

Estado del Arte de Estudios Dosimétricos Pre-clínicos y Clínicos de ^{177}Lu -DOTMP y ^{177}Lu -EDTMP

Trotta M V; Pérez J H; López Bularte A C; Nevares N N; Zapata A M; Crudo J L.

Div. Radiofarmacia Básica y Aplicada, Centro Atómico Ezeiza, Comisión Nacional de Energía Atómica, Argentina. Contacto: trotta@cae.cnea.gov.ar

RESUMEN

El principal síntoma asociado a la metástasis ósea es el dolor, que se manifiesta de forma frecuente y que es muy difícil de paliar. Se han obtenido resultados alentadores con radiofármacos emisores β^- con afinidad por el tejido óseo. El objetivo de este trabajo es exponer el estado del arte de los estudios dosimétricos de dos radiofármacos de potencial uso para terapia paliativa del dolor provocado por metástasis ósea, recopilando resultados publicados por diferentes grupos de investigadores y los obtenidos en nuestro laboratorio.

Ambos radiofármacos se basan en la marcación con $^{177}\text{LuCl}_3$ de baja actividad específica (RA-3, PPR, CNEA) de dos fosfonatos, EDTMP y DOTMP, los cuales poseen alta afinidad por las células del hueso.

De acuerdo a todos los autores consultados los radiofármacos ^{177}Lu -DOTMP y ^{177}Lu -EDTMP se obtuvieron con elevada pureza radioquímica, las biodistribuciones (BD) mostraron una rápida y significativa captación en hueso y una rápida eliminación en orina.

Las extrapolaciones dosimétricas de los ensayos en animales a seres humanos (Evaluaciones Dosimétricas y Radiobiológicas, ARN) permitieron calcular la máxima actividad tolerable (MAT) en hombre y mujer adulto, mostrando que las dosis más altas son recibidas por las células osteogénicas y que el órgano limitante de dosis es la médula ósea, para ambos radiofármacos.

Los resultados de los ensayos clínicos del ^{177}Lu -EDTMP publicados por los autores consultados muestran una respuesta favorable a la terapia, en la cual el dolor comienza a disminuir en la primera semana de tratamiento, alcanzando la disminución completa entre la sexta y séptima semana post-inyección. Es importante destacar que actualmente la CNEA está elaborando un proyecto de convalidación clínica, a llevarse a cabo en el CMN del Hospital de Clínicas para probar estos dos radiofármacos en seres humanos.

1. INTRODUCCIÓN

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

El ^{177}Lu es un emisor beta negativo de baja energía ($E_{\beta^-}(\text{máx.}) = 497 \text{ KeV}$), que asegura baja dosis en médula ósea, además tiene emisiones gamma con una energía adecuada ($E_{\gamma} = 113 \text{ KeV}$ (6,4%)) para la obtención de imágenes y que permiten realizar la evaluación dosimétrica previa al tratamiento. Su periodo de semidesintegración es de 6,73 d. Al ser producido localmente (RA-3 y Planta de Producción de Radioisótopos, Centro Atómico Ezeiza) su costo disminuye notablemente y lo hace más accesible que otros radionucleídos terapéuticos que se encuentran en el mercado.

Los procedimientos quirúrgicos y radioterapia externa son exitosos para el tratamiento de las metástasis óseas localizadas. 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 (3), como son los radiofármacos basados en los bifosfonatos, también llamados buscadores de hueso.

Estos radiofármacos con alta afinidad por el hueso deben tener las siguientes características: captación selectiva y alta permanencia en el tejido óseo afectado, ser emisor beta negativo o emisor de electrones, tener energía suficiente para llegar a las células responsables del dolor y un periodo de semidesintegración lo suficientemente largo para que el efecto sea duradero. También es importante que tengan una rápida eliminación de los tejidos blandos y del hueso normal, un proceso de producción simple, estabilidad radioquímica, perfil de baja toxicidad, seguridad razonable en términos de exposición a la radiación y costo accesible (3, 4).

