



Estudo preliminar da dose absorvida e efetiva da cisplatina radiomarcada com ^{195m}Pt

Leal^a A.S., Mendes^a B. M., Bernardes^a F.D.

^aCentro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil

asleal@cdtn.br

RESUMO

A cisplatina ou *cis-diaminodichloroplatina (II)*, $[(\text{NH})_3\text{PtCl}_2]$, é um quimioterápico amplamente utilizado no tratamento de diversos tipos de neoplasias, mas com efeitos adversos muitas vezes severos. Diversas formas alternativas desta droga têm sido investigadas visando maior eficácia no tratamento. Uma dessas formas é a cisplatina radioativa, que explora a possibilidade de sinergia entre os efeitos radio e quimioterápicos. Para avaliar a viabilidade desta estratégia, neste trabalho foram estimadas as doses absorvidas nos tecidos e a dose efetiva devido à administração da cisplatina radioativa contendo o radioisótopo ^{195m}Pt . Dados de biodistribuição disponíveis na literatura, fantasmas voxelizados de referência da ICRP e métodos Monte Carlo foram utilizados nas simulações. Os maiores valores de dose absorvida no fantoma feminino foram observados nos rins (3,34 mGy/MBq), baço, (2,65 mGy/MBq) e fígado (2,21 mGy/MBq). O fantoma masculino apresentou o mesmo perfil de distribuição de doses absorvidas observado no modelo feminino, contudo os valores foram menores: rins (2,96 mGy/MBq), baço, (2,31 mGy/MBq) e fígado (1,73 mGy/MBq). A dose efetiva por unidade de atividade injetada calculada para a ^{195m}Pt foi de 0,27 mSv. O estudo dosimétrico da cisplatina marcada do com o radioisótopo ^{195m}Pt é uma etapa preliminar para avaliação de viabilidade do uso clínico da platina natural ativada em reator. A contribuição dos demais radioisótopos originários da ativação da platina natural está em análise e será tema de trabalho futuro.

Palavras-chave: ^{195m}Pt -Cisplatina, dose absorvida e efetiva, MCNP

ABSTRACT

The Cisplatin or *cis-diaminodichloroplatin (II)*, [(NH)₃PtCl₂], is a chemotherapy widely used in the therapy of many types of neoplasias, but often with severe adverse effects. Several alternative forms this drug have been investigated for enhancing the efficacy of the treatment. One of them is the possible use of synergetic radio and chemotherapeutic effects obtained with the application of the radiolabeled cisplatin. In order to evaluate the viability of this strategy, in this work the absorbed doses in the tissues and the effective dose due to the administration of ^{195m}Pt labeled cisplatin were estimated. Available biodistribution data, voxelized reference phantoms of the ICRP and Monte Carlo methods were used in the simulations. The highest absorbed dose values in female phantom were observed in the kidneys (3.34 mGy / MBq), spleen (2.65 mGy / MBq) and liver (2.21 mGy / MBq). Male phantom has the same absorbed dose pattern of the female model, however dose values were lower: kidneys (2.96 mGy / MBq), spleen, (2.31 mGy / MBq) and liver (1.73 mGy / MBq). The effective dose per unit of injected activity calculated for ^{195m}Pt was 0.27 mSv. The dosimetric study of cisplatin labeled with the ^{195m}Pt radioisotope is a preliminary step for the feasibility assessment of the clinical use of reactor-activated natural platinum. The contribution of other radioisotopes originating from the activation of natural platinum is under analysis and will be the subject of future work.

Keywords: ^{195m}Pt-Cisplatin, effective and absorbed dose, MCNP

1. INTRODUÇÃO

O uso antitumoral da cisplatina foi descoberto por Rosenberg em 1965. A partir de 1978, a agência federal de saúde dos Estados Unidos da América, *Food and Drug Administration* (FDA), liberou o uso clínico dessa molécula para o tratamento de câncer. Desde então, tem sido largamente utilizada na quimioterapia de esôfago, testículo, bexiga, cabeça e pescoço, entre outros [1-3]. O seu mecanismo de ação baseia-se na morte celular induzida pela ligação da cisplatina ao DNA e posterior quebra das moléculas de ácido nucleico[4].

Os efeitos adversos da cisplatina como nefrotoxicidade, náuseas, vômitos, neurotoxicidade e ototoxicidade, entre outros, podem levar à restrição da dose a ser administrada ao paciente, prejudicando o controle da doença [1,5]. Além disso, há a possibilidade de desenvolvimento de resistência das células tumorais ao quimioterápico, complicando o tratamento [6]. Essas dificuldades têm impulsionado o desenvolvimento de novas formas do fármaco, variações da molécula de cisplatina, para melhorar a eficácia do tratamento e redução os efeitos colaterais [7,8].

Estudos encontrados na literatura mostram o uso de alguns dos radioisótopos da platina, principalmente a $^{195\text{m}}\text{Pt}$, para avaliar a biodistribuição e o efeito da droga [9-13]. Com o uso da tomografia por emissão de fóton único (SPECT), a farmacocinética pode ser avaliada inclusive em tumores [2].

