



SIR-Spheres® Microspheres
 (Yttrium-90 Microspheres)
SIR-Y001

ENGLISH

1. DESCRIPTION

SIR-Spheres microspheres consist of biocompatible microspheres containing yttrium-90. Yttrium-90 is a high-energy pure beta-emitting isotope with no primary gamma emission. The maximum energy of the beta particles is 2.27 MeV with a mean of 0.93 MeV. The half-life is 64.1 hours. The maximum range of emissions in tissue is 11 mm with a mean of 2.5 mm.

SIR-Spheres microspheres are implanted into hepatic tumors by injection into the hepatic artery using a catheter. The SIR-Spheres microspheres distribute non-uniformly in the liver, primarily due to the unique physiological characteristics of the hepatic arterial flow, the tumor to normal liver ratio of the tissue vascularity, and the size of the tumor. The tumor usually gets higher density per unit distribution of SIR-Spheres microspheres than the normal liver. The density of SIR-Spheres microspheres in the tumor can be as high as 5 to 6 times of the normal liver tissue. In general, 1 GBq of yttrium 90/kg of tissue provides 49.67 Gy of radiation dose. Once SIR-Spheres microspheres are implanted into the liver, they are not metabolized or excreted, and they stay permanently in the liver. Each device is for single patient use.

2. INTENDED USE

SIR-Spheres Y-90 resin microspheres are intended for implantation into hepatic tumors via the hepatic artery.

3. INDICATIONS FOR USE

SIR-Spheres Y-90 resin microspheres are indicated for the treatment of patients with advanced non-operable liver cancer.

4. HOW SUPPLIED

SIR-Spheres microspheres are provided in a vial with water for injection. Each vial contains 3 GBq of $Y^{90} \pm 10\%$ (at the time of calibration) in a total of 5 cc water for injection. Each vial contains 40 – 80 million microspheres with a diameter between 20 and 60 micrometers. The vial is shipped within a 6.4 mm minimum thickness lead pot. The package consists of a crimp sealed SIR-Spheres microspheres glass vial within a lead pot, and a package insert within Type A package.

Patient specific activities are prepared in accordance with Section 11.

The vial and its contents should be stored inside its transportation container at room temperature (15-25 °C; 59-77 °F).

The calibration date (for radioactive contents) and the expiration information are printed on the vial label. The useful life of the SIR-Spheres microspheres ends 24 hours after the time of calibration.

5. ACCESSORIES

Accessories that may be used for the dose preparation and implant procedure include:

- Delivery Set (SIR-D001)
- V-Vial and capped 21 G needle (SIR-V001)
- V-Vial Holder (SIR-H001)
- Delivery Box (SIR-B001)
- Syringe Shield (SIR-S001)

These accessories are designed to shield the user during dose preparation as well as the user and patient during the implant procedure.

Sections 12 -15 provide additional safety precautions for users to ensure exposure to radiation is kept as low as reasonably achievable (ALARA).

6. CONTRAINDICATIONS

SIR-Spheres microspheres are contraindicated in patients who have:

- had previous external beam radiation therapy to the liver
- ascites or are in clinical liver failure
- markedly abnormal liver function tests (LFTs)
- total bilirubin > 2.0 mg/dL and/or Albumin < 3.0 g/dL
- ≥ 30 Gy absorbed radiation dose to the lungs, as estimated by the Technetium-99m macroaggregated-albumin (^{99m}Tc MAA) study described in Section 10
- pre-assessment angiogram that demonstrates potential pathways for deposition of microspheres to non-target organs such as the stomach, pancreas, or bowel
- are pregnant

7. WARNINGS

• Non-Target Delivery of SIR-Spheres microspheres

Inadvertent delivery of SIR-Spheres microspheres to extra-hepatic structures such as the stomach, duodenum, gallbladder, or pancreas may result in radiation injury to these structures, including but not limited to acute abdominal pain, acute gastritis, acute cholecystitis, acute pancreatitis, and peptic ulceration. Angiographic technique must be employed to prevent the non-target delivery of SIR-Spheres microspheres to any extra-hepatic structures.

• Radioembolization Induced Liver Disease (REILD)

Delivery of excessive radiation to the normal liver parenchyma may result in REILD. The risk of REILD may also be increased in patients with pre-existing liver disease. Consideration should be given to reducing the prescribed activity of SIR-Spheres microspheres in the following clinical settings¹:

- Reduced liver functional reserve due to steatosis, steatohepatitis, hepatitis or cirrhosis
- Elevated baseline bilirubin level
- Prior hepatic resection
- Prior liver directed therapy
- Extensive prior treatment with systemic chemotherapy and/or biologic therapies

• Radiation Pneumonitis

High levels of implanted radiation and/or excessive shunting to the lung may lead to radiation pneumonitis. The lung radiation dose must be limited to ≤ 30 Gy for a single treatment session and ≤ 50 Gy cumulative dose.

• Other Tumor Types

The safety, performance, and benefit/risk profile of SIR-Spheres in treating particular types of tumors outside the indications for use has yet to be established.

8. PRECAUTIONS

- Safety and effectiveness of this device in pregnant women, nursing mothers or children have not been established.
- A SPECT or PET scan of the upper abdomen be performed immediately after

implantation of SIR-Spheres microspheres. The SPECT or PET scan will detect radiation from the yttrium-90 to confirm placement of the microspheres in the liver.

- This product is radioactive. The use of this device is regulated, and local regulations must be followed when handling this device.
- Accepted radiation protection techniques should be used to protect staff when handling both the isotope and the patient.
- Patients may experience gastric problems following treatment, but proton pump inhibitors (PPI) or histamine H2-receptor antagonists (H-2 blocking agents) may be used the day before implantation of SIR-Spheres microspheres and continued as needed to reduce gastric complications.
- Patients may experience abdominal pain immediately after administration of SIR-Spheres microspheres and pain relief may be required.
- SIR-Spheres microspheres demonstrated a mild sensitization potential when tested dermally in an animal model.

9. ADVERSE EVENTS

When the patient is treated with proper technique, without excessive radiation to any organ, the common adverse events after receiving the SIR-Spheres microspheres are fever, transient decrease of hemoglobin, transient thrombocytopenia, mild to moderate abnormality of liver function tests (mild increase in aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, bilirubin), abdominal pain, nausea, vomiting, and diarrhea.

Potential Serious Adverse Events Due to High Radiation

Acute Pancreatitis: causes immediate severe abdominal pain. Verify by SPECT or PET of the abdomen and test for serum amylase.

Radiation Pneumonitis: causes excessive non-productive cough. Verify by X-ray evidence of pneumonitis.

Acute Gastritis: causes abdominal pain. Verify by standard methods to diagnose gastric ulceration.

Acute Cholecystitis: causes significant upper abdominal pain and may require cholecystectomy for resolution. Verify by appropriate imaging studies.

Radiation induced liver disease

(REILD): REILD is a rare complication following Selective Internal Radiation Therapy (SIRT). REILD is characterized by a well-defined constellation of temporal, clinical, biochemical, and histopathologic findings. It typically manifests approximately 4 to 8 weeks post-SIRT and is characterized clinically by jaundice and ascites in the absence of tumor progression or bile duct obstruction.

The typical biochemical picture of REILD is an elevated bilirubin (> 3 mg/dL) in almost all cases, elevated alkaline phosphatase (ALP) and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) in most cases, accompanied by virtually no change in the transaminases (AST and ALT). If liver biopsy is performed, the typical histological appearance is of sinusoidal obstruction that may resemble veno-occlusive disease. REILD may occur in both non-cirrhotic and cirrhotic patients.

Prophylactic treatment with methylprednisolone and ursodeoxycholic acid starting on the day of SIRT and continued for two months may reduce the incidence of REILD.

In the treatment of REILD, low molecular weight heparin may also be considered but both corticosteroids and heparin may only be useful if commenced very early in the course of the disease. See also Section 7 Warnings.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

10. PATIENT SELECTION AND PRETREATMENT TESTING

The potential benefit of selective internal radiation therapy for disease control within the liver is realized in patients with appropriate vascular anatomy of the liver and surrounding tissue, relatively good liver function or functional liver reserve, low lung shunt, and appropriate activity prescription.

10.1 Patient Tests Before Treatment with SIR-Spheres microspheres

The following tests are performed before treatment to ensure the patient is suitable for treatment with SIR-Spheres Y-90 resin microspheres and determine the appropriate dose of SIR-Spheres to prescribe:

- An hepatic angiogram to establish arterial anatomy of the liver
- ^{99m}Tc MAA Scan to determine the percent lung shunting to evaluate lung radiation dose exposure
- Biochemical tests of liver function
- CT, PET/CT, or MRI to determine the extent of the disease, lung, tumor and liver volumes for dosimetry calculations

10.2 Technique for Performing the Intra-Hepatic Technetium MAA Scan

To assess arterial perfusion of the liver and the fraction of radiopharmaceutical tracer that will pass through the liver and lodge in the lungs:

Inject about 150 MBq of ^{99m}Tc MAA into the hepatic artery via a catheter.

Use a large FOV gamma camera and obtain images of the thorax and abdomen (with the same acquisition time).

Draw Region of Interest (ROI) around the whole liver and the whole lung and get the total counts for the lung and the liver.

10.3 Lung Shunt Calculation Procedure

Calculate the lung shunt fraction (L) using following formula:

$$L = \left(\frac{\text{Lung Counts}}{\text{Liver Counts} + \text{Lung Counts}} \right)$$

Equation 1

In order to optimize the risk versus benefit for patients receiving SIR-Spheres microspheres, limiting the radiation exposure to the lungs to ≤ 30 Gy is required. The calculation of estimated radiation exposure to the lungs is given by the following formula:

Activity that may potentially reach the lung:

$$A_{lung} = A_{total} \times L$$

Equation 2

Where:

A_{lung} = lung activity [GBq]
 A_{total} = total prescribed activity [GBq]
 L = lung shunt fraction

The resulting lung dose, given that a given amount of activity shunts from the liver to the lung:

$$D_{lung} = \frac{49670 \times A_{lung}}{M_{lung}}$$

Equation 3

Where:

D_{lung} = lung dose [Gy]
 A_{lung} = lung activity [GBq]
 M_{lung} = mass of the lung [g]

11. CALCULATION OF INDIVIDUAL DOSE

There are two accepted methods for calculating the patient radiation dose, these being the Body Surface Area (BSA) model and the partition model.

11.1 The Body Surface Area (BSA) Method

The BSA method varies yttrium-90 activity according to the size of the patient and the size of the tumour within the liver. The BSA method can be used when treating the volume of a single treated lobe, as well as that of the entire liver.

The approach of lobar treatment versus whole liver treatment with SIR-Spheres microspheres is based on the presence of visible tumors on pre-treatment CT or MR imaging. If liver tumors are only visible in one lobe, then SIR-Spheres microspheres should be administered to that lobe only, thus sparing the contralateral lobe from unnecessary internal radiation.

BSA must first be determined and is calculated from the following equation:

$$BSA = 0.20247 \times H^{0.725} \times W^{0.425}$$

Equation 4

Where:

BSA = Body Surface Area
 H = height in meters
 W = weight in kilograms

11.1.1 BSA prescribed activity calculation for whole liver / bilobar treatment

$$A_{Admin} = (BSA - 0.2) + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Tumor} + V_{Normal\ liver}} \right)$$

Equation 5

Where:

A_{Admin} [GBq] = SIR-Spheres activity to implant
 V_{Tumor} = volume of tumor
 $V_{Normal\ Liver}$ = volume of non-tumor tissue in the treated volume

11.1.2 BSA prescribed activity calculation for lobar or super-selective treatment

In patients who receive lobar or segmental treatment with SIR-Spheres microspheres, the prescribed activity must be reduced in accordance with the size of the portion of the liver being treated.

$$A_{Admin} = \left[BSA - 0.2 + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Treated}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{Treated}}{V_{Liver}} \right]$$

Equation 6

Where:

A_{Admin} = SIR-Spheres activity to implant [GBq]
 V_{Tumor} = volume of tumor in the portion of the liver being treated (i.e., lobe)
 $V_{Treated}$ = volume of the portion of the liver being treated AND the tumor volume
 V_{Liver} = total volume of the whole liver, including tumor
 BSA = Body Surface Area as per Equation 4

11.2 Partition Model

This method involves selecting safe radiation doses to the normal liver and lung and implanting the maximum activity that will not exceed these limits. The dose received by the tumor has no upper limit.

The partition model should be used where the tumor mass is a discrete area within the liver. The technique requires two measurements to be made:

1. Measurement of the volume of tumor and normal perfused liver determined from a CT or MR scan
2. Measurement of the proportions of ^{99m}Tc MAA activity that lodges in the tumor, normal perfused liver and lung as determined from imaging.

Therefore, to calculate the activity to be implanted, it is necessary to:

- Determine the volumes of the normal perfused liver and tumor and convert each volume to mass²
- Determine the volume of the lung and convert to mass³
- Using the ^{99m}Tc MAA scan, determine the activity in the lung, tumor and perfused normal liver

- Determine the Tumor to Normal Activity Ratio (TNR) calculated as activity per unit mass of organ or tissue using the following equation:

$$TNR = \frac{A_{Tumor}/M_{Tumor}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$

$$= \frac{\text{average counts or activity in tumor}}{\text{average counts or activity in perfused normal liver}}$$

Equation 7

Where:

A_{Tumor} = Activity in tumor
 M_{Tumor} = Mass of tumor
 A_{PNL} = Activity in the perfused normal liver
 M_{PNL} = Mass of the perfused normal liver

To calculate the total activity to be implanted, use the following equations. The activity required should be calculated to accommodate the lung and normal tissue doses as the limiting factors.

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{Tumor} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Equation 8

Where:

A_{Admin} = SIR-Spheres activity to implant [GBq]
 D_{PNL} = Mean absorbed dose to perfused normal liver [Gy]
 M_{Tumor} = Mass of tumor [g]
 M_{PNL} = Mass of perfused normal liver [g]
 L = Lung Shunt Fraction

and,

$$D_{Tumor} = TNR * D_{PNL}$$

Equation 9

Where:

D_{Tumor} = Desired absorbed dose to tumor [Gy]

12. DOSE PREPARATION PROCEDURE

12.1 Accessories provided by Sirtex:

- V-Vial and capped 21 G needle (SIR-V001)
- V-Vial Holder (SIR-H001)
- Syringe Shield (SIR-S001)

12.2 Additional supplies needed:

- Sterile water for Injection
- Two 25 G vial needles with filters
- 5 mL syringe
- Alcohol swabs
- Forceps
- Dose Calibrator (ion chamber)
- Radiation survey meter
- Radiation spill kit

12.3 Dose Prep Procedure

- a. unpack SIR-Spheres microspheres, leaving the glass shipping vial in its lead pot and place on the benchtop.
- b. Remove the center of the aluminium seal from the sterile V-Vial with forceps and wipe the septum with an alcohol swab.
- c. Place the V-Vial in the V-Vial holder.
- d. Insert a short 25-gauge needle with filter through the septum of the V-Vial until it just pierces the septum to create a vent.
- e. Leaving the SIR-Spheres microspheres shipping vial in the lead pot and shake to re-suspend the SIR-Spheres microspheres. Resuspension ensures a homogenous solution for dose preparation.
- f. Open the lead pot and remove the shipping vial using forceps.
- g. Determine the total activity of SIR-Spheres microspheres in the shipping vial using a dose calibrator, then return the shipping vial to the lead pot.

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

- h. Determine the volume to be withdrawn to provide the intended patient specific activity.
- i. Remove the center of the aluminium seal of the SIR-Spheres microspheres shipping vial, wipe septum with alcohol swab.
- j. Insert a 25-gauge needle with filter through the septum of the shipping vial to create a vent, ensuring the needle is well clear of the contents in the shipping vial.
- k. Use a shielded syringe with a 21-gauge needle at least 70 mm long to puncture the septum of the SIR-Spheres microspheres shipping vial, and quickly draw back and forth several times in order to mix the SIR-Spheres microspheres thoroughly.
- l. Withdraw the precalculated volume.
- m. Verify the patient dose in the V-Vial by remeasuring the activity in the shipping vial with the dose calibrator, and correct, if necessary.
- n. Transfer the patient specific activity into the vented V-Vial in V-Vial holder.
- o. Remove the vent and place the black plug securely into the opening.

The patient specific activity is now ready for transport to the SIR-Spheres microspheres implantation room.

13. IMPLANT PROCEDURE

Doctors must refer to the Sirtex Medical Pty Ltd Training Manual for delivering SIR-Spheres resin microspheres before attempting to implant this device.