Los radiofármacos buscadores de hueso tienen como órgano crítico a la médula ósea, esto hace que debido a la elevada radiosensibilidad de las células hematopoyéticas, la toxicidad en medula ósea representó el factor limitante de este tipo de terapia (2,5,6,7)

El EDTMP (figural) es uno de los agentes quelantes mayormente usados ya que forma complejos estables con varios radiometales, especialmente con los lantánidos y poseen una alta afinidad por el hueso. Sus análogos macrocíclicos como el DOTMP (figura 1) forman complejos termodinámicamente más estables y cinéticamente más inertes con los lantánidos comparados con sus análogos acíclicos. Estos parámetros son muy importantes para el diseño de radiofármacos ya que la disociación entre el radiometal y el quelante en el torrente sanguíneo puede resultar en la irradiación de órganos no blancos (2,8)

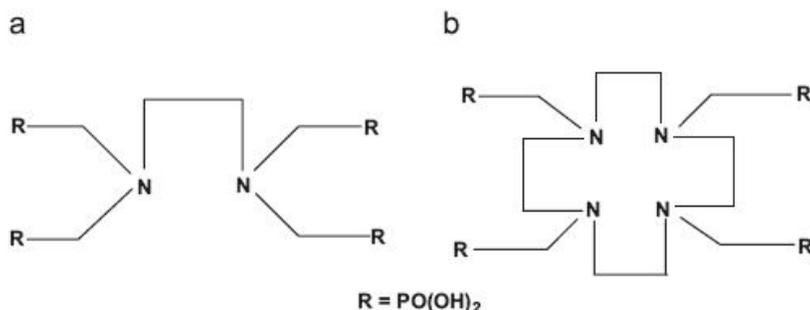


Figura 1: Estructura del a) EDTMP y b) DOTMP.

2. ENSAYOS PRE-CLÍNICOS

Con la finalidad de que un radiofármaco sea aprobado para ser utilizado en la terapia de personas por la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología) y la ARN (Autoridad Regulatoria Nuclear), este debe cumplir con ciertas etapas de estudio e investigación antes de ser aceptado. La etapa preclínica es la etapa en la cual se realizan los estudios in vitro e in vivo del RF. Dicha etapa comprende los estudios de BD del

nuevo radiofármaco, que se realizan para evaluar su comportamiento biológico, su metabolismo, determinar las vías de excreción, identificar el órgano crítico y limitante de dosis (órgano no blanco con mayor dosis absorbida). Finalmente para evaluar la acción terapéutica del radiofármaco y los resultados del tratamiento se extrapolan los datos obtenidos en animales a humanos, de esta forma puede calcularse la máxima actividad tolerable que servirá como referencia para posibles ensayos clínicos en pacientes.

2.1 Biodistribución

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

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

La principal vía de excreción de los ligandos EDTMP y DOTMP, según estudios experimentales reportados en la literatura, es a través de orina (10,11,2), motivo por el cual es fundamental conocer la actividad que queda acumulada en los riñones ya que éstos podrían recibir elevados valores de dosis debido al tratamiento. Entonces, cuando se trata de una terapia con radiofármacos de alta afinidad por el tejido óseo, es importante evaluar en los estudios de biodistribución la actividad retenida específicamente en el hueso, estudiar como órgano excretor al riñón y evaluar la toxicidad en sangre.

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

2.1.2 Evaluación de los ensayos de biodistribución en modelos animales

Las tablas 1 (9,12,14,15,16,17) y 2 (8,12,13) muestran los resultados de las BD, se mencionan los datos para tres órganos/tejidos en particular que son, el fémur, los riñones y la sangre. Los resultados de las mediciones de la actividad acumulada en los órganos se expresan como actividad acumulada por gramo de tejido (AI/g), para algunos y casos y como actividad acumulada por órgano (AI/org) en otros.

Tabla 1: Biodistribución del compuesto ^{177}Lu -EDTMP en modelos animales.