Estudos *in vitro* utilizando complexos de platina radiomarcados, conduzidos por este autor e colaboradores, sugerem a possível sinergia entre os efeitos radioterápico e quimioterápico. Células de glioma foram expostas a cisplatina radiomarcada por irradiação direta da cisplatina natural em reator, comparadas a células expostas à cisplatina não radiomarcada e os resultados mostraram um efeito antitumoral superior em 3 vezes [9]. Esse efeito foi novamente observado em outro estudo com o complexo de tetraciclina de platina $[\text{PtC}_{12}(\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8)]$ em células sanguíneas humanas de leucemia tipo K562 [8]. Tal efeito sinérgico radioterápico e quimioterápico pode ser uma alternativa para minimizar os efeitos relacionados à toxicidade da cisplatina possibilitando o uso de uma dose menor da molécula marcada. Entretanto, por se tratar da aplicação de elementos radioativos, efeitos colaterais relacionados a exposições às radiações ionizantes, também devem ser considerados [8-10]. Estudos dosimétricos são necessários nesse sentido.

A utilização de isótopos enriquecidos da platina, como por exemplo a ^{191}Pt obtida em acelerador de alta energia, tem sido sugerida, embora esta alternativa possa não ser viável devido ao alto custo [14]. Por outro lado, a obtenção da irradiação direta da cisplatina platina em reator via reação (n, λ) pode ser uma alternativa viável para testes iniciais de radiofármacos de complexos de platina. Um dos radioisótopos formados pela ativação da platina natural é a $^{195\text{m}}\text{Pt}$ com meia vida de 4,3 dias e emissões de elétrons e fótons de baixa energia. Tais características fazem desse radioisótopo um bom candidato para investigações de biodistribuição da molécula [13] e, eventualmente, em uso futuro na terapia.

Um estudo de dosimetria foi realizado para a $^{195\text{m}}\text{Pt}$ baseado em dados de biodistribuição de pacientes saudáveis e parâmetros dosimétricos obtidos a partir de fantasmas analíticos estilizados [15]. Em termos de morfologia, em geral, os fantasmas de voxel são mais realísticos que os estilizados. A forma dos órgãos e a distância entre eles tendem a apresentar melhor correlação com a realidade em fantasmas de voxel como pode ser visto com melhor clareza na Figura 1.

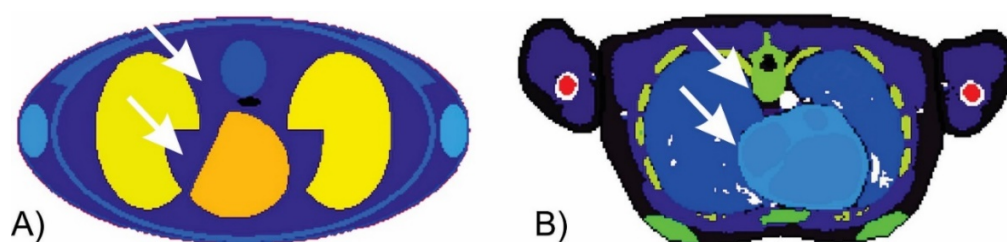


Figura 1: Comparação entre fantasmas masculinos estilizados e voxelizados: A) corte transversal do fantoma modelo ADAM [21] na altura do coração. B: corte transversal do fantoma RCP_AM [20] na altura do coração. São observadas grandes diferenças na morfologia e na distância entre órgãos (setas brancas). Fonte: próprio autor

Segundo a publicação da Comissão internacional de Proteção Radiológica – ICRP (*International Commission of Radiation Protection*) ICRP 2009 [16], os principais parâmetros que influenciam o cálculo da dose absorvida em dosimetria interna são: a forma, a posição relativa e as distâncias entre órgãos. Dessa forma, há um conceito geral de que as dosimetrias realizadas utilizando fantasmas de voxel produzem dados de melhor qualidade. Contudo os fantasmas de voxel

apresentam problemas relacionados a sua resolução, especialmente para órgãos pequenos (como as suprarrenais) e/ou compostos por camadas delgadas de tecido (como paredes do estomago e paredes dos intestinos). Ainda assim, considerando os aspectos positivos e negativos, a dosimetria tem utilizado preferencialmente fantomas mais antropomórficos como os fantomas de voxel. De fato a partir de 2007, a ICRP passou a recomendar o uso de fantomas voxelizados para a produção de dados dosimétricos de referência, [17]. Em 2009, essa mesma comissão disponibilizou seus modelos computacionais voxelizados de referência representando o homem e a mulher adultos [16].