13.1 Accessories provided by Sirtex:

- Delivery Set (SIR-D001)
- Delivery Box (SIR-B001)
- V-Vial (SIR-V001)
- V-Vial Holder (SIR-H001)

13.2 Additional supplies needed:

- Two 20 mL Luer Lock Syringes filled with non-ionic solution (either 5% glucose/ dextrose or water for injection).
 - Do not use saline
 - Patients with diabetes should be monitored for hyperglycemia if 5% dextrose/glucose is used to implant SIR-Spheres
- One 20 mL Luer Lock Syringe filled with non-ionic contrast
- Microcatheter
 - The microcatheters should have an inner diameter of at least 0.021" and a 45° tip configuration for vessels with a 90° angle of origin.
- Sterile absorbent material for protection of angiography suite
- Alcohol swabs
- Forceps or hemostat
- Radiation survey meter
- Radiation spill kit

13.3 Implant Procedure

The hepatic artery catheter is inserted by a trained interventional radiologist under x-ray guidance. This method allows complete control of exactly where the catheter is placed and allows routine checking of the catheter position throughout the implant procedure.

It is essential that SIR-Spheres microspheres are not delivered to other organs, in particular the pancreas, stomach, or duodenum. If there is any possibility of SIR-Spheres microspheres passing down the Gastroduodenal artery (GDA) then the implantation must not proceed. It may be preferable to block shunting vessels with an intraluminal coil or other agent to prevent SIR-Spheres microspheres from flowing to non-target organs.

Note: Virtually all complications from SIR-Spheres microspheres arise from the inadvertent delivery of SIR-Spheres microspheres into small blood vessels that go to the pancreas, stomach or duodenum.

The radiologist must repeatedly check the position of the catheter during the procedure to ensure it remains correctly sited and that reflux of the SIR-Spheres microspheres into other organs does not occur. This is performed by injecting contrast medium through the B line port of the SIR-Spheres Delivery Set during the delivery of SIR-Spheres microspheres. Contrast must not be administered on the D line port.

SIR-Spheres microspheres must be delivered slowly at a rate of no more than 5 ml per minute. Rapid delivery may result in a more concentrated suspension of SIR-Spheres that can cause clogging in the microcatheter or reflux back down the hepatic artery and into other organs. At the conclusion of the procedure, the catheter is removed.

14. DISASSEMBLY

- Once the infusion is complete, remove lid from the delivery box.
- Do not disconnect the patient catheter from the tubing set.
- Carefully remove catheter from the patient, while still attached to the Delivery Set. Use care when removing and handling the catheter as it may be contaminated with radioactivity. Coil the catheter and wrap within a sterile towel.
- Leaving everything attached, use a hemostat to push down the needles into the shielded V-Vial and place it (along with all potentially contaminated procedural accessories) into the designated receptacle for radioactive material.
- Radioactive materials must be stored in accordance with local regulations governing radioactive materials storage.

15. CLEANUP AND WASTE DISPOSAL

- Following dose preparation and delivery, survey equipment and people using appropriate radiation survey meter to ensure any contamination is contained.
- If re-usable accessories (i.e., Syringe Shield or Delivery box) are visibly soiled, clean surfaces by spraying with cleaning solution (0.5% sodium hypochlorite, NaOCl) until thoroughly wet. Allow it to stand for 1 minute. Wipe with a soft cloth until all visible soil is removed.
- To disinfect, spray all surfaces with 0.5% NaOCl solution at 6-8 inches until thoroughly wet. Allow to stand for at least 1 minute. Then wipe with a soft cloth to remove any residue.
- Do not use alcohol-based cleaners or abrasives on the reusable accessories.
- Do not attempt to heat sterilize the reusable accessories.
- Materials that are contaminated with radioactive material must be disposed of in accordance with local regulations governing radioactive materials disposal.

16. RADIATION SAFETY

Regulatory and local radiation usage guidelines should be followed concerning implantation and post-implantation care. A properly calibrated radiation survey meter must always be available when handling SIR-Spheres to identify and control potential radioactive contamination risks.

The following are sample measured thermoluminescent dosimetry (TLD) exposures to personnel.

Table 1 – Exposure Dose per Patient for Implant Preparation (Technologist)

	Trunk mSv (mrem)	Lens of the Eye mSv (mrem)	Hands mSv (mrem)
Shallow Dose (0.07 mm)	0.027 (2.7)	0.026 (2.6)	0.35 (35)
Deep Dose (10 mm)	0.003 (0.3)	0.004 (0.4)	

Assuming handling of a 3 GBq device and dose preparation time of 30 minutes. TLDs were worn near the pelvis, on the shirt's lapel, and on the working finger.

Table 2 – Exposure Dose per Patient for Implant Procedure (Physician)

	Trunk mSv (mrem)	Lens of the Eye mSv (mrem)	Hands mSv (mrem)
Shallow Dose (0.07 mm)	0.038 (3.8)	0.12 (12)	0.32 (32)
Deep Dose (10 mm)	0.004 (0.4)	0.054 (5.4)	

Assuming average patient dose of approximately 2 GBq and dose injection time of 20 minutes.

Exposure data from patients implanted with an average of 2.1 GBq at approximately 5-6 hours post implantation at the following distances from the patient's abdomen:

Table 3 – Post-Implant Exposure

Distance	Exposure
0.25 m	18.8 μSv/hr
0.5 m	9.2 μSv/hr
1.0 m	1.5 μSv/hr
2.0 m	0.4 μSv/hr
4.0 m	< 0.1 μSv/hr

17. CORRECTION FOR DECAY

The physical half-life of yttrium-90 is 64.1 hours. Radioactive decay factors should be applied at the time of patient dose preparation in order to calculate the true value of radioactivity present.









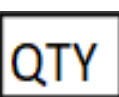


Table 4 – Decay Factors of SIR-Spheres microspheres













Hours	Decay Factor
0.5	0.995
1	0.989
2	0.979
3	0.968
4	0.956
5	0.947
6	0.937
7	0.927
8	0.917
9	0.907
10	0.898
11	0.888
12	0.878
24	0.772










Caution: The time of the initial calibration must be converted to the user's local time.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
 Gotthardstrasse 28
 6302 Zug
 Switzerland

SYMBOLS TABLE	
SYMBOL	SYMBOL DEFINITION
	Manufacturer
	Date of manufacture
	Consult instructions for use
	Caution
	Use-by-date
	Lot or batch code
	Catalog number
	Serial number
	Quantity
	Sterilized using irradiation
	Sterilized using steam

SYMBOL	SYMBOL DEFINITION
	Ionizing radiation
	Single Use Only. Indicates a medical device that is intended for use on a single patient during a single procedure
	Do not resterilize
	Product is not made with natural rubber latex
	Do not use if package is damaged
	Keep dry
	Temperature limit
	Caution: Federal law (USA) restricts this device to sale by or on the order of a physician or licensed healthcare practitioner
	Importer
	Authorized representative in Switzerland
	Authorized representative in the European Community
	CE mark + Notified Body identification number

IMPLANT CARD SYMBOLS	
SYMBOL	SYMBOL DEFINITION
	Implant Card
	Patient name or patient ID
	Date of implantation
	Name and Address of the implanting healthcare institution/provider
	Information website for patients
	Device Name
	Lot Number/Batch Code
	Unique Device Identifier (UDI) as Automatic identification and data capture (AIDC) format
	UDI Device Identifier



1. الوصف

الكريات المجهرية SIR-Spheres هي كرات مجهرية متوافقة حيوياً تحتوي على إيريوم-90. إيريوم-90 هو نظير نقي عالي الطاقة باعث لجسيمات بيتا لا يصدر انبعاثات أولية لأشعة جاما. الطاقة القصوى لجسيمات بيتا هي 2.27 مليون إلكترون فولت بمتوسط 0.93 مليون إلكترون فولت. تبلغ فترة عمر النصف 64.1 ساعة. والحد الأقصى لنطاق الانبعاثات في الأنسجة هو 11 مم بمتوسط 2.5 مم.

تُرزَع الكريات المجهرية SIR-Spheres في الأورام الكبدية من خلال الحقن في الشريان الكبدي باستخدام قنطرة. تتوزع الكريات المجهرية SIR-Spheres بصورة غير منتظمة في الكبد، ويرجع ذلك في الأساس إلى الخصائص الفسيولوجية الفريدة للنتفخ في الشريان الكبدي، ونسبة التوزيع متناسبة الورم إلى أنسجة الكبد الطبيعية، وحجم الورم. وعادة ما يتلقى الورم الكريات المجهرية SIR-Spheres بكثافة توزيع أعلى لكل وحدة مقارنة بالكبد الطبيعية. يمكن أن ترتفع كثافة الكريات المجهرية SIR-Spheres في الورم لتبلغ 5 إلى 6 مرات الكثافة في أنسجة الكبد الطبيعية. وعموماً، يوفر 1 جيجا بيكريل من إيريوم-90/كجم من الأنسجة 49.67 جراي من جرعة الإشعاع. الكريات المجهرية SIR-Spheres في الكبد، لا يتم أيضاً وإخراجها وتظل بشكل دائم في الكبد. وكل جهاز مخصص لاستخدام مريض واحد.

2. الغرض من الاستخدام

كرات إنتاج إيريوم-90 المجهرية SIR-Spheres مخصصة للزرع في الأورام الكبدية عن طريق الشريان الكبدي.

3. دواعي الاستخدام

توصف كرات إنتاج إيريوم-90 المجهرية SIR-Spheres لعلاج المرضى المصابين بسرطان الكبد المتقدم غير القابل للاستئصال جراحياً.

4. طريقة تزويد المنتج

يتم تزويد الكريات المجهرية SIR-Spheres في قارورة مع ماء للحقن. تحتوي كل قارورة على 3 جيجا بيكريل من إيريوم-90 ± 10% (في وقت المعايرة) في إجمالي 5 سم مكعب من ماء الحقن. تحتوي كل قارورة على 40 – 80 مليون كرة مجهرية بقطر يتراوح بين 20 و 60 ميكرومترًا. يتم شحن القارورة داخل وعاء من الرصاص يبلغ سمكه 6.4 مم كحد أدنى. تتكون العبوة من قارورة زجاجية قفلها مشكل بالضغط تحتوي على الكريات المجهرية SIR-Spheres داخل وعاء من الرصاص ونشرة داخلية داخل عبوة من النوع A.

يتم تحضير الأنشطة المتعلقة بكل مريض على وجه التحديد وفقاً للتسم 11.

ينبغي تخزين القارورة ومحتوياتها داخل حاوية النقل الخاصة بها عند درجة حرارة الغرفة (15-25 درجة مئوية؛ 59-77 درجة فهرنهايت).

تاريخ المعايرة (للمحتويات المشعة) ومعلومات انتهاء الصلاحية مطبوعة على ملصق القارورة. وينتهي عمر الاستفادة من الكريات المجهرية SIR-Spheres بعد 24 ساعة من وقت المعايرة.

5. الملحقات

تتضمن الملحقات التي يمكن استخدامها من أجل تحضير الجرعة وإجراء الزرع:

- مجموعة التوصيل (SIR-D001)
- قارورة ذات قاعدة داخلية مخروطية وإبرة مغطاة مقاس 21 (SIR-V001)
- حايل القارورة ذات القاعدة الداخلية المخروطية (SIR-H001)
- صندوق التوصيل (SIR-B001)
- واقي المحقنة (SIR-S001)

هذه الملحقات مصممة لحماية المستخدم في أثناء تحضير الجرعة، بالإضافة إلى حماية المستخدم والمريض في أثناء إجراء الزرع. وتقدم الأقسام 12-15 للمستخدمين احتياطات سلامة إضافية لضمان الإبقاء على التعرض للإشعاع عند أدنى مستوى ممكن بدرجة معقولة (ALARA).

6. مواقع الاستعمال

يُمنع استعمال الكريات المجهرية SIR-Spheres في المرضى الذين:

- خضعوا لعلاج إشعاعي حزمي خارجي على الكبد سابقاً
- يعانون من الاستسقاء أو فشل الكبد السريري

7. تحذيرات

• التوصيل غير المستهدف للكريات المجهرية SIR-Spheres إن التوصيل غير المستهدف للكريات المجهرية SIR-Spheres إلى البنية خارج الكبد مثل المعدة أو الاثني عشر أو المرارة أو البنكرياس قد يؤدي إلى حدوث إصابة إشعاعية في تلك البنية، بما في ذلك على سبيل المثال لا الحصر ألم البطن الحاد والتهاب المعدة الحاد والتهاب المرارة الحاد والتهاب البنكرياس الحاد والتقرح الهضمي. ويجب استخدام أسلوب تصوير الأوعية الدموية لمنع التوصيل غير المستهدف للكريات المجهرية SIR-Spheres إلى أي بنية خارج الكبد.

مرض الكبد الناتج عن الانصمام الإشعاعي (REILD)

إن توصيل الإشعاع المفرط إلى النسيج الحشوي الطبيعي للكبد قد يؤدي إلى الإصابة بمرض REILD. وقد يزداد أيضاً خطر الإصابة بمرض REILD في المرضى المصابين بمرض كبدى موجود مسبقاً. ينبغي مراعاة تقليل النشاط الإشعاعي الموصوف للكريات المجهرية SIR-Spheres في الأوضاع السريرية التالية:

- انخفاض الاحتياطي الوظيفي للكبد بسبب التتسكك الدهني أو التهاب الكبد الدهني أو التهاب الكبد أو التليف الكبدى
- ارتفاع مستوى البيليروبين الأساسي
- الاستئصال المسبق من الكبد
- خضوع الكبد لعلاج موجه مسبق
- الخضوع مسبقاً لأنواع مكثفة من العلاج البيولوجي و/أو العلاج الكيميائي الجهازى

التهاب الرئوى الناتج عن الإشعاع

قد ينتج عن المستويات العالية من الإشعاع الداخلي و/أو التحويل المفرط للرنة الإشعاعية بالتهاب الرئوى الناتج عن الإشعاع. ويجب أن تقتصر جرعة الإشعاع المتصدة إلى الرئة على:

- 30 جراي جلسة العلاج المفردة ≥ 50 جراي كجرعة تراكمية.
- أنواع الأورام الأخرى

8. احتياطات

- لم تثبت سلامة وفعالية هذا الجهاز في النساء الحوامل أو الأم المرضعات أو الأطفال.
- يتم إجراء التصوير المقطعي المحوسب بإصدار فوتون واحد (SPECT) أو التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) على الجزء العلوي من البطن بعد زرع الكريات المجهرية SIR-Spheres على الفور. سيكشف تصوير SPECT أو PET الإشعاع الصادر من الإيريوم-90 لتأكيد موضع الكريات المجهرية في الكبد.
- هذا المنتج مشع. استخدام هذا الجهاز خاضع للتنظيم، ويجب اتباع اللوائح المحلية عند التعامل معه.
- ينبغي استخدام الأساليب المعقولة للحماية من الإشعاع لحماية طاقم العمل عند التعامل مع كل من النظير والمرضى.
- قد يعاني المرضى من مشكلات في المعدة بعد العلاج، ولكن يمكن استخدام مثبطات مضخة البروتون (PPI) أو مناهضات مستقبل الهيستامين H2 (العوامل الحاصرة لمستقبل (H-2) في اليوم السابق لإجراء زرع الكريات المجهرية SIR-Spheres مع الاستمرار في استخدامها حسب الحاجة لتقليل المضاعفات المعديّة.
- قد يعاني المرضى من ألم البطن مباشرة بعد زرع الكريات المجهرية SIR-Spheres، وقد يتطلب الأمر استخدام مسكنات الألم.
- أظهرت الكريات المجهرية SIR-Spheres إمكانية تسببها في حمس بسيط عند اختبارها جلدًا في نموذج حيواني.

9. الأحداث الضارة

عند علاج المريض بأسلوب صحيح، دون تعرض أي عضو لإشعاع مفرط، فإن الأحداث الضارة الشائعة بعد زرع الكريات المجهرية

SIR-Spheres هي الحمى والانخفاض العابر في مستوى الهيموجلوبين وانخفاض تعداد الصفائح الدموية وظهور نتائج غير طبيعية طفيفة إلى متوسطة لاختبارات وظائف الكبد (ارتفاع طفيف في إنزيم ناقلاات أمين الأستاتات واليوسفاتاز القلوي والبيليروبين) وآلم البطن والغثيان والقيء والإسهال.

الأحداث الضارة الخطيرة المحتملة الناتجة عن الإشعاع المرتفع

التهاب البنكرياس الحاد: بسبب ألمًا فوراً شديدًا في البطن. تحقق من ذلك بواسطة تصوير SPECT أو PET على البطن وقم بإجراء اختبار أميلاز المصل.

الالتهاب الرئوى الناتج عن الإشعاع: بسبب السعال المفرط غير المصحوب بلغم. تحقق من ذلك بواسطة الكشف عن دليل الإصابة بالالتهاب الرئوى عن طريق الأشعة السينية.

التهاب المعدة الحاد: بسبب ألم البطن. تحقق من ذلك بواسطة الطرق القياسية لتشخيص تفرح المعدة.

التهاب المرارة الحاد: بسبب ألمًا كبيرًا في الجزء العلوي من البطن وقد يتطلب استئصال المرارة لإيقافه. تحقق من ذلك عن طريق اختبارات التصوير الطبي الملائمة.

