los resultados de MAT extrapolados a seres humanos obtenidos a partir de estudios dosimétricos en ratones normales con ^{177}Lu -DTPA-SCN-Rituximab preparado en nuestro país [2].

2. OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es comparar los resultados previamente publicados de un ensayo dosimétrico preclínico del ^{177}Lu -DTPA-SCN-Rituximab obtenido en nuestro laboratorio, con resultados de MAT de ensayos clínicos internacionales publicados de otros anticuerpos monoclonales marcados con Lu-177 sin portador.

3. MATERIALES Y METODOS

3.1. Marcación de anticuerpos monoclonales con Lu-177 de alta actividad específica

Brevemente, el anticuerpo monoclonal (anti CD20) Rituximab fue conjugado con para-isotiocianato-bencil-DTPA (p-SCN-bencil-DTPA). Fig. 1, en una relación molar 20:1 (quelante: AcMo).

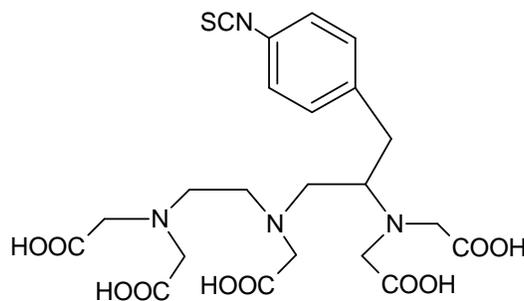


Figura 1. Estructura del p-SCN-Bz-DTPA

Posteriormente el anticuerpo conjugado fue purificado para separar el agente quelante en exceso. Finalmente el anticuerpo conjugado purificado fue marcado con Lu-177 ($E_{\beta\text{-max}} = 497 \text{ keV}$, $E_{\gamma} = 208 \text{ keV}$, $T_{1/2} 6,71 \text{ d}$) de alta actividad específica producido localmente [3]. Debido al elevado rendimiento de marcación, fue innecesaria la etapa de purificación final.

Otros investigadores cuyos resultados de MAT se comparan, han conjugado el AcMo Rituximab con para-isotiocianato-bencil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-ácido tetraacético (p-SCN-bencil-DOTA) como BFCA (Fig.2) y han realizado la marcación con Lu-177 sin portador (non carried added, n.c.a).

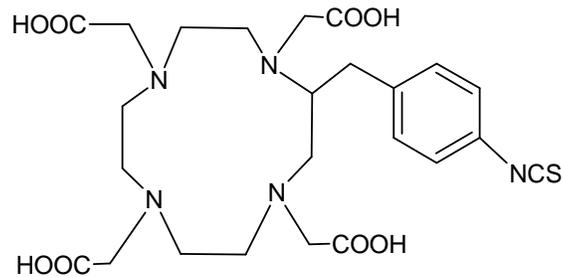


Figura 2. Estructura del p-SCN-Bz-DOTA

3.2. Determinación de la MAT en humanos a partir de los datos obtenidos por biodistribución y de las dosis en médula ósea por unidad de actividad inyectada de radiofármaco.

Los valores previamente publicados de MAT y dosis en órganos por unidad de actividad inyectada fueron obtenidos utilizando el algoritmo MIRD a partir de datos de biodistribución del radiofármaco en ratones normales.

La extrapolación de los resultados biocinéticos a seres humanos se llevó a cabo utilizando el método de escalación por tiempo [4]. A partir de esta estimación de los parámetros biocinéticos en humanos se calcularon las dosis en los órganos humanos por unidad de actividad inyectada mediante el programa OLINDA [5] para dos maniqués de referencia: Hombre adulto normal (73,7 kg) y mujer adulta normal (56,9 kg).

4. RESULTADOS

4.1 Comparación de resultados provenientes de ensayos preclínicos con ensayos clínicos internacionales

Se calculó la MAT para humanos en base a los maniqués de referencia a partir del dato de la dosis umbral de radiotoxicidad de cada órgano. Como resultado se obtuvo que el órgano crítico es la médula ósea ya que presenta el valor más restrictivo. De esta manera la MAT hallada para el hombre de referencia fue de 52 MBq/kg y 53 MBq/kg para la mujer de referencia. Esto significa 3832,4 MBq (103,6 mCi) para un hombre adulto normal de 73,7 kg y 3015,7 MBq (81,5 mCi) de $^{177}\text{Lu-DTPA-SCN-Rituximab}$ para una mujer adulta normal de 56,9 kg.

