

ANÁLISE CITOGENÉTICA DO  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP EM LINFÓCITOS PERIFÉRICOS DE PACIENTES COM  
CÂNCER ÓSSEO METASTÁTICO

da Silva, M.A.<sup>(1)</sup>; Suzuki, M.F.<sup>(1)</sup>; Guimarães, M.I.C.C.<sup>(2)</sup>; Buchpiguel, C.A.<sup>(2)</sup>; Rogero, J.R.<sup>(1)</sup>; Okazaki, K.<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN-CNEN/SP  
Av. Prof. Lineu Prestes, 2.242 - Cidade Universitária - Butantã  
05508-900, São Paulo, SP, Brasil

<sup>(2)</sup>Centro de Medicina Nuclear - Faculdade de Medicina da USP  
Trav. Rua Ovídio Pires de Campos, s/n - Cerqueira César  
05403-010, São Paulo, SP, Brasil

## RESUMO

O  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP é um radiofármaco utilizado em medicina nuclear com resultados promissores no alívio da dor metastática. No entanto, pouco se sabe sobre os efeitos do  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP em nível celular. O presente trabalho foi conduzido com o intuito de avaliar os efeitos citogenéticos do  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP em linfócitos periféricos de pacientes com metástases ósseas (com e sem radio e/ou quimioterapias anteriores) pela técnica de aberrações cromossômicas. Para tanto, as amostras sanguíneas foram coletadas antes e 1 hora após a administração endovenosa do  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP (atividade média de  $42.53 \pm 5.31$  MBq/kg de peso corpóreo), levando-se em consideração o rápido *clearance* sanguíneo. Os tipos de aberrações cromossômicas estruturais mais frequentes foram os *double minutes* e dicêntricos. A análise estatística mostrou que o único grupo de pacientes que apresentou uma diferença significativa na frequência de aberrações cromossômicas 1 hora após o tratamento foi o que recebeu prévio tratamento radio e quimioterápico antes da terapia com  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. Quanto a averiguação do número modal de cromossomos e da cinética do ciclo celular, a análise estatística mostrou que não houve diferença significativa entre os grupos analisados, sugerindo que o tratamento com  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP não influenciou nesses parâmetros. Os dados obtidos mostraram que a terapia com  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP induziu uma pequena quantidade de danos citogenéticos em linfócitos periféricos de pacientes 1 hora após a sua administração, embora, teoricamente, um efeito estocástico a longo prazo não possa ser descartado.

Keywords: chromosome aberration,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, human lymphocyte, pain relief.

## I. INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (2001)<sup>[1]</sup>, a cada ano, o câncer atinge pelo menos 9 milhões de pessoas, sendo atualmente, a segunda causa de morte por doença na maioria dos países.

Vários tipos de tumores primários, como os de pulmão (36%), de próstata (50%) e de mama (50-75%) evoluem para as metástases ósseas que tem sido a principal causa que leva ao óbito<sup>[2]</sup>.

As metástases ósseas provocam muita dor, ocasionada pela infiltração do tumor e pela expansão do perioste. Esses fatores podem comprometer a qualidade de vida de pacientes com câncer<sup>[3]</sup>. O tratamento é primeiramente de forma paliativa para aliviar a dor,

prevenir fraturas, manter a atividade e mobilidade e, se possível, prolongar a sobrevivência dos pacientes<sup>[2]</sup>.

Consequentemente, qualquer aperfeiçoamento no tratamento eficaz para o alívio da dor óssea metastática, representa uma vantagem significativa no sentido de oferecer uma melhor qualidade de vida aos pacientes com malignidade avançada<sup>[4]</sup>.