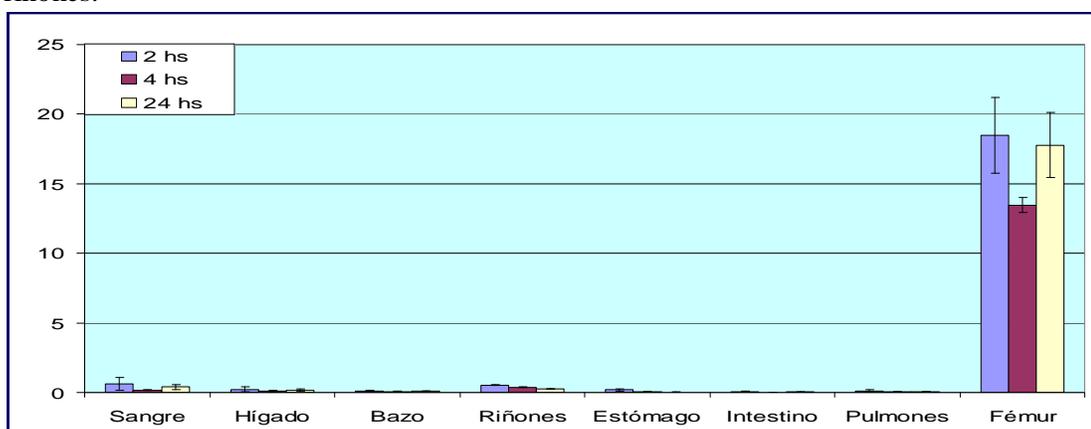
País	Animal	Máxima acumulación en hueso	Unidades	fémur	riñones	sangre
India	Ratas Wistar	1 d	%AI/órg	46,25 ± 3,48	0,26 ± 0,11	0
China	Ratas SD	6 d	%AI/g	3,86 ± 0,159	0,056 ± 0,001	0
Irán	Ratas wild-type	2 h	%AI/g	70	-	2
Pakistán	Ratas SD	3 h	%AI/órga	2,65 ± 1,10	2,3 ± 0,08	0,62 ± 0,88
Chile	Ratas normales	1 día	%AI/g	25	-	-
Argentina	Ratón NIH normales	2 hs	%AI/g	18,47 ± 0,04	0,55 ± 0,04	0,63 ± 0,50
Hungría	ratón	1h	%AI/g	19,22 ± 1,81	0,10 ± 0,04	4,48 ± 4,98
Hungría	conejo	1 h	%AI/g	0,26 ± 0,02	0	0

Tabla 2: Biodistribución del compuesto ^{177}Lu -DOTMP en modelos animales.

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

Los resultados de las BD revelan una significativa captación en hueso con un máximo de acumulación en fémur dentro de las primeras horas p.i., desde 1 h p.i. hasta 24 h p.i. Los estudios en ratas Wistar mostraron una captación significativa en hueso dentro de la media hora p.i. para ambos RF, la captación máxima en fémur resultó en un $46,25 \pm 3,48$ % AI/org para el ^{177}Lu -EDTMP y un $40,23 \pm 8,48$ % AI/org para el ^{177}Lu -DOTMP a 1 d p.i., y se mantuvo constante hasta 7 d p.i. Los resultados obtenidos de las BD en ratas wild type muestran una máxima captación en hueso a las 2 h p.i. y que se mantuvo constante hasta 24 h p.i. El grupo de investigación de China que trabajó con ratas SD obtuvo una alta captación en fémur con un máximo a las 6 d p.i. y se mantuvo hasta 11 d p.i. Los niveles de actividad medidos en sangre y tejidos blandos resultaron valores de fondo a un día p.i.

Estudios realizados por nuestro grupo de investigación en ratones NHI normales a los que se les administró ^{177}Lu -EDTMP muestran que el hueso presenta un máximo de captación entre las 2 y 4 h p.i. y equivale casi a un 50 % de la actividad inyectada. La retención en los órganos medidos diferentes al hueso fue insignificante, menor a 1% para todos los tiempos (Gráfico 1) (9). Las BD en ratones NIH normales luego de la aplicación de ^{177}Lu -DOTMP (Gráfico 2) (8), mostraron una rápida depuración sanguínea y eliminación renal (0,27 %AI/g. y 0,62 %AI/g. respectivamente a las 2 hs. p.i.). La máxima captación en fémur se observó a las 2 hs. p.i. y fue de 15,95 %AI/g, equivalente a aproximadamente un 40 % de la actividad inyectada. No se observa captación en hígado consistente con la ausencia de ^{177}Lu libre en ambos gráficos. Para ambos RF la actividad acumulada en sangre y otros órganos o tejidos no blancos fue insignificante y se comprobó que la principal vía de excreción es a través de los riñones.

