@GuardConsortium

MANEJO DE LA TOXICIDAD DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS EN

TUMORES UROLÓGICOS

Valencia, 23 de abril de 2024

¿Por qué producen toxicidad los radiofármacos? Mecanismos principales

Dr. Javier Robles

Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat.

Organizado por: GUARD CONSORTIUM

Conflictos de intereses

Sin conflictos de interés.

Sub-investigador en los ensayos clínicos PSMAFore y PSMA-Addition.

Participación pasada en la protocolización y puesta en marcha de Pluvicto en España.

INTRODUCCIÓN: teragnosis y radioligandos

@GuardConsortium

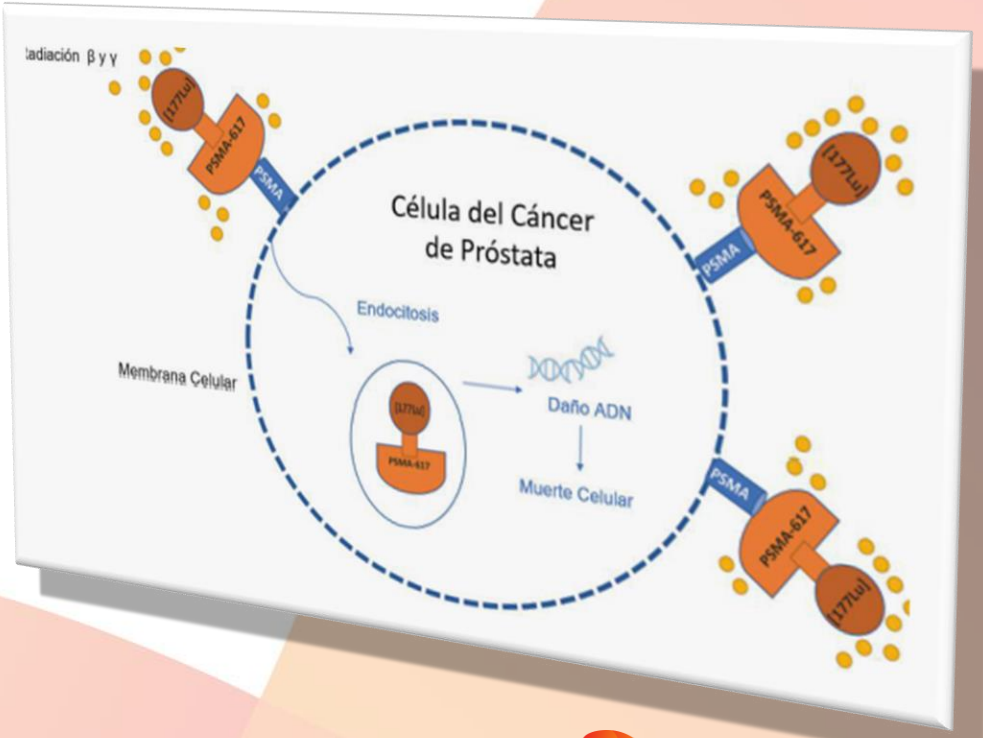
PSMA sobreexpresado en 90-95% tumores prostáticos clínicamente significativos.

- **Si lo puedes ver** (PSMA+ en PET, PROMISE ≥2, SUVmax >10)
- **...lo puedes tratar** (RLT dirigidos al PSMA (617, I&T, mAb) + emisores Beta o Alfa)

- **Ligando** localizador de precisión de células cancerosas
- **Radioisótopo** partícula radioactiva terapéutica, citotóxica

Tto preciso sobre cel. tumoral, corto alcance, limitando daño a tejido no diana.

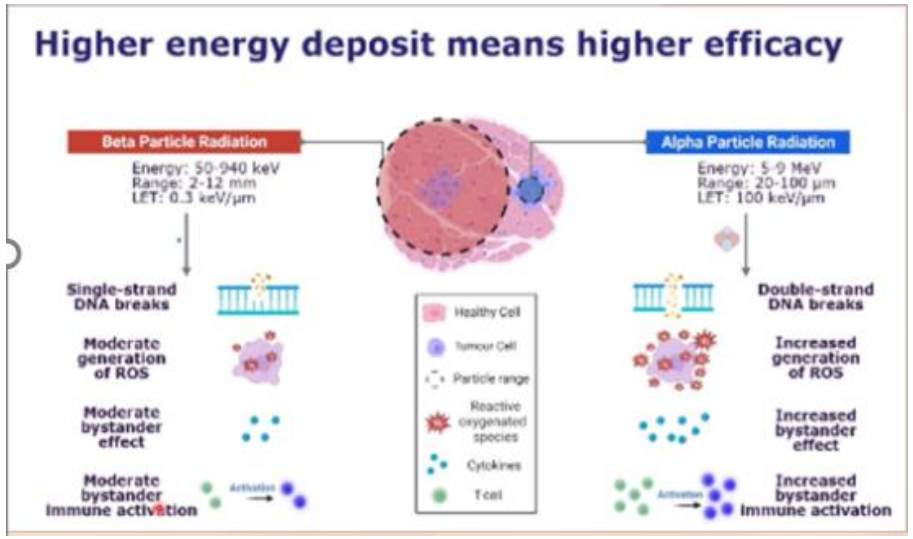
Radionuclide	Physical half-life	Emission	Energy maximum, keV	Maximum range, mm
Iodine-131 (^{131}I)	8.02 days	Beta and gamma	610	2.00
Iodine-123 (^{123}I)	23.3 hours	Auger and gamma	159	0.01
Iodine-125 (^{125}I)	60.5 days	Auger and gamma	27	0.01
Yttrium-90 (^{90}Y)	2.67 days	Beta	2280	12.0
Lutetium-177 (^{177}Lu)	6.68 days	Beta and gamma	496	1.5
Radium-223 (^{223}Ra)	11.4 days	Alpha and beta	6000–7000	<0.1
Astatin-211 (^{211}At)	7.2 hours	Alpha	6000	0.08
Actinium-225 (^{225}Ac)	10 days	Alpha and beta	6000–8000	0.1
Lead-212 (^{212}Pb)	10.6 hours	Alpha and beta	7800	<0.1
Bismuth-212 (^{212}Bi)	60 minutes	Alpha and beta	6000	0.09
Thorium-227	18.7 days	Alpha and gamma	6000	<0.1
Strontium-89 (^{89}Sr)	50.5 days	Beta	1492	2.4
Rhenium-188 (^{188}Re)	16.7 hours	Beta and gamma	2120	10.0
Samarium-153 (^{153}Sm)	1.95 days	Beta and gamma	807	1.2
Galium-67 (^{67}Ga)	78.3 hours	Auger and gamma	90	0.01

