

Procedimientos en Medicina Nuclear

Radioinmunoterapia con cloruro de itrio-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)

Radioimmunotherapy with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)

P. Bello, M.I. Almoguera, M. Pajares, C. Olivas, L. Lapeña y J.M. Freire *

Comité de Procedimientos de la SEMN, España

Objetivo

El propósito de esta guía es asistir al médico nuclear en el tratamiento de pacientes con linfoma no hodgkiniano de células B CD-20+ candidatos a radioinmunoterapia.

Información

El Zevalin® está compuesto por ibritumomab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (predecesor del rituximab) que se une a un isótopo radiactivo, cloruro de itrio (⁹⁰Y), por medio de un quelante, tiuxetan, que proporciona gran estabilidad al radiofármaco.

Mecanismo de acción

A la acción antitumoral del anticuerpo frío se le suma la radiación del ⁹⁰Y, que es un emisor β de alta energía, vida media corta (64 h) y alta penetración (5-10 mm).

Características

1. Por ser emisor β puro, permite tratar al paciente de forma ambulatoria.
2. Mínima irradiación en órganos y células distintos del objetivo.
3. No es necesario tomar medidas especiales de protección, ya que no existe efecto directo de la radiación fuera del organismo y, por tanto, no está exponiendo a otras personas.
4. Como consecuencia de su elevado poder de penetración, produce la destrucción aproximada de 250 células de diámetro por anticuerpo marcado.
5. No es necesario tratar la orina del paciente como residuo radiactivo, pues la excreción oscila entre un 5-10% de la actividad administrada en 7 días.

Indicaciones

Tratamiento de pacientes adultos con linfoma no hodgkiniano folicular de células B CD-20+:

1. En recidiva o refractarios tras rituximab.
2. Tratamiento de consolidación tras la inducción de la remisión en pacientes no tratados previamente.

Contraindicaciones absolutas

- Hipersensibilidad a alguno de los componentes.
- Embarazo y lactancia.
- Niños o adultos jóvenes menores de 18 años.

Contraindicaciones relativas

- Pacientes con infiltración de médula ósea por células de linfoma en más del 25% y/o disminución de la reserva medular.
- Pacientes tratados previamente con radioterapia externa en más del 25% de la médula ósea activa.
- Pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o a tratamiento de soporte con células madre hematopoyéticas.
- Pacientes con recuento de plaquetas superior a 100.000/mm³ o de neutrófilos inferior a 1.500/mm³.
- Detección de anticuerpos antimurinos humanos, dependiendo del título.

Información al paciente

Previo al inicio de la radioinmunoterapia, el paciente es remitido a la consulta de Medicina Nuclear, donde es informado sobre el tratamiento que va a recibir y se le entrega:

- Hoja explicativa del procedimiento, que incluye las posibles reacciones adversas hematológicas tipo anemia, disminución de plaquetas y de glóbulos blancos que, al aparecer aproximadamente al mes de la administración, su médico controlará periódicamente.
- Consentimiento informado que deberá firmar antes de iniciar el tratamiento.
- Medidas de radioprotección:
 - Es necesario lavarse las manos con especial cuidado después de orinar durante la semana siguiente a la administración del Zevalin®.
 - Si es mujer y en edad fértil, es imprescindible que evite el embarazo hasta un año después del tratamiento.
 - Si es varón, también debe utilizar métodos anticonceptivos fiables hasta un año después del tratamiento.

Historia clínica

Debe incluir los siguientes datos clínicos:

- Tipo histológico tumoral.
- Historia reciente de quimioterapia o radioterapia o factores de crecimiento.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: freirejm@terra.es (J.M. Freire).

- Hemograma con especial atención al recuento de leucocitos y plaquetas.
- Talla y peso.

Preparación de cloruro de itrio-ibritumomab tiuxetan

La preparación y marcaje se debe ajustar a las normas de preparación farmacéutica, la protección radiológica y la ficha técnica del producto.

1. Se calcula el volumen de ^{90}Y adecuado para obtener 1.500 MBq.
2. Añadir al vial un volumen de acetato de sodio 1,2 veces superior al volumen calculado para el ^{90}Y .
3. Añadir el ^{90}Y y mezclar por inversión.
4. A continuación, se añaden 1,3 ml de ibritumomab-tiuxetan y se incuban durante 5 min.
5. Por último, se añade un volumen de solución tampón hasta obtener un volumen final de 10 ml.

El vial se debe conservar a 2–8 °C hasta su uso y utilizar dentro de las 8 h siguientes.

Se debe determinar la pureza radioquímica del marcaje con cromatografía en capa fina, que debe ser superior al 95% para ser administrado.

Administración del cloruro de itrio-ibritumomab tiuxetan

Dosis

La dosis se calculará según el recuento de plaquetas del paciente y su peso corporal.