**Gráfico 1:** Biodistribución del ^{177}Lu -EDTMP en ratones NIH normales (relación molar ^{177}Lu : EDTMP de 1:42)

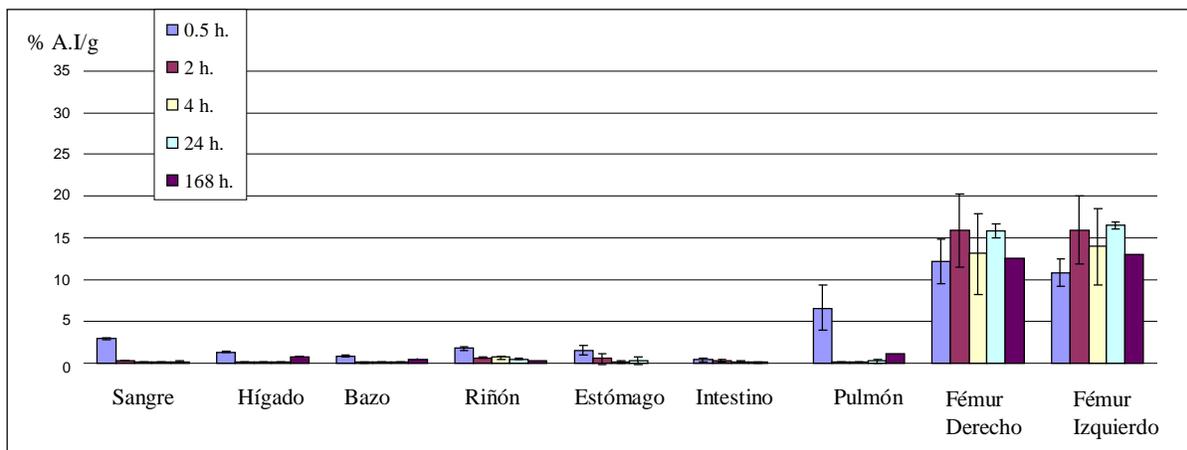


Gráfico 2: Biodistribuciones de ^{177}Lu -DOTMP en ratones normales NHI: La relación molar utilizada fue de 1:700 (^{177}Lu : DOTMP)

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

A partir de las biodistribuciones realizadas en animales se debe hacer un estudio biocinético y dosimétrico para obtener los datos de la actividad acumulada en cada órgano, luego se debe calcular la actividad máxima tolerable. La actividad máxima de los radiofármacos buscadores de hueso no debe exceder el máximo de tolerancia en la médula ósea. La dosis en este órgano no debe superar un valor de de dosis umbral de 200 cGy (18).

$$\text{Actividad max} \left(\frac{\text{mCi}}{\text{Kg}} \right) = \frac{200 \text{ cGy}}{\text{coeficiente de dosis M.O.} \cdot \text{masa}} \quad \text{Ecuación N}^\circ 1$$

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. Los resultados obtenidos del modelo animal se tienen que extrapolar a un modelo humano. Se extrapolaron los valores de dosis absorbidas en ratones NIH normales a un modelo humano (hombre y mujer adulta). Los cálculos de dosis absorbidas en los animales y las extrapolaciones a humanos fueron realizados por el grupo de Evaluaciones Dosimétricas y Radiobiológicas de la ARN a partir de los resultados de BD realizados en la División de Radiofarmacia Básica y Aplicada, del Centro Atómico Ezeiza.

En las siguientes tablas se muestran resultados experimentales obtenidos en los ensayos de BD en un modelo de animal, debido a la aplicación de ^{177}Lu -EDTMP y de ^{177}Lu -DOTMP. En la tabla 3 se muestran los % Actividad inyectada por gramo de tejido a dos h p.i. del RF en ratones NIH normales (8,9)

Tabla 3: %AI/g de tejido a 2 h p.i. de ^{177}Lu -EDTMP y ^{177}Lu -DOTMP en ratones NIH normales.

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

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

Tabla 4: Dosis absorbidas en órganos humanos.