Neste estudo foram avaliadas as doses absorvidas nos órgãos e tecidos e a dose efetiva do isótopo ^{195m}Pt em modelo computacional baseados no método de Monte Carlo, utilizando fantomas voxelizados de referência adultos, masculino (RCP_AM) e feminino (RCP_AF), fornecidos pela ICRP [16]. Pretende-se com esse trabalho atualizar os dados dosimétricos da ^{195m}Pt utilizando os fantomas voxelizados de referência conforme as recomendações da ICRP [16,17]. Além disso, a dosimetria para esse isótopo da platina poderá abrir perspectivas para avaliação dosimétrica da cisplatina natural ativada em reator e sua possível utilização teranóstica.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A ^{195m}Pt tem sido o radioisótopo da platina mais utilizado em pesquisas na área de Medicina Nuclear devido às suas características, como meia vida (4,02 dias) relativamente curta e energia emitida pelos fótons (65 - 130 keV) detectável pelos sistemas de aquisição de imagem SPECT ou Gama-Câmara [18]. A obtenção da cisplatina radioativa, ativada no reator de pesquisas TRIGA Mark 1 do Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN), e cálculo de atividade está discutida em detalhes em [19].

Para avaliar as doses absorvidas em órgãos do corpo humano devido ao uso da ^{195m}Pt , 4 casos foram simulados (modelo feminino – fótons e elétrons; modelo masculino – fótons e elétrons). Foram utilizados fantomas voxelizados de referência RCP_AF (mulher adulta) e RCP_AM (homem adulto) da ICRP 110 [16] para simulações no software MCNPx (v. 2.7.0) [20]. As dimensões dos voxels nos modelos são (1,775 x 1,775 x 4,84) mm³ e (2,137 x 2,137 x 8,0) mm³ para RCP_AF e RCP_AM, respectivamente.

Os dados relacionados às densidades e composições químicas dos órgãos e tecidos representados nas simulações foram baseados na publicação da ICRP 110 [16]. O coeficiente de atividade integrada no tempo utilizado, anteriormente nomeado de tempo de residência, foi baseado nos dados obtidos por Shathekge *et al.* [15], conforme Tabela 1.

Tabela 1: Coeficiente de atividade integrada no tempo (τ) da ^{195m}Pt para os principais órgãos-fonte. Dados adaptados do trabalho de Sathekge et al.[15].

| | Órgãos-Fonte | | | | | | | |
|---------------|----------------|-----------|-----------|-------------|--------------|-----------|---------------------|-------------|
| | Pool Sanguíneo | Fígado | Baço | Rim Direito | Rim Esquerdo | Bexiga | Restante dos órgãos | Corpo total |
| λ (h) | 3 ± 1 | 6 ± 6 | 3 ± 1 | 4 ± 3 | 4 ± 2 | 7 ± 1 | 66 ± 45 | 94 ± 5 |

As emissões originárias de órgãos-fonte foram realizadas conforme as recomendações da ICRP 133 [22] e as metodologias utilizadas em outros estudos [23,24]. Para regiões fonte compostas por dois ou mais tecidos diferentes um algoritmo de amostragem foi usado, ponderando as massas desses tecidos. O programa DECDATA[®] [25] disponibiliza dados de energia e respectiva probabilidade, para emissões de elétrons e fótons da ^{195m}Pt . A Tabela 2 resume informações de emissões da ^{195m}Pt [25].

Tabela 2: Tipos de emissão da ^{195m}Pt . Dados adaptados do software DECDATA [25]

| Tipos de emissões | Nº de emissões | Probabilidade (/tr) | Energia Média (MeV/tr) |
|-------------------|----------------|---------------------|------------------------|
| Raios gama | 9 | 1,671E-01 | 9,582E-02 |
| Raios X | 62 | 4,110E+01 | 1,488E-03 |
| Elétrons CI | 51 | 2,778E+00 | 5,809E-02 |
| Elétrons Auger | 14 | 3,655E+01 | 6.326E-04 |
| Total | 136 | | - |

tr - (transformação nuclear); CI - (conversão interna)

O pedido de saída (*tally*) +F6 foi utilizado nas simulações realizadas para o cálculo da dose absorvida (MeV/g) em todos órgãos-alvo, por partícula emitida nos órgãos-fonte. Para obtenção da dose absorvida por atividade injetada (mGy/MBq) foram levados em consideração: (i) coeficiente de atividade integrada no tempo da ^{195m}Pt (338400 s) [15]; (ii) dados de decaimento fornecidos pela