مرض الكبد الناتج عن الانصمام الإشعاعي (REILD): يعد مرض REILD إحدى المضاعفات النادرة للراحة للعلاج الإشعاعي الداخلي الانتقائي (SIRT). ويتسم مرض REILD بمجموعة محددة جدًا من النتائج الزمنية والسريرية والكيميائية الحيوية والمتعلقة بعلم أمراض الأنسجة. وهو يظهر عادة بعد 4 إلى 8 أسابيع تقريبًا من علاج SIRT، وعلامته السريرية هي اليرقان والاستسقاء في غياب تقاوم الورم أو انسداد القناة الصفراوية.

تتمثل الصورة الكيميائية الحيوية النمطية لمرض REILD في ارتفاع مستوى البيليروبين (< 3 مجم/ديسيلتر) في جميع الحالات تقريبًا وارتفاع مستوى اليوسفاتاز القلوي (ALP) وناقلة البيليبيد جاما جلوتاميل (GGT) في معظم الحالات، مع عدم وجود تغير مصاحب في ناقلاات الأمين (AST و ALT) بشكل فعلي. وفي حالة أخذ خزعة من الكبد، سيتمثل المظهر النسيجي النطفي في انسداد حبيبي قد يشبه مرض الانسداد الوريدي. وقد يصيب مرض REILD كلاً من المرضى المصابين بتليف الكبد وغير المصابين به.

قد يقلل العلاج الوقائي بميثيل برينديزولون وحمض أورسوديكسيكوليك بدءًا من يوم علاج SIRT مع الاستمرار لشهرين من ظهور مرض REILD.

عند علاج مرض REILD، يمكن أيضاً التفكير في استخدام اليبيرارين منخفض الوزن الجزيئي، ولكن يمكن فقط أن يكون كلاً من الستيرويدات القشرية واليبيرارين مفيدين عند بذنهم في مرحلة مبكرة جدًا من مسار المرض. انظر أيضاً القسم 7 تحذيرات.

10. اختيار المرضى واختبارات ما قبل العلاج

تتحقق الفائدة المحتملة من العلاج الإشعاعي الداخلي الانتقائي للسيطرة على المرض داخل الكبد لدى المرضى الذين لديهم تشريح وعائي ملائم للكبد والأنسجة المحيطة، ووظائف كبد جيدة نسبياً أو احتياطي وظيفي للكبد جيد نسبياً، ونسبة منخفضة للتحويلة الرئوية والمقدار الموصوف من النشاط الإشعاعي الملائم.

10.1 اختبارات المرضى قبل العلاج بالكريات المجهرية SIR-Spheres

يتم إجراء الاختبارات التالية قبل العلاج لضمان ملائمة المريض للعلاج بكرات إنتاج إيريوم-90 المجهرية SIR-Spheres وتحديد الجرعة المناسبة من الكريات المجهرية SIR-Spheres التي سيتم وصفها:

- تصوير الأوعية الدموية الكبدية لتحديد التشريح الشرياني للكبد
- فحص باستخدام جزيئات MAA الموسومة بالتكنيشيوم^{99m} لتحديد النسبة المئوية للتحويلة الرئوية لتقييم تعرض الرئة لجرعة الإشعاع
- اختبارات كيميائية حيوية لوظائف الكبد
- تصوير مقطعي محوسب (CT) أو تصوير PET/CT أو تصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) لتحديد مدى انتشار المرض وحجم الرئة والورم والكبد لإجراء حسابات تحديد الجرعات

10.2 أسلوب إجراء الفحص داخل الكبد باستخدام جزيئات MAA الموسومة بالتكنيشيوم

لتقييم التروية الشريانية للكبد وكسر المتتبع الإشعاعي الدوائي الذي سيمر عبر الكبد ويسفر في الرئتين:

قم بحقن حوالي 150 ميغا بيكريل من جزيئات MAA الموسومة بالتكنيشيوم^{99m} في الشريان الكبدي باستخدام قنطرة.

استخدم كاميرا أشعة جاما ذات مجال رؤية كبير والنقطة صورياً للفتق الصدري والبطن (بزمن الالتقاط نفسه).

ارسم المنطقة محل الاهتمام (ROI) حول الكبد بأكمله والرئة بأكملها واحصل على القياس الإشعاعي الإجمالي للرنة والكبد.

10.3 إجراء حساب التحويلة الرئوية

قم بحساب كسر التحويلة الرئوية (L) باستخدام الصيغة التالية:

$$L = \left(\frac{\text{للرنة الإشعاعية المقادير}}{\text{للرنة الإشعاعية المقادير} + \text{للرئة الإشعاعية المقادير}} \right) \times 100$$

معادلة 1

من أجل تحسين نسبة المخاطر مقابل الفائدة للمرضى الذين يتلقون الكرات المجهرية SIR-Spheres، يلزم تقييم تعرض الرنتين للإشعاع ليكون ≥ 30 جري. يتم حساب تعرض الرنتين المقدر للإشعاع باستخدام الصيغة التالية:

النشاط الإشعاعي الذي يُحتمل أن يصل إلى الرنة:

$$A_{tung} = A_{total} \times L$$

معادلة 2

حيث:

A_{tung} = النشاط الإشعاعي الواصل إلى الرنة [جيجا بيكريل]
 A_{total} = إجمالي النشاط الإشعاعي الموصوف [جيجا بيكريل]
 L = كسر التحويلة الرئوية

جرعة الرنة الناتجة، بالنظر إلى أن قدرًا معينًا من النشاط الإشعاعي يتحول من الكبد إلى الرنة:

$$D_{tung} = \frac{49670 \times A_{tung}}{M_{itung}}$$

معادلة 3

حيث:

D_{tung} = جرعة الرنة [جراي]
 A_{tung} = النشاط الإشعاعي الواصل إلى الرنة [جيجا بيكريل]
 M_{itung} = كتلة الرنة [جم]

11. حساب الجرعة الفردية

توجد طريقتان مقبولتان لحساب جرعة الإشعاع التي سيتلقاها المريض، وهما نموذج مساحة سطح الجسم (BSA) ونموذج التقسيم.

11.1 طريقة مساحة سطح الجسم (BSA)

يختلف نشاط التريوم-90 في طريقة BSA وفقًا لحجم المريض وحجم الورم داخل الكبد. يمكن استخدام طريقة BSA عند علاج حجم فص واحد يتم علاجه وكذلك حجم الكبد بأكمله.

يعتمد نهج علاج الفص مقابل علاج الكبد بالكامل باستخدام الكرات المجهرية SIR-Spheres على وجود أورام مرئية في تصوير CT أو تصوير MR المتجرى قبل العلاج. إذا كانت أورام الكبد مرئية فقط في فص واحد، فينبغي توصيل الكرات المجهرية SIR-Spheres إلى ذلك الفص فقط، وبالتالي تجنب الفص المقابل للإشعاع الداخلي غير الضروري.

يجب تحديد مساحة سطح الجسم أولاً ويتم حسابها باستخدام المعادلة التالية:

$$BSA = 0.20247 \times H^{0.725} \times W^{0.425}$$

معادلة 4

حيث:

BSA = مساحة سطح الجسم
 H = الطول بالمتر
 W = الوزن بالكيلوجرام

11.1.1 حساب النشاط الإشعاعي الموصوف وفقًا لـ BSA لعلاج الكبد بأكمله/فصين

$$A_{Admin} = (BSA - 0.2) + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Tumor} + V_{normal\ liver}} \right)$$

معادلة 5

حيث:

A_{Admin} = النشاط الإشعاعي لكرات SIR-Spheres التي سيتم زرعها [جيجا بيكريل]
 V_{Tumor} = حجم الورم
 $V_{Normal\ Liver}$ = حجم الأنسجة غير الورمية في الحجم الذي يتم علاجه

11.1.2 حساب النشاط الإشعاعي الموصوف وفقًا لـ BSA للعلاج الفصوي/شديد الانتقاء

في المرضى الذين يتلقون علاجًا فصياً أو جزئياً باستخدام الكرات المجهرية SIR-Spheres، يجب تقليل النشاط الإشعاعي الموصوف وفقًا لحجم جزء الكبد الذي يتم علاجه.

$$A_{Admin} = \left[BSA - 0.2 + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Treated}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{Treated}}{V_{Liver}} \right]$$

معادلة 6

حيث:

A_{Admin} = النشاط الإشعاعي لكرات SIR-Spheres التي سيتم زرعها [جيجا بيكريل]
 V_{Tumor} = حجم الورم في الحجم الذي يتم علاجه (أي الفص)
 $V_{Treated}$ = حجم الأنسجة غير الورمية في الحجم الذي يتم علاجه (أي الفص)
 V_{Liver} = الحجم الكلي للكبد بأكمله، بما في ذلك الورم
 BSA = مساحة سطح الجسم حسب المعادلة 5

11.2 نموذج التقسيم

تتضمن هذه الطريقة تحديد جرعات إشعاع آمنة على أنسجة الكبد والرنة الطبيعية وزرع الكرات المجهرية بأقصى نشاط إشعاعي لا يتجاوز هذه الحدود. لا يوجد حد أقصى للجرعة التي يتلقاها الورم.

ينبغي استخدام نموذج التقسيم عندما تكون كتلة الورم منطقة منفصلة داخل الكبد. يتطلب هذا الأسلوب أخذ قياسين:

1. قياس حجم الورم وأنسجة الكبد الطبيعية المشبعة بالدم، وهو ما يتم تحديده بواسطة فحص CT أو MR
2. قياس نسب نشاط جزيئات MAA الموسومة بالتكنيشيوم-99m التي تستقر في الورم وفي أنسجة الكبد الطبيعية المشبعة بالدم والرنة كما يتم تحديدها عن طريق التصوير.

ولذلك، لحساب النشاط الإشعاعي للكرات المجهرية التي سيتم زرعها، من الضروري القيام بما يلي:

- حساب حجم أنسجة الكبد الطبيعية المشبعة بالدم وحجم الورم وتحويل كل حجم إلى كتلة²
- حساب حجم الرنة وتحويله إلى كتلة³
- تحديد النشاط الإشعاعي في الرنة والورم وأنسجة الكبد الطبيعية المشبعة بالدم باستخدام الفحص بجزيئات MAA الموسومة بالتكنيشيوم-99m
- تحديد نسبة النشاط الإشعاعي في أنسجة الورم إلى الأنسجة الطبيعية (TNR) التي يتم حسابها كنشاط إشعاعي لكل وحدة كتلة للعضو أو الأنسجة باستخدام المعادلة التالية:

$$TNR = \frac{A_{Tumor}/M_{Tumor}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$

متوسط المقادير الإشعاعية أو النشاط الإشعاعي في الورم = متوسط المقادير الإشعاعية أو النشاط الإشعاعي في أنسجة الكبد الطبيعية المشبعة بالدم

معادلة 7

حيث:

A_{Tumor} = النشاط الإشعاعي في الورم
 M_{Tumor} = كتلة الورم
 A_{PNL} = النشاط الإشعاعي في أنسجة الكبد الطبيعية المشبعة بالدم

M_{PNL} = كتلة أنسجة الكبد الطبيعية المشبعة بالدم

لحساب إجمالي النشاط الإشعاعي للكرات المجهرية التي سيتم زرعها، استخدم المعادلات التالية. ينبغي حساب النشاط الإشعاعي المطلوب ليناسب جرعات الرنة والأنسجة الطبيعية باعتبارها العوامل المحددة.

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{Tumor} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

معادلة 8

حيث:

A_{Admin} = النشاط الإشعاعي لكرات SIR-Spheres التي سيتم زرعها [جيجا بيكريل]
 D_{PNL} = متوسط الجرعة الممتصة إلى أنسجة الكبد الطبيعية المشبعة بالدم [جراي]
 M_{Tumor} = كتلة الورم [جم]
 M_{PNL} = كتلة أنسجة الكبد الطبيعية المشبعة بالدم [جم]
 L = كسر التحويلة الرئوية

$$D_{Tumor} = TNR * D_{PNL}$$

معادلة 9

حيث:

D_{Tumor} = الجرعة المطلوبة الممتصة إلى الورم [جراي]

12. إجراءات تحضير الجرعة الملحقات المقدمة من شركة Sirtex:

- قارورة ذات قاعدة داخلية مخروطية وإبرة مغطاة مقاس 21 (SIR-V001)
- حامل القارورة ذات القاعدة الداخلية المخروطية (SIR-H001)
- وافي المحقنة (SIR-S001)

12.2 مستلزمات إضافية مطلوبة:

- ماء معقم للحقن
- إبرتا مقاس 25 مزودتان بمرشحين
- محقنة سعة 5 مل
- مسحات كحولية
- ملقط
- معايير جرعات (حجرة أيونية)
- مقياس مسح إشعاعي
- مجموعة التعامل مع التسرب الإشعاعي

12.3 إجراءات تحضير الجرعة

- أ. قم بإخراج الكرات المجهرية SIR-Spheres، مع ترك قارورة الشحن الزجاجية في الوعاء الخاص بها المصنوع من الرصاص، وضعها على سطح منضدة العمل.
- ب. أزل مركز قتل الألوينيوم من القارورة المعقمة ذات القاعدة الداخلية المخروطية والملقط وامسح الحاجز بمسحة كحولية.
- ج. ضع القارورة ذات القاعدة الداخلية المخروطية في الحامل الخاص بها.
- د. أدخل إبرة قصيرة مقاس 25 مزودة بمرشح عبر حاجز القارورة ذات القاعدة الداخلية المخروطية حتى تقوم فقط بقتب الحاجز لعمل فتحة.
- هـ. اترك قارورة شحن الكرات المجهرية SIR-Spheres في الوعاء المصنوع من الرصاص وقم بهزها لإعادة تعليق الكرات المجهرية SIR-Spheres. ستضمن إعادة التعليق الحصول على محلول متجانس لتحضير الجرعة.
- و. افتح الوعاء المصنوع من الرصاص وأخرج قارورة الشحن باستخدام الملقط.
- ز. حدد النشاط الإشعاعي الإجمالي للكرات المجهرية SIR-Spheres في قارورة الشحن باستخدام معايير جرعات، ثم أعد قارورة الشحن إلى الوعاء المصنوع من الرصاص.
- ح. حدد الحجم المراد سحبه لتوفير النشاط الإشعاعي المطلوب الخاص بالمريض.
- ط. قم بإزالة مركز قتل الألوينيوم الخاص بقارورة شحن الكرات المجهرية SIR-Spheres، وامسح الحاجز بمسحة كحولية.
- ي. أدخل إبرة مقاس 25 مزودة بمرشح عبر حاجز قارورة الشحن لعمل فتحة، مع التأكد من أن الإبرة خالية تمامًا من محتويات قارورة الشحن.
- ك. استخدم محقنة بواقي مزودة بإبرة مقاس 21 طولها 70 مم على الأقل لقتب حاجز قارورة شحن الكرات المجهرية SIR-Spheres، وقم بسحبها ودفعها عدة مرات لخلط الكرات المجهرية SIR-Spheres جيدًا.
- ل. قم بحسب الحجم المحسوب مسبقًا.
- م. تحقق من جرعة المريض الموجودة في القارورة ذات القاعدة الداخلية المخروطية عن طريق إعادة قياس النشاط الإشعاعي في قارورة الشحن بمعايير الجرعات وقم بتصحيحها، إذا لزم الأمر.
- ن. انقل مقدار النشاط الإشعاعي الخاص بالمريض إلى القارورة المتقوية ذات القاعدة الداخلية المخروطية الموضوعة في الحامل الخاص بها.
- س. أزل إبرة التفتب وضع السدادة السوداء في الفتحة بإحكام.

يكون مقدار النشاط الإشعاعي الخاص بالمريض جاهزًا الآن للنقل إلى حجرة زرع الكرات المجهرية SIR-Spheres.

13. إجراء الزرع

يجب أن يرجع الأطباء إلى دليل تدريب Sirtex Medical Pty Ltd لتوصيل كرات الإنتاج المجهرية SIR-Spheres قبل محاولة زرع هذا الجهاز.

13.1 الملحقات المقدمة من شركة Sirtex:

- مجموعة التوصيل (SIR-D001)
- صندوق التوصيل (SIR-B001)
- قارورة ذات قاعدة داخلية مخروطية (SIR-V001)
- حامل القارورة ذات القاعدة الداخلية المخروطية (SIR-H001)
- وافي المحقنة (SIR-S001)

13.2 مستلزمات إضافية مطلوبة:

- محقتان مزودتان بقل لور سعة 20 مل بهما محلول غير أيوني (إما جلوكوز/دكستروز بتركيز 5% أو ماء للحقن).
 - لا تستخدم محلولًا ملحيًا
 - ينبغي مراقبة المرضى المصابين بداء السكري تحسبًا للأصابة بفرط سكر الدم في حالة استخدام محلول الجلوكوز/الدكستروز بتركيز 5% لزراعة الكرات المجهرية SIR-Spheres
- محقنة واحدة مزودة بقل لور سعة 20 مل بها وسط تباين غير أيوني
- قنطرة دقيقة

Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung³ shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021. Mar;65(1):32-42

ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from² Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S)

جدول الرموز	
الرمز	تعريف الرمز
	الجهة المصنعة
	تاريخ التصنيع
	ارجع لتعليمات الاستخدام
	تنبيه
	يستخدم قبل تاريخ
	رمز الدفعة أو التشغيلية
	رقم الكتالوج
	الرقم التسلسلي
	الكمية
	معقم باستخدام الإشعاع
	معقم باستخدام البخار
	إشعاع مؤين
	يستخدم مرة واحدة فقط. يشير إلى جهاز طبي مخصص للاستخدام مع مريض واحد خلال إجراء واحد
	لا تقم بإعادة التعقيم

الجدول 1 – جرعة التعرض لكل مريض عند التحضير لإجراء الزرع (الأخصائي الفني)

اليدان	عدسة العين	الذراع	
ميلي سيفرت (ميلي ريم)	ميلي سيفرت (ميلي ريم)	ميلي سيفرت (ميلي ريم)	
0.35 (35)	0.026 (2.6)	0.027 (2.7)	جرعة سطحية (0.07 مم)
	0.004 (0.4)	0.003 (0.3)	جرعة عميقة (10 مم)

يفرض التعامل مع جهاز يبلغ نشاطه الإشعاعي 3 جيجا بيكريل بزمن تحضير للجرعة يبلغ 30 دقيقة. تم ارتداء أجهزة TLD بالقرب من الحوض وعلى باقة القميص وإصبع اليد العاملة.