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

Finalmente se calculó la máxima actividad tolerable en hombre y mujer para el ¹⁷⁷Lu-EDTMP y el ¹⁷⁷Lu-DOTMP, según la ecuación N° 1.

Tabla 5: Máxima actividad tolerable para la administración de ¹⁷⁷Lu-EDTMP y ¹⁷⁷Lu-DOTMP en el hombre y en la mujer.

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

3. ENSAYOS EN HUMANOS

3.1 Etapa Pre-clínica

El grupo de investigación de la India realizó un estudio de dosimetría pre-clínica para el ¹⁷⁷Lu-EDTMP (19), se tomó como órgano blanco al esqueleto, mientras que el riñón y la vejiga fueron considerados los órganos más sensibles de los órganos no blancos, debido a la excreción del mismo es a través de la orina.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2 Ensayo clínico de Fase I/II

A partir del ensayo pre-clínico (19) anteriormente mencionado se realizó un ensayo clínicos de Fase I/II. Los de Fase I involucran los estudios que realizan la escalación de dosis y que permiten determinar la máxima actividad tolerable (MAT) para el $^{177}\text{Lu-EDTMP}$, para obtener la máxima eficacia terapéutica en el hueso, con una dosis máxima pero que no supere la dosis umbral de toxicidad en médula ósea.

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

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

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

También se realizó un estudio clínico de Fase II en China (20), donde se evaluó la eficacia y la seguridad terapéutica del $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ en el tratamiento paliativo del dolor provocado por metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama y con cáncer de próstata.

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

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

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

4. CONCLUSIONES

Ambos radiofármacos muestran resultados similares en cuanto a la captación en hueso y sus propiedades farmacocinéticas. La actividad acumulada en sangre y en otros órganos o tejidos no blanco fue insignificante y se observó que la principal vía de excreción es la renal.

Según el estudio dosimétrico realizado en ratones normales y extrapolado a humanos, la mayor dosis absorbida (mGy/MBq) fue en el tejido óseo para ambos radiofármacos. Sin embargo, el $^{177}\text{Lu-DOTMP}$ permite entregar una mayor dosis en las células osteogénicas con

una misma actividad inyectada y también permite alcanzar un complejo estable a una relación molar radionucleído: quelante significativamente inferior a la relación molar radionucleído: EDTMP.

En base a resultados favorables observados en estudios clínicos realizados con ^{177}Lu -EDTMP en China e India, la CNEA está elaborando un proyecto de convalidación clínica, a llevarse a cabo en el CMN del Hospital de Clínicas con ambos radiofármacos.