Assim sendo, uma série de tratamentos tem sido usados para controlar a metástase óssea ou para aliviar a dor. Dentre esses, pode-se citar a irradiação externa, o uso de analgésicos, a quimioterapia e a utilização de radionuclídeos<sup>[2]</sup>. Dentre os radionuclídeos utilizados no alívio da dor óssea, pode-se citar o  $^{153}\text{Sm}$ , um lantanídeo com uma meia vida física de 46,8 horas que tem apresentado resultados bastante promissores. É um emissor

de partículas  $\beta$  com energia média de 0,290 MeV, mole e 1,7 mm no osso, induzindo uma citotoxicidade seletiva<sup>[3]</sup>. Emite também raios  $\gamma$  (28%) com 0,103 MeV de energia, que permite uma alta qualidade na cintilografia de imagens. O  $^{153}\text{Sm}$  forma um complexo com o ácido etilenodiaminotetrametileno difosfórico ( $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ) que é química e biologicamente estável, localizando-se preferencialmente no osso e concentrando-se nas áreas de maior atividade osteoblástica em associação com a hidroxiapatita. O complexo permanece no esqueleto por um período de tempo longo o suficiente para permitir a desintegração do radionúclídeo<sup>[2, 3]</sup>.

O clearance sanguíneo do  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  é relativamente rápido com o mínimo de acúmulo nos tecidos moles e resulta em somente cerca de 10% da atividade remanescente no sangue total uma hora, após a injeção endovenosa. A excreção na urina ocorre dentro de 6 a 8 horas da administração e a atividade remanescente se concentra no esqueleto com captação preferencial nos tecidos de atividade osteoblástica aumentada com pequena captação no tecido mole, como no fígado (5%)<sup>[2]</sup>.

O método citogenético vem sendo amplamente utilizado em diversos sistemas biológicos, para a detecção de danos ocorridos ao material genético. Geralmente, são utilizados linfócitos periféricos de indivíduos envolvidos, por serem indicadores extremamente sensíveis à radiação ionizante: apresentam uma vida relativamente longa, circulam por todos os tecidos e são facilmente obtidos. A técnica de aberrações cromossômicas é muito utilizada em vários tipos celulares em virtude da sua sensibilidade, pela riqueza de informações e pela sua taxa espontânea ser relativamente baixa<sup>[5]</sup>.

Pela sua importância médica e social, estudos com  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  têm tratado diversos aspectos, por exemplo, aplicações clínicas<sup>[6]</sup>, farmacocinética<sup>[7]</sup>, toxicidade<sup>[8]</sup>, biodistribuição<sup>[9]</sup> e enfoque dosimétrico<sup>[10]</sup>. No entanto, no que diz respeito ao efeito do  $^{153}\text{Sm}$  em nível celular pouco tem sido estudado

## II. OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo, analisar os efeitos citogenéticos do  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  em linfócitos periféricos de pacientes com metástase óssea (com e sem tratamentos prévios radio e/ou quimioterápicos) por meio da técnica de aberrações cromossômicas

## III. MATERIAL E MÉTODO

Foram analisadas amostras sanguíneas de 21 pacientes com câncer, de ambos os sexos. Para a averiguação de uma possível influência do tratamento prévio antes da terapia com  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ , foram analisados três grupos de doadores. O Grupo I foi representado por pacientes que não receberam quimio e/ou

depositando parte da energia dentro de 3,0 mm de tecido radioterapias anteriores. O Grupo II foi constituído por pacientes que receberam somente radioterapia externa (dose total de 50 a 70 Gy), antes do tratamento com  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ . O intervalo de tempo entre o final da radioterapia e o início do tratamento com  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  variou de 1 mês a 5 anos. Finalmente, o Grupo III foi representado por pacientes que receberam quimio (2 a 8 ciclos) e radioterapias antes do tratamento com  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ . O intervalo de tempo entre o final do tratamento convencional e o início do tratamento com  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  variou de 1 mês a 2 anos.

Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento com  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  cuja atividade média injetada foi de  $42,54 \pm 5,31$  MBq/kg de peso corpóreo (intervalo de 33 a 56 MBq/kg). Os dados individuais dos doadores (grupos I, II e III) são apresentados na tabela 1.

Este trabalho foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IPEN sob nº 006/CEP-IPEN/SP em 12 de novembro de 1998 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP sob nº 698/98 em 10 de março de 1999.