الجدول 2 – جرعة التعرض لكل مريض عند التحضير لإجراء الزرع (الطبيب)

اليدان	عدسة العين	الذراع	
ميلي سيفرت (ميلي ريم)	ميلي سيفرت (ميلي ريم)	ميلي سيفرت (ميلي ريم)	
0.32 (32)	0.12 (12)	0.038 (3.8)	جرعة سطحية (0.07 مم)
	0.054 (5.4)	0.004 (0.4)	جرعة عميقة (10 مم)

يفرض أن متوسط جرعة المريض يبلغ 2 جيجا بيكريل تقريباً بزمن للحقن يبلغ 20 دقيقة.

بيانات التعرض من المرضى الذين زرع لديهم جهاز نشاطه الإشعاعي 2.1 جيجا بيكريل في المتوسط بعد 5-6 ساعات تقريباً من إجراء الزرع على المسافات الآتية من بطن المريض:

الجدول 3 – مستوى التعرض بعد إجراء الزرع

المسافة	مقدار التعرض
0.25 متر	18.8 ميكرو سيفرت/ساعة
0.5 متر	9.2 ميكرو سيفرت/ساعة
1.0 متر	1.5 ميكرو سيفرت/ساعة
2.0 متر	0.4 ميكرو سيفرت/ساعة
4.0 أمتار	> 0.1 ميكرو سيفرت/ساعة

17. تصحيح الاضمحلال الإشعاعي

تبلغ فترة عمر النصف الفيزيائي لإيتريوم-90 64.1 ساعة. وينبغي تطبيق عوامل الاضمحلال الإشعاعي في وقت تحضير جرعة المريض لحساب القيمة الحقيقية للإشعاع الموجود.

الجدول 4 – عوامل الاضمحلال للكرات المجهرية SIR-Spheres

الساعات	عامل الاضمحلال
0.5	0.995
1	0.989
2	0.979
3	0.968
4	0.956
5	0.947
6	0.937
7	0.927
8	0.917
9	0.907
10	0.898
11	0.888
12	0.878
24	0.772

تنبيه: يجب تحويل وقت المعايرة الأولية إلى الوقت المحلي للمستخدم.

MedEnvoy Switzerland
Goththardstrasse 28
6302 Zug
Switzerland

CH REP

وينبغي أن يكون القطر الداخلي للقطر الدقيقة 0.021 بوصة (0.53 مم) على الأقل وأن يكون لها طرف مشكل بزواوية 45 درجة ليناسب الأوعية الموجودة بزواوية منشأ تبلغ 90 درجة.

- مادة ماصة معقمة لحماية جناح تصوير الأوعية
- مسحات كحولية
- ملقط أو مرقاة
- مقياس مسح إشعاعي
- مجموعة التعامل مع التسرب الإشعاعي

13.3 إجراء الزرع

يُدخل أخصائي الأشعة التداخلية المدرب قطرة الشريان الكبدية بالاستعانة بالأشعة السينية. تسمح هذه الطريقة بالتحكم الكامل في تحديد مكان وضع القطرة بالضبط وتسمح كذلك بالتحقق الروتيني من موضع القطرة خلال إجراء الزرع بأكمله.

من الضروري ألا يتم توصيل الكرات المجهرية SIR-Spheres إلى أعضاء أخرى، خاصة البنكرياس أو المعدة أو الاثني عشر. إذا كان هناك أي احتمال لمرور الكرات المجهرية SIR-Spheres إلى الشريان المعدي الاثني عشرى (GDA)، يجب ألا يتم إجراء الزرع. قد يكون من الأفضل سد الأوعية التحولية باستخدام لفاقة داخل الشرايين أو عامل آخر لمنع الكرات المجهرية SIR-Spheres من التدفق إلى أعضاء غير مستهدفة.

ملحوظة: تنشأ فعلياً جميع المضاعفات من الكرات المجهرية SIR-Spheres بسبب توصيل كرات SIR-Spheres المجهرية بشكل غير متعمد إلى أوعية دموية صغيرة تصل إلى البنكرياس أو المعدة أو الاثني عشر.

يجب على أخصائي الأشعة التحقق من موضع القطرة بشكل متكرر أثناء الإجراء للتأكد من بقائها في موقعها الصحيح وعدم حدوث ارتداد للكرات المجهرية SIR-Spheres إلى أعضاء الجسم الأخرى. يتم تنفيذ ذلك عن طريق حقن وسط تباين عبر منفذ الخط B لمجموعة توصيل.

SIR-Spheres أثناء توصيل الكرات المجهرية SIR-Spheres. يجب عدم إدخال وسط التباين عبر منفذ الخط D.

يجب توصيل الكرات المجهرية SIR-Spheres ببطء بمعدل لا يزيد عن 5 مل في الدقيقة. وقد يؤدي التوصيل السريع إلى زيادة تركيز معلق الكرات المجهرية SIR-Spheres، مما يمكن أن يؤدي إلى انسداد القطر الدقيقة أو ارتداد الكرات إلى أسفل الشريان الكبدية ومن ثم إلى الأعضاء الأخرى. في نهاية الإجراء، تتم إزالة القطرة.

14. التفكيك

- بمجرد انتهاء التسريب، أزل الغطاء من صندوق التوصيل.
- لا تفصل قطرة المريض عن مجموعة الأنايب.
- انزع القطرة من المريض بحذر بينما لا تزال موصلة بمجموعة التوصيل. توخ الحذر عند نزع القطرة والتعامل معها حيث إنها قد تكون ملوثة بنشاط إشعاعي. لف القطرة وغلفها بقطعة معقمة.

- مع ترك كل الأشياء موصلة، استخدم مرقاة لدفع الإبرتين نحو الأسفل داخل القارورة ذات القاعدة الداخلية المخروطية المحاطة بواقي، وضعها (مع جميع ملقحات الإجراء المحتتم تعرضها للتلوث) داخل الوعاء المخصص للمواد المشعة.
- يجب تخزين المواد المشعة وفقاً للوائح المحلية المنظمة لتخزين المواد المشعة.

15. التنظيف والتخلص من النفايات

- بعد تحضير الجرعة وتوصيلها، امسح المعدات والأشخاص باستخدام مقياس مسح إشعاعي مناسب للتأكد من السيطرة على أي تلوث.
- إذا كانت الملقحات القابلة لإعادة الاستخدام (أي واقي المحققة أو صندوق التوصيل) ممتسخة بوضوح، فتنظف الأسطح عن طريق رشها بمحلول تنظيف (0.5% هيبوكلوريت الصوديوم، NaOCl) حتى تتبلل جيداً. واترك المحلول باقياً لمدة دقيقة واحدة. ثم امسحها بقمشة ناعمة إلى أن تُزال جميع الأوساخ الظاهرة.
- للتطهير، رش جميع الأسطح بمحلول NaOCl 0.5% على بعد 8-6 بوصات حتى تتبلل جيداً. واترك المحلول باقياً لمدة دقيقة واحدة على الأقل، ثم امسحها بقمشة ناعمة لإزالة أي بقايا.

- لا تستخدم المنظفات الكحولية أو المواد الكاشطة على الملقحات القابلة لإعادة الاستخدام.
- لا تحاول تعقيم الملقحات القابلة لإعادة الاستخدام بالتسخين.
- يجب التخلص من المواد الملوثة بالمواد المشعة وفقاً للوائح المحلية المنظمة لطرق التخلص من المواد المشعة.

16. السلامة الإشعاعية

ينبغي اتباع الإرشادات التنظيمية والمحلية لاستخدام الإشعاع فيما يتعلق بإجراءات الزرع والرعاية ما بعد إجراء الزرع. يجب دائماً الحرص على توفر مقياس مسح إشعاعي معائز بطريقة صحيحة عند التعامل مع SIR-Spheres لتحديد أخطار التلوث الإشعاعي المحتملة والسيطرة عليها.

فيما يلي عينات مفاصلة لمستويات تعرض العاملين باستخدام مقياس الجرعة الحراري الضوئي (TLD).

رموز بطاقة الجهاز المزروع	
تعريف الرمز	الرمز
بطاقة الجهاز المزروع	IMPLANT CARD
اسم المريض أو معرف هوية المريض	
تاريخ إجراء الزرع	
اسم وعنوان مقدم/مؤسسة الرعاية الصحية التي أجرت عملية الزرع	
الموقع الإلكتروني للمعلومات الموجهة للمرضى	
تعريف الرمز	الرمز
اسم الجهاز	MD
رقم الدفعة/رمز التشغيل	LOT
معرف الجهاز الفريد (UDI) بصيغة التعريف التلقائي للبيانات وجمعها (AIDC)	UDI
معرف الجهاز UDI	UDI-DI

تعريف الرمز	الرمز
المنتج غير مصنوع من مطاط اللاتكس الطبيعي	
لا يُستخدم إذا كانت العبوة تالفة	
يُحفظ جافاً	
حدود درجة الحرارة	
تنبيه: يحظر القانون الفيدرالي (الولايات المتحدة الأمريكية) بيع هذا الجهاز إلا من قِبَل الأطباء أو ممارسي الرعاية الصحية المرخص لهم أو يطلب من أحدهم	Rx Only
الجهة المستوردة	
ممثل معتمد في سويسرا	CH REP
ممثل معتمد في الاتحاد الأوروبي	EC REP
علامة CE + الرقم التعريفي للجهة المعتمدة	CE 2797



SIR-Spheres® 微球 (钷-90 微球)

SIR-Y001

CHINESE SIMPLIFIED

1. 概述

SIR-Spheres 微球由含有钷-90 的生物相容性微球组成。钷-90 是一种高能纯 β 放射同位素，不发射初级 γ 射线。β 粒子的最大能量为 2.27MeV，平均为 0.93MeV。半衰期为 64.1 小时。组织中最大发射范围为 11 毫米，平均为 2.5 毫米。

使用导管将 SIR-Spheres 微球注射到动脉中，从而将其植入肝肿瘤内。SIR-Spheres 微球在肝脏中分布不均匀，这主要是由于肝动脉流动的独特生理特征、肿瘤与正常肝脏组织血管的比率，以及肿瘤大小。与正常肝脏相比，肿瘤每单位分布的 SIR-Spheres 微球密度通常较高。SIR-Spheres 微球在肿瘤中的密度可高达正常肝组织的 5 至 6 倍。一般而言，每千克组织中 1GBq 的钷-90 可提供 49.67Gy 的辐射剂量。SIR-Spheres 微球植入肝脏后，不会被代谢或排泄，而是永久留在肝脏中。每个器械仅供一名患者使用。

2. 预期用途

SIR-Spheres 钷-90 树脂微球旨在通过肝动脉植入肝肿瘤内。

3. 适应症

SIR-Spheres 钷-90 树脂微球适用于治疗晚期无法手术的肝癌患者。

4. 供货方式

SIR-Spheres 微球在装有注射用水的小瓶中提供。每个小瓶中含有 3GBq 的钷-90 ± 10% (校准时)，注射用水为 5 毫升。每个小瓶中有 4000-8000 万个直径为 20-60 微米的微球。小瓶装在厚度最小为 6.4 毫米的铅罐中运送。包装中包含压接密封的 SIR-Spheres 微球玻璃小瓶 (铅罐内) 和产品说明书 (A 类包装内)。

按照第 11 节制备患者特定活度。

小瓶及其内容物应在室温下 (15-25° C; 59-77° F) 储存在运输容器内。

小瓶标签上印有放射性内容物的校准日期和有效期信息。SIR-Spheres 微球的使用寿命为校准后 24 小时。

5. 配件

可用于剂量制备和植入手术的配件包括：

- 输送套件 (SIR-D001)
- V-Vial 和带盖的 21G 针头 (SIR-V001)
- V-Vial 架 (SIR-H001)
- 输送盒 (SIR-B001)
- 注射器屏蔽 (SIR-S001)

这些配件旨在剂量制备期间保护用户以及在植入手术过程中保护用户和患者。第 12-15 节为用户提供了其他安全防护措施，以确保将辐射暴露保持在可合理达到的最低水平 (ALARA)。

6. 禁忌症

SIR-Spheres 微球禁用于以下患者：

- 之前接受过肝脏外照射放射治疗
- 腹水或临床肝功能衰竭
- 肝功能检查 (LFT) 显示肝功能明显异常
- 总胆红素 > 2.0mg/dL 和/或白蛋白 < 3.0g/dL

- 根据第 10 节中介绍的钷-99m 大聚集白蛋白 (^{99m}Tc MAA) 研究估计，肺部吸收的辐射剂量 ≥ 30Gy
- 预评估血管造影显示有微球沉积到非目标器官 (如胃、胰腺或肠) 的潜在途径
- 孕妇

7. 警告

• SIR-Spheres 微球的非靶向输送

SIR-Spheres 微球意外输送至肝外结构 (例如胃、十二指肠、胆囊或胰腺)，可能会导致这些结构受到辐射损伤，包括但不限于急性腹痛、急性胃炎、急性胆囊炎、急性胰腺炎，以及消化性溃疡。必须采用血管造影技术来防止 SIR-Spheres 微球非靶向输送至任何肝外结构。

• 放射栓塞诱发的肝病 (REILD)

如果正常肝实质受到过度辐射，可能会导致 REILD。先前存在肝病的患者发生 REILD 的风险也可能增加。在以下临床环境中，应考虑降低 SIR-Spheres 微球的处方活度¹：

- 由于脂肪变性、脂肪性肝炎、肝炎或肝硬化导致肝功能储备下降
- 基线胆红素水平升高
- 既往肝切除术
- 既往肝脏定向治疗
- 之前接受过广泛的全身化疗和/或生物制剂治疗

• 放射性肺炎

高水平的植入辐射和/或过度肝肺分流可能会导致放射性肺炎。单次治疗的肺辐射剂量必须 ≤ 30Gy，累积剂量必须 ≤ 50Gy。

• 其他肿瘤类型

尚未确定 SIR-Spheres 微球治疗适应症以外的特定类型肿瘤时的安全性、性能和收益/风险状况。

8. 注意事项

- 尚未在孕妇、哺乳期母亲或儿童中确定该设备的安全性和有效性。
- 植入 SIR-Spheres 微球后立即进行上腹部 SPECT 或 PET 扫描。SPECT 或 PET 扫描将检测来自钷-90 的辐射，以确认微球在肝脏中的位置。
- 本产品具有放射性。本器械的使用受到监管，操作本器械时必须遵守当地法规。
- 在处理同位素和患者时，应使用公认的辐射防护技术来保护工作人员。
- 治疗后患者可能会出现胃部问题，可在植入 SIR-Spheres 微球前一天使用质子泵抑制剂 (PPI) 或组胺 H2 受体拮抗剂 (H-2 阻断剂)，并根据需要继续使用以减少胃部并发症。
- 植入 SIR-Spheres 微球后，患者可能会出现立即出现腹痛，可能需要止痛药。
- 在动物模型中进行皮肤测试时，SIR-Spheres 微球显示出轻度致敏潜力。

9. 不良事件

当患者接受适当的技术治疗且任何器官均没有受到过度辐射时，植入 SIR-Spheres 微球后常见的不良事件是发热、血红蛋白一过性降低、一过性血小板减少、肝功能轻度至中度异常 (天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素轻度升高)、腹痛、恶心、呕吐和腹泻。

高辐射导致的潜在严重不良事件

急性胰腺炎：立即引起剧烈腹痛。通过腹部 SPECT 或 PET 确认并检查血清淀粉酶水平。

放射性肺炎：引起过度干咳。通过 X 光证实肺炎。

急性胃炎：引起腹痛。通过标准方法确认胃溃疡的诊断。

急性胆囊炎：引起明显上腹部疼痛，可能需要进行胆囊切除术才能解决问题。通过适当的影像检查来确认。

放射栓塞诱发的肝病 (REILD)：REILD 是选择性体内放射治疗 (SIRT) 后的罕见并发症。

REILD 的特点是有的一系列明确的时间、临床、生化和组织病理学表现。REILD 通常在 SIRT 后约 4 至 8 周出现，临床表现为黄疸和腹水，无肿瘤进展或胆管阻塞。