ICRP [25]; e (iii) o fator de conversão de MeV/g para Gy ($1,602E-10$). A dose absorvida média em órgãos constituídos por dois ou mais tecidos (ex. pulmão) foi calculada a partir da dose absorvida média em cada tecido componente do órgão, ponderada pela respectiva massa. A partir da dose absorvida adquirida da simulação no software foram calculados os valores de dose equivalente e dose efetiva. Os fatores de ponderação (w_r e w_t) para cálculo de dose efetiva da ICRP 103 foram utilizados [17]. O número de histórias de partículas acompanhadas (NPS) em cada simulação foi de 2×10^7 . O Cluster Órion do Laboratório de Metrologia de Nêutrons do Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD/CNEN) foi utilizado nas simulações para a obtenção de imagens de dose por voxel para ilustrar os dados dosimétricos, pois esses casos apresentam um maior consumo de recursos computacionais.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos utilizando fantomas voxelizados referência da ICRP [16] e os dados biocinéticos de Sathekge *et al.* [15], são mostrados na Tabela 3. As doses absorvidas por unidade de atividade administrada (mGy/MBq) por órgão e os respectivos desvios-padrões foram apresentados. Os valores calculados por Sathekge *et al.* [15], também foram incluídos para comparação da dose absorvida e efetiva. Os órgãos com maiores doses absorvidas seguem a mesma ordem em ambos os estudos. A maior dose encontrada foi nos rins, seguido do baço e do fígado com doses de 3,15 mGy/MBq, 2,48 mGy/MBq e 1,97 mGy/MBq respectivamente. Em virtude da eliminação da cisplatina se dar em maior parte por via renal uma maior concentração de decaimentos ocorre nos rins resultando em maiores valores de dose absorvida nesse órgão [1].

Há divergências entre os dados obtidos nesse estudo, utilizando MCNPx e os fantomas voxelizados de referência da ICRP [16] e os resultados apresentados por Sathekge *et al.* [15]. Diversos trabalhos têm relato grandes diferenças entre os valores dosimétricos obtidos por modelos estilizados e modelos de voxel. As principais razões para essas discrepâncias são as diferenças entre os modelos utilizados nos cálculos dosimétricos (anatomia, composição química e densidade) e diferenças no transporte de energia [23, 24, 26, 27].

Tabela 3: Paralelo entre resultado dosimétrico obtido nesse trabalho e dados da literatura.

| Órgão | Esse trabalho (RCP_AM e AF) | | Sathegke et al. [15] (♂♀) | | Desv. Ref. (%) |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------|
| | Dose [mGy/MBq] | Desvio padrão [mGy/MBq] | Dose [mGy/MBq] | Desvio padrão [mGy/MBq] | |
| Adrenais | 0,24 | 0,007 | 0,15 | 0,060 | 57,15 |
| Endósteo | 0,11 | < 0,001 | 0,70 | 0,500 | -84,16 |
| Cérebro | 0,10 | 0,001 | 0,10 | 0,070 | -3,82 |
| Mama | 0,12 | 0,003 | 0,10 | 0,070 | 16,45 |
| Parede do Cólon | 0,15 | 0,001 | 0,12 | 0,070 | 25,38 |
| Regiões ET | 0,11 | 0,004 | - | - | - |
| Parede vesícula biliar | 0,26 | 0,008 | 0,17 | 0,060 | 54,95 |
| Parede cardíaca | 0,14 | 0,001 | 0,51 | 0,140 | -72,03 |
| Rins | 3,15 | 0,007 | 2,70 | 1,500 | 16,65 |
| Fígado | 1,97 | 0,002 | 1,50 | 0,400 | 31,41 |
| Pulmões | 0,16 | 0,001 | 0,12 | 0,070 | 37,01 |
| Linfonodos | 0,13 | 0,002 | - | - | - |
| Músculos | 0,10 | 0,000 | 0,11 | 0,070 | -5,67 |
| Esófago | 0,14 | 0,004 | - | - | - |
| Mucosa oral | 0,10 | 0,004 | - | - | - |
| Ovário | 0,15 | 0,005 | 0,11 | 0,080 | 37,33 |
| Testículos | 0,09 | 0,002 | 0,10 | 0,070 | -6,19 |
| Pâncreas | 0,19 | < 0,001 | 0,15 | 0,060 | 29,55 |
| Medula Óssea Vermelha | 0,13 | < 0,001 | 0,10 | 0,060 | 29,74 |
| Glândulas salivares | 0,10 | < 0,001 | - | - | - |
| Parede do intestino delgado | 0,15 | < 0,001 | 0,12 | 0,070 | 27,78 |
| Parede do estomago | 0,18 | < 0,001 | 0,13 | 0,070 | 36,08 |
| Pele | 0,10 | < 0,001 | 0,10 | 0,060 | -4,38 |
| Baço | 2,48 | < 0,001 | 1,60 | 0,800 | 55,09 |
| Timo | 0,11 | < 0,001 | 0,12 | 0,070 | -6,25 |
| Tireoide | 0,11 | < 0,001 | 0,11 | 0,070 | 1,11 |
| Parede bexiga urinária | 0,23 | < 0,001 | 0,11 | 0,080 | 112,46 |
| Útero | 0,17 | 0,002 | 0,11 | 0,080 | 50,43 |
| Próstata | 0,15 | 0,004 | - | - | - |
| Dose efetiva (mSv/MBq) | 0,27 | 0,001 | 0,19 | 0,034 | 44,80 |

$$\text{Desv. Ref.} = ((D_{\text{Este Trabalho}} - D_{\text{Sathegke et al., 2013}}) / D_{\text{Sathegke et al., 2013}}) \times 100$$

A publicação ICRP 110 estabelece que, para radiações penetrantes que resultam em “cross-fire” entre órgãos, a posição relativa entre os órgãos é o principal parâmetro de influência [16]. O decaimento da $^{195\text{m}}\text{Pt}$ apresenta um componente expressivo de radiações penetrantes (fótons) ICRP

[25]. Dessa forma, acredita-se que as diferenças anatômicas, incluindo o posicionamento não realístico e diferenças na distância entre órgãos, dos modelos utilizados (Figura 1) podem se tratar de importante componente responsável pelas divergências observadas entre valores de dose absorvida obtidos neste estudo e no trabalho de Sathekge *et al.* [15].