Referencias Bibliográficas

- 1 - Aas M., Moe L., Gamlem H., Skretting A., Ottesen N., Bruland OS. "Internal Radionuclide therapy in dogs with primary osteosarcoma employing ^{153}Sm -EDTMP". *Clin. Cancer Res.*; **5** (10Suppl.):3148-3152. (1999)
- 2 - Bayouth J E., Macey D J., Kasi L P, Fossella F. V. "Dosimetry and toxicity of Samarium-153-EDTMP administered for bone pain due to skeletal metastases". *J Nucl Med* **35**: 63–69 (1994).
- 3 - Bodei L., Lam M., Flux G., Brans B., Chiti A., Giammarile F. "EANM procedure guidelines for treatment of refractory metastatic bone pain", *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **35**(10) 1934-40 (2008).
- 4 - Henia Balter, "Radiofármacos para terapia paliativa del dolor en metástasis óseas" *Radiofármacos Terapeuticos*, Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear, (2007).
- 5 - Volkert WA, Erhardt G J, Ketring A R, Lattimer J C, Corwin L A, Stapleton J, Anderson S K, Simon J, Goeckeler W F, "Clinical and clinicopathologic response of canine bone tumor patients to treatment with Samarium-153-EDTMP". *J Nucl Med* **31**: 1316–1325 (1990).
- 6 - Lattimer J C, Corwin L A, Stapleton J, Volkert W A, Erhardt, G J, Ketring A R, Hewett J E, Goeckeler W F "Clinical and clinicopathologic effects of Samarium-153-EDTMP administered intravenously to normal Beagle dogs". *J Nucl Med* **31**: 586–593. (1990).
- 7- Bryan JN, Bommarito D, Kim DY, Berent L, Bryan M, Lattimer JC, Henry C, Engelbrecht H, Ketring A, Cutler C, "Comparison of Sistemic Toxicities of ^{177}Lu -DOTMP and ^{153}Sm -EDTMP administered intravenously at equivalent skeletal doses to normal dog", *J Nucl Med Technol.* **37**(1):45-52 (2009).
- 8 - Lopez Bularte A, Puerta Yepes N, Perez J, Nevares N, M, Rojo A, Crudo J, "Evaluación y estudio dosimétrico de un kit de DOTMP para su marcación con Lutecio-177 de uso potencial como agente paliativo del dolor provocado por metástasis ósea". AABYMN (2010).
- 9 – Puerta Yepes N, Perez J, Nevares N, Zapata A, Lopez Bularte A, Rojo A, Gossio S, Crudo J. "Estudio biocinético y dosimétrico de un kit de producción local de ^{177}Lu -EDTMP para su uso como agente paliativo del dolor", *Alasbimn Journal* (2011).
- 10 - Maini C, Bergomi S, Romano L, Sciuto, ^{153}Sm -EDTMP for bone palliation in skeletal metastases, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **31**,171-178 (2004).
- 11 – Maini C., Bergomi S., Romano L., Sciuto R. " ^{177}Sm -EDTMP for bone pain palliation in skeletal metastases". *Eur J Nucl Med Mol Imaging* , **31** (Suppl.1) 171-178 (2004).
- 12 - Luo Zhifu. Deng Xinrong. Li Hongyu. Xiang Xueqin. Ye Zhaoyun. Li Guiqun. Guo Hongyuan. Chen Yang, Huang Wei. "EDTMP and DOTMP" developments in China. *Development of Therapeutic Radiopharmaceuticals Based on ^{177}Lu for Radionuclide Therapy*. IAEA. 2006.
- 13 - Chakraborty S, Das T, Sarma HD, Venkatesh M, Banerjee S. "Comparative studies of ^{177}Lu -EDTMP and ^{177}Lu -DOTMP as potential agents for palliative radiotherapy of bone metastases". *Appl Radiat Isot*, **66**(9):1196-205 (2008).
- 14 - Bahrami-Samani A, Anvari A, Jalilian AR, Shirvani-Arani S, Yousefnia H, Aghamiri MR, Ghannadi-Maragheh M. "Production, Quality Control and Pharmacokinetic Studies of (^{177}Lu)-EDTMP for Human Bone Pain Palliation Therapy Trials", **11**(1):137-44 (2012).
- 15 - Development of Therapeutic Radiopharmaceuticals Based on ^{177}Lu for Radionuclide Therapy. IAEA, (2006).

- 16 - Mónica Chandía; Rebeca Becerra; Ximena Errazu; José Hernández; Fernando Troncoso. EDTMP kit development in Chile. "Development of Therapeutic Radiopharmaceuticals Based on ^{177}Lu for Radionuclide Therapy". IAEA (2006).
- 17- Máthé D, Balogh L, Polyák A, Király R, Márián T, Pawlak D, Zaknun JJ, Pillai MR, Jánoki GA. "Multispecies animal investigation on biodistribution, pharmacokinetics and toxicity of ^{177}Lu -EDTMP, a potential bone pain palliation agent". *Nucl Med Biol*, **37**(2):215-26, (2010).
- 18 – Enami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M. "Tolerante of normal tissue to therapeutic irradiation". *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **21** 109-122 (1991).
- 19 - Das T, Sarma HD, Chakraborty S, Banerjee S, Venkatesh M. Lu-EDTMP: "A New Radiopharmaceutical for Palliation of Bone Pain in Cancer Patients with skeletal metastases" *BARC Newsletter*, Issue N°. 305. (2009).
- 20 - Yuan J¹, Liu C, Liu X, Wang Y, Kuai D, Zhang G, Zaknun JJ. "Efficacy and safety of ^{177}Lu -EDTMP in bone metastatic pain palliation in breast cancer and hormone refractory prostate cancer: a phase II study" *Clin Nucl Med*, **38**(2):88-92 (2013).