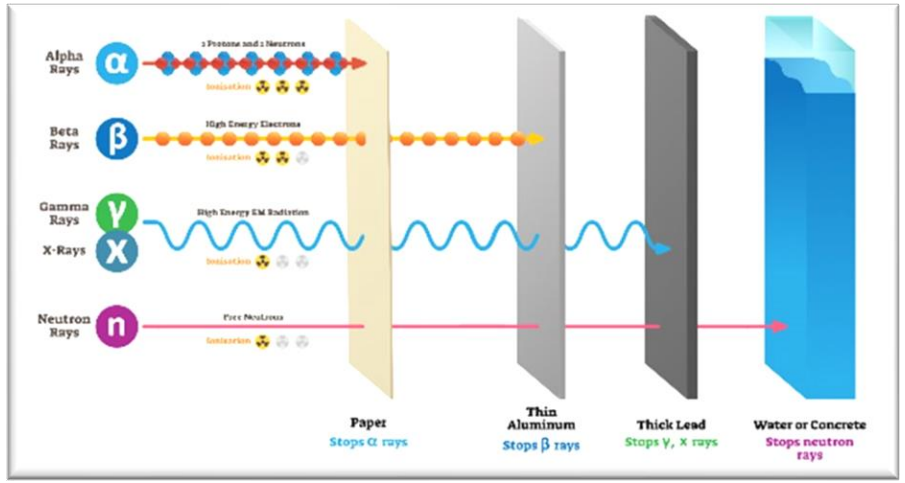


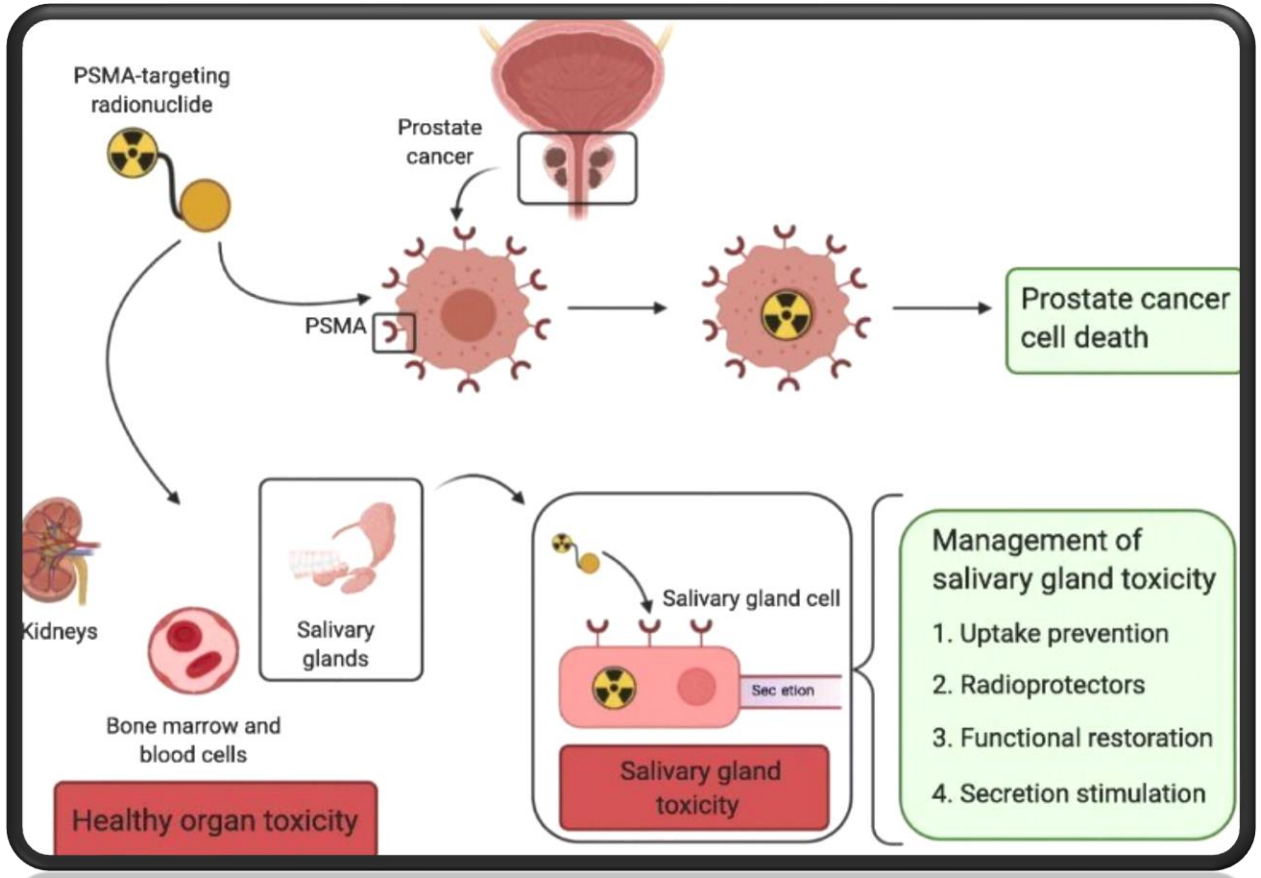
GUARD CONSORTIUM

α vs β

𝕏 @GuardConsortium

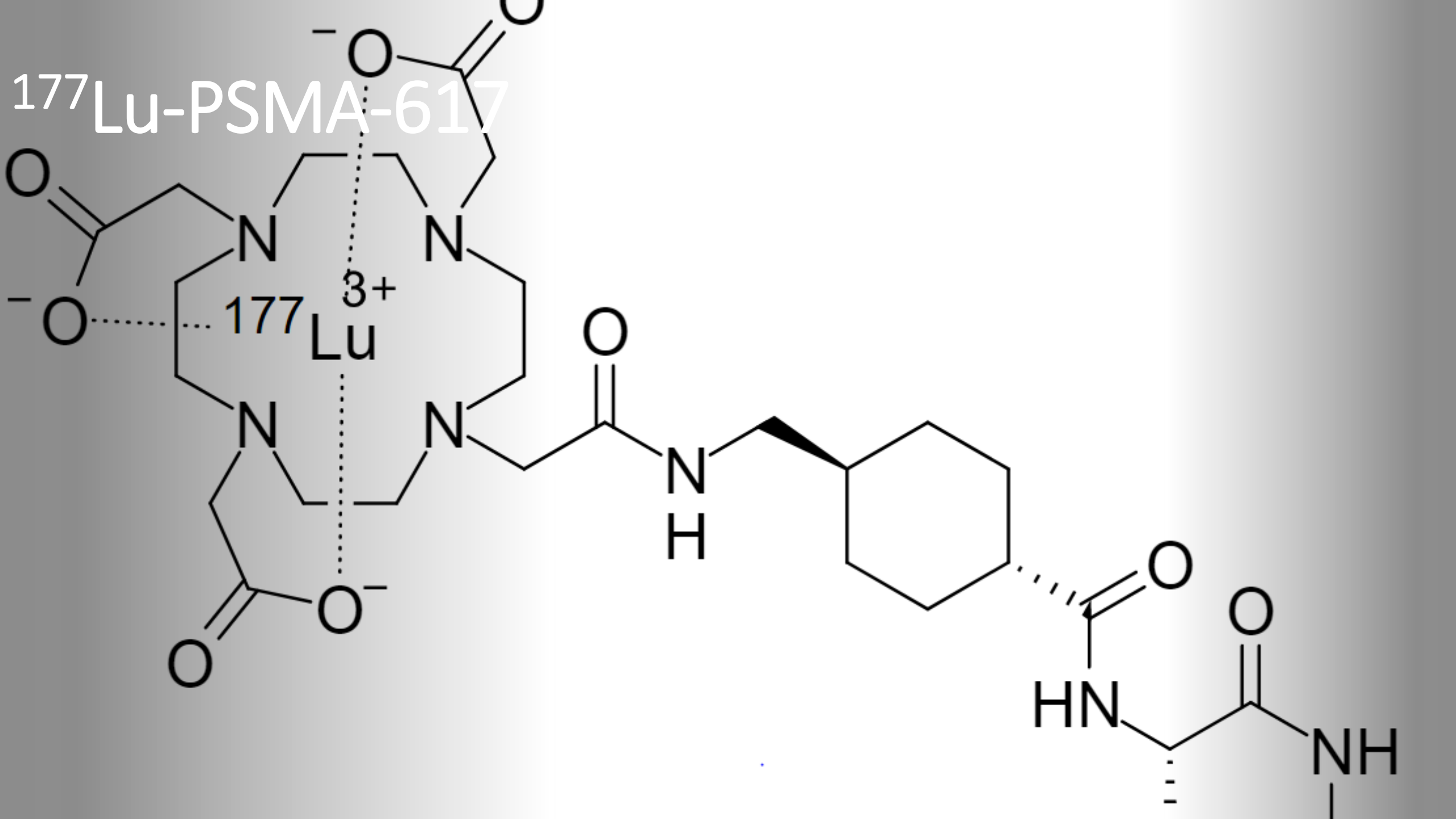






GUARD CONSORTIUM

^{177}Lu-PSMA-617



^{177}Lu-PSMA-617

- **Emisor β** (T1/2 = 6.7 días, Emax=497 keV. LET 0,34 KeV/µm. Rango medio de penetración 670 µm).
- **Emisión γ** permite adquirir imágenes planares o SPECT/TC (dosimetría).
- En breve aprobado uso asistencial **mCPRC post-QT PSMA+** (E.C. **VISION**).
- 6 ciclos (4+2)* 1 cada 6 semanas, 7400MBq.
- **EA más comunes** (s/t G1-2): fatiga, xerostomía, náuseas, anemia, anorexia.
- **EA más graves** G3-4: anemia, trombocitopenia, linfopenia, fatiga.

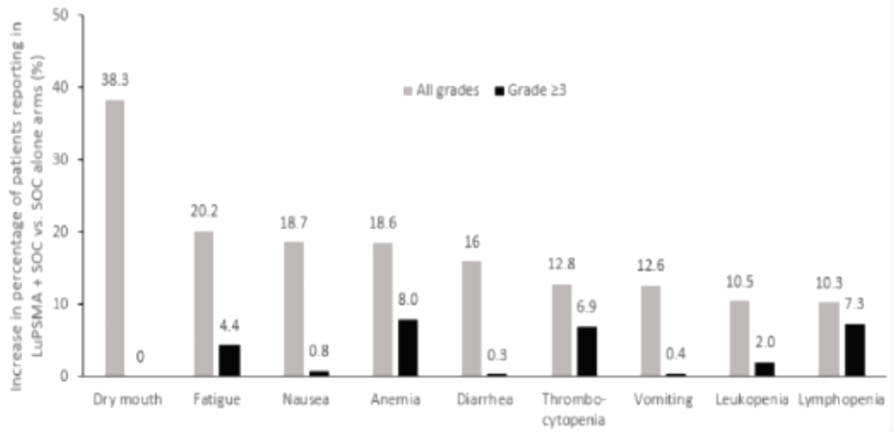
**Una exposición más polongada no significó mayor toxicidad*

𝕏 @GuardConsortium

Eventos adversos asociados a ^{177}Lu-PSMA-617 descritos en el ensayo clínico VISION.