REILD 的典型生化特征是胆红素 (>3mg/dL; 几乎所有病例)，碱性磷酸酶 (ALP) 和 γ-谷氨酰转氨酶 (GGT) 升高 (大多数病例)，而转氨酶 (AST 和 ALT) 几乎没有变化。如果进行肝活检，典型的组织学表现是肝窦阻塞，可能类似于静脉闭塞性疾病。REILD 可能发生在非肝硬化和肝硬化患者中。

从 SIRT 当天开始使用甲基强的松龙和熊去氧胆酸进行预防性治疗并持续两个月可能会降低 REILD 的发生率。

治疗 REILD 时，也可以考虑使用低分子肝素，但糖皮质激素和肝素可能只有在疾病早期就开始使用才有效。另见第 7 节“警告”。

10. 患者选择和术前检查

肝脏及周围组织的血管解剖结构适当、肝功能或肾功能储备相对较好、肝肺分流较低、处方活度适当的患者，才能获得通过选择性体内放射治疗来实现肝内疾病控制的潜在益处。

10.1 SIR-Spheres 微球治疗前对患者进行的检查

在治疗前应进行以下检查，以确保患者适合接受 SIR-Spheres 钷-90 树脂微球治疗，并确定合适的 SIR-Spheres 处方剂量：

- 肝血管造影以明确肝脏的动脉解剖结构
- ^{99m}Tc MAA 扫描确定肝肺分流比例，以评估肺辐射剂量暴露
- 肝功能生化检查
- CT、PET/CT 或 MRI 扫描以确定疾病的范围，肺、肿瘤和肝脏体积，用于剂量计算

10.2 肝内钷 MAA 扫描技术

要评估肝脏动脉灌注和放射性药物示踪剂的肝肺分流分数 (通过肝脏并滞留在肺中的示踪剂比例)：

通过导管将约 150MBq 的 ^{99m}Tc MAA 注入肝动脉。

使用大型视野伽马相机采集胸腹部图像 (采集时间相同)。

围绕整个肝脏区域和整个肺野绘制感兴趣区 (ROI)，并获得肺脏和肝脏的总计数。

10.3 肝肺分流计算步骤

使用以下公式计算肝肺分流分数 (L)：

$$L = \left(\frac{\text{肺计数}}{\text{肝脏计数} + \text{肺计数}} \right)$$

公式 1

为了优化接受 SIR-Spheres 微球的患者风险与收益，需要将肺部辐射暴露限制为 ≤ 30Gy。使用以下公式计算肺部估计辐射暴露：

可能到达肺部的活度：

$$A_{\text{肺}} = A_{\text{总数}} \times L$$

公式 2

其中：

$A_{\text{肺}}$ = 肺部活度 [GBq]

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

$A_{\text{总数}} = \text{总处方活度 [GBq]}$

$L = \text{肝肺分流分数}$

考虑到一定的肝肺分流活度，由此产生的肺剂量：

$$D_{\text{肺}} = \frac{49670 \times A_{\text{肺}}}{M_{\text{肺}}} \quad \text{公式 3}$$

其中：

$D_{\text{肺}} = \text{肺剂量 [Gy]}$

$A_{\text{肺}} = \text{肺部活度 [GBq]}$

$M_{\text{肺}} = \text{肺的质量 [g]}$

11. 计算个人剂量

有两种计算患者辐射剂量的公认方法，包括体表面积 (BSA) 法和分区法。

11.1 体表面积 (BSA) 法

体表面积 (BSA) 法根据患者身材和肝内肿瘤的大小来调整钇-90 活度。体表面积 (BSA) 法可在治疗单个肝叶或整个肝脏时使用。

根据治疗前 CT 或 MR 扫描显示的肿瘤部位来决定使用 SIR-Spheres 微球进行肝叶治疗或全肝治疗。如果仅在一个肝叶中显示肿瘤，则 SIR-Spheres 微球应仅植入该肝叶，从而避免另一侧肝叶受到不必要的内辐射。

首先，必须确定体表面积 (BSA)，通过以下公式计算：

$$BSA = 0.20247 \times H^{0.725} \times W^{0.425} \quad \text{公式 4}$$

其中：

$BSA = \text{体表面积}$

$H = \text{身高 (米)}$

$W = \text{体重 (千克)}$

11.1.1 基于体表面积 (BSA) 法计算的全肝/双叶治疗处方活度

$$A_{\text{注射}} = (BSA - 0.2) + \left(\frac{V_{\text{肿瘤}}}{V_{\text{肿瘤}} + V_{\text{正常肝脏}}} \right) \quad \text{公式 5}$$

其中：

$A_{\text{注射}} = \text{要植入的 SIR-Spheres 活度 [GBq]}$

$V_{\text{肿瘤}} = \text{肿瘤体积}$

$V_{\text{正常肝脏}} = \text{治疗体积中非肿瘤组织的体积}$

11.1.2 基于体表面积 (BSA) 法计算的肝叶/超选治疗处方活度

对于通过 SIR-Spheres 微球进行肝叶或节段治疗的患者，必须根据所治疗肝脏部分的大小减少处方活度。

$$A_{\text{注射}} = \left[BSA - 0.2 + \left(\frac{V_{\text{肿瘤}}}{V_{\text{治疗体积}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{治疗体积}}}{V_{\text{肝脏}}} \right] \quad \text{公式 6}$$

其中：

$A_{\text{注射}} = \text{要植入的 SIR-Spheres 活度 [GBq]}$

$V_{\text{肿瘤}} = \text{治疗体积 (即肝叶) 中肿瘤}$

$V_{\text{治疗体积}} = \text{治疗体积 (即肝叶) 中非肿瘤组织的体积}$

$V_{\text{肝脏}} = \text{整个肝脏的总体积，包括肿瘤}$

$BSA = \text{根据公式 5 计算的体表面积}$

11.2 分区法

分区法涉及选择正常肝脏和肺部的安全辐射剂量，然后植入不会超过这些限值的最大活度。肿瘤接受的剂量没有上限。

当肿瘤团块是肝内离散区域时，应使用分区法。该技术需要测定两项指标：

1. 通过 CT 或 MR 扫描测定肿瘤和正常灌注肝脏的体积。
2. 通过影像检查测定肿瘤、正常灌注肝脏和肺中 ^{99m}Tc MAA 活度的比例。

因此，要计算将要植入的活度，有必要：

- 确定正常灌注肝脏和肿瘤的体积并将每个体积转换为质量²
- 确定肺脏的体积并转换为质量³
- 使用 ^{99m}Tc MAA 扫描，确定肺、肿瘤和正常灌注肝脏中的活度
- 使用以下公式确定肿瘤与正常肝组织活度比 (TNR)，按每单位质量的器官或组织的活度计算：

$$TNR = \frac{A_{\text{肿瘤}} / M_{\text{肿瘤}}}{A_{\text{正常灌注肝脏}} / M_{\text{正常灌注肝脏}}} = \frac{\text{肿瘤中平均计数或活度}}{\text{正常灌注肝脏中平均计数或活度}} \quad \text{公式 7}$$

其中：

$A_{\text{肿瘤}} = \text{肿瘤中的活度}$

$M_{\text{肿瘤}} = \text{肿瘤质量}$

$A_{\text{正常灌注肝脏}} = \text{正常灌注肝脏中的活度}$

$M_{\text{正常灌注肝脏}} = \text{正常灌注肝脏的质量}$

要计算将要植入的总活度，请使用以下公式。应将肺和正常组织剂量作为限制因子计算所需的活度。

$$A_{\text{注射}} = \frac{D_{\text{正常灌注肝脏}} (TNR * M_{\text{肿瘤}} + M_{\text{正常灌注肝脏}})}{49670 * (1 - L)} \quad \text{公式 8}$$

其中：

$A_{\text{注射}} = \text{要植入的 SIR-Spheres 活度 [GBq]}$

$D_{\text{正常灌注肝脏}} = \text{正常灌注肝脏的平均吸收剂量 [Gy]}$

$M_{\text{肿瘤}} = \text{肿瘤质量 [g]}$

$M_{\text{正常灌注肝脏}} = \text{正常灌注肝脏的质量 [g]}$

$L = \text{肝肺分流分数}$

另外，

$$D_{\text{肿瘤}} = TNR * D_{\text{正常灌注肝脏}} \quad \text{公式 9}$$

其中，

$D_{\text{肿瘤}} = \text{肿瘤所需的吸收剂量 [Gy]}$

12. 剂量制备步骤

12.1 Sirtex 提供的配件：

- V-Vial 和带盖的 21G 针头 (SIR-V001)
- V-Vial 架 (SIR-H001)
- 注射器屏蔽 (SIR-S001)

12.2 其他必备用品：

- 注射用无菌水
- 两个带过滤器的 25G 排气针
- 5 毫升注射器
- 酒精棉签
- 镊子
- 剂量校准液 (离子室)
- 辐射测量仪
- 辐射泄漏套件

12.3 剂量制备步骤

- a. 打开 SIR-Spheres 微球的包装，将玻璃装运小瓶留在铅罐中，并放在工作台上。
- b. 用镊子取下无菌 V-Vial 铝封的中心，然后用酒精棉签擦拭隔垫。

c. 将 V-Vial 放入 V-Vial 架中。

d. 将一根带有过滤器的 25 号短针头穿过 V-Vial 的隔垫，直到针头刚好穿过隔垫以形成通气孔。

e. 将 SIR-Spheres 微球装运小瓶留在铅罐中并摇动以重悬 SIR-Spheres 微球。重悬确保溶液均匀，可用于剂量制备。

f. 打开铅罐，然后用镊子取出装运小瓶。

g. 使用剂量校准液确定装运小瓶中 SIR-Spheres 微球的总活度，然后将装运小瓶放回铅罐。

h. 确定要抽出的体积，以提供预期的患者特定活度。

i. 取下 SIR-Spheres 微球装运小瓶铝封的中心，然后用酒精棉签擦拭隔垫。

j. 将一根带有过滤器的 25 号针头穿过装运小瓶的隔垫，以形成通气孔，确保针头没有触及装运小瓶中的内容物。

k. 使用带屏蔽的注射器和带有至少 70 毫米长的 21 号针头刺穿 SIR-Spheres 微球装运小瓶的隔垫，然后快速来回抽吸数次，以充分混合 SIR-Spheres 微球。

l. 抽出预先计算的体积。

m. 使用剂量校准液重新测量装运小瓶中的活度来确认 V-Vial 中的患者剂量，并在必要时进行修正。

n. 将患者特定活度转移到 V-Vial 架中带有通气孔的 V-Vial 中。

o. 取下通气孔并将黑色塞子牢固地插入开口。

患者特定活度已制备好，可以送到 SIR-Spheres 微球植入室。

13. 植入手术

在尝试植入该器械之前，医生必须参考 Sirtex Medical Pty Ltd 培训手册中有关如何输送 SIR-Spheres 树脂微球的说明。

13.1 Sirtex 提供的配件：

- 输送套件 (SIR-D001)
- 输送盒 (SIR-B001)
- V-Vial (SIR-V001)
- V-Vial 架 (SIR-H001)

13.2 其他必备用品：

- 两个装有非离子溶液 (5% 葡萄糖/右旋葡萄糖或注射用水) 的 20 毫升鲁尔锁注射器。
 - 请勿使用生理盐水。
 - 如果使用 5% 的葡萄糖/右旋葡萄糖植入 SIR-Sphere，应监控糖尿病患者是否出现高血糖。
- 一个装有非离子造影剂的 20 毫升鲁尔锁注射器

13.3 植入手术

微导管

- 微导管的内径应至少为 0.021 英寸 (0.53 毫米)，尖端配置为 45°，以用于原点角为 90° 的血管。

- 于保护血管造影套件的无菌吸收材料
- 酒精棉签
- 镊子或止血钳
- 辐射测量仪
- 辐射泄漏套件

13.3 植入手术

肝动脉导管由训练有素的介入放射科医师在 X 光引导下插入。该方法能够完全控制导管的确切位置，并能够在整个植入过程中定期检查导管位置。

SIR-Spheres 微球不得输送到其他器官，特别是不能输送到胰腺、胃或十二指肠。如果 SIR-Spheres 微球有可能进入胃十二指肠动脉 (GDA)，则不得植入微球。最好用腔内线圈或其他药剂阻塞分流血管，以防止 SIR-Spheres 微球流向非目标器官。

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

注：与 SIR-Spheres 微球有关的几乎所有并发症都是由于不慎将 SIR-Spheres 微球输送到胰腺、胃或十二指肠的小血管中造成的。

放射科医师必须在操作过程中反复检查导管的位置，以确保导管保持在正确的位置，而且 SIR-Spheres 微球没有回流到其他器官。在输送 SIR-Spheres 微球期间，通过 SIR-Spheres 输送套件的 B 线端口注射造影剂来检查导管的位置。不得通过 D 线端口注射造影剂。

SIR-Spheres 微球必须以每分钟不超过 5 毫升的速度缓慢输送。如果输送速度过快，可能会导致 SIR-Spheres 悬液浓度升高，这会导致微导管堵塞或微球回流到肝动脉并进入其他器官。操作结束后，取出导管。

14. 拆卸

- 输注完成后，取下输送盒的盖子。
- 不要断开患者导管与管路的连接。
- 小心地从患者身上取出仍与输送套件相连的导管。取出和处理导管时要小心，因为导管可能有放射性污染。盘绕导管，然后用无菌毛巾包裹。
- 保留所有连接，用止血钳将针头向下推入屏蔽 V-Vial 中，然后将 V-Vial（连同所有可能被污染的手术配件）放入指定的放射性材料容器中。
- 储存放射性材料时，必须遵循当地有关放射性材料储存的法规。

15. 清理和废物处置

- 在剂量制备和输送之后，使用适当的辐射测量仪对仪器和人员进行测量，以确保控制污染。
- 如果可重复使用的配件（即注射器屏蔽或输送盒）有明显脏污，请喷洒清洁剂（0.5% 次氯酸钠 [NaOCl]），直至完全润湿以清洁表面。静置 1 分钟。用软布擦拭，直到去除所有可见的污垢。
- 消毒时，用 0.5% NaOCl 溶液在 6-8 英寸（15-20 厘米）处喷洒所有表面，直至完全湿润。静置至少 1 分钟，然后用软布擦拭以去除任何残留物。
- 请勿在可重复使用的配件上使用含酒精的清洁剂或研磨剂。
- 请勿尝试对可重复使用的配件进行加热杀菌。
- 处置被放射性材料污染的材料时，必须遵循当地有关放射性材料处置的法规。

16. 辐射安全

应遵循有关植入和植入后护理的法规和当地辐射使用指南。在处理 SIR-Sphere 以识别和控制潜在的放射性污染风险时，必须始终使用经过适当校准的辐射测量仪。

以下是对人员热释光剂量测定（TLD）暴露的样本测量。

表 1：每位患者植入制备的暴露剂量（技术人员）

	躯干 mSv (mrem)	晶状体 mSv (mrem)	双手 mSv (mrem)
浅剂量 (0.07 毫 米)	0.027 (2.7)	0.026 (2.6)	0.35 (35)
深剂量 (10 毫米)	0.003 (0.3)	0.004 (0.4)	

假设处理 3GBq 的剂量，剂量制备时间为 30 分钟。TLD 戴在骨盆附近、衬衫翻领上或工作手指上。

表 2：每位患者植入手术的暴露剂量（医师）

	躯干 mSv (mrem)	晶状体 mSv (mrem)	双手 mSv (mrem)
浅剂量 (0.07 毫 米)	0.038 (3.8)	0.12 (12)	0.32 (32)
深剂量 (10 毫米)	0.004 (0.4)	0.054 (5.4)	

假设患者剂量平均约为 2GBq，剂量注射时间为 20 分钟。

植入后约 5-6 小时，自平均植入 2.1GBq 的患者腹部的如下距离处测得的暴露数据：

表 3：植入后暴露

距离	暴露
0.25 米	18.8µSv/小时
0.5 米	9.2µSv/小时
1.0 米	1.5µSv/小时
2.0 米	0.4µSv/小时
4.0 米	<0.1µSv/小时

17. 衰减校正

钇-90 的物理半衰期为 64.1 小时。应在制备患者剂量时应用放射性衰变因子，以计算实际放射值。

表 4：SIR-Spheres 微球的衰减因子

小时	衰减因子
0.5	0.995
1	0.989
2	0.979
3	0.968
4	0.956
5	0.947
6	0.937
7	0.927
8	0.917
9	0.907
10	0.898
11	0.888
12	0.878
24	0.772






注意：初始校准的时间必须转换为用户的本地时间。

CH REP





MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Switzerland

符号表

符号	符号定义
	制造商
	生产日期
	见使用说明
	注意
	到期日
	批次或批次代码
	目录编号
	序列号
	数量
	经辐射灭菌
	经蒸汽灭菌
	电离辐射
	仅为单次使用。 表示此医疗设备 旨在单次操作中 用于一名患者
	请勿重新灭菌