O software Amide® [28] foi utilizado na obtenção de imagens das simulações com o modelo masculino, Figura 2. Tais imagens demonstram o padrão de deposição de energia oriundo dos decaimentos da $^{195\text{m}}\text{Pt}$ no interior do corpo. A maior deposição de energia ocorre na região próxima aos rins, baço e fígado. Também se observa alta deposição de energia na urina. Contudo a dose absorvida na parede da bexiga é relativamente baixa se comparada com os rins, baço e fígado, pois a maioria dos elétrons emitidos na urina não possui energia suficiente para alcançar e depositar dose na parede da bexiga.

Observa-se ainda na Figura 2 que os fótons de baixa energia da platina depositam uma considerável quantidade de energia nos ossos próximos aos órgãos-fonte (especialmente no córtex de algumas vertebrae torácicas, da pelve e do fêmur). Tal fato não pode ser observado na tabela 3, e pela dosimetria convencional de radiofármacos que avalia apenas doses absorvidas médias.

Em outro estudo dosimétrico mais recente, com a $^{195\text{m}}\text{Pt}$, de Aalbersberg *et al.* [17], o órgão com maior dose absorvida foi o fígado, seguido pelo intestino grosso inferior e pelas gônadas. Contudo, nesse trabalho, os dados de biodistribuição foram obtidos em animais (camundongos no caso). Dados de biodistribuição obtidos em animais são muito úteis quando não se conhece nada ou muito pouco a respeito da biocinética de um radiofármaco. Normalmente são realizados antes das primeiras injeções em humanos. Os órgãos dos animais geralmente apresentam uma composição e arquitetura parecida com os órgãos humanos, mas diferem muito em alguns casos no tamanho absoluto e relativo. Além disso, existem diferenças no metabolismo dos órgãos especialmente quando são utilizados animais como ratos e camundongos. Técnicas de extrapolação de dados biocinéticos de animais para humanos podem ser aplicadas, mas nem sempre são obtidos bons resultados. Além disso, em Aalbersberg *et al.* [18] o código SAAM II, que também utiliza dados dosimétricos de fantasmas analíticos como entrada, foi utilizado juntamente com uma metodologia simplificada para deposição de energia de elétrons [17]. Acredita-se que os dados de biodistribuição utilizados por esse autor são a principal causa dessas grandes discrepâncias. No entanto, essa

afirmação deve ser feita com cautela, pois os dados dos coeficientes de atividade integrada no tempo não foram explicitados no texto do estudo.