TABELA 1. Dados Individuais dos Pacientes com Câncer Metastático

Grupo	Doador	Idade e sexo	Tipo de tumor primário	Atividade injetada (MBq/kg)	Porcentagem excretada na urina
I	1	87 / M	Próstata	37,0	33,30
	2	67 / M	Próstata	37,0	05,14
	3	52 / M	Próstata	38,9	24,60
	4	82 / M	Próstata	47,3	ND
	5	66 / M	Próstata	45,7	03,30
	6	78 / M	Próstata	41,2	11,80
	7	76 / M	Próstata	43,4	ND
	8	57 / M	Próstata	48,0	11,38
II	9	88 / M	Próstata	37,0	20,72
	10	65 / M	Próstata	40,7	04,77
	11	69 / M	Próstata	42,9	16,62
	12	64 / M	Próstata	40,1	17,46
	13	60 / M	Próstata	34,7	12,50
	14	76 / M	Próstata	43,0	11,64
	15	63 / M	Próstata	45,0	18,00
	16	64 / M	Fígado	33,6	28,57
	17	75 / F	Ovário	41,5	ND
III	18	74 / F	Mama	47,7	10,75
	19	63 / F	Mama	45,0	13,30
	20	50 / F	Mama	47,7	14,86
	21	83 / M	Próstata	55,8	07,00

ND = não determinado.

**Coleta de sangue.** As amostras sanguíneas (5 mL) foram coletadas de cada doador por punção venosa em seringas estéreis descartáveis, previamente heparinizadas, antes e 1 hora após a administração do  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  para a análise de aberrações cromossômicas numéricas e estruturais. O tempo de coleta de 1 hora foi escolhido levando-se em

consideração o *clearance* sanguíneo relativamente rápido do  $^{153}\text{Sm}$  [2].

**Cultivo de linfócitos.** Cerca de 0,5 mL de sangue total de cada doador foi cultivado em meio MEM (Cultilab), suplementado com 20% de soro fetal bovino (Cultilab), fitohemaglutinina (5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  - PHA-M - Gibco) e BrdU (5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  - Sigma), por 48 h em estufa a 37°C. Após 46 h do início do cultivo foi adicionada colchicina (0,7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  - Sigma). Ao completar 48 h de cultivo, as células foram hipotonizadas com 0,075 M de KCl (Merck) e 1% de Citrato de Sódio (Merck) (3:1), fixadas com metanol e ácido acético (3:1) e gotejadas em lâminas histológicas pré-aquecidas (65°C) em atmosfera úmida. As lâminas foram coradas com Hoechst 33258 (5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  - Sigma), cobertas com tampão Mc Ilvaine (pH 8,0) e expostas à luz ultra violeta (254 nm) por 20 minutos em placa aquecida a 60°C. Após esse período, as lâminas foram lavadas em água destilada e coradas com uma solução 5% de corante Giemsa (Sigma) em tampão fosfato (pH 6,8).

**Análise microscópica.** As metáfases obtidas foram analisadas no microscópio óptico CARL ZEISS, utilizando objetiva de imersão (100 x). Para a identificação de diferentes tipos de aberrações cromossômicas estruturais foram utilizados os critérios adotados pela IAEA (1986) [5]. Somente metáfases contendo número diplóide de até  $2n - 2$  cromossomos foram consideradas. Foram anotadas células com aberrações cromossômicas estruturais, tipos de alterações estruturais, células nos diferentes ciclos da divisão mitótica e números de cromossomos.

**Análise estatística.** As análises estatísticas dos dados obtidos foram realizadas com o auxílio do programa SPSS 9.0. As comparações entre os grupos (I, II e III) foram realizadas por análise de variância, seguida do teste de comparações múltiplas (LSD) entre os grupos.

As comparações entre os dados basais e os de 1 hora foram realizadas pelo teste t emparelhado, para cada grupo separadamente.

#### IV. RESULTADOS

Foram analisadas ao todo 4798 metáfases. Os principais tipos de aberrações cromossômicas estruturais observados em linfócitos sanguíneos periféricos foram os *gaps* e quebras cromatídicos e cromossômicos, fragmentos acêntricos, anéis cêntricos, *double minute* e os dicêntricos. Estes dois últimos foram os mais frequentes.