符号	符号定义
	产品生产过程中未使用天然橡胶乳胶
	如果包装破损，请勿使用
	保持干燥
	温度限值
R_x Only	注意：美国联邦法律规定本设备只能由医师或持有执照的医疗保健从业者销售或遵其医嘱销售
	进口商
CH REP	瑞士授权代表
EC REP	欧共体授权代表
CE 2797	CE 标志+认证机构识别号

符号	符号定义
MD	器械名称
LOT	批次/批次代码
UDI	唯一设备标识符 (UDI)，自动识别和数据捕获 (AIDC) 格式
UDI-DI	唯一设备标识符

植入卡符号	
符号	符号定义
IMPLANT CARD	植入卡
	患者姓名或患者 ID
	植入日期
	执行植入手术的医疗机构/提供者的姓名或名称和地址
	针对患者的信息网站



SIR-Spheres® 樹脂微球

(釷-90 樹脂微球)

SIR-Y001

CHINESE TRADITIONAL (HONG KONG)

1. 產品描述

SIR-Spheres 樹脂微球由含有釷-90 的生物相容性樹脂微球組成。釷-90 是一種高能同位素，只釋放 β 射線，不會釋放初級 γ 射線。β 粒子的最大能量為 2.27 MeV，平均能量為 0.93 MeV。半衰期為

64.1 小時。其釋放的 β 射線在人體組織中的最大穿透範圍為 11 毫米，平均為 2.5 毫米。

SIR-Spheres 樹脂微球通過使用導管注射進入肝動脈，從而將其植入肝臟腫瘤中。由於肝臟動脈血流的獨特生理特徵、腫瘤與正常肝組織血管的比率以及腫瘤的大小，SIR-Spheres 樹脂微球在肝臟中呈非均勻分佈。與正常肝組織相比，腫瘤每單位體積中分佈的 SIR-Spheres 樹脂微球密度通常更高。SIR-Spheres 樹脂微球在腫瘤中的密度可達到正常肝組織的 5 至 6 倍。一般來說，1 GBq 釷-90 在每公升人體組織中可提供 49.67 Gy 的輻射劑量。SIR-Spheres 樹脂微球植入肝臟後，不會被代謝或排泄，而會永久停留在肝臟中。每個設備僅可供一名患者使用。

2. 預期用途

SIR-Spheres 釷-90 樹脂微球的設計原理是經由肝動脈植入肝臟腫瘤。

3. 適應症

SIR-Spheres 釷-90 樹脂微球適用於治療無法手術的晚期肝癌患者。

4. 規格

SIR-Spheres 樹脂微球包裝於含有注射用水的玻璃小瓶中。每個玻璃小瓶中含有 3 GBq 的釷-90 ± 10% (校準時) 以及 5 毫升的注射用水。每個小瓶內含 4 - 8 千萬個直徑在 20 至 60 微米之間的樹脂微球。玻璃小瓶裝在至少 6.4 毫米厚的鉛罐中運輸。包裝內含壓接密封的 SIR-Spheres 樹脂微球玻璃小瓶 (置於鉛罐內) 和產品說明書 (置於 A 型包裝內)。

患者特定活度應按照第 11 節所述方法進行準備。

玻璃小瓶及其內容物應在室溫 (15-25 °C; 亦即 59-77 °F) 下儲存在運輸容器內。

玻璃小瓶標籤上有放射性內容物的校準日期和到期資訊。SIR-Spheres 樹脂微球的使用壽命會在校準後 24 小時結束。

5. 配件

可用於劑量準備和植入手術的配件包括：

- 遞送導管組 (SIR-D001)
- V 型小瓶和加蓋的 21 號針 (SIR-V001)
- V 型小瓶架 (SIR-H001)
- 遞送盒 (SIR-B001)
- 注射器屏蔽 (SIR-S001)

提供這些配件的目的是為了在劑量準備期間以及植入過程中為醫護人員和患者提供屏蔽保護。第 12 - 15 節為醫護人員提供了一些額外的安全預防措施，可確保將輻射暴露保持在可達到的最低合理水平 (ALARA)。

6. 禁忌症

SIR-Spheres 樹脂微球禁用於以下患者：

- 先前接受過肝臟外照射治療的患者；

- 腹水或臨牀肝臟衰竭患者；
- 肝功能檢查 (LFT) 明顯異常的患者；
- 總膽紅素 > 2.0 mg/dL 及/或總白蛋白 < 3.0 g/dL 的患者；
- 根據第 10 節所述的鐳-99m 大顆粒聚集白蛋白 (^{99m}Tc MAA) 研究估計，肺部輻射劑量吸收 ≥ 30 Gy 的患者；
- 預評估血管造影顯示存在樹脂微球沉積到非靶標器官 (如胃、胰腺或腸道) 潛在途徑的患者；
- 已懷孕的患者。

7. 警告

• SIR-Spheres 樹脂微球的非靶向遞送

若意外將 SIR-Spheres 樹脂微球遞送至肝以外的器官，例如胃、十二指腸、膽囊或胰腺，可能會導致這些器官受到輻射損傷，包括但不侷限於急性腹痛、急性胃炎、急性膽囊炎、急性胰腺炎和消化性潰瘍。須配合使用血管造影術來防止將 SIR-Spheres 樹脂微球非靶向遞送至任何肝臟以外的器官。

• 放射栓塞誘發的肝病 (REILD)

如果正常肝實質受到過量輻射，可能會導致 REILD。原本已患肝病的患者罹患 REILD 的風險亦可能升高。在以下臨床情境中應考慮降低 SIR-Spheres 樹脂微球的處方活度¹：

- 由於脂肪肝變性、脂肪性肝炎、肝炎或肝硬化導致的肝儲備功能下降
- 基線膽紅素水平升高
- 先前接受過肝切除手術
- 先前接受過非靶向治療
- 先前接受過全身化療和/或廣泛生物療法的

• 放射性肺炎

高劑量的植入輻射及/或過度肺分流可能會導致放射性肺炎。單次治療的肺輻射劑量必須限制在 ≤ 30 Gy，累積劑量限制在 ≤ 50 Gy。

• 其他腫瘤類型

SIR-Spheres 在治療適應症以外的特定類型腫瘤方面的安全性、性能和受益/風險狀況尚未確定。

8. 注意事項

- 目前尚未在孕婦、哺乳期母親及兒童中確定此設備的安全性和有效性。
- 建議在植入 SIR-Spheres 樹脂微球後立即進行上腹部單光子放射電腦斷層掃描 (SPECT) 或正電子放射斷層掃描 (PET)。SPECT 或 PET 可檢測來自釷-90 的輻射，以確認樹脂微球在肝臟中的分佈位置。
- 此產品具有放射性。本設備的使用受到規管，因此使用此設備時必須遵守當地法規。
- 在操作同位素以及為患者實施手術時，須使用業界認可的輻射防護技術來保護醫護人員。
- 治療後患者可能會出現胃部問題，但可在植入 SIR-Spheres 樹脂微球前一天使用質子泵抑制劑 (PPI) 或組胺 H2 受體拮抗劑 (H2 阻斷劑)，並根據需要繼續使用以減少胃部併發症。
- 許多患者在植入 SIR-Spheres 樹脂微球後會立即出現腹痛，可能需要服用止痛藥。
- 動物皮膚測試顯示，SIR-Spheres 樹脂微球有輕度致敏可能性。

9. 不良反應

當患者接受適當技術的治療，且沒有對任何器官產生過度輻射時，接受 SIR-Spheres 樹脂微球後常見的不良反應為發熱、血紅蛋白一過性降低、一過性血小板減少、肝功能輕度至中度異常 (天冬氨酸氨基轉移酶、鹼性磷酸酶、膽紅素輕度升高)、腹痛、噁心、嘔吐和腹瀉。

高輻射可能導致的嚴重不良反應

急性胰腺炎：立即引起嚴重腹痛。透過腹部 SPECT 或 PET 確認並檢查血清澱粉酶水平。

放射性肺炎：會引發起過乾咳。進行 X 光檢查，查明是否存在肺炎跡象。

急性胃炎：會引起腹痛。通過標準方法確認胃潰瘍的診斷。

急性膽囊炎：會引起嚴重上腹部疼痛，可能需要進行膽囊切除術才能緩解。通過適當的造影研究進行驗證。

放射栓塞誘發的肝病 (REILD)：REILD 是選擇性體內放射治療 (SIRT) 的罕見併發症。REILD 的特點是時間、臨床、生化及組織病理學特徵明確。REILD 通常在 SIRT 後約 4 至 8 週時出現，臨床特徵為黃疸和腹水，無腫瘤惡化或膽管阻塞。

REILD 的典型生化特徵為：幾乎所有病例的膽紅素都有升高跡象 (> 3 mg/dL)；大多數病例中鹼性磷酸酶 (ALP) 和 γ-谷氨酰轉氨酶 (GGT) 升高；同時轉氨酶 (AST 和 ALT) 幾乎沒有變化。如果進行肝臟活檢，典型的組織學表現是肝竇阻塞，可能類似靜脈閉塞性肝病。非肝硬化和肝硬化患者皆有可能罹患 REILD。

從 SIRT 樹脂微球植入當天開始使用甲基糖皮質醇和熊去氧膽酸進行預防性治療並持續兩個月可能會降低 REILD 的發生率。

在 REILD 的治療中，亦可考慮使用低分子肝素，但皮質類固醇和肝素可能只有在疾病極早期開始使用才有療效。另請參閱第 7 節「警告」。

10. 患者選擇與治療前檢查

只有肝臟及周圍組織的血管解剖結構適當、肝功能或肝臟儲備功能相對較好、肺分流率低、活度處方適當的患者，才有可能實現選擇性體內放射治療帶來的肝內疾病控制的潛在益處。

10.1 SIR-Spheres 樹脂微球治療前需要對患者進行的檢查

應在治療前進行以下檢查，以確保患者適合使用 SIR-Spheres 釷-90 樹脂微球治療，並確定適合的 SIR-Spheres 劑量以開具處方：

- 應進行肝臟血管造影以明確肝動脈的解剖學結構
- 應進行 ^{99m}Tc MAA 掃描以確定肺分流百分率並評估肺部輻射劑量暴露
- 應進行肝功能生化檢查
- 應進行電腦斷層掃描 (CT)、正電子及電腦斷層雙融合掃描 (PET/CT) 或磁共振成像 (MRI) 以確定疾病的程度以及肺、腫瘤和肝臟體積，用於劑量計算

10.2 肝內鐳 MAA 掃描技術

若要評估肝臟的動脈灌注情況以及會通過肝臟滯留在肺中的放射性藥物示踪劑比例：

通過導管將約 150 MBq 的 ^{99m}Tc MAA 注入肝動脈。

使用大視場 (FOV) 伽馬相機並獲取胸部和腹部的圖像 (同一時間採集)。

繪製整個肝臟和整個肺部周圍的感興趣區域 (ROI)，並測定肺部和肝臟的總計數。

10.3 肺分流計算程序

使用以下公式計算肺分流率 (L)：

$$L = \left(\frac{\text{肺計數}}{\text{肝計數} + \text{肺計數}} \right) \quad \text{公式 1}$$

為了優化接受 SIR-Spheres 樹脂微球治療的患者的風險與受益比，需要將肺部輻射暴露限制在 ≤ 30 Gy。估計肺部輻射暴露的計算可由下列公式算出：

¹Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

可能到達肺部的活度：

$$A_{肺} = A_{總計} \times L$$

公式 2

其中：

$A_{肺}$ = 肺活度 [GBq]

$A_{總計}$ = 總處方活度 [GBq]

L = 肺分率

當有一定劑量的輻射從肝臟分流到肺部時，由此產生的肺劑量：

$$D_{肺} = \frac{49670 \times A_{肺}}{M_{肺}}$$

公式 3

其中：

$D_{肺}$ = 肺劑量 [Gy]

$A_{肺}$ = 肺活度 [GBq]

$M_{肺}$ = 肺的質量 [g]

11. 計算個人劑量

有兩種計算患者輻射劑量的公認方法，即，體表面積 (BSA) 法和隔室模型法。

11.1 體表面積 (BSA) 計算法

體表面積 (BSA) 計算法根據患者體型和肝內腫瘤的大小來調整 釷-90 活度。BSA 法適用於單片肝葉治療或全肝治療的患者。

使用 SIR-Spheres 樹脂微球進行肝葉治療，還是全肝治療，取決於治療前 CT 或 MR 成像結果顯示的可見腫瘤分佈情況。如果肝腫瘤僅在一片肝葉中可見，則 SIR-Spheres 微球應僅需用於該片肝葉，從而避免對側肝葉受到不必要的內部輻射。

須首先確定 BSA，可通過下列公式計算：

$$BSA = 0.20247 \times H^{0.725} \times W^{0.425}$$

公式 4

其中：

BSA = 體表面積

H = 身高 (m)

W = 體重 (kg)

11.1.1 BSA 法全肝/雙肝葉治療處方活度計算

$$A_{植入} = (BSA - 0.2) + \left(\frac{V_{腫瘤}}{V_{腫瘤} + V_{正常肝組織}} \right)$$

公式 5

其中：

$A_{植入}$ = 要植入的 SIR-Spheres 樹脂微球活度 [GBq]

$V_{腫瘤}$ = 腫瘤體積

$V_{正常肝組織}$ = 治療體積中的非腫瘤組織體積

11.1.2 BSA 法單肝葉或超級選擇性治療處方活度計算

對於接受 SIR-Spheres 樹脂微球單肝葉或肝段治療的患者，須根據所治療肝臟部分的大小適當減少處方輻射活度。

$$A_{植入} = \left[BSA - 0.2 + \left(\frac{V_{腫瘤}}{V_{治療}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{治療}}{V_{肝}} \right]$$

公式 6

其中：

$A_{植入}$ = 要植入 SIR-Spheres 樹脂微球活度 [GBq]

$V_{腫瘤}$ = 治療體積 (如，肝葉) 中的腫瘤體積

$V_{治療}$ = 治療體積 (如，肝葉) 中的非腫瘤組織體積

$V_{肝}$ = 整個肝臟的總體積，包括腫瘤

BSA = 根據公式 5 計算出的體表面積

11.2 隔室模型法

在此方法中，需要確定正常肝組織和肺的安全輻射劑量，植入的最大活度應不超過這些限值。腫瘤接受的劑量沒有上限。

隔室模型法僅可用於腫瘤塊在肝內離散分佈的情況。此技術需要測定兩項指標：

- 通過 CT 或 MRT 掃描測定腫瘤和灌注的正常肝組織的體積
- 通過造影掃描測定停留在腫瘤、灌注的正常肝組織和肺中的 ^{99m}Tc MAA 活度的比例。

因此，要計算植入活度，有必要：

- 確定灌注的正常肝組織和腫瘤的體積並將每個體積換算為質量²
- 確定肺的體積並換算為質量³
- 通過 ^{99m}Tc MAA 掃描，確定肺部、腫瘤和灌注的正常肝組織中的活度
- 使用以下公式確定腫瘤與正常組織活度比 (TNR)，按每單位質量器官或組織中的活度計算：

$$TNR = \frac{A_{腫瘤}/M_{腫瘤}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$
$$= \frac{\text{腫瘤中的平均輻射計數或活度}}{\text{灌注的正常肝臟中的平均輻射計數或活度}}$$

公式 7

其中：

$A_{腫瘤}$ = 腫瘤中的活度

$M_{腫瘤}$ = 腫瘤的質量

A_{PNL} = 灌注的正常肝組織中的活度

M_{PNL} = 灌注的正常肝組織的質量

要計算將要植入的總活度，請使用以下公式。在活度計算中，應考慮作為限制因素的肺部和正常組織的安全劑量。

$$A_{植入} = \frac{D_{PNL}(TNR * M_{腫瘤} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

公式 8

其中：

$A_{植入}$ = 要植入的 SIR-Spheres 樹脂微球活度 [GBq]

D_{PNL} = 灌注的正常肝組織的平均吸收劑量 [Gy]

$M_{腫瘤}$ = 腫瘤的質量 [g]

M_{PNL} = 灌注的正常肝組織的質量 [g]

L = 肺分率

以及，

$$D_{腫瘤} = TNR * D_{PNL}$$

公式 9

其中：

$D_{腫瘤}$ = 所需的腫瘤吸收劑量 [Gy]

12. 劑量準備程序

12.1 Sirtex 提供的配件：

- V 型小瓶和加蓋的 21 號針 (SIR-V001)
- V 型小瓶架 (SIR-H001)
- 注射器屏蔽 (SIR-S001)

12.2 額外需要的用品：

- 無菌注射用水
- 兩根帶過濾器的 25 G 通氣針
- 5 毫升針筒
- 消毒用酒精棉
- 鑷子
- 劑量校準器 (離子室)
- 輻射測量儀
- 輻射洩漏清理套件