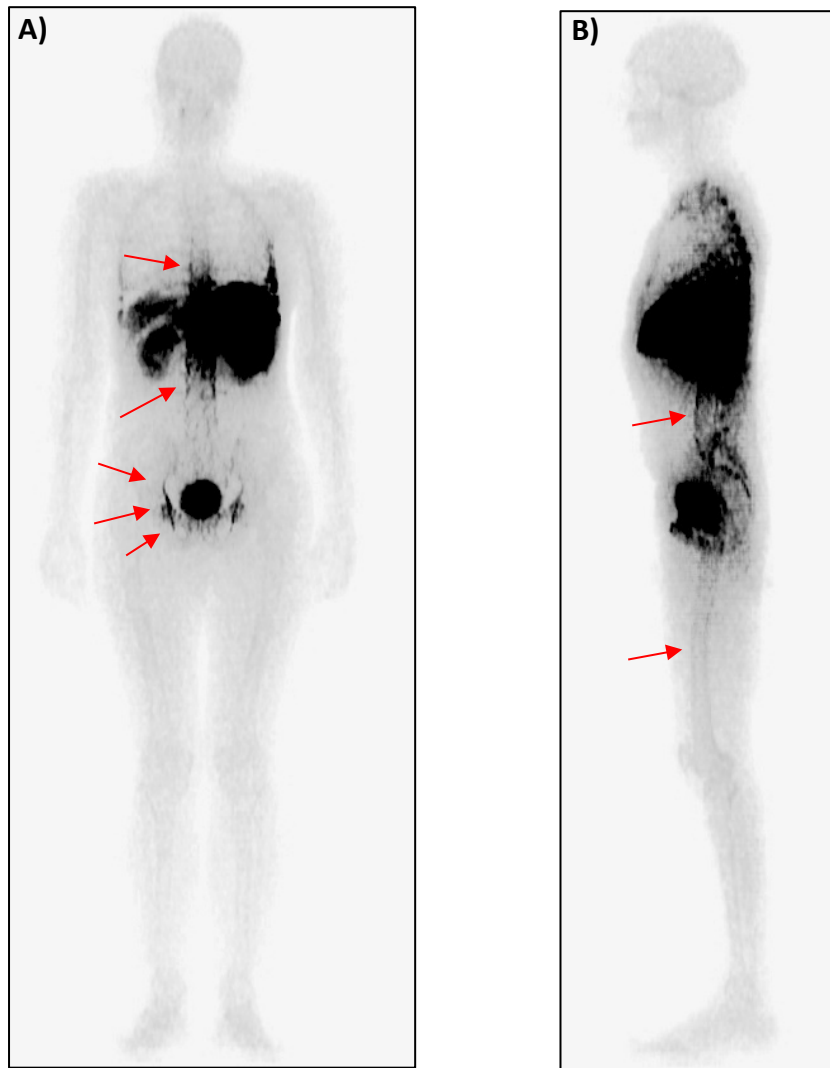


Figura 2: Cortes sagital (A) e coronal (B) do modelo masculino RCP_AM demonstrando o padrão de deposição de energia oriundo dos decaimentos da ^{195m}Pt no interior do corpo. As setas vermelhas evidenciam maior deposição de energia no córtex dos ossos mais próximos aos órgãos-fonte. Fonte: próprio autor.

Tomando como referência a atividade média injetada por Sathekge *et al.*, $112,4 \pm 13,5$ MBq, a dose efetiva seria de 30 ± 4 mSv [15]. Esse valor de dose efetiva é considerado um pouco acima dos procedimentos de imagem realizados para diagnóstico atualmente (0,3 a 20 mSv) [29]. Os rins

foram os órgãos mais expostos segundo os resultados desse estudo. A dose absorvida média nos rins foi de 0,35 Gy, considerando a atividade injetada no estudo de Sathekge *et al.* Para o baço e fígado a média da dose absorvida seria de 0,27 Gy e 0,22 Gy. Doses médias limites de 18 Gy para os rins, 28 Gy para o fígado (pacientes com doença prévia no fígado) 25 Gy para o baço são estipuladas em tratamentos radioterápicos [29-31]. Nesse escopo, os valores de dose absorvida média nesses órgãos resultantes da aplicação da $^{195\text{m}}\text{Pt}$ -cisplatina podem ser considerados relativamente baixos. Se utilizada em radioterapia sistêmica, considerando apenas os efeitos das radiações ionizantes, atividades bem superiores a 112 MBq de $^{195\text{m}}\text{Pt}$ -cisplatina podem ser administradas sem risco de comprometimento renal, hepático ou esplênico.

Sathekge *et al.* reportou uma atividade específica > 12 MBq/mg. Nesse estudo, a dose química de cisplatina teria variado entre 6 e 10 mg [15]. A dose terapêutica pode variar de 20 a 100 mg por sessão. Assim, a dose química não seria suficiente para atingir efeito terapêutico. Contudo, a possibilidade de efeito sinérgico entre a componente química e a radiológica está sendo avaliada. Uma menor dose química pode ser necessária para que se obtenha controle de tumores.

O tempo computacional da dosimetria para o fantoma voxelizado feminino (que é mais complexo) foi de cerca de 6 horas e para o masculino, 1 hora. Nesses casos, apenas um núcleo, de um total de oito, de um processador Intel Core i7-4790, 3,60 GHz foi utilizado nos cálculos. A dosimetria interna utilizando fantasmas voxelizados é um processo computacionalmente mais intensivo do que os cálculos que fazem uso de fantasmas estilizados. Contudo, com o aumento do poder dos computadores pessoais, esse tipo de dosimetria não é mais proibitivo. Atualmente, uma das maiores complexidades associadas ao processo de dosimetria de fantasmas de voxel está relacionada à segmentação ou construção dos modelos e sua implementação nos códigos MC. Contudo, a partir de 2009, a ICRP disponibilizou seus modelos adultos voxelizados de referência para a comunidade científica [16]. Tal fato facilitou e padronizou o trabalho de pesquisa em dosimetria utilizando fantasmas voxelizados. Dessa forma, pode-se afirmar que a dosimetria interna para radiofármacos para diagnóstico, utilizando códigos MC, dados biocinéticos de referência e modelos voxelizados de referência tem se tornado bastante acessível.

No que se refere às incertezas, a dosimetria interna para radiofármacos de diagnóstico baseada em dados e modelos de referência apresenta diversas fontes de erros. Nesse trabalho foram avaliadas apenas as incertezas relacionadas às simulações. Os resultados obtidos mostraram erro

relativo satisfatório (inferiores a 1%) para órgãos como fígado e rins, órgãos como maiores efeitos colaterais da cisplatina. Com a capacidade computacional atual é possível obter resultados dosimétricos, utilizando fantasmas de voxel, com incertezas comparáveis às obtidas utilizando fantasmas analíticos, em tempo computacional inferior a 6 horas.