Como pode ser visto na tabela 2, os pacientes dos grupos II e III apresentaram frequências de aberrações cromossômicas mais altas que a do grupo I, tanto nas amostras basais como nas de 1 hora. No entanto, a análise estatística mostrou que as diferenças encontradas nos valores basais entre os grupos I e II ( $p = 0,074$ ) e entre os grupos I e III ( $p = 0,173$ ) bem como entre os grupos II e III ( $p = 0,942$ ) não foram significativas.

Quando os valores basais e os de 1 hora foram comparados para cada grupo separadamente, o teste t emparelhado mostrou que a única diferença significativa encontrada foi no grupo III ( $p = 0,048$ ).

Além do número de aberrações cromossômicas por célula, as porcentagem de células com aberrações cromossômicas foram mais altas nos grupos II e III em relação ao grupo de pacientes sem prévio tratamento (grupo I) tanto nas amostras basais como nas de 1 hora.

TABELA 2. Frequências de Aberrações Cromossômicas Estruturais Observadas em Linfócitos Periféricos dos Pacientes com Metástases Ósseas (grupos I, II e III) Analisadas Antes e Após a Administração do  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP

Grupo	Amostra	Número de células analisadas	Número de aberrações por célula	Porcentagem de células com aberrações
I	Basal	1181	0,031 ± 0,026	3,0 ± 2,5
	1 hora	1068	0,054 ± 0,035	5,2 ± 3,3
II	Basal	953	0,098 ± 0,134	7,7 ± 9,7
	1 hora	1153	0,099 ± 0,067	8,8 ± 5,1
III	Basal	199	0,094 ± 0,024	9,0 ± 2,6
	1 hora	234	0,165 ± 0,019	14,8 ± 3,1

Com o intuito de averiguar uma possível influência do tratamento com  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP no número de cromossomos das células (aberração cromossômica numérica) foi levado em consideração a frequência de metáfases com número modal e hipomodal de centrômeros (tabela 3). A análise de comparações múltiplas (LSD) realizada após a análise de variância mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados, tanto nos valores basais ( $p = 0,383$ ) como nos de 1 hora ( $p = 0,639$ ) bem como entre basais e 1 hora para cada um dos grupos (I, II e III) ( $p > 0,05$ ).

TABELA 3. Frequências de Células com Número Modal de Cromossomos no 1º Ciclo Mitótico Observadas em Linfócitos Periféricos de Pacientes com Metástases Ósseas (Grupos I, II e III), Antes e Após a Administração do  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP

Amostra	Grupo	Número de células analisadas	Porcentagem de células com 46 cromossomos	Porcentagem de células no 1º ciclo celular
Basal	I	1181	92,0 ± 7,4	98,3 ± 2,1
1 hora		1068	94,2 ± 5,5	99,1 ± 1,3
Basal	II	953	90,1 ± 8,2	96,3 ± 4,2
1 hora		1153	90,8 ± 8,5	96,7 ± 4,2
Basal	III	199	88,9 ± 7,6	94,8 ± 7,0
1 hora		234	92,9 ± 7,0	88,0 ± 1,2

Quanto a cinética celular, a análise de comparações múltiplas (LSD) realizada após a análise de variância mostrou que o grupo III apresentou uma média significativamente mais alta de células na segunda divisão mitótica que as dos grupos I ( $p = 0,005$ ) e II ( $p = 0,020$ ) que não diferiram entre si ( $p = 0,421$ ). Pode-se observar que o grupo III apresentou, aparentemente, uma cinética celular mais acelerada após o tratamento com  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  em relação aos outros grupos de pacientes. O teste t emparelhado mostrou que não houve diferença significativa entre os valores basais e 1 hora ( $p > 0,05$ ) nos 3 grupos.