12.3 藥劑準備程序

- 打開 SIR-Spheres 樹脂微球的包裝，將運輸用玻璃小瓶留在其鉛罐中並放在檯面上。
- 用鑷子取下無菌 V 型小瓶的鋁質瓶蓋中心部分，然後用酒精棉清潔墊片。
- 將 V 型小瓶放入 V 型小瓶架中。
- 將一根 25 G 的短針頭穿過 V 型小瓶的墊片，直到針頭剛好穿過墊片形成通氣孔。
- 將 SIR-Spheres 樹脂微球的運輸玻璃小瓶留在鉛罐中，適當搖動以重新懸浮分散 SIR-Spheres 樹脂微球。重新懸浮可確保得到均質的藥劑溶液。
- 打開鉛罐並使用鑷子取出運輸用玻璃小瓶。
- 用劑量校準器確定運輸玻璃小瓶中心 SIR-Spheres 樹脂微球的總活度，然後將運輸小瓶放回鉛罐中。
- 確定提供患者特定活度所需取出的溶液體積。
- 取下 SIR-Spheres 樹脂微球運輸玻璃小瓶鋁質瓶蓋的中心部分，然後用酒精棉清潔。
- 將一根 25 G 針頭穿過運輸玻璃小瓶的墊片，形成通氣孔，確保針頭沒有觸及運輸玻璃小瓶中的內容物。
- 使用裝有一根至少 70 mm 長的 21 號針的帶屏蔽注射器，穿刺 SIR-Spheres 樹脂微球運輸玻璃小瓶的墊片，然後快速來回抽吸數次，以充分混合 SIR-Spheres 樹脂微球。
- 抽取出預先計算好的體積。
- 使用劑量校準器重新測量運輸玻璃小瓶中的活度，以確認 V 型小瓶中的患者劑量，必要時進行修正。
- 將患者特定活度轉移到 V 型小瓶架中的通氣 V 型小瓶中。
- 取下通氣針，然後將黑色塞子牢固地插入開口中。

現在，患者劑量已準備好，可以送到 SIR-Spheres 樹脂微球植入室了。

13. 植入手術

植入本產品前，醫生須參考 Sirtex Medical Pty Ltd 培訓手冊中有關如何遞送 SIR-Spheres 樹脂微球的說明。

13.1 Sirtex 提供的配件：

- 遞送導管組 (SIR-D001)
- 遞送盒 (SIR-B001)
- V 型小瓶 (SIR-V001)
- V 型小瓶架 (SIR-H001)

13.2 額外需要的用品：

- 兩隻裝有非離子型溶液 (5% 葡萄糖/右旋糖或注射用水) 的 20 mL 魯爾接頭注射器。
 - 不可使用生理鹽水
 - 對於糖尿病患者，如果使用 5% 的葡萄糖/右旋糖植入 SIR-Sphere 樹脂微球，應監測患者是否有高血糖症狀
- 一隻裝有非離子型顯影劑的 20 mL 魯爾接頭注射器
- 微導管
 - 微導管的內徑應至少為 0.021 英寸，針頭尖端設計為 45° 角，以便能夠適應起始角度為 90° 的血管。
- 血管造影套件保護用無菌吸收材料
- 消毒用酒精棉
- 鑷子或止血鉗
- 輻射測量儀
- 輻射洩漏清理套件

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

13.3 植入手術

應有經過培訓的介入放射科醫生在 X 光引導下插入肝動脈導管。此方法可確保完全控制導管的確切位置，並使醫生能夠在整個植入過程中定期檢查導管位置。

SIR-Spheres 樹脂微球不能遞送到其他器官，特別是不能遞送到胰腺、胃或十二指腸。如果存在 SIR-Spheres 樹脂微球進入十二指腸動脈 (GDA) 的任何可能性，不可植入樹脂微球。可以考慮用腔內線圈或其他製劑封閉胃部分流血管，以防止 SIR-Spheres 樹脂微球流入非靶標器官。

註：SIR-Spheres 樹脂微球的幾乎所有併發症都是由於不慎將 SIR-Spheres 樹脂微球遞送到通向胰腺、胃或十二指腸的小血管造成的。

放射科醫生必須在操作過程中反覆檢查導管的位置，以確保導管保持在正確的位置，而且 SIR-Spheres 樹脂微球沒有回流到其他器官。在 SIR-Spheres 樹脂微球遞送期間，可通過從 SIR-Spheres 遞送組件的 B 線注射端口注射顯影劑來檢查導管的位置。絕對不可從 D 線注射端口注入顯影劑。

SIR-Spheres 樹脂微球必須以每分鐘不超過 5 毫升的速度緩慢遞送。快速遞送可導致 SIR-Spheres 濃度過高，從而造成微導管堵塞或回流到肝動脈並進入其他器官的後果。操作結束後，取出導管。

14. 拆卸

- 輸注完成後，取下遞送箱的蓋子。
- 不要斷開患者導管與導管組的連接。
- 在導管仍與遞送組件相連的情形下，小心地從患者身上取出導管。須小心移除和處理導管，因為可能有放射性污染殘留在導管中。盤繞導管並將其包裹在無菌毛巾中。
- 保持所有物件在連接的狀況，使用止血鉗將針頭向下推入屏蔽 V 型小瓶中，並將其（連同所有可能被污染的配件）放入指定的放射性物質容器中。
- 放射性材料必須按照當地有關放射性材料儲存之法規進行儲存。

15. 清理與廢物處理方法

- 在完成劑量準備和遞送後，使用適當的輻射測量儀對設備和醫護人員進行測量，以確保控制所有可能的輻射污染。
- 如果是可重複使用的配件（如，注射器屏蔽或遞送盒）有明顯的髒污，請噴灑清潔液（0.5% 次氯酸鈉，NaOCl）直至完全濕潤以清潔表面。靜置 1 分鐘。用軟布擦拭，直到去除所有可見的污垢。
- 消毒時，用 0.5% NaOCl 溶液在 6-8 英寸處噴灑所有表面，直至完全濕潤。至少靜置 1 分鐘。然後用軟布擦拭以去除任何殘留物。
- 請勿在可重複使用的配件上使用含酒精的清潔劑或研磨劑。
- 請勿嘗試對可重複使用的配件進行加熱滅菌。
- 被放射性物質污染的物料必須按照當地有關放射性物質處理之法規進行處理。

16. 輻射安全

應遵循有關植入中和植入後護理的法規及當地輻射使用指引。在處理 SIR-Sphere 時，須始終備有經過適當校準的輻射測量儀，以識別和控制潛在的放射性污染風險。

以下舉例說明使用熱釋光劑量計 (TLD) 測量的醫護人員暴露劑量。

表 1 - 準備每位患者的植入劑時對技術人員的輻射暴露劑量

	軀幹 mSv (mrem)	眼晶狀體 mSv (mrem)	雙手 mSv (mrem)
淺層劑量 (0.07 mm)	0.027 (2.7)	0.026 (2.6)	0.35 (35)
深層劑量 (10 mm)	0.003 (0.3)	0.004 (0.4)	

假設處理 3 GBq 的設備，劑量準備時間為 30 分鐘。熱釋光劑量計 (TLD) 戴在骨盆附近、襯衫領上和在工作手指上。

表 2 - 醫生為每位患者做植入手術時接受的輻射暴露劑量

	軀幹 mSv (mrem)	眼晶狀體 mSv (mrem)	雙手 mSv (mrem)
淺層劑量 (0.07 mm)	0.038 (3.8)	0.12 (12)	0.32 (32)
深層劑量 (10 mm)	0.004 (0.4)	0.054 (5.4)	

假設患者平均劑量約為 2 GBq，劑量注射時間為 20 分鐘。

植入後約 5-6 小時，自平均植入 2.1 GBq 的患者腹部的不同距離處所測得的暴露量：

表 3 - 植入後輻射暴露

距離	暴露量
0.25 m	18.8 μ Sv/hr
0.5 m	9.2 μ Sv/hr
1.0 m	1.5 μ Sv/hr
2.0 m	0.4 μ Sv/hr
4.0 m	< 0.1 μ Sv/hr

17. 衰減校正

鈾-90 的物理半衰期為 64.1 小時。應在準備患者劑量時使用放射性衰變因子計算存在的放射性活度的真實值。





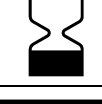



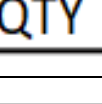




表 4 - SIR-Spheres 樹脂微球的衰減因子







小時	衰減因子
0.5	0.995
1	0.989
2	0.979
3	0.968
4	0.956
5	0.947
6	0.937
7	0.927
8	0.917
9	0.907
10	0.898
11	0.888
12	0.878
24	0.772

注意：初始校準的時間必須轉換為使用者的本地時間。

MedEnvy Switzerland
Gottthardstrasse 28
6302 Zug
Switzerland

CH REP

符號表	
符號	符號定義
	製造商
	製造日期
	參閱使用說明
	小心
	到期日
	批次或批次代碼
	目錄號
	序號
	數量
	輻照滅菌
	蒸汽滅菌
	電離輻射
	僅供單次使用。 表示此醫療設備旨在於單次手術中給一位患者使用

符號	符號定義
	請勿重新滅菌
	產品不含天然乳膠
	如果包裝破損，請勿使用
	保持乾燥
	溫度限值
R_x Only	注意：美國聯邦法律規定本設備須由醫師或持照醫療保健從業者銷售或遵其醫囑銷售
	進口商
CH REP	瑞士授權代表
EC REP	歐共體授權代表
CE ₂₇₉₇	CE 標誌 + 認證機構識別號

植入資訊卡符號	
符號	符號定義
IMPLANT CARD	植入資訊卡
	患者姓名和 ID 編號
	植入日期
	植入醫療機構/服務提供者的名稱和地址
	患者可參閱的資訊網站
MD	設備名稱
LOT	批號/批次代碼
UDI	採用自動識別與數據採集 (AIDC) 格式的設備唯一標識符 (UDI)
UDI-DI	UDI 設備標識符



SIR-Spheres® 微球體

(鈷-90 微球體)

SIR-Y001

CHINESE TRADITIONAL (TAIWAN)

衛署醫器輸字第 022129 號

中文品名：“社得思”鈷-90 微球體
英文品名：“Sirtex” SIR-Spheres Yttrium-90 Microspheres
規格：SIR-Y001

1. 說明

SIR-Spheres 微球體由含鈷-90 的生物相容性微球體組成。鈷-90 是一種高能純β放射同位素，不發射初級γ射線。β粒子的最大能量為 2.27 MeV，平均為 0.93MeV。半衰期為 64.1 小時。組織中最大發射範圍為 11 公釐，平均為 2.5 公釐。

SIR-Spheres 微球體透過使用導管注入肝動脈而植入肝臟腫瘤。SIR-Spheres 微球體在肝臟中呈非均勻分佈，這主要是由於肝動脈血流的獨特生理特徵、腫瘤與正常肝臟組織血管分佈的比例以及腫瘤大小所致。與正常肝組織相比，腫瘤每單位體積分佈的 SIR-Spheres 微球體密度更高。SIR-Spheres 微球體在腫瘤中的密度是正常肝組織中密度的 5 至 6 倍。一般而言，每公斤組織中 1 GBq 的鈷-90 可提供 49.67 Gy 的輻射劑量。SIR-Spheres 微球體植入肝臟後，不會被代謝或排泄，而會永久留在肝臟中。一套設備僅供一名患者使用。

2. 預期用途

SIR-Spheres 鈷-90 樹脂微球體用於透過肝動脈植入肝腫瘤。

3. 適用範圍

本品適用於治療以肝動脈灌注化療(IHAC)及/或全身化療後腫瘤仍無法控制之原發性結腸直腸癌肝轉移。肝功能不良患者（如合併有 B 型肝炎或高膽紅素血症等疾病）不得使用。適用於治療不適於射頻消融或手術切除之肝細胞癌患者。

使用患者族群

Child-Pugh A 級或 Child-Pugh B 級；

天冬氨酸胺基轉移酶/谷丙轉氨酶不超過正常上限 5 倍，膽紅素水平不超過 2.0 mg/dL。

無主要血管侵犯

4. 供應規格

SIR-Spheres 微球體在含有注射用水的玻璃瓶中提供。每瓶內含 3 GBq ± 10% 的 Y⁹⁰ (校正時) 及 5 毫升注射用水。每瓶內含 4000 至 8000 萬個微球體，直徑在 20-60 微米之間。玻璃瓶裝在厚度至少為

6.4 公釐的鉛筒中運送。包裝中包含壓接密封的 SIR-Spheres 微球體玻璃瓶（鉛筒內）和產品仿單（A 型包裝內）。

請依照第 11 節的說明準備患者特定活度。

玻璃瓶及其內容物應於室溫（15-25 °C，亦即 59-77 °F）下儲存在運輸容器內。

玻璃瓶標籤上印有放射性內容物的校正日期和到期資訊。SIR-Spheres 微球體的使用壽命會於校正後 24 小時結束。

5. 配件

可用於劑量準備及植入手術的配件包括：

- 輸送組件(SIR-D001)
- V-Vial 及帶帽 21 號針(SIR-V001)
- V-Vial 瓶架(SIR-H001)

- 輸送箱(SIR-B001)
- 注射器屏蔽(SIR-S001)

上述配件設計用於在劑量準備期間保護使用者，並在植入手術期間保護使用者和患者。第 12-15 節介紹了可幫助使用者將輻射暴露保持在合理抑低水平(ALARA)的其他安全防護措施。

6. 禁忌症

SIR-Spheres 微球體禁用於以下患者：

- 先前接受過肝臟外照射放射治療的患者；
- 腹水或臨床肝臟衰竭患者；
- 肝功能檢查(LFT)顯示肝功能顯著異常的患者；
- 總膽紅素 > 2.0 mg/dL 及/或總白蛋白 < 3.0 g/dL 的患者；
- 根據第 10 節所述之鐳-99m 巨聚白蛋白 (^{99m}Tc MAA) 研究估計，肺吸收輻射劑量 ≥ 30 Gy 的患者；
- 預評估血管造影顯示，存在微球體沉積於非目標器官（如胃、胰腺或腸道）潛在途徑的患者；
- 處於孕期的患者。

7. 警告

• SIR-Spheres 微球體非靶向輸送

如意外將 SIR-Spheres 微球體輸送至肝外組織（如胃、十二指腸、膽囊或胰腺），可能會導致這些組織遭受輻射傷害，包括但不限於急性腹痛、急性胃炎、急性膽囊炎、急性胰腺炎及消化性潰瘍。須採用血管造影技術防止 SIR-Spheres 微球體被非靶向輸送至任何肝外組織。

• 放射性栓塞誘發之肝病(REILD)

如向正常肝實質輸送過量輻射，可能會導致 REILD。患者的既存肝病亦有可能增加 REILD 風險。在下列臨床情境中，應考慮降低 SIR-Spheres 微球體的處方活度¹：

- 因脂肪肝變性、脂肪性肝炎、肝炎或肝硬化引起的肝儲備功能下降
- 基期膽紅素水平升高
- 既往肝切除術
- 既往肝導向療法
- 廣泛的既往全身化療及/或生物療法

• 放射性肺炎

高水平的植入輻射及/或過多的肺分流可能會導致放射性肺炎。單次治療的肺輻射劑量須限制於 ≤ 30 Gy，累積劑量須 ≤ 50 Gy。

• 其他腫瘤類型

SIR-Spheres 治療適應範圍之外其他特定類型腫瘤的安全性、效能及益處/風險尚未可知。

8. 注意事項

- 尚未在孕婦、哺乳期母親或兒童中確定此設備的安全性和有效性。
- 建議在植入 SIR-Spheres 微球體後立即進行上腹部單光子斷層掃描(SPECT)或正子斷層掃描(PET)。SPECT 或 PET 掃描可檢測來自鈷-90 的輻射，以確認微球體在肝臟中的位置。
- 此產品具有放射性。此設備的使用受到監管，因此在使用此設備時須遵守當地法規。
- 在處理同位素以及接觸患者時，應使用可接受的輻射防護技術來保護醫務人員。
- 患者在接受治療後可能會出現胃部問題，可在植入 SIR-Spheres 微球體的前一天使用氫離子幫浦阻斷劑(PPI)或組織胺 H2 受體拮抗

劑 (H2 阻斷劑)，並可在日後視需要繼續使用以減少胃部併發症。

- 患者在植入 SIR-Spheres 微球體後可能會立即出現腹痛，可能需要使用止痛藥。
- 動物模型皮膚測試顯示，SIR-Spheres 微球體有輕度致敏可能性。

9. 不良事件

當患者採用適宜的技術進行治療，並且任何器官未受過量輻射時，接受 SIR-Spheres 微球治療後的常見不良事件包括：發熱、血紅素暫時性降低、暫時性血小板減少、肝功能檢查顯示輕中度異常（天冬氨酸轉氨酶、鹼性磷酸酶、膽紅素輕度升高）、腹痛、噁心、嘔吐及腹瀉。

高輻射量可導致的嚴重不良事件

急性胰腺炎：立即引起嚴重腹痛。透過腹部 SPECT 或 PET 掃描確認並檢查血清澱粉酶水平。

放射性肺炎：引起過度無痰乾咳。透過 X 光確認肺炎的跡象。

急性胃炎：引起腹痛。透過標準方法確認胃潰瘍的診斷。

急性膽囊炎：引起嚴重上腹痛，可能需要膽囊切除術消除疼痛。透過適當的影像學檢查進行確認。

放射性栓塞誘發之肝病(REILD)：REILD 是選擇性體內放射療法(SIRT)的罕見併發症。REILD 的特點是發作時間、臨床、生化及組織病理學結果明確。REILD 通常出現在 SIRT 治療後約 4 至 8 週，臨床特徵為黃疸及腹水，無腫瘤進展或膽管阻塞。

