

Determinación de Factores de Dosis para el Cálculo de la Dosis Absorbida en el Núcleo de Células Metastásicas de Cáncer de Próstata

M. A. Nava Cabrera^{1*}, R. Oros Pantoja¹, L. Aranda Lara¹, E. P. Azorín Vega²,
E. L. Rojas Calderón³

¹ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México, México.

² Laboratorio Nacional de Investigación de Radiofármacos, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Ocoyoacac, México, México.

³ Gerencia de ciencias ambientales, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Ocoyoacac, México, México.

*a40893@hotmail.com

Resumen

El objetivo de este trabajo fue determinar los factores de dosis de células metastásicas de cáncer de próstata LNCaP en hueso. Estos factores de dosis fueron calculados utilizando el código MCNPX5 de Montecarlo, donde se simuló un microambiente óseo y donde los valores promedio de éstos fueron los utilizados. Se obtuvieron factores de dosis para el ¹⁷⁷Lu y para el ²²⁵Ac, con dos tamaños de células y dos maneras de distribuir la fuente radioactiva en las células tumorales. Se obtuvo que los factores de dosis debido al ²²⁵Ac (10⁻⁴ Gy/desint.) fueron dos órdenes mayores que los del ¹⁷⁷Lu (10⁻⁶ Gy/desint.).

Palabras clave: Dosis absorbida, Factores de dosis, Metástasis ósea, Simulación Montecarlo.

1. Introducción

Las metástasis óseas en etapas avanzadas de cáncer de próstata (PCa) son una fuente importante de morbilidad y mortalidad. Diferentes estrategias terapéuticas y/o paliativas se han empleado para mejorar la calidad de vida del paciente [1]. Entre estas terapias se encuentra el uso del inhibidor del Antígeno Prostático Específico de Membrana (iPSMA) ligado al Lutecio-177 (¹⁷⁷Lu), cuyos casos han mostrado un aumento del 70% de la sobrevivencia de los pacientes [2]. Recientemente se ha sugerido utilizar este inhibidor de PSMA con emisores alfa, como el Actinio-225 (²²⁵Ac), que posee un alto potencial para destruir metástasis óseas con un mínimo de daño a tejido y órganos sanos [3]. La dosimetría interna es necesaria para planificar tratamientos en pacientes que reciben terapias con radionúclidos. Aunque se han realizado estudios para evaluar la terapia con radionúclidos a nivel celular utilizando simulaciones Monte Carlo, no se han reportado cálculos dosimétricos en células metastásicas de próstata durante un tratamiento con ²²⁵Ac [4]. Estos cálculos requieren conocer los valores de actividad acumulada en las células metastásicas, así como los factores de dosis (DF) para la región estudiada. Estos últimos valores solo se pueden obtener mediante simulación Monte Carlo [5]. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es calcular los factores de dosis de los radionúclidos ¹⁷⁷Lu y ²²⁵Ac para células metastásicas de próstata en microambientes óseos, utilizando el código MCNPX 5.

2. Metodología

Se utilizó el código MCNPX5 en conjunto con el visualizador de geometrías VisedX_22s para determinar los factores de dosis. Estos factores se utilizaron para el cálculo de dosis en el núcleo de células metastásicas de cáncer de próstata en un microambiente óseo. La geometría consistió en un microambiente óseo compuesto por hueso trabecular y matriz ósea. El hueso trabecular se simuló con osteoblastos, osteoclastos, osteocitos, matriz ósea y células de cáncer de próstata LNCaP. Las células tumorales se consideraron de forma elipsoidal, y conformadas por tres compartimentos: membrana celular, citoplasma y núcleo celular. La geometría establecida para cada simulación se muestra en la Fig. 1, donde el hueso trabecular está resaltado de azul, la matriz ósea de color verde y el universo exterior de amarillo. Cada microambiente contuvo 10 células LNCaP. Se simularon por separado las células LNCaP con dos tamaños distintos, 6.7 μm de eje mayor y 3 μm de eje menor para las células grandes (células X) y 3.7 μm de eje mayor y 1 μm de eje menor para las células pequeñas (células Y), con la finalidad de analizar la dependencia del factor de dosis con respecto al tamaño.

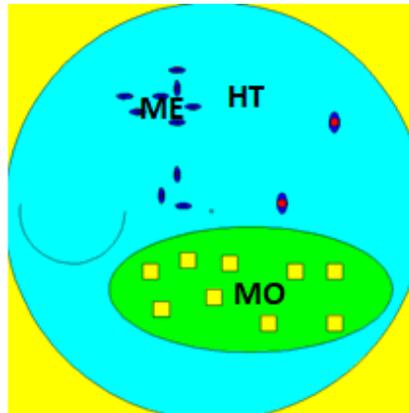


Fig. 1. Microambiente óseo, visualizado por el software VisedX_22s. Hueso trabecular:HT, matriz ósea:MO, metástasis:ME.