## V. DISCUSSÃO

Nos últimos anos, uma atenção especial tem sido dada sobre a utilização de radionuclídeos emissores beta como uma modalidade de radioterapia interna no alívio da dor óssea metastática. O acúmulo preferencial de radiofármacos nos sítios de lesão metastática aponta uma vantagem significativa no sentido de limitar a dose aos tecidos e órgãos alvos, minimizando a exposição de tecidos circunvizinhos saudáveis.

No presente trabalho foram analisados efeitos citogenéticos do  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  em células sanguíneas de pacientes com câncer metastático, utilizando a técnica convencional de aberrações cromossômicas.

As aberrações estruturais observadas em linfócitos periféricos dos pacientes foram essencialmente do tipo cromossômico, incluindo *gaps* e quebras, fragmentos acêntricos, anéis, *double minute* e os dicêntricos. Os mesmos tipos de alterações cromossômicas foram encontrados por O'DUFFY e colaboradores (1999)<sup>[11]</sup> em pacientes submetidos à sinovectomia com  $^{153}\text{Sm-PHYT}$  e também por outros autores para partículas alfa<sup>[12]</sup>, beta<sup>[13]</sup>, nêutrons<sup>[14]</sup>, raios X<sup>[15]</sup> e gama<sup>[16]</sup>.

Os valores basais mais elevados encontrados nos pacientes dos grupos II e III em relação aos pacientes do grupo I podem ser explicados como consequência dos tratamentos quimio e radioterápicos submetidos antes da administração do  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ .

A presença de dicêntricos em células de indivíduos aparentemente sem tratamento prévio (grupo I) pode ser decorrente de uma exposição a algum tipo de mutagênico, capaz de induzir esse tipo de aberração cromossômica<sup>[17]</sup>. Uma outra hipótese poderia ser atribuída a uma maior fragilidade genômica dos pacientes em relação aos indivíduos saudáveis.

A instabilidade genômica pode ser expressa em nível celular pela alta taxa de quebras cromossômicas espontâneas ou pelo aumento da sensibilidade à ação de vários agentes genotóxicos, tanto endógenos como exógenos<sup>[18]</sup>.

Quanto às amostras de 1 hora, verificou-se que somente o grupo III mostrou um aumento significativo na frequência de aberrações 1 hora após a administração do

$^{153}\text{Sm-EDTMP}$ . Esse resultado pode ser interpretado, em parte, como decorrência de uma maior fragilidade cromossômica desses pacientes (grupo III) ocasionada pelos tratamentos prévios, respondendo com maior intensidade à ação do  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  em relação a outros grupos de pacientes (grupos I e II). Cabe mencionar que, uma paciente do grupo (doadora 20) apresentou uma quantidade relativamente grande de danos cromossômicos (10 dicêntricos) o que elevou a média do grupo. A paciente foi submetida aos sucessivos tratamentos de radio e quimioterapia e ao  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ , o que provavelmente resultou em uma maior vulnerabilidade das células frente à ação dos genotóxicos.

Os resultados obtidos podem ser atribuídos também ao número de amostragem relativamente pequeno ( $n = 4$ ) em relação a outros grupos de indivíduos. Esse fato pode ser explicado pela baixa atividade mitótica dos linfócitos dos pacientes, principalmente dos que receberam duplos tratamentos, quimio e radioterapia. As drogas antineoplásicas administradas nos pacientes, que interferem na síntese e na replicação do DNA (doxorubicina, metotrexato, 5-fluorouracila, ciclofosfamida), provavelmente refletiram no baixo índice mitótico das células sanguíneas dos pacientes<sup>[19]</sup>. Uma fragilidade dos linfócitos ocasionada pelos tratamentos pode induzir uma redução na capacidade para responder à estimulação pela fitohemaglutinina ou propiciar a morte celular seletiva<sup>[20]</sup>.

Embora a radiação ionizante seja conhecida pelo seu potencial clastogênico, há evidências de que ela pode causar também mudanças numéricas dos cromossomos em células de eucariotos. A indução de perdas cromossômicas pelos raios X e gama de  $^{137}\text{Cs}$  em linfócitos humanos cultivados foi demonstrada por meio da técnica do micronúcleo utilizando anticorpo anticinetócoro<sup>[21]</sup> e pela técnica de hibridização *in situ* por fluorescência com sonda centromérica do DNA<sup>[22]</sup>.