- Plaquetas $\geq 150.000/\text{mm}^3$: 15 MBq (0,4 mCi)/kg.
- Plaquetas = 100.000–149.000/ mm^3 : 11 MBq (0,3 mCi)/kg.
- Plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$: no indicado.
- Dosis máxima: 1.200 MBq (32 mCi).

Esquema de administración

La administración de Zevalin[®] tiene varias etapas en un período de 8 días, requiriendo la coordinación entre los servicios implicados y sin necesitar el ingreso hospitalario del paciente.

Día 1

Primera infusión intravenosa (i.v.) de rituximab (250 mg/m²), suele durar 2–3 h. Se realiza un recuento de plaquetas para estimar la dosis de ^{90}Y -ibritumomab.

Día 7, 8 o 9

Segunda infusión i.v. de rituximab (250 mg/m²). Se realiza otro recuento de plaquetas para confirmar la dosis de ^{90}Y -ibritumomab.

Administración i.v. lenta (10 min) del ^{90}Y -ibritumomab utilizando una bomba de infusión, un filtro de 0,22 μm con baja unión a proteínas y con protector de jeringa apropiado para radiación β , realizando lavado posterior del sistema con suero fisiológico. Se hará en el Servicio de Medicina Nuclear y en un intervalo no superior a las 4 h desde la infusión de rituximab.

Precauciones

La extravasación debe prevenirse pero, si ocurre, hay que detener la infusión inmediatamente, ya que puede conllevar radionecrosis. No hay una terapia específica para la infiltración paravenosa, pero para reducir la radiación local se pueden usar la hipertermia local, la elevación del brazo y el masaje que favorezcan el drenaje linfático. Se deberá registrar en la historia clínica.

Reacciones adversas

Se puede esperar que la mayoría de los pacientes experimenten reacciones adversas.

La toxicidad hematológica ha sido observada con mucha frecuencia en los ensayos clínicos, representando un factor limitante de la dosis, generalmente es transitoria y reversible, caracterizada por una mielosupresión tardía que produce principalmente trombopenia y, en menor grado, neutropenia o anemia, que pueden llevar a infecciones.

Son muy frecuentes las náuseas, la astenia, la fiebre y los escalofríos.

Se han comunicado casos de neoplasias secundarias.

El hecho de que el fármaco tenga una acción específica sobre las células tumorales permite el tratamiento sistémico sin los efectos colaterales (pérdida de cabello, nefrotoxicidad y neurotoxicidad) que se asocia con la quimioterapia tradicional.

Dosimetría (tabla 1)

Tabla 1

Dosis de radiación absorbida procedente de Zevalin[®]-cloruro de itrio (mGy/MBq)

Órgano	Mediana	Intervalo
Bazo	9,4	1,8–20
Hígado	4,8	2,9–8,1
Pared del colon descendente	4,7	3,1–8,2
Pulmones	2,0	1,2–3,4
Tejido hematopoyético	1,3	0,6–1,8
Vejiga	0,9	0,7–1,3
Riñones	0,1	0,0–0,3
Cuerpo entero	0,5	0,4–0,7

Bibliografía recomendada

- Ficha técnica de Zevalin. Laboratorios Bayer Schering. [Documento descargado 08/09/2009] Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/zevalin/H-547-PI-es.pdf>
- European Public Assessment Report Zevalin. Scientific discussion. 2005. [Documento descargado 09/11/2009] Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/zevalin/zevalin.htm>
- Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low grade follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2002;20:453–63.

- Schilder R, Molina A, Bartlett N, Witzig T, Gordon L, Murray J, et al. Followp-up results of a phase II study of ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with relapsed or refractory low grade follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma and mild thrombocytopenia. *Cancer Biother Rad.* 2004;19:478-81.
- Otte A, Diercks RA. Myelosuppressive side-effects of radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma: Is there an increased risk? *Nucl Med Comm.* 2005;26:1045-47.
- Weigert O, Illidge T, Hiddermann W, Dreyling M. Recommendations for the use of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in malignant lymphoma. *Cancer.* 2006;107:686-95.
- Setoain X, López-Guillermo A, Ruiz A, Pons F. Radioimmunoterapia con 90Y-ibritumomab tiuxetan en los linfomas. *Rev Esp Med Nucl.* 2006;25:55-70.
- Otte A, Van de Wiele C, Dierckx RA. Radiolabeled immunotherapy in non-Hodgkin's lymphoma treatment: The next step. *Nucl Med Commun.* 2009;30:5-15.

Advertencia

La Sociedad Española de Medicina Nuclear ha confeccionado este procedimiento para que sirva de guía en la elaboración de los protocolos que cada servicio debe poseer.

Debe entenderse que la forma de actuación que se recomienda no es exclusiva y, por tanto, puede que otras, razonablemente aplicadas, puedan conseguir los mismos resultados.

La gran variación en medios técnicos con los que pueden estar dotados los distintos servicios impide una mayor precisión en la descripción técnica del procedimiento.