La fuente radiactiva se supuso distribuida sobre la superficie de la membrana celular, así como en el citoplasma de la célula. También se simuló la fuente distribuida de manera uniforme en cada compartimento y se compararon los resultados. Se hicieron primero 4 simulaciones con la misma geometría, para el radionúclido ^{177}Lu . La primera se realizó para determinar los factores de dosis de la membrana al núcleo debido a las emisiones β de este radionúclido, la segunda y tercera simulación se realizaron para determinar los factores de dosis de la membrana al núcleo debido a la emisión de los rayos gamma más probables de 208 keV y 113 keV, y la última simulación correspondió a la contribución de las emisiones beta del citoplasma al núcleo celular. En este último caso se omitieron los rayos gamma debido a que su contribución de dosis al núcleo se supuso despreciable.

Las simulaciones para el ^{225}Ac se hicieron contemplando solamente las emisiones alfa de éste, debido a que el alcance de las partículas alfas es menor que las partículas beta y por lo tanto se espera que la contribución de las primeras sea mucho mayor que las segundas.

Todas las simulaciones consideraron un flujo inicial de 1×10^6 partículas, donde aquellas emisiones con una energía menor a 1 keV no se simularon, debido a que se supuso que su depósito de energía fue local. Para el ^{177}Lu se consideraron las emisiones de partículas beta y fotones, mientras que para el ^{225}Ac se consideraron sólo las emisiones de partículas alfa. Se utilizaron los tallies F6 y F8 para obtener los valores de estos factores en unidades de $\text{MeV/g} \cdot \text{des}$.

De cada simulación se obtuvieron 10 valores de factores de dosis y al promediarlos se obtuvo un factor de dosis representando la dosis absorbida por unidad de desintegraciones, en unidades de MeV/g*des. Estos valores se convirtieron a joules por unidad de kilogramos por desintegraciones (J/kg*des), i.e., Gy/des.

Estos valores podrían ser utilizados posteriormente para determinar la dosis absorbida en el núcleo de células metastásicas de cáncer de próstata utilizando la metodología MIRD.

3. Resultados y Discusión

De las simulaciones realizadas con el radionúclido ^{177}Lu , donde esta fuente se supuso distribuida sobre la superficie de cada compartimento, se obtuvieron los valores DF que se muestran en la Tabla 1. Todos los datos mostrados en la tabla se calcularon utilizando las células LNCaP de tamaño pequeño ($3.7\ \mu\text{m}$ de eje mayor y $1\ \mu\text{m}$ de eje menor). Se observó que la contribución de los rayos gamma es dos órdenes de magnitud menor que la contribución debido a partículas beta, pudiendo ser despreciados en los cálculos de dosis si así se desease. También se observó que la contribución al núcleo es mayor cuando la fuente se encuentra en el citoplasma, respecto a cuándo se localiza en la membrana. No obstante, en un experimento *in vitro* la contribución real a la dosis absorbida por cada compartimento en las células tumorales puede variar, debido a que en estos valores no se ha considerado aún la fracción de internalización del radiofármaco en cada compartimento.

Tabla 1: Factores de dosis para el ^{177}Lu considerando la contribución de emisión partículas β y de rayos gamma con energía de 208 keV y 113 keV en células metastásicas LNCaP de $3.7\ \mu\text{m}$ en un microambiente óseo

Nomenclatura	Gy/desintegraciones
$\text{DF}_{\beta}(\text{N}\leftarrow\text{M})$	8.42×10^{-6}
$\text{DF}_{\gamma}(\text{N}\leftarrow\text{M})_{208}$	1.15×10^{-8}
$\text{DF}_{\gamma}(\text{N}\leftarrow\text{M})_{113}$	5.11×10^{-9}
$\text{DF}_{\beta}(\text{N}\leftarrow\text{C})$	9.66×10^{-6}

Membrana: M, Citoplasma: C; Núcleo: N

En la Tabla 2 se muestran los factores de dosis para el Lu-177 considerando los tamaños de células X y Y, donde los subíndices β y γ se refieren al tipo de emisión que se está considerando en la determinación del DF, y los subíndices 208 y 113 se refieren a los DF obtenidos a partir de la emisión de fotones con dichas energías, producto del decaimiento del ^{177}Lu . En este caso la fuente se distribuyó de manera uniforme en cada compartimento. Comparando los valores de los factores de dosis de la Tabla 2 con la Tabla 3, se observó que los DF en el caso de que la fuente está distribuida homogéneamente en un compartimento es dos órdenes mayores que cuando la fuente está distribuida sólo en la superficie de éstos. Si bien en la realidad no se puede garantizar que el radiofármaco se distribuya uniformemente en un compartimento, la simulación realizada en el segundo caso se asemeja un poco más a la realidad que cuando la fuente está en la superficie de cada compartimento. Además, se observó que el valor de cada DF es dependiente del tamaño de las células simuladas, aumentando para las células grandes cuando la fuente está en la membrana y disminuyendo si la fuente está en el citoplasma.