A aneuploidia está frequentemente associada com abortos espontâneos, malformações congênitas, retardo mental, processo de envelhecimento<sup>[23]</sup> e carcinogênese<sup>[24]</sup>. Evidências molecular e citogenética indicam que além das anomalias cromossômicas estruturais, ganhos ou perdas cromossômicas são eventos comuns em células tumorais.

No presente trabalho, a análise cromossômica das preparações citológicas não mostrou a presença de aneuploidias em linfócitos periféricos de pacientes pela técnica convencional de aberrações cromossômicas. O tratamento com  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ , aparentemente, não ocasionou alteração no número modal de cromossomos, pelo menos na faixa de exposições terapêuticas: cerca de 90% das células apresentaram número modal de 46 cromossomos. A presença de metáfases com 44 ou 45 cromossomos pode ser atribuída aos problemas inerentes da técnica citogenética na preparação das lâminas<sup>[23]</sup>.

Entretanto, se faz necessária uma análise mais acurada das células submetidas à ação do  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ , utilizando, por exemplo, sondas específicas para

centrômeros pela técnica de hibridização *in situ* por fluorescência.

A frequência de células na segunda divisão mitótica é considerada relativamente baixa (< 10%) em linfócitos sanguíneos humanos cultivados por 48 horas<sup>[5]</sup>. Os dados obtidos no presente trabalho estão dentro dessa faixa de valores, isto é, o tratamento com radiofármaco não induziu qualquer alteração na proliferação celular, com exceção do grupo III que, aparentemente, mostrou uma cinética celular mais acelerada em relação a outros grupos de pacientes. Igualmente, este fato pode ser decorrente de uma paciente (doadora 20) que apresentou cerca de 27% de linfócitos na segunda divisão celular o que contribuiu para o aumento da média do grupo. Esse valor mais elevado pode ser resultante do conjunto de tratamentos que a paciente foi submetida num espaço de tempo relativamente curto, o que provavelmente, interferiu de alguma maneira na cinética do ciclo celular.

O radionuclídeo <sup>153</sup>Sm-EDTMP é um emissor de radiações beta e gama que apresenta uma meia vida física de aproximadamente 46,8 horas. Cerca de 82% dos efeitos da radiação (comunicação pessoal - Dr. Helio Yoriyaz, Dr. Paulo T. D. Siqueira, Dr. Paulo R. P. Coelho, Centro de Engenharia Nuclear, Departamento de Física de Reatores, IPEN -CNEN/SP) são provenientes de partículas beta que tem um poder de penetração nos tecidos moles de cerca de 3 mm. Esse alcance relativamente curto do radionuclídeo, pode indicar que a irradiação de outros tecidos quando da sua administração endovenosa é mínima e, por conseguinte, os seus efeitos colaterais também pequenos em nível celular.

Com base nessas observações, pode-se sugerir que a terapia com <sup>153</sup>Sm-EDTMP para o alívio da dor metastática dos pacientes envolve uma quantidade pequena de danos citogenético, embora, teoricamente, a ocorrência de efeitos estocásticos tardios não possa ser descartada.

Os resultados obtidos mostraram também que a análise de aberrações cromossômicas em linfócitos periféricos de pacientes com câncer metastático é bastante sensível, capaz de detectar possíveis efeitos genotóxicos associados com a exposição terapêutica de <sup>153</sup>Sm-EDTMP.

## REFERÊNCIAS

[1] INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA/PRO-ONCO) - MINISTÉRIO DA SAÚDE (OMS) **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2001**, Rio de Janeiro, 2001.

[2] Singh, A., Holmes, R.A., Farhangi, M., Voldert, A.W., Williams, A., Stringham, L.M. and Ketring, A.R., **Human Pharmacokinetics of Samarium-153 EDTMP in Metastatic Cancer**, Journal of Nuclear Medicine, vol. 30, p. 1814-1818, 1989.