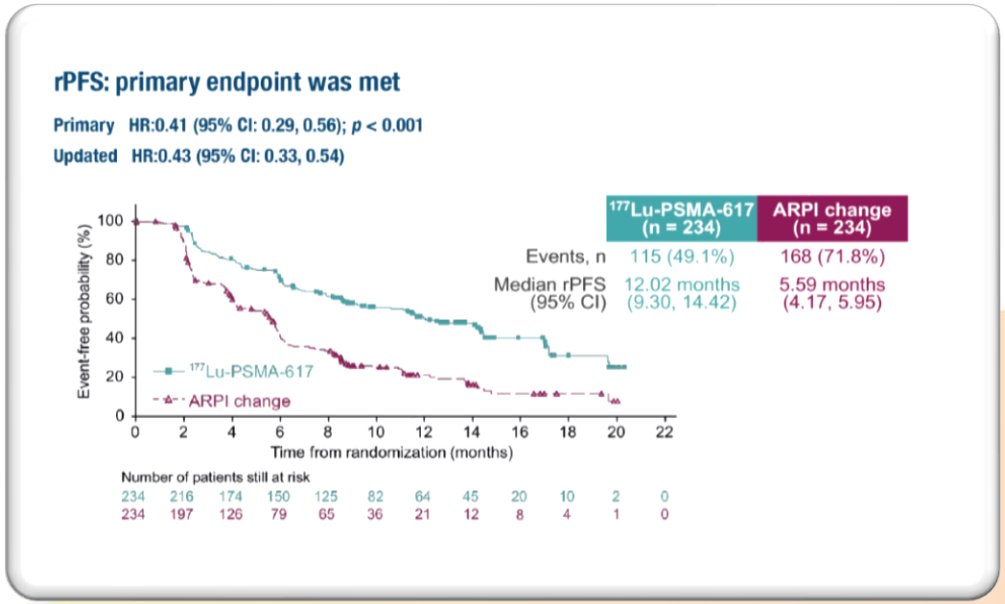
	Ensayo VISION (N=529)	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Astenia	43,1%	5,9%
Boca seca	38,8%	0
Ojos secos	-	-
Náuseas	35,3%	1,3%
Anemia	31,8%	12,9%
Dolor	23,4%	3,2%
Artralgias	22,3%	1,1%
Pérdida de apetito	21,2%	1,9%
Estreñimiento	20,2%	1,1%
Diarrea	18,9%	0,8%
Vómitos	18,9%	0,9%
Trombopenia	17,2%	7,9%
Linfopenia	14,2%	7,8%

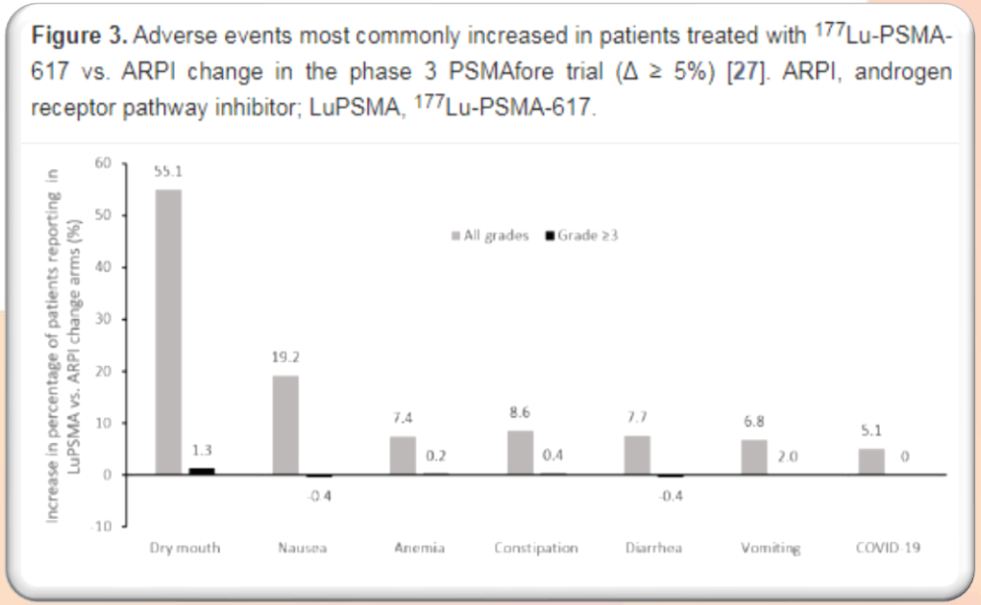
Figure 2. Adverse events most commonly increased in patients treated with ^{177}Lu-PSMA-617 + SOC vs. SOC alone in the phase 3 VISION trial (Δ ≥ 10%) [24]. LuPSMA, ^{177}Lu-PSMA-617; SOC, standard of care.



^{177}Lu-PSMA-617 en mCRPC pre-taxanos

- E.C. **PSMAFore** (ESMO 2023)
- Aumento rPFS ^{177}Lu-PSMA-617 vs cambio ARPI en **mCPRC pre-taxanos PSMA+**
- EA G3/4 (34% vs 43%), EA graves (20% vs 28%) EA que obligan a parar tto (5,7% vs 5,2%) ^{177}LuPSMA vs cambio de ARPIs.





GUARD CONSORTIUM

^{177}Lu-PSMA-617: manejo toxicidades graves o intolerables

𝕏 @GuardConsortium

- **Extender intervalo de dosis en 4 semanas** (de 6 a 10)
- **Reducción 20% una sola vez**. No se debe volver a aumentar la dosis.
- No retrasar >4 semanas ni reducir 20% más de una vez --> **Suspensión del tratamiento**.

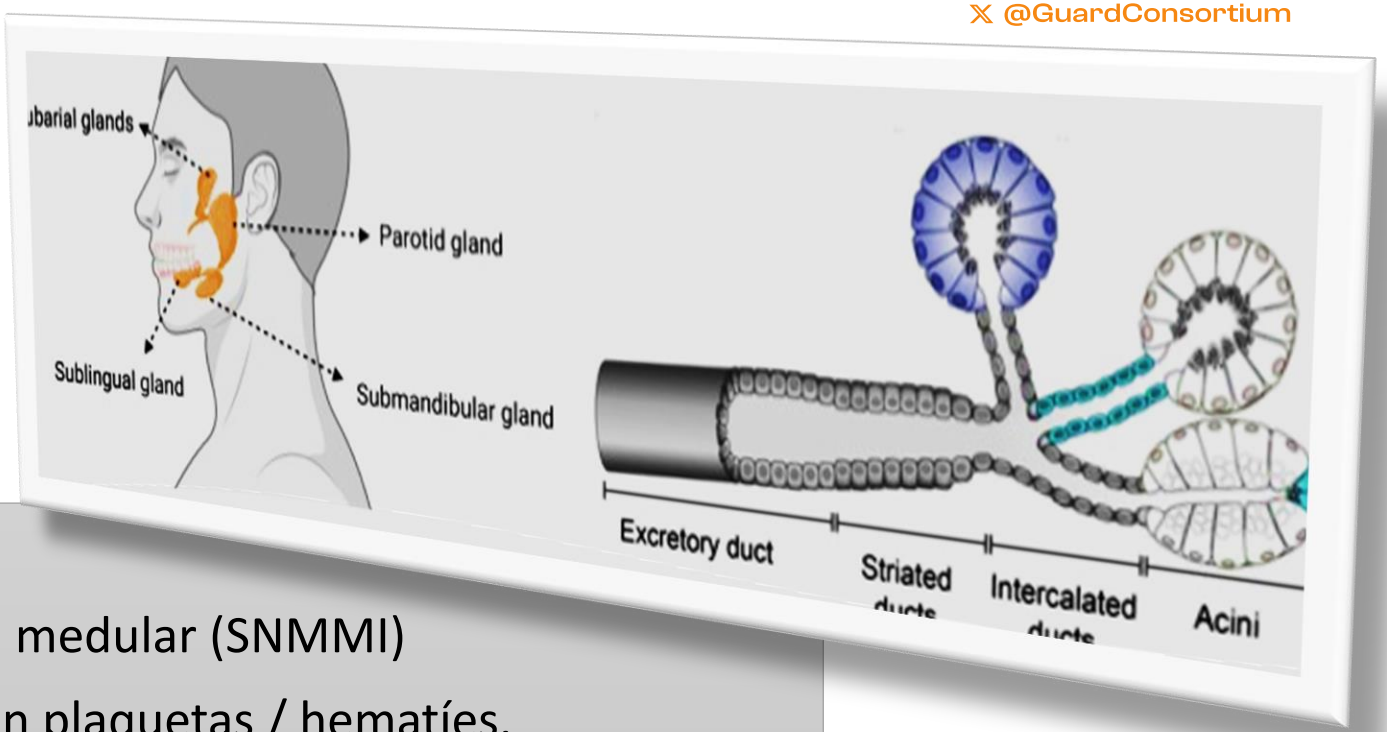
Eur J Nucl Med Mol Imaging (2019) 46:2536–2544 2539

Table 1 Absorbed dose estimates for critical organs under ^{177}Lu-PSMA-617 or ^{177}Lu-PSMA-I&T therapy. Only studies with mass correction for kidneys were included

No.	Ligand	No. of patients	Methods	Kidney (Gy/GBq ± SD)	Salivary Gl. (Gy/GBq ± SD)	Reference
1	^{177}Lu-PSMA-617	15	qSPECT at 1, 24, 48 and 72 h	0.6 ± 0.2	1.0 ± 0.6	Fendler et al. [6] and Delker et al. [7]
2	^{177}Lu-PSMA-617	6	Planar+SPECT/CT at 4, 24, 48 and 120 h	0.8 ± 0.3	1.9 ± 1.2	Kabasakal et al. [8]
3	^{177}Lu-PSMA-617	10	Planar at 0.5, 4, 24, 72 and 96 h	0.6 ± 0.4	0.56 ± 0.25	Scarpa et al. [9]
4	^{177}Lu-PSMA I&T	18	Planar at 0.5, 2, 24, 144 h	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.4	Okamoto et al. [10]
5	^{177}Lu-PSMA-617	30	SPECT at 4, 24 and 96 h	0.4 ± 0.2	0.6 ± 0.4	Violet et al. [11]
Mean				0.5 ± 0.2	0.8 ± 0.5	

GUARD CONSORTIUM

^{177}Lu-PSMA-617: manejo toxicidades



- **<u>Mielotoxicidad</u>**
- No se recomienda desescalar dosis por toxicidad medular (SNMMI)
- Considerar retrasar dosis 4 semanas o transfusión plaquetas / hematíes.
- Considerar agentes estimulantes: trombopoyetina, eritropoyetina, filgrastim

- **<u>Xerostomía</u>**
- Considerar retrasar tto para permitir recuperación.
- Múltiples estrategias en estudio.