La MAT obtenida en un ensayo clínico con $^{177}\text{Lu-DOTA-SCN-Rituximab}$ [6] en 20 pacientes fue de 1665 MBq/m² (45 mCi/m²) de superficie corporal. Este valor se obtuvo por escalación de la actividad administrada desde 20 hasta 50 mCi/m² con incrementos de 5 mCi/m². En este estudio la MAT fue definida como la actividad inyectada a la cual al menos 1 paciente exhibió más de 1 toxicidad no hematológica grado 2 y más de 1 toxicidad hematológica grado 4. Trombocitopenia y leucopenia fueron las toxicidades que limitaron la dosis. Suponiendo una superficie corporal promedio de 1,8 m², corresponderían a una actividad a administrar de 2997 MBq (81 mCi) de $^{177}\text{Lu-DOTA-SCN-Rituximab}$.

En un ensayo clínico anterior con $^{177}\text{Lu-DOTA-AcMo J591}$ [7] que es un anticuerpo monoclonal anti antígeno prostático específico de membrana (PSMA), se determinó por escalación de la actividad administrada (10, 15, 30, 45, 60, 70, y 75 mCi/m²) y basándose en la toxicidad hematológica como limitante, que la MAT era de 2590 MBq/m² (70 mCi/m²) de superficie corporal. Asumiendo la superficie corporal promedio igual que en el caso anterior, la MAT obtenida equivale a 4662 MBq (126 mCi) de $^{177}\text{Lu-DOTA-AcMo J591}$. En este ensayo la MAT fue definida como la actividad inyectada por m² de superficie corporal a la cual 0 o 1 de 6 pacientes experimenta toxicidad hematológica (trombocitopenia grado 4 o neutropenia grado 4) siempre y cuando 2 o más pacientes experimenten toxicidad hematológica en el siguiente nivel de actividad inyectada por m² de superficie corporal.

5. CONCLUSIONES

El método de escalación por tiempo empleado para la extrapolación de resultados de dosis absorbida en ratón a dosis absorbida en humanos permitió obtener una MAT de 3832,4 MBq (103,6 mCi) y 3015,7 MBq (81,5 mCi) de $^{177}\text{Lu-DTPA-SCN-Rituximab}$ para hombre y mujer adultos normales respectivamente. Dichos valores son consistentes con la MAT de 2997 MBq (81 mCi) de $^{177}\text{Lu-DOTA-SCN-Rituximab}$ obtenida en ensayos clínicos utilizando el método de escalación de actividad administrada que tiene como factor limitante la toxicidad hematológica.

Basándonos en la similitud inmunoquímica y radioquímica del $^{177}\text{Lu-DTPA-SCN-Rituximab}$ con el $^{177}\text{Lu-DOTA-SCN-Rituximab}$ y en los resultados similares de MAT, se concluye que los valores de MAT estimados para humanos por extrapolación de estudios dosimétricos en ratones son de gran utilidad, como referencia para fijar el rango de trabajo para poder pasar a la etapa siguiente de estudios clínicos de radiofármacos terapéuticos en pacientes.

6. REFERENCIAS

-
1. Forrer, F. et al, "Radioimmunotherapy with ^{177}Lu -DOTA-Rituximab: Final Results of a Phase I/II Study in 31 Patients with Relapsing Follicular, Mantle Cell, and Other Indolent B-Cell Lymphomas", *J Nucl Med*, **54**: 1045-1052, (2013).
 2. Crudo J.L., Nevares N.N., López Bularte A.C., Trotta M., Zapata A.M., Pérez J.H., Alfaro Agüero P., Puerta Yepes N., Gossio S., Rojo A. M., Michelin S. "Avances en la evaluación preclínica y dosimétrica de ^{177}Lu -DTPA-SCN-Rituximab® de uso potencial en radioimmunoterapia de Linfoma no Hodgkin", *Revista de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear*, **vol 5** n° 3; 90-98 (2014).
 3. Crudo J. L., Nevares N.N., López Bularte A. C., Zapata A. M., Perez J. H., Isolani D., Quintana J., "Producción experimental de Lutecio-177 de alta actividad específica para la marcación de anticuerpos monoclonales de uso potencial en radioimmunoterapia". *Revista de la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear*: **vol 4** n° 3; 5-15 (2013).
 4. Alfaro Agüero P.A., *Tesis de Maestría en Física Médica: Estudio dosimétrico del Anticuerpo Monoclonal Anti-CD20 Marcado con ^{177}Lu en Ratones Normales*. Instituto Balseiro, Comisión Nacional de Energía Atómica. Universidad Nacional de Cuyo, Diciembre (2012).
 5. 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* **46**,1023-1027, (2005).
 6. Forrer F. et al., "Radioimmunotherapy with ^{177}Lu -DOTA-Rituximab: Final Results of a Phase I/II Study in 31 Patients with Relapsing Follicular, Mantle Cell, and Other Indolent B-Cell Lymphomas" *J Nucl Med*, **54**: 1045-1052, (2013).
 7. Bander N. et al. "Phase I Trial of ^{177}Lu -labeled J591, a mAb to PSMA, in patients with androgen-independent prostate cancer". *J Clin Oncol* 2005; **23**: 4591-4601, (2005).