[3] Gaudiano, J., **Radiofarmacos para terapia paliativa del dolor**. Curso regional de capacitación sobre la practica de la radiofarmacia hospitalaria, Universidad de la Republica de Montevideo, Uruguay, 1994.

[4] Lewington, V. J., **Targeted Radionuclide Therapy for Bone Metastases**, European Journal of Nuclear Medicine, vol. 20, p. 66-74, 1993.

[5] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Biological dosimetry chromosomal aberrations analysis for dose assessment**. Technical Report Series n. 260, Vienna, IAEA, 1986.

[6] Bruland, O. S., Skretting, A., Solheim, O., P. and Aas, M., **Targeted Radiotherapy of Osteosarcoma Using <sup>153</sup>Sm-EDTMP**, Acta Oncologica, vol. 35, n. 3, p. 381-384, 1996.

[7] Farhanghi, M., Holmes, R.A., Volkert, W.A., Logan, K.W. and Singh, A., **Samarium-153-EDTMP: Pharmacokinetic, Toxicity and Pain Response Using an Escalating Dose Schedule in Treatment of Metastatic Bone Cancer**, Journal of Nuclear Medicine, vol. 33, n. 8, p. 1451-1458, 1992.

[8] Alberts, A.S., Brington, S.W., Kempff, P., Louw, W.K., Beek, A.V., Kritzinger, V., Westerink, H.P. and Van Rensburg, A.J., **Samarium-153-EDTMP for Palliation of Ankylosing Spondylitis, Paget's Disease and Rheumatoid Arthritis**, Journal of Nuclear Medicine, vol. 36, p. 1417-1420, 1995.

[9] Eary, J.F., Collins, C., Stabin, M., Vernon, C., Petersdorf, S., Baker, M., Hartnett, S., Ferency, S., Addison, S.J., Appelbaum, F.R. and Gordon, E.E., **Samarium-153 - EDTMP Biodistribution and Dosimetry Estimation**, Journal of Nuclear and Medicine, vol. 34, p. 1031-1036, 1993.

[10] Heggie, J.C.P., **Radiation Absorbed Dose Calculations for Samarium-153-EDTMP Localized in Bone**, Journal of Nuclear Medicine, vol. 32, n. 5, p. 840-844, 1991.

[11] O'Duffy, E.K., Oliver, F.J., Chatters, S.J., Walker, H., Lloyd, D.C., Edwards, J.C. and Ell, P.J., **Chromosomal Analysis of Peripheral Lymphocytes of Patients before and after Radiation Synovectomy with Samarium 153 Particulate Hidroxyapatite**, Rheumatology (Oxford), vol. 38, n. 4, p. 316-320, 1999.

[12] Bauchinger, M., Schmid, E. and Braselmann, H., **Cytogenetic Evaluation of Occupational Exposure to External  $\gamma$  Rays and Internal <sup>241</sup>Am Contamination**, Mutation Research, vol. 395, p. 173-178, 1997.