GUARD CONSORTIUM

Estrategias de prevención xerostomía

@GuardConsortium

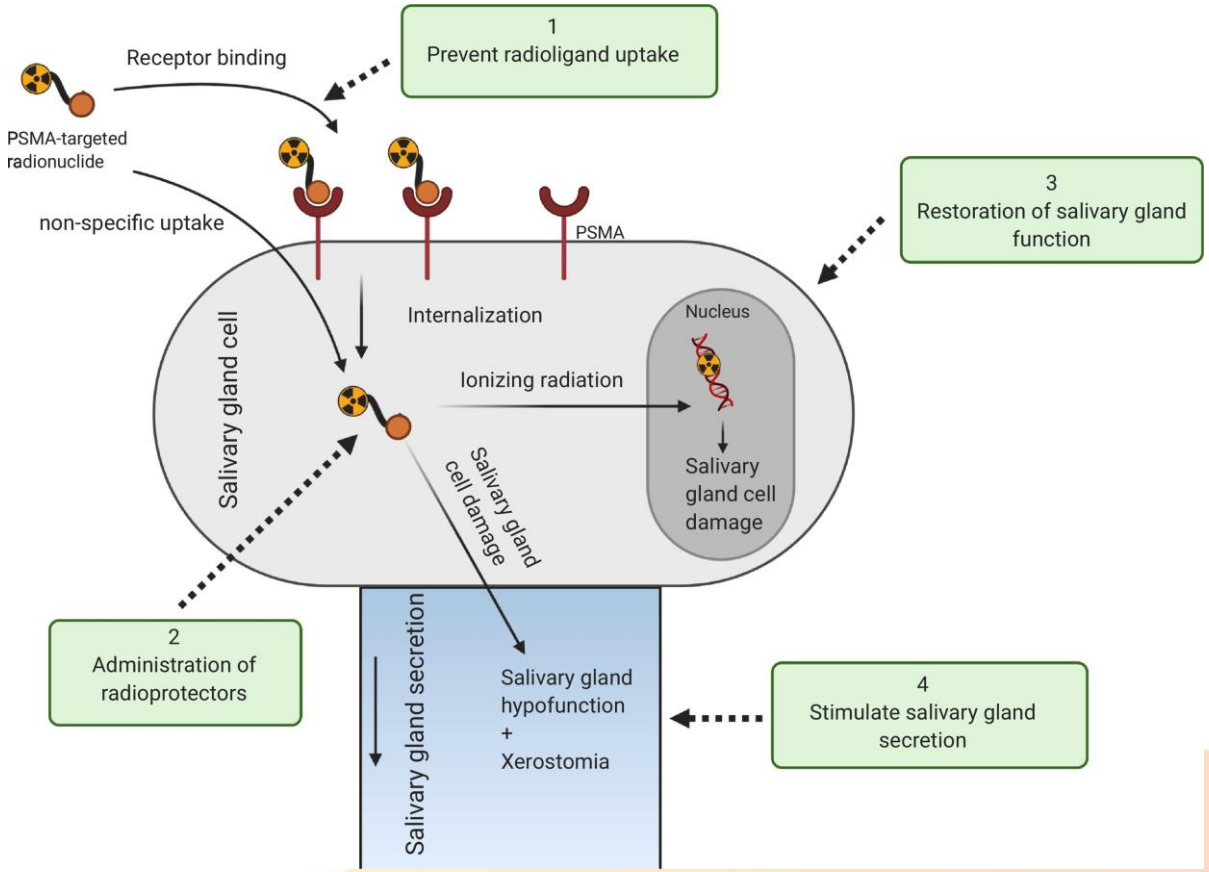


Table 4
Summary of the different strategies to treat or prevent xerostomia and salivary gland damage.

References	Method	Relevance	Effect
		Reduce salivary gland uptake of PSMA-targeting compounds	
van Kalmthout, Langbein [90,108]	Local cooling with icepacks	Induction of vasoconstriction and reduction of blood flow in the salivary glands, suspected to result in decreased PSMA-ligand uptake	Limited, temporary effect, causing discomfort for patients
Baum [92]	Injection of botulinum toxin A	Suppress salivary gland metabolism	First study in 1 patient showed potential effect, but more study in larger cohorts is needed
Taieb, Nedelcovych [52,93]	Displacement with 2-PMPA + pro-drug JHU-245	Block PSMA-ligand binding through direct completion + increase oral availability of 2-PMPA	Shielding of salivary glands and kidneys, but also 50% reduction in tumor uptake of PSMA-ligands. Pro-drug is used to maintain a normal delivery to tumor tissue, while providing extra protection of the salivary glands.
Nedelcovych [93]	Folic polyglutamate tablets	Substrate of PSMA & exploits PSMA enzymatic activity	Significant reduction of PSMA-ligand uptake in the parotid salivary gland
Harsini et al. [95]	Monosodium glutamate	Reduction of non-specific PSMA-ligand accumulation	Significant reduction of PSMA-ligand uptake in the salivary glands, while maintaining tumor uptake. No significant adverse events.
		Reduction of salivary gland damage by administering radioprotectors	
Grundmann, Dirix [57,59]	Amifostine	Free-radical scavenger	Reduction of grade ≥2 acute xerostomia from 78% to 51% and a reduction of grade ≥2 chronic xerostomia from 57% to 34%. Severe side effects were observed.
Grundmann [57]	Tempol	Alternative for amifostine, free-radical scavenger	Promising preliminary results, will soon enter clinical trials
Hakim [98]	Lidocaine hydrochloride	Stabilization of the cell membrane	Still under investigation, but questions regarding systemic delivery
		Restore function of damaged salivary glands	
Baum et al. [99]	Gene transfer of human aquaporin-1	Induce aquaporin-1 gene expression to restore salivary gland secretion	Transient increase in salivary gland secretion in different animal models. Further investigation is needed for feasibility in clinical trials.
Tran et al., Grundmann [57,100]	Artificial salivary gland	Recreate the human salivary gland to replace damaged salivary glands	Promising, but further research is needed to see if this system can produce the correct osmotic gradients necessary for secretion
Langbein, Grundmann [57,90]	Stem cell transplantation	Repopulation of the damaged salivary glands	Achieved increase in salivary flow, but limited use for long-term treatment
		Symptom alleviation by stimulation of salivary gland secretion	
Murugesh [103]	Drinking lemon juice or eating yoghurt	Stimulation of appetite and subsequent salivation	Increase in salivary flow only for a short amount of time
Kim JH, Treldal [105,106]	Injection of local anesthetics and histamines	Local anesthetics: alter or bloc peripheral afferents Histamines: Increase in intracellular Ca^{2+} and aquaporin translocation	Only limited effect on salivary flow
Dirix, Coppes, Grundmann [57,59,107]	Injection of short acting sialogogues: pilocarpine, metacholine and cemiveline	Pilocarpine: stimulation of cholinergic receptors on salivary glands Metacholine: mimics the effect of acetylcholine Cemiveline: muscarinic receptor agonist, under clinical investigation	All these compounds have a short-lived limited effect on salivary flow. These compounds can induce serious side effects, limiting long-term treatment options

EA G1-2, dosis-dependiente y reversible. Puede ser motivo de stop o limitación dosis
Sobreexpresión PSMA en GGSS y lacrimales (dosis absorbida media por ciclo ^{117}Lu: 0,23 Gy/GBq)
Mecanismo no completamente comprendido (captación PSMA específica y no específica)
Estrategias con efecto moderado y a corto/medio plazo. No consenso.

GUARD CONSORTIUM

Nefrotoxicidad

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44:1473–1479
DOI 10.1007/s00259-017-3681-9

ORIGINAL ARTICLE

The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [^{177}Lu] Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer

Anna Yordanova[1] · Anja Becker[1] · Elisabeth Eppard[1] · Stefan Kürpig[1] · Christian Fisang[2] · Georg Feldmann[3] · Markus Essler[1] · Hojjat Ahmadzadehfar[1]

- 55 pacientes. **No G 3-4**.
- 29% ligera disminución FG / 25% ligera elevación Cr.
- Factores con efecto en fx renal: >65 aa, HTA, enf. renal previa
- No impacto DM o QT previa.
- **Cistatina-C**: sensibilidad detección, pronóstico disfunción renal post-RLT.
- Necesidad seguimiento: **no se puede descartar toxicidad renal tardía**.