4. CONCLUSÕES

O estudo estimou as doses absorvidas nos órgãos e a dose efetiva atribuídas por unidade de atividade injetada para a $^{195\text{m}}\text{Pt}$. Os valores de dose absorvida encontrados variaram entre 0,10 mGy/MBq (cérebro, músculo, mucosa oral, glândulas salivares e pele) e 3,15 mGy/MBq (rins). Nas gônadas a dose absorvida foi de 0,09 e 0,11 mGy/MBq para os testículos e o útero respectivamente. A dose efetiva foi de 0,27 mGy/MBq considerando os modelos masculino e feminino.

A dosimetria para esse isótopo da platina é o primeiro passo para avaliação dosimétrica da cisplatina natural ativada em reator e sua possível utilização teranóstica. Trabalhos futuros focarão na avaliação da contribuição dos demais radioisótopos resultantes da ativação da platina natural nas doses absorvidas devido à aplicação de cisplatina natural ativada em reator.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Metrologia de Nêutrons do Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD/CNEN) pela utilização do cluster de alto desempenho.

REFERÊNCIAS

- [1] GHOSH, S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. **Bioorg Chem**, v. 88, p. 1-20, 2019.
- [2] AREBERG, J.; BJÖRKMAN, S.; EINARSSON, L.; FRANKENBERG, B.; LUNDQVIST, H.; MATTSSON, S.; NORRGREN, K.; SCHEIKE, O.; WALLIN, R. Gamma camera

- imaging of platinum in tumours and tissues of patients after administration of ^{191}Pt -cisplatin. **Acta Oncol**, v. 38, n. 2, p. 221-228, 1999.
- [3] CALLARI, M.; ALDRICH-WRIGHT, J. R.; DE SOUZA, P. L.; STENZEL, M. H. Polymers with platinum drugs and other macromolecular metal complexes for cancer treatment. **Prog Polym Sci**, v. 39(9), p. 1614-1643, 2014.
- [4] NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de platina (II) na terapia do câncer. **Rev Virt Quím**, v. 3(3), p. 196-209, 2011.
- [5] ASTOLFI, L.; GHISELLI, S.; GUARAN, V.; CHICCA, M.; SIMONI, E.; OLIVETTO, E.; LELLI, G.; MARTINI, A. Correlation of adverse effects of cisplatin administration in patients affected by solid tumours: A retrospective evaluation. **Oncol Rep**, v. 29, p. 1285-1292, 2013.
- [6] GALLUZZI, L.; SENOVILLA, L.; VITALE, I.; MICHELS, J.; MARTINS, I.; KEPP, O.; CASTEDO, M.; KROEMER, G. Molecular mechanisms of cisplatin resistance. **Oncogene**, v. 31, p. 1869–1883, 2012.
- [7] DHAR, S., LIU, Z., THOMALE, J., DAI, H., & LIPPARD, S. J. Targeted single-wall carbon nanotube-mediated Pt (IV) prodrug delivery using folate as a homing device. **J Am Chem Soc**, v. 130(34), p. 11467-11476, 2008.
- [8] LEAL, A. S.; MARZANO, I. M.; PEREIRA-MAIA, E. C.; JACIMOVIC, R. Investigation of the potential antitumor radioactive complex of platinum (II) with tetracycline. **J Radioanal Nucl Ch**, v. 309(1), p. 85-89, 2016.
- [9] SOARES, M.; MATTOS, J.; PUJATTI, P.; LEAL, A.; DOS SANTOS, W.; DOS SANTOS, R. Evaluation of the synergetic radio-chemotherapy effects of the radio labelled cisplatin for the treatment of glioma. **J Radioanal Nucl Ch**, v. 292(1), p. 61-65, 2012.
- [10] BODNAR, E. N.; DIKIY, M. P.; MEDVEDEVA, E. P., Photonuclear production and antitumor effect of radioactive. cisplatin ($^{195\text{m}}\text{Pt}$) **J Radioanal Nucl Chem**, v. 305, p. 133–138, 2015.
- [11] DOWELL, J. A.; SANCHO, A. R.; ANAND, D; WOLF, W. Noninvasive measurements for studying the tumoral pharmacokinetics of platinum anticancer drugs in solid tumors, **Adv Drug Deliver Rev**, v. 41(1), p. 111-126, 2000.
- [12] AREBERG, J.; NORRGREN, K.; MATTSSON, S. Absorbed doses to patients from ^{191}Pt -, $^{193\text{m}}\text{Pt}$ -and $^{195\text{m}}\text{Pt}$ -cisplatin. **Appl Radiat Isotopes**, v. 51(5), p. 581-586, 1999.