- [13] Oliveira, E.M., Suzuki, M.F., Nascimento, P.A., Silva, M.A. and Okazaki, K., **Evaluation of the Effect of  $^{90}\text{Sr}$   $\beta$ -Radiation on Human Blood Cells by Chromosome Aberration and Single Cell Gel Electrophoresis (Comet Assay) Analysis**, Mutation Research, vol. 476, p. 109-121, 2001.
- [14] Tanaka, K., Gajendiran, N., Endo, S., Kenshi, K., Hoshi, M. and Kamada, N., **Neutron Energy-Dependent Initial DNA Damage and Chromosomal Exchange**, Journal of Radiation Research, vol. 40, suppl. 36, p. 36-44, 1999.
- [15] Barquinero, J.F., Barrios, L., Aballin, M.R., Miró, R., Ribas, M. and Egozcue, J., **Biological Dosimetry in Simulated *in Vitro* Partial Irradiations**, International Journal of Radiation Biology, vol. 71, n. 4, p. 435-440, 1997.
- [16] Lloyd, D.C., Purrot, R.J., Dolphin, G.W., Bolton, D. and Edwards, A.A., **The Relationship Between Chromosome Aberrations and Low LET Radiation Dose to Human Lymphocytes**, International Journal of Radiation Biology, vol. 28, n. 1, p. 75-90, 1975.
- [17] Venkatachalam, P., Solomon, F.D.P., Mohankumar, M.N., Prabhu, B.K., Gajendiran, N., Kathiresan, A. and Jeevanram, R.K., **Higher Frequency of Dicentric and Micronuclei in Peripheral Blood Lymphocytes of Cancer Patients**, Mutation Research, vol. 425, p. 1-8, 1999.
- [18] Dhillon, V.S. and Dhillon, I., **Chromosome Aberrations and Sister Chromatid Exchange Studies in Patients with Prostate Cancer: Possible Evidence of Chromosome Instability**, Cancer Genetic and Cytogenetic, vol. 100, p. 143-147, 1998.
- [19] Gebhart, E., Lösing, J. and Wopfner, F., **Chromosome Studies on Lymphocytes of Patients under Cytostatic Therapy I: Conventional Chromosome Studies in Cytostatic Interval Therapy**, Human Genetic, vol. 55, p. 53-63, 1980.
- [20] Rigaud, O., Guedeny, G., Duranton, I., Leroy, A., Doloy, M.T. and Magdelenat, H., **Genotoxic Effects of Radiotherapy and Chemotherapy on the Circulating Lymphocytes of Breast Cancer Patients II – Alteration on DNA Repair and Chromosome Radiosensitivity**, Mutation Research, vol. 242, p. 25-35, 1990.
- [21] Eastmond, D.A. and Tucker, J.D., **Identification of Aneuploidy-Inducing Agents Using Cytokinesis-Blocked Human Lymphocytes and an Antikinetochores Antibody**, Environmental and Molecular Mutagenesis, vol. 13, p. 34-43, 1989.
- [22] Tallon, I., Verschaeve, L. and Kirsch-Volders, M., **Cell Cycle Dependent Aneuploidy Induction by X-Rays *in Vitro* in Human Lymphocytes**, Microscopy Research and Technology, vol. 40, p. 344-353, 1998.
- [23] Hando, J.C., Nath, J. and Tucker, J.D., **Sex Chromosomes, Micronuclei and Aging in Women**, Chromosoma, vol. 103, p. 186-192, 1994.
- [24] Alcaraz, A., Takahashi, S., Brown, J.A., Herath, J.F., Bergstralh, E.J., Larson-Keller, J.J., Lieber, M.M. and Jenkins, R.B., **Aneuploidy and Aneusomy of Chromosome 7 by Fluorescence *In Situ* Hybridization are Markers of Poor Prognosis in Prostate Cancer**, Cancer Research, vol. 54, p. 3998-4002, 1994.

#### ABSTRACT

The  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP is a radiopharmaceutical used in nuclear medicine with promising results for the relief of metastatic pain. Therefore, there are few knowledge about the effects of  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP at cellular level. The present study was conducted with the aim of evaluating the cytogenetic effects of  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP in peripheral lymphocytes from patients with bone metastasis (with and without previous radio and/or chemotherapy) by the chromosome aberration technique. For that, the blood samples were collected before and one hour after the endovenous administrations of  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP (mean activity of  $42.53 \pm 5.31$  MBq/kg body weight), taking into account the rapid blood clearance. The principal types of structural chromosome aberrations found *gaps* and breaks, acentric fragments centric rings, *double minutes* and dicentric. The statistical analysis showed that the group submitted to previous radio and chemotherapy before  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP administration showed significant difference in chromosome aberrations frequency one hour after the treatment. The analysis of the chromosome modal number and the kinetics of cellular cycle showed no statistical difference among the groups, suggesting that the treatment with  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, did not influence these parameters. The obtained data showed that the therapy with  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP induced a few quantity of cytogenetic damages in peripheral lymphocytes one hour after its administration in patients, although, theoretically, a long term stochastic effect cannot be disregarded.