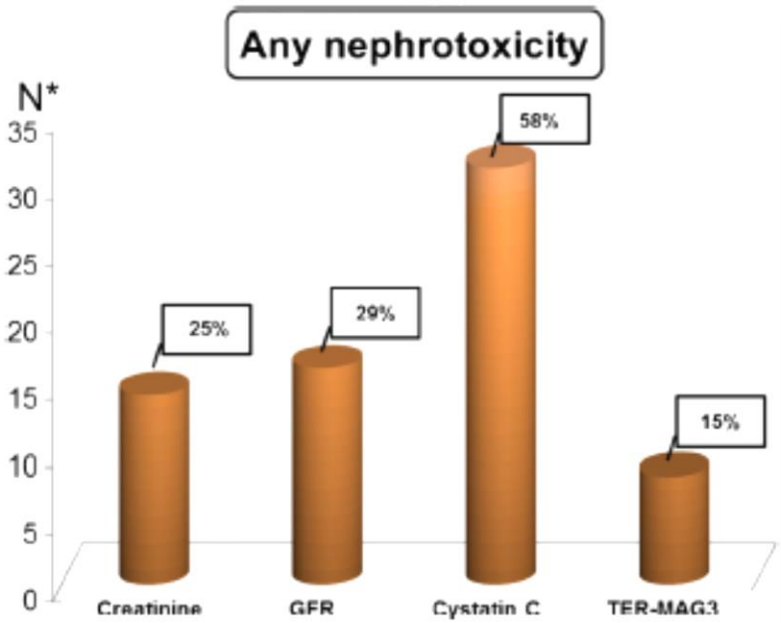


Fig. 3 Frequency of nephrotoxicity (any grade), detected with creatinine, GFR, cystatin C or TER-MAG3 measurements. Cystatin C showed high sensitivity in the detection of renal impairment after RLT. After the treatment, 58% of the patients had abnormal values higher than the baseline values

Table 3 Nephrotoxicity according to common toxicity criteria (CTCAE v4.0) in all patients at baseline and after three cycles of ^{177}Lu-PSMA

	Baseline				After three cycles of ^{177}Lu-PSMA			
	CTC 0° (%)	CTC 1° (%)	CTC 2° (%)	CTC 3/4° (%)	CTC 0° (%)	CTC 1° (%)	CTC 2° (%)	CTC 3°/4° (%)
Creatinine	51 (93)	4 (7)	0 (0)	0 (0)	41 (74)	13 (24)	1 (2)	0 (0)
GFR	43 (78)	4 (7)	8 (15)	0 (0)	39 (71)	4 (7)	12 (22)	0 (0)
Renal/urinary disorders	45 (82)	10 (18)	0 (0)	0 (0)	47 (85.5)	4 (7.3)	4 (7.3)	0 (0)

GUARD CONSORTIUM

¿Qué dicen las guidelines?

𝕏 @GuardConsortium

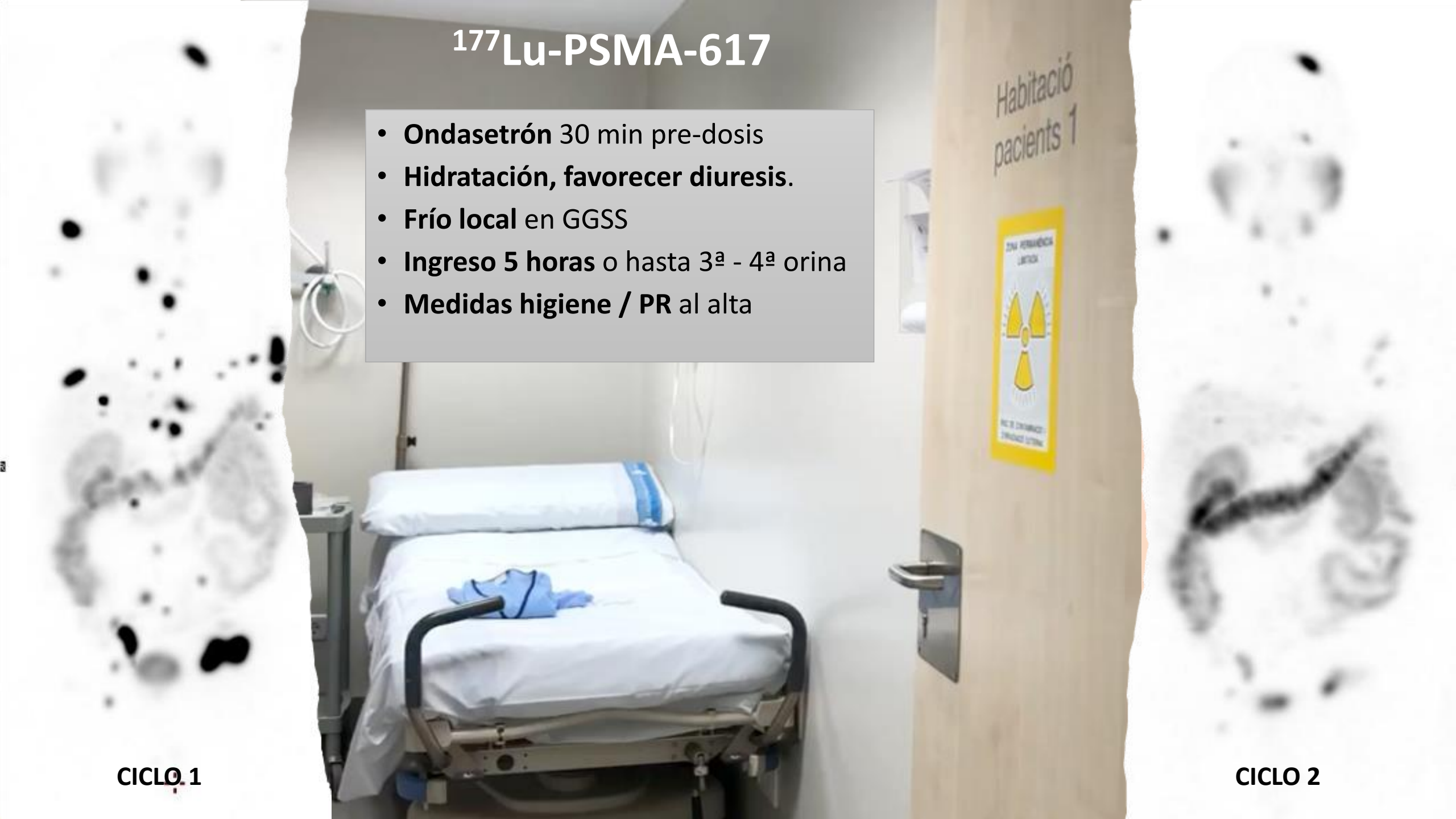
- **EANM**
- **Frío local o botox para reducir actividad salivar.**
- **Manitol o PMPA para reducir dosis absorbida en riñón.**
- **Considerar ^{225}Ac si superscan / infiltración medular**

- **SNMMI**
- **Recomienda FG >30 mL/min. Si menor, riesgo de mielotoxicidad por poco aclaramiento.**
- **Umbral de parámetros hemograma en baseline.**
- **Infiltración medular / superscan no es contraindicación de RLT** (excluidos en EC VISION)
- **Se puede administrar junto a ARPIs o RT antiálgica.**