- [13] SANCHO, A. R.; DOWELL, J.; PALEKAR, D.; ANAND, D.; KAWADA, T. K.; WOLF, W. Novel approaches to animal and human pharmacology: pharmacokinetic imaging with $^{195\text{m}}\text{Pt}$ -cisplatin and $^{195\text{m}}\text{Pt}$ -carboplatin and correlative functional imaging of the pathophysiological status of tumors. Radiopharmaceuticals for diagnosis and therapy. **U.S. Department of Energy - Office of Scientific and Technical Information**, Oak Ridge, Tennessee, USA. 1998. Available at: <<https://www.osti.gov/etdweb/servlets/purl/679679>>. Last accessed: 20 Nov. 2019.
- [14] GARNUSZEK, P., LICIÁNSKA, I., SKIERSKI, J. S., KORONKIEWICZ, M., MIROWSKI, M., WIERCIOCH, R., & MAZUREK, A. P. Biological investigation of the platinum (II)-[* I] iodohistamine complexes of potential synergistic anti-cancer activity. **Nucl Med Biol**, v. 29(2), p. 169-175, 2002.
- [15] SATHEKGE, M.; WAGENER, J.; SMITH, S. V.; SONI, N.; MARJANOVIC-PAINTER, B.; ZINN, C.; VAN DE WIELE, C.; ASSELER, Y. D'; PERKINS, G.; ZEEVAART, J. R. Biodistribution and dosimetry of $^{195\text{m}}\text{Pt}$ -cisplatin in normal volunteers. **Nuklearmedizin**, v. 52(6), p. 222-227, 2013.
- [16] ICRP 110. Adult Reference Computational Phantoms. ICRP Publication 110. **Ann. ICRP**, v. 39(2), p.1-165, 2009.
- [17] ICRP 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. **Ann. ICRP**, v.37(2-4), p 1-332, 2007.
- [18] AALBERSBERG, E. A.; DE WIT-VAN DER VEEN, B. J.; ZWAAGSTRA, O.; CODÉE-VAN DER SCHILDEN, K.; VEGT, E.; VOGEL, W. V. Preclinical imaging characteristics and quantification of Platinum- $^{195\text{m}}$ SPECT, **Eur J Nucl Med Mol I**, v. 44, p. 1- 8. 2017.
- [19] LEAL, A. S.; JÚNIOR, A. D. C.; ABRANTES, F. M.; MENEZES, M. A. B. C.; FERRAZ, V.; CRUZ, T. S.; CARDOSO, V. N.; OLIVEIRA, M. C. Production of the radioactive antitumoral cisplatin. **Appl Radiat Isotopes**, v. 64(2), p. 178-181, 2006.
- [20] PELOWITZ, D. B. **MCNPX User's Manual, version 2.7.0**. Report LA-CP-11-00438. Los Alamos National Laboratory, 2011.
- [21] German Research Center for Environmental Health GSF - Helmholtz Zentrum Munchen. Institute of Radiation Protection. **Virtual human database**. Neuherberg, Germany. Available

at: <<https://www.helmholtz-muenchen.de/en/irm/service/virtual-human-download-portal/virtual-human-database/index.html>>. Last accessed: 20 Nov. 2019

- [22] ICRP 133. The ICRP Computational Framework for Internal Dose Assessment for Reference Adults: Specific Absorbed Fractions. **Ann. ICRP**, v. 45(2), p. 1-73, 2016.
- [23] HADID, L.; GARDUMI, A.; DESBRÉE, A. Evaluation of Absorbed and Effective Doses to Patients from Radiopharmaceuticals Using the ICRP 110 Reference Computational Phantoms and ICRP 103 Formulation. **Radiat Prot Dosim**, v. 156(2), p. 141–159, 2013.
- [24] ZANKL, M.; SCHLATTL, H.; PETOUSSI-HENSS, N.; HOESCHEN, C. Electron Specific Absorbed Fractions for the Adult Male and Female ICRP/ICRU Reference Computational Phantoms. **Phys Med Biol**, v. 57(14), p. 4501–4526, 2012.
- [25] ICRP 107. Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. **Ann. ICRP**, v. 38(3), p. 1-96, 2008.
- [26] 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**, v. 46(6), p. 1023, 2005.
- [27] MENDES, B.M.; FERREIRA, A.F.; NASCIMENTO, L.T.C.; FERREIRA, S. M. Z. M. D.; SILVEIRA, M. Silveira, New Radiation Dosimetry Estimates for [¹⁸F]FLT based on Voxelized Phantoms. **Radiat Res**, v. 190(1), p. 37-44, 2018
- [28] LOENING A. M.; GAMBHIR S. S. AMIDE: A Free Software Tool for Multimodality Medical Image Analysis. **Mol Imaging**, v. 2(3), p. 131-137, 2003.
- [29] METTLER JR, F. A.; HUDA, W.; YOSHIZUMI, T. T.; MAHESH, M. Effective Doses in Radiology and Diagnostic Nuclear Medicine: A Catalog. **Radiology**, v. 248(1), p. 254-63, 2008.
- [30] LLACER, J.; DEASY, J. O.; BORTFELD, T. R.; SOLBERG, T. D.; PROMBERGER, C. Absence of multiple local minima effects in intensity modulated optimization with dose-volume constraints. **Phys Med Biol**, v. 48(2), p. 183, 2003.
- [31] EMAMI, B. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. **Rep Radiother Oncol**, v. 1(1), p. 35-48, 2013.