Tabla 2: DF del ^{177}Lu , con la fuente distribuida homogéneamente en la membrana y el citoplasma de las células X y Y

Tamaño de la célula	Nomenclatura	Gy/desintegraciones
Pequeño (Y)	DF _β (N←M)	1.15x10 ⁻⁴
	DF _β (N←C)	2.98x10 ⁻⁴
Grande (X)	DF _β (N←M)	1.23x10 ⁻⁴
	DF _β (N←C)	2.07x10 ⁻⁴

Membrana: M, Citoplasma: C; Núcleo: N

Tabla 3: DF del ²²⁵Ac, con la fuente distribuida homogéneamente en la membrana y el citoplasma de las células X y Y

Tamaño de la célula	Nomenclatura	Gy/desintegraciones
Pequeño (Y)	DF _α (N←M)	2.09x10 ⁻²
	DF _α (N←C)	4.81x10 ⁻²
Grande (X)	DF _α (N←M)	2.17x10 ⁻²
	DF _α (N←C)	3.5x10 ⁻²

Membrana: M, Citoplasma: C; Núcleo: N

Finalmente, en la Tabla 4 se muestran los valores de los DF cuando la fuente está en la membrana y el citoplasma de las células tumorales, y el blanco es el hueso trabecular que las rodea. Se puede observar que para ambos radiofármacos los DF son dos órdenes de magnitud menor cuando el blanco es el hueso, respecto al núcleo de estas células como blanco. Además, se puede observar que esta contribución es menor para el emisor beta, que para el alfa. No obstante, esta diferencia se debe a la diferencia entre ambos tipos de radiación. Nuevamente se observa una variación en los DF que depende del tamaño de la célula, aunque en este caso esta diferencia es menor que cuando el blanco era el núcleo celular. Los valores calculados pueden ser utilizados posteriormente, según el esquema MIRD, para determinar la dosis absorbida en el núcleo de las células metastásicas de cáncer de próstata debido a estos dos radiofármacos. Con base en los resultados obtenidos, se esperaría una mayor efectividad terapéutica del ²²⁵Ac que el ¹⁷⁷Lu, si es que el primero se logra internalizar adecuadamente en estas células.

Tabla 4: DF del ¹⁷⁷Lu y ²²⁵Ac, con la fuente distribuida homogéneamente en la membrana y el citoplasma de las células X y Y

Radionúclido	Tamaño de la célula	Nomenclatura	Gy/desintegraciones
¹⁷⁷ Lu	Pequeño (Y)	DF _β (H←M)	1.98x10 ⁻⁶
		DF _β (H←C)	1.96x10 ⁻⁶
	Grande (X)	DF _β (H←M)	2.02x10 ⁻⁶
		DF _β (H←C)	1.97x10 ⁻⁶
²²⁵ Ac	Pequeño (Y)	DF _α (H←M)	1.13x10 ⁻⁴
		DF _α (H←C)	1.11x10 ⁻⁴
	Grande (X)	DF _α (H←M)	1.13x10 ⁻⁴
		DF _α (H←C)	1.11x10 ⁻⁴

Membrana: M, Citoplasma: C; Hueso trabecular: H

Los valores de la Tabla 4 indican que durante un tratamiento con estos radiofármacos la contribución de dosis a las regiones circundantes sería baja, permitiendo que el tratamiento fuese seguro, o como mínimo de bajo riesgo de generar efectos secundarios.

4. Conclusiones

Se observó que los valores de los DF son muy dependientes de los tamaños de las células elegidas, lo que se relaciona con las propiedades de las partículas emitidas por cada radionúclido. Además, los valores de los DF cambian en función de la distribución homogénea en los compartimentos con respecto a la distribución en superficie (siendo dos órdenes de magnitud mayor esta diferencia).

Al comparar los DF del ^{225}Ac y el ^{177}Lu se observó que la cantidad de dosis por unidad de desintegraciones es muy superior para el primero (siendo dos órdenes de magnitud la diferencia). Esto indica que si se quisiese dar un tratamiento terapéutico se requeriría menor actividad del primer radiofármaco, para lograr los mismos efectos que el ^{177}Lu .

Agradecimientos

El autor N. C. agradece el apoyo del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) para la realización de este trabajo.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para este trabajo.

Referencias

- [1] J. Mohler, R. Bahnson, B. Boston, J. Busby, A. D'Amico, et al. "Prostate cancer: Clinical practice guidelines in oncology" [online], 2010. Available at: <https://jncn.org/view/journals/jncn/8/2/article-p162.xml>.
- [2] C. Umbricht, U. Köster, P. Bernhardt, N. Gracheva, K. Johnston, R. Schibli, et al. "Alpha-PET for Prostate Cancer: Preclinical investigation using ^{149}Tb -PSMA-617" [online], 2019. Available at: <http://www.nature.com/articles/s41598-019-54150-w>.
- [3] C. Kratochwil, F. Bruchertseifer, H. Rathke, M. Bronzel, C. Apostolidis, et al. "Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry estimate and empiric dose finding." *J Nucl Med.*, vol 58, no 10, pp. 1624–1631, 2017.
- [4] F. Liberal, A. Tavares, J. Tavares. "Computational modeling of radiobiological effects in bone metastases for different radionuclides" [online], 2017. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09553002.2017.1294274>.
- [5] S. R. Cherry, J. A. Sorenson, M. E. Phelps, "Physics in Nuclear Medicine ." Saunders, E d: 2012.