GUARD CONSORTIUM

^{177}Lu-PSMA-617

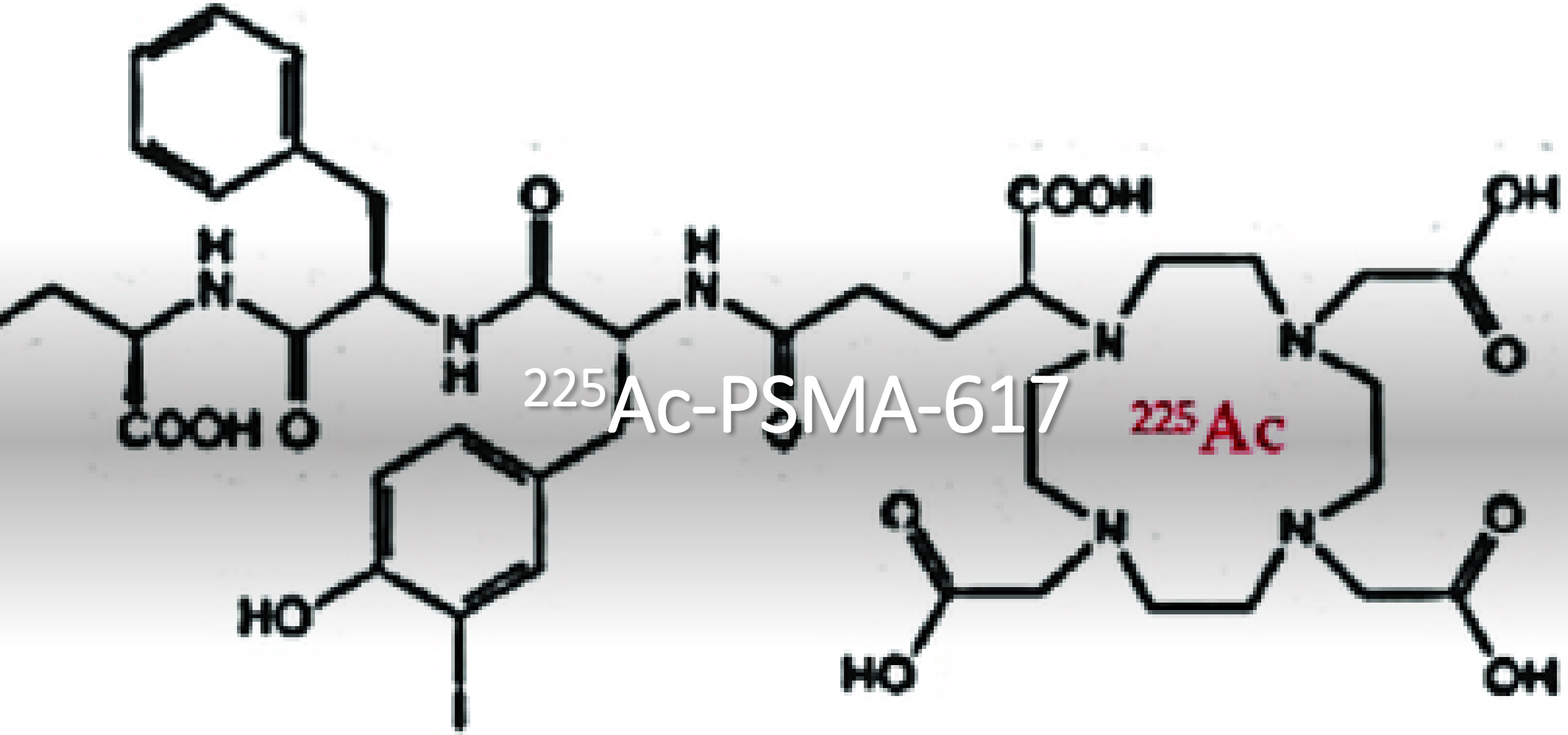
- **Ondasetrón** 30 min pre-dosis
- **Hidratación, favorecer diuresis**.
- **Frío local** en GGSS
- **Ingreso 5 horas** o hasta 3ª - 4ª orina
- **Medidas higiene / PR** al alta



CICLO 1

CICLO 2

^{225}Ac-PSMA-617

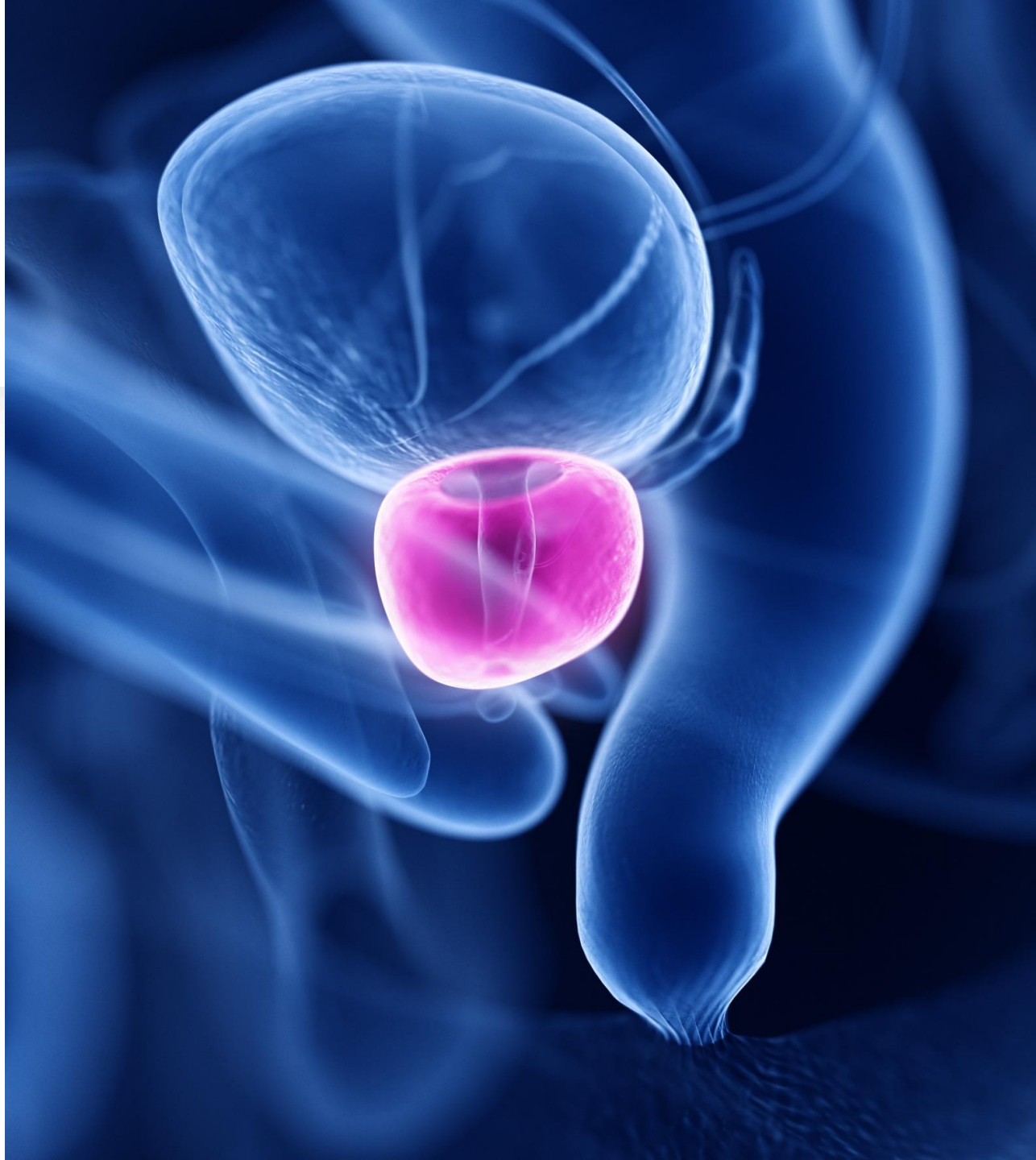


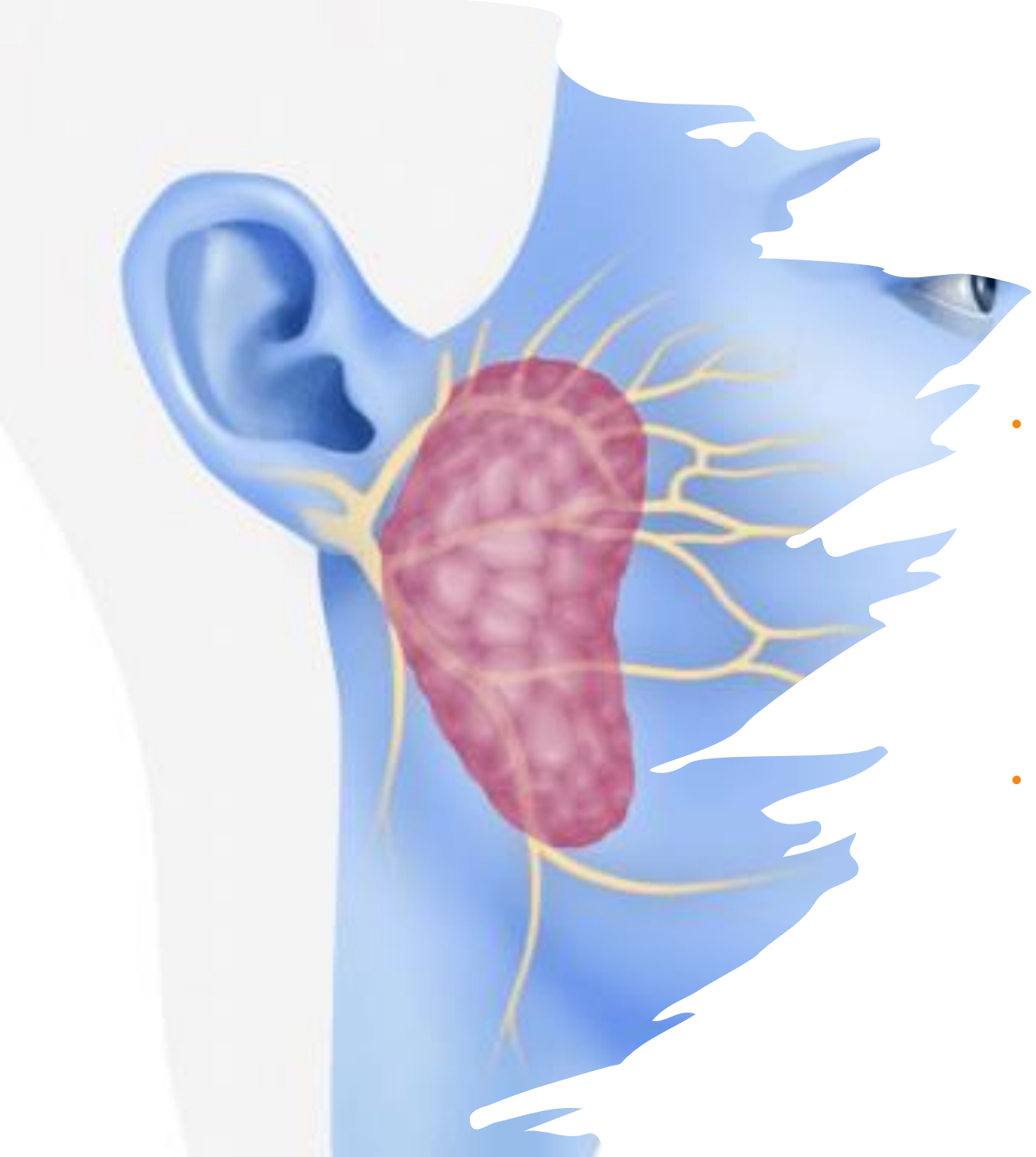
^{225}Ac-PSMA-617

- **Partícula α con alta TLE** (80-100 KeV/µm). Vida ½: 10 días. (Emax 6 MeV)
- **Mayor poder citotóxico que β y menor penetración** (pocos diámetros cels)
- **Mayor xerostomía** (tras ciclo2) principal motivo para discontinuar
- **Fatiga, hematotoxicidad y nefrotoxicidad** más graves si alteración previa
- **No imágenes SPECT** (opción luminiscencia Cerenkov, emisiones ópticas decay).
- 6 ciclos (1 / 8 semanas) aprox. 100 KBq/Kg, balance efectividad y baja tox.
- En **monoterapia, cuando hay resistencia a betas o en combinación con betas**.

^{225}Ac-PSMA-617

- *Metaanálisis (Parida et al, 2023) 226 pacientes mCPRC*
- **Xerostomía** (73,9%) la mayoría G1-2. Solo un paciente G3.
- **Mielotoxicidad**: anemia G3-4 (10,7%), leucopenia (5,9%), trombocitopenia (4,73%).
- **Nefrotoxicidad** (3,7%).
- Fatiga (71%), nauseas (36%) (*Zacherl et al, 2021*).





^{225}Ac-PSMA-617 xerostomía

- *N=17 (Sathekge et al. 2018)*
  - **Xerostomía (100%) G1-2.** Generalmente a partir de 2º ciclo.
  - **Desescalada para minimizar toxicidad**: 8 MBq primera dosis, reducción a 7, 6, 4 MBq si resp favorable por PSA y PET
- **Sialendoscopia con dilatación, irrigación salina, inyección de corticoides** como opciones para preservar GGSS, **hielo** (30 min antes – 4 horas después), **combinar Alfas y Betas.**

^{225}Ac-PSMA-617: mielotoxicidad

- Mielosupresión por tto o por infiltración.
- Mayor si alteración previa (post-taxanos) o "superscan"
- No se descarta posible carcinogénesis a largo plazo (osteosarcoma, síndrome mielodisplásico, leucemia)

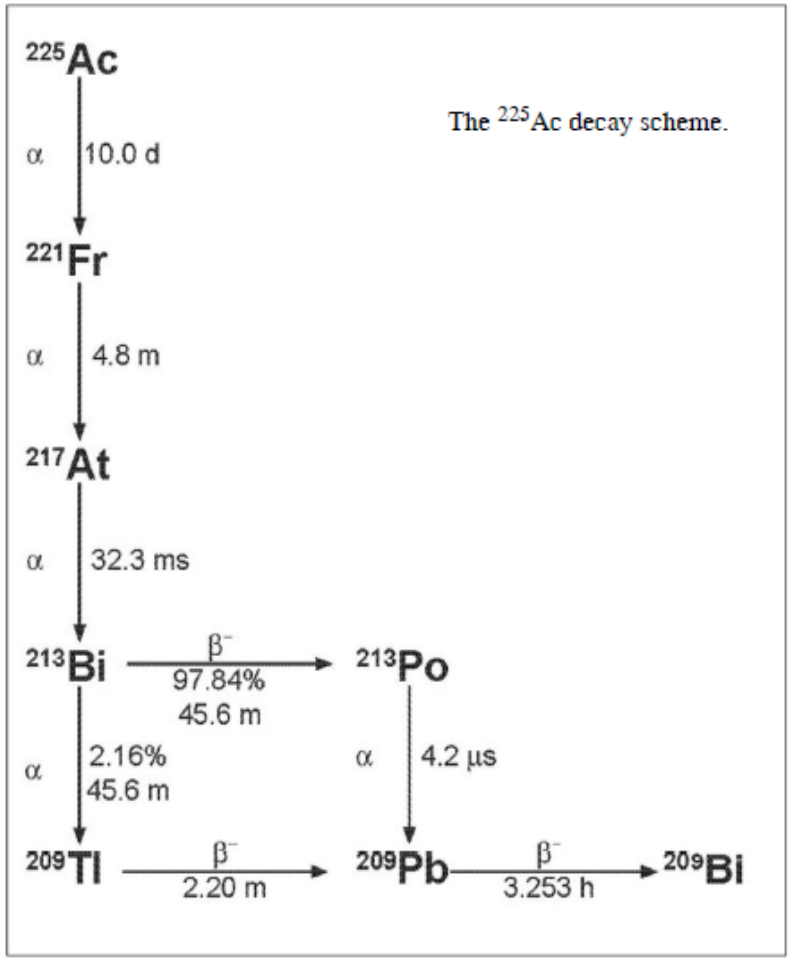
^{225}Ac-PSMA-617: nefrotoxicidad

- Emite al decaer **partículas hijas** (alfa, beta y gamma)

- **^{213}Bi** en porcentaje incierto. Vida ½ 45,59 min. Se excreta por orina, nefrotóxico tiempo-dependiente.
  - Inflamación intersticial y adelgazamiento cortical (5-7 semanas)
  - Lisis, daño tubular, pleomorfismo de núcleos celulares (10 semanas)
  - Regeneración con atrofia tubular y fibrosis intersticial (35-40 semanas)

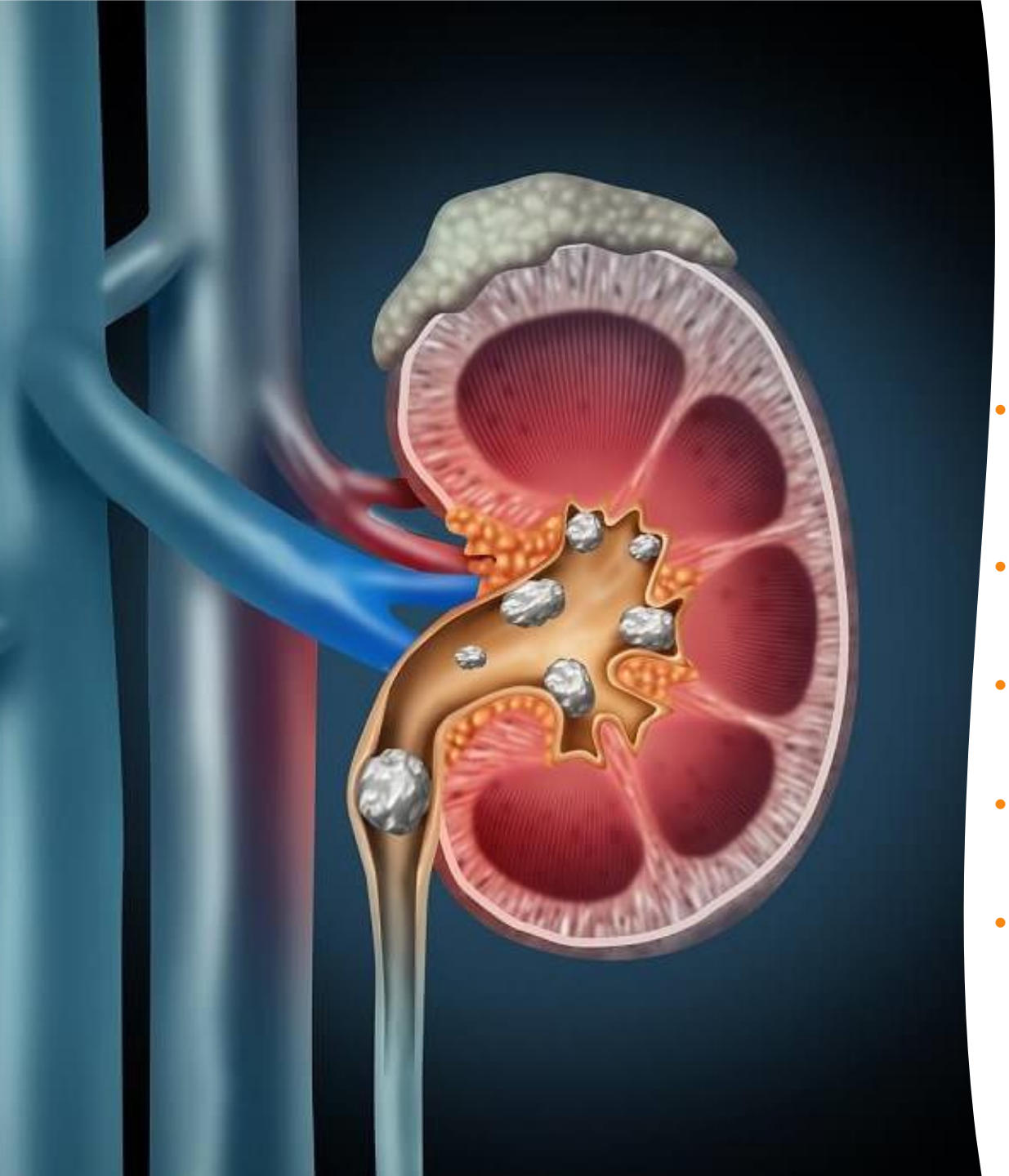
- Puede aparecer **diferida** a los 2-4 años. (preocupa pacientes jóvenes)

Scheinberg and McDevit



The ^{225}Ac decay scheme.

GUARD CONSORTIUM



^{225}Ac-PSMA-617: nefrotoxicidad

- **Diuréticos** (furosemida/clorotiazida), **bloqueo con Bismuto "frío"** como antagonista competitivo.
- **Emisores alfa puros**, que no generen isótopos hijas (p.ej.E^{149}Tb)
- Pequeñas **moléculas para producir efecto escudo** (Tris-POC).
- **Espironolactona o bloqueo receptor angiotensina-1**
- Usando **moléculas de mayor tamaño** que rango del túbulo renal (mAb J591, RLT-PSMA-albúmina).

GUARD CONSORTIUM

^{223}Ra-Dicloruro

^{223}Ra-Dicloruro

Tabla 4: Dosis calculadas de radiación absorbida por los órganos

Órgano diana	Emisión alfa[1] (Gy/MBq)	Emisión beta (Gy/MBq)	Emisión gamma (Gy/MBq)	Dosis total (Gy/MBq)	Coeficiente de variación (%)
Suprarrenales	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Cerebro	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Mamas	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Pared de la vesícula biliar	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Pared del IGI[2]	0,00000	0,04560	0,00085	0,04645	83
Pared del intestino delgado	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Pared gástrica	0,00000	0,00002	0,00012	0,00014	22
Pared del IGS[3]	0,00000	0,03150	0,00082	0,03232	50
Pared cardíaca	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Riñones	0,00299	0,00011	0,00011	0,00320	36
Hígado	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Pulmones	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	90
Músculo	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Ovarios	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Páncreas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Médula roja	0,13200	0,00642	0,00020	0,13879	41
Células osteogénicas	1,14000	0,01490	0,00030	1,15206	41
Piel	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Bazo	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testículos	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Timo	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Tiroides	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Pared de la vejiga urinaria	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Útero	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Cuerpo entero	0,02220	0,00081	0,00012	0,02311	16

[1]Como no hubo captación de radio-223 (^{223}Ra) en la mayoría de los tejidos blandos observados, la contribución de alfa a la dosis total de estos órganos se fijó en cero.
[2]IGI: intestino grueso inferior
[3]IGS: intestino grueso superior

- **mCPRC con M1 óseas sintomáticas** 6 ciclos (cada 4 semanas)
- **Emisor alfa (95%)**. ($T_{1/2}$ 11,4 días. Actividad esp. 1,9 Mbq/ng. 50 kBq/kg)
- **Eliminación 95% por heces** (precaución en Crohn, CU o incontinencia)
- **Precaución en pacientes mielosuprimidos o con "superscan"**
- Puede darse en **concomitancia con RT antiálgica**. No con QT.
- **Alerta 223Ra + Abi + PDN / Prednisolona**, mayor % fracturas y muertes.

GUARD CONSORTIUM

^{223}Ra-Dicloruro: efectos adversos y toxicidades

- **EA más frecuentes** (≥ 10%): diarrea, náuseas, vómitos y trombocitopenia.
- **EA más graves (6,3% grados 3 y 4)** trombocitopenia y neutropenia, s/t en post-QT o "superscan".
- **Efecto flare**.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en los pacientes tratados con Xofigo

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Neutropenia, Pancitopenia, Leucopenia	Linfopenia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Vómitos, Náuseas		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de inyección	

GUARD CONSORTIUM

^{223}Ra-Dicloruro: efectos adversos y toxicidades

- RLT **carcinogénicos y genotóxicos** (preservativo, no procrear durante al menos 6 meses post-tto).
- Puede aumentar el **riesgo de osteosarcoma, síndrome mielodisplásico y leucemia**.
- Mayor riesgo osteonecrosis mandibular (**ONJ**) en ^{223}Ra + bifosfonatos (no queda claro que sea por ^{223}Ra)
- Interrumpir suplementos **calcio y vit D** por interacciones.

Assi[illegible]cial de Medicina Nuclear

Data: .....

m[illegible]nt amb radi-223
Consen[illegible]ment Informat

indicat un tractament amb radi-223. Aquest és [illegible]mac que s'administra via intravenosa amb [illegible] 6 dosis (1 cada 4 setmanes). La major [illegible]ncia injectada es queda fixada a les [illegible] la resta s'eliminarà per femta i orina.

[illegible]queixi aquestes indicacions durant [illegible]prés de cada injecció:

[illegible]a higiene. Orini assegut al vàter no [illegible]es vegades de la cadena [illegible] Després de cada visita al [illegible]ti's be [illegible]ns amb sabó i aigua.

[illegible]rior utilitzada durant aquesta primera [illegible]se separadament de la resta de [illegible]a. Això mateix ha de fer-se amb la roba de llit, [illegible]oles i tota la roba tacada d'orina, femta o sang. Si [illegible]arrea o incontinència urinària, utilitzi roba interior d'un sol ús o bolquers.

[illegible]tilitzi guants d'un sol ús per netejar les esquitxades d'or[illegible] restes de femta, vòmits o sang, amb paper que després haurà de llençar al vàter.

[illegible]viti el contacte proper i/o perllongat amb dones [illegible]arassades i nens petits. En cas de relacions [illegible]uals, usi preservatiu. Ha d'evitar engendrar durant [illegible]emps en què estigui en tractament i fins a 6 mesos [illegible]prés de que conclogui la teràpia.

- Els efectes adversos més freqüents són nàusees, diarrea i vòmits. És freqüent també la disminució del nombre de plaquetes i glòbuls blancs i vermells. Excepcionalment pot produir-se una reacció al lloc de la injecció i un augment del dolor ossi; en aquests casos, consulti al seu especialista de referència.

- Es important que notifiqui que està rebent tractament [illegible]nb diclorur de radi-223 al personal sanitari que [illegible]qui durant la seva teràpia.

[illegible]ració del pacient

[illegible]haver estat informat del tractament. Entenc [illegible]cta d'una teràpia amb radiació i que tinc dret [illegible] denegar el procediment. Dono el meu [illegible]ment [illegible]tament.

Tratamiento con radio-223
Consentimiento Informado

Se le ha indicado un tratamiento con radio-223. Este es un radiofármaco que se administra por vía intravenosa en un máximo de 6 dosis (1 cada 4 semanas). La mayor parte de la sustancia inyectada se queda fijada en las lesiones óseas, y el resto se eliminará a través de las heces y orina.

Es importante seguir estas indicaciones durante la primera semana después de cada inyección:

- Mantener una correcta higiene. Orinar sentado en el inodoro y no de pie. Tirar dos veces de la cadena después de usar el inodoro. Después de cada visita al aseo, lavarse bien las manos con jabón y agua.

- La ropa interior utilizada durante esta primera semana debe lavarse por separado del resto de la ropa. Lo mismo debe hacerse con la ropa de cama, toallas y toda la ropa manchada de orina, heces o sangre. En caso de diarrea o incontinencia urinaria, usar ropa interior desechable o pañales.

- Usar guantes de un solo uso para limpiar salpicaduras de orina, restos de heces, vómitos o sangre, con papel que después deberá tirarse al inodoro.

- Evitar el contacto cercano y/o prolongado con mujeres embarazadas y niños pequeños. En caso de relaciones sexuales, usar preservativo. Debe evitar engendrar durante el tiempo que dure el tratamiento y hasta 6 meses después de que concluya la terapia.

- Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, diarrea y vómitos. Es también frecuente una disminución del número de plaquetas y glóbulos blancos y rojos. Excepcionalmente puede producirse una reacción en el lugar de la inyección y un aumento del dolor óseo; ante estas situaciones, consulte a su especialista de referencia.

- Es importante que notifique que está recibiendo tratamiento con dicloruro de radio-223 al personal sanitario que le atienda durante la duración de su terapia.

Declaración del paciente

Declaro haber sido informado del tratamiento. Entiendo que se trata de una terapia con radiación y que tengo derecho a aceptar o denegar el procedimiento. Con todo ello, doy mi consentimiento.

Pacient/e (o Rep. legal)	Testimoni/Testigo	Metge/Metgessa/Médico
		Núm. Col:

^{223}Ra-Dicloruro: manejo toxicidades

- **Mielotoxicidad**
- Mielosupresión condiciona pronóstico.
- Delay de hasta 4 semanas (de 4 a 8) no impacta en OS.
- Transfusiones de hematíes o plaquetas.

- **Otros EA / toxicidades**
- Tratamiento sintomático clínica digestiva.
- Analgesia efecto flare

Take Home Messages

- RLT PSMA, mayoría EA GI-II generalmente previsibles y reversibles
- Xerostomía +común (alfas > betas). Factor dosis-limitante. Estrategias, no consenso
- Mielotoxicidad: s/t pacientes con alteración previa (QT, superscan)
- Nefrotoxicidad: s/t si alteración previa fx renal. ^{225}Ac (^{213}Bi). Diuréticos? MAb J591?

Ampliar intervalo entre dosis (4 sem) para permitir recuperación
Desescalada dosis en pacientes con buena respuesta inicial. Disminución 20% en ^{177}Lu

GUARD CONSORTIUM

¡Gracias!