REILD 的典型生化特徵為：在幾乎所有個案中膽紅素升高(> 3 mg/dL)；在大多數個案中鹼性磷酸酶(ALP)及γ-胺基轉化酶(GGT)升高；轉氨酶(AST 及 ALT)幾乎無變化。如果進行肝臟活體組織切片檢查，則典型的組織學表現為肝竇阻塞，可能類似靜脈閉塞性疾病。

非肝硬化患者與肝硬化患者均可能發生 REILD。

從 SIRT 當天開始使用甲基普立明(Methylprednisolone)及熊去氧膽酸(Ursodeoxycholic acid)進行持續兩個月的預防性治療可降低 REILD 的發生率。

在 REILD 的治療中，亦可考慮使用低分子量肝素，但皮質類固醇及肝素可能僅在疾病極早期開始使用時有效。另請參見第 7 節「警告」。

10. 患者選擇與治療前檢查

選擇性體內放射治療控制肝臟內疾病的潛在益處可在肝臟及周圍組織血管解剖結構適當、肝功能或肝儲備功能相對良好、肺分流低且處方活度適當的患者中實現。

10.1 SIR-Spheres 微球體治療前對患者進行的檢查

患者在接受治療前需要進行以下檢查，以確保患者適合使用 SIR-Spheres 鈷-90 樹脂微球體進行治療，並確定 SIR-Spheres 處方的適當劑量：

- 肝血管造影，用於明確肝臟的動脈解剖結構
- ^{99m}Tc 巨聚白蛋白 (MAA) 掃描，用於確定肺分流百分數，評估肺輻射劑量暴露
- 肝功能生化檢查
- 電腦斷層掃描(CT)、正子電腦斷層掃描(PET/CT)或磁共振造影(MRI)，用於確定疾病程度以及肺、腫瘤及肝臟體積，以便進行劑量測定計算

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

10.2 肝內得巨聚蛋白(MAA)掃描技術

若要評估肝臟的動脈灌注情況以及穿過肝臟滯留於肺部的放射性藥物示踪物比例：

透過導管將約 150 MBq 的 ^{99m}Tc MAA 注入肝動脈。

使用大視場伽馬相機獲取胸部及腹部影像（於同一時間採集）。

繪製整個肝臟和整個肺部的感興趣區域(ROI)，獲得肺部和肝臟的總計數。

10.3 肺分流計算程序

請使用如下公式計算肺分流百分數(L)：

$$L = \left(\frac{\text{肺計數}}{\text{肝計數} + \text{肺計數}} \right)$$

公式 1

為了最佳化接受 SIR-Spheres 微球體患者的風險與受益，需要將肺部輻射暴露限制於 ≤ 30 Gy。肺部的估計輻射暴露量可使用如下公式計算：

可能到達肺部的活度：

$$A_{\text{肺}} = A_{\text{總計}} \times L$$

公式 2

其中：

$A_{\text{肺}}$ = 肺部活度[GBq]
 $A_{\text{總計}}$ = 總處方活度[GBq]
 L = 肺分流百分數

假設給定活度量從肝臟分流到肺部，則得到的肺部輻射劑量為：

$$D_{\text{肺}} = \frac{49670 \times A_{\text{肺}}}{M_{\text{肺}}}$$

公式 3

其中：

$D_{\text{肺}}$ = 肺部劑量[Gy]
 $A_{\text{肺}}$ = 肺部活度[GBq]
 $M_{\text{肺}}$ = 肺的質量[g]

11. 計算個人劑量

有兩種計算患者輻射劑量的公認方法，分別為體表面積(BSA)法和隔室法。

11.1 體表面積(BSA)法

體表面積(BSA)法根據患者身材和肝內腫瘤的大小來調整 ^{90}Y 活度。當治療範圍為單片肝葉或全肝時，可使用 BSA 法。

使用 SIR-Spheres 微球體進行肝葉治療還是全肝治療，取決於治療前 CT 或 MR 影像學檢查顯示的可見腫瘤位置。如果肝腫瘤僅在一片肝葉中可見，則僅需在該片肝葉中施用 SIR-Spheres 微球體，從而使對側肝葉免受不必要的體內輻射。

首先須要確定體表面積(BSA)，可使用如下公式計算：

$$BSA = 0.20247 \times H^{0.725} \times W^{0.425}$$

公式 4

其中：

BSA = 體表面積
 H = 身高(公尺)
 W = 體重(公斤)

11.1.1 全肝/雙肝葉治療之 BSA 處方活度計算

$$A_{\text{植入}} = (BSA - 0.2) + \left(\frac{V_{\text{腫瘤}}}{V_{\text{腫瘤}} + V_{\text{正常肝組織}}} \right)$$

公式 5

其中：

$A_{\text{植入}}$ = SIR-Spheres 植入活度[GBq]
 $V_{\text{腫瘤}}$ = 腫瘤體積
 $V_{\text{正常肝組織}}$ = 治療範圍中的非腫瘤組織體積

11.1.2 單肺葉或超選擇性治療之 BSA 處方活度計算

在接受 SIR-Spheres 微球體單肝葉或肝段治療的患者中，須根據所治療的肝臟部分的大小適當減少處方活度。

$$A_{\text{植入}} = \left[BSA - 0.2 + \left(\frac{V_{\text{腫瘤}}}{V_{\text{治療}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{治療}}}{V_{\text{全肝}}} \right]$$

公式 6

其中：

$A_{\text{植入}}$ = SIR-Spheres 植入活度[GBq]
 $V_{\text{腫瘤}}$ = 治療範圍(如，肝葉)中的腫瘤體積
 $V_{\text{治療}}$ = 治療範圍(如，肝葉)中的非腫瘤組織體積
 $V_{\text{全肝}}$ = 整個肝臟的總體積，包括腫瘤
 BSA = 依照公式 5 計算的體表面積

11.2 隔室法

此方法涉及選擇正常肝組織和肺部的安全輻射劑量，以及植入不超過這些限值的最大活度。腫瘤接受的劑量沒有上限。

隔室法適用於肝內腫瘤為離散腫瘤塊的情況。此技術需要測定兩項指標：

1. 透過 CT 或 MR 掃描測定腫瘤及灌注的正常肝組織的體積。
2. 透過影像學檢查測定存在於腫瘤、灌注的正常肝組織以及肺中的 ^{99m}Tc MAA 活度的比例。

因此，要計算將要植入的活度，有必要：

- 測定灌注的正常肝組織及腫瘤的體積，然後將體積換算為質量²
- 測定肺部體積並換算為質量³
- 透過 ^{99m}Tc MAA 掃描，測定肺部、腫瘤及灌注的正常肝組織中的活度
- 使用如下公式確定腫瘤/正常肝組織活度比(TNR，按每單位質量器官或組織的活度計算)：

$$TNR = \frac{A_{\text{腫瘤}}/M_{\text{腫瘤}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

$$= \frac{\text{腫瘤中的平均計數或活度}}{\text{灌注的正常肝組織中的平均計數或活度}}$$

公式 7

其中：

$A_{\text{腫瘤}}$ = 腫瘤中的活度
 $M_{\text{腫瘤}}$ = 腫瘤質量
 A_{PNL} = 灌注的正常肝組織中的活度
 M_{PNL} = 灌注的正常肝組織質量

要計算將要植入的總活度，請使用如下公式。在所需活度的計算中，應考慮肺部及正常組織的劑量，並將其用作限制因素。

$$A_{\text{植入}} = \frac{D_{\text{PNL}}(TNR * M_{\text{腫瘤}} + M_{\text{PNL}})}{49670 * (1 - L)}$$

公式 8

其中：

$A_{\text{植入}}$ = SIR-Spheres 植入活度[GBq]
 D_{PNL} = 灌注的正常肝組織之平均吸收劑量[Gy]
 $M_{\text{腫瘤}}$ = 腫瘤質量[g]
 M_{PNL} = 灌注的正常肝組織質量[g]
 L = 肺分流百分數

以及，

$$D_{\text{腫瘤}} = TNR * D_{\text{PNL}}$$

公式 9

其中：

$D_{\text{腫瘤}}$ = 腫瘤所需之吸收劑量[Gy]

12. 劑量準備程序

12.1 Sirtex 提供的配件：

- V-Vial 及帶帽 21 號針(SIR-V001)
- V-Vial 瓶架(SIR-H001)
- 注射器屏蔽(SIR-S001)

12.2 所需的額外用品：

- 無菌注射用水
- 兩根帶過濾器的 25 號通氣針
- 5 mL 注射器
- 酒精濕巾
- 鑷子
- 劑量校正器(游離腔)
- 輻射測量計
- 輻射洩漏處理套組

12.3 劑量準備程序

- a. 拆開 SIR-Spheres 微球體包裝，保留裝運玻璃瓶於鉛筒中，將鉛筒放在工作台上。
- b. 用鑷子取下無菌 V-Vial 的鋁質瓶蓋中心，然後用酒精濕巾擦拭隔膜。
- c. 將 V-Vial 放入 V-Vial 瓶架中。
- d. 將帶有過濾器的 25 號短針插入 V-Vial 的隔膜，直到剛好刺穿隔膜，形成通氣孔。
- e. 保留 SIR-Spheres 微球體裝運玻璃瓶於鉛筒中，搖動鉛筒以使 SIR-Spheres 微球體重新懸浮。重懸可確保所製備給藥溶液的均質性。
- f. 打開鉛筒，用鑷子取出裝運瓶。
- g. 使用劑量校正器測定裝運瓶中 SIR-Spheres 微球體的總活度，然後將裝運瓶放回鉛筒中。
- h. 確定提供預期患者特定活度所需取出的體積。
- i. 取下 SIR-Spheres 微球體裝運玻璃瓶的鋁質瓶蓋中心，用酒精濕巾擦拭隔膜。
- j. 將一根帶過濾器的 25 號針穿過裝運玻璃瓶的隔膜，以形成通氣孔，確保針頭沒有觸及裝運玻璃瓶中的內容物。
- k. 使用帶有一根至少 70 公釐長 21 號針的屏蔽注射器，刺穿 SIR-Spheres 微球體裝運玻璃瓶的隔膜，然後快速來回抽吸數次，以充分混合 SIR-Spheres 微球體。
- l. 抽取預先計算的體積。
- m. 使用劑量校正器重新測量裝運玻璃瓶中的活度，以確認 V-Vial 中的患者劑量，並在必要時進行修正。
- n. 將患者特定活度轉移至 V-Vial 瓶架中的通氣 V-Vial 中。
- o. 取下通風針，將黑色瓶塞牢固地插入開口中。

現在，患者特定劑量已準備就緒，可以送到 SIR-Spheres 微球體植入室了。

13. 植入手術

在植入此設備之前，醫師必須參考 Sirtex Medical Pty Ltd 訓練手冊中有關如何輸送 SIR-Spheres 樹脂微球體的說明。

13.1 Sirtex 提供的配件：

- 輸送組件(SIR-D001)
- 輸送箱(SIR-B001)
- V-Vial(SIR-V001)
- V-Vial 瓶架(SIR-H001)

13.2 所需的額外用品：

- 兩隻裝有非離子溶液(5%葡萄糖/右旋糖或注射用水)的 20 mL 可換針頭型微量注射針。
 - 請勿使用生理鹽水
 - 如果使用 5%的右旋糖/葡萄糖植入 SIR-Spheres，應監測糖尿病患者是否出現高血糖

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

- 一隻裝有非離子顯影劑的 20 mL 可換針頭型微量注射針
- 微導管
 - 微導管內徑不小於 0.021 英寸，並採用 45 度的尖端設計，以適應起始角為 90 度的血管。
- 血管攝影套件保護用無菌吸收材料
- 酒精濕巾
- 鑷子或止血鉗
- 輻射測量計
- 輻射洩漏處理套組

13.3 植入手術

應由受過訓練的介入放射科醫師在 X 光引導下插入肝動脈導管。此方法可確保完全控制導管的確切位置，並允許在整個植入過程中定期檢查導管位置。

SIR-Spheres 微球體不可輸送到其他器官，特別是不能輸送到胰腺、胃或十二指腸。如存在 SIR-Spheres 微球體進入胃十二指腸動脈(GDA)的任何可能性，則不得實施植入手術。可以考慮用腔內線圈或其他製劑阻斷分流血管，以防止 SIR-Spheres 微球體流入非目標器官。

註：與 SIR-Spheres 微球體有關的幾乎所有併發症都是由於不慎將 SIR-Spheres 微球體輸送到胰腺、胃或十二指腸的小血管中造成的。

放射科醫師必須在操作過程中反覆檢查導管的位置，以確保導管保持在正確的位置，而且 SIR-Spheres 微球體沒有回流到其他器官。可在 SIR-Spheres 微球體輸送期間，透過 SIR-Spheres 輸送組件的 B 管線注射座注入顯影劑來檢查導管的位置。不得在 D 管線注射座注入顯影劑。

SIR-Spheres 微球體須以每分鐘不超過 5 mL 的速度緩慢輸送。快速輸送可導致 SIR-Spheres 懸浮濃度過高，從而引起微導管堵塞，或回流至肝動脈以及進入其他器官。程序操作結束後，取出導管。

14. 拆卸

- 輸注完成後，取下輸送箱的蓋子。
- 請勿斷開患者導管與管組之間的連接。
- 在保持與輸送套件連接的同時，小心地將導管從患者體內取出。在取出和操作導管時應小心，因為可能存在放射性污染。將導管盤繞起來，包裹於無菌毛巾中。
- 保持所有組件的連接，使用止血鉗將針頭推入帶屏蔽的 V-Vial 中，然後將其（以及所有可能受到污染的手術配件）放入指定的放射性物質容器中。
- 放射性物質須依照當地放射性物質儲存法規進行儲存。

15. 清理與廢料處置

- 劑量準備與輸送後，使用適當的輻射測量計對設備和人員進行測量，以確保未洩漏任何污染物。
- 若可再用配件（如，注射器屏蔽或輸送箱）上有可見污物，可透過噴灑清潔液（0.5%次氯酸鈉(NaOCl)）至完全浸濕，來清潔表面。靜置 1 分鐘。用軟布擦拭，直至清除所有可見污物。
- 若進行消毒，可在 6-8 英寸處將 0.5% 的 NaOCl 溶液噴灑於所有表面，直至完全浸濕。至少靜置 1 分鐘。然後用軟布擦拭以去除任何殘留物。
- 請勿在可再用配件上使用酒精清潔劑或研磨劑。
- 請勿嘗試以加熱的方式進行可再用配件滅菌。
- 受到放射性物質污染的物料須依照當地放射性物質處置法規進行處置。

16. 輻射安全

應遵循有關植入和植入後護理的法規和當地輻射使用指南。在處理 SIR-Spheres 時，須始終備有一隻經過適當校正的輻射測量計，以便識別並控制潛在的放射性污染風險。

以下是使用熱發光劑量計(TLD)測量的醫務人員暴露量示例。

表 1 - 植入物準備階段每位患者引起的暴露劑量 (技師)

	軀幹 mSv (mrem)	眼晶狀體 mSv (mrem)	雙手 mSv (mrem)
淺劑量 (0.07 mm)	0.027 (2.7)	0.026 (2.6)	0.35 (35)
深劑量 (10 mm)	0.003 (0.3)	0.004 (0.4)	

假設處理的是 3 GBq 設備，劑量準備時間為 30 分鐘。在骨盆附近、襯衫翻領上及工作手指上佩戴熱發光劑量計(TLD)。

表 2 - 植入物準備階段每位患者引起的暴露劑量 (醫師)

	軀幹 mSv (mrem)	眼晶狀體 mSv (mrem)	雙手 mSv (mrem)
淺劑量 (0.07 mm)	0.038 (3.8)	0.12 (12)	0.32 (32)
深劑量 (10 mm)	0.004 (0.4)	0.054 (5.4)	

假設患者平均劑量約為 2 GBq，劑量注射時間為 20 分鐘。

植入後約 5-6 小時，自平均植入 2.1 GBq 的患者腹部的如下距離處測得的暴露量：

表 3 - 植入後暴露量

距離	暴露量
0.25 m	18.8 μ Sv/hr
0.5 m	9.2 μ Sv/hr
1.0 m	1.5 μ Sv/hr
2.0 m	0.4 μ Sv/hr
4.0 m	<0.1 μ Sv/hr

17. 衰變校正

鈮-90 的物理半衰期為 64.1 小時。應在患者劑量準備時使用放射性衰變因子，以計算放射活度的真實值。

表 4 - SIR-Spheres 微球體衰變因子









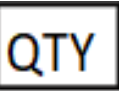
小時	衰變因子
0.5	0.995
1	0.989
2	0.979
3	0.968
4	0.956
5	0.947
6	0.937
7	0.927
8	0.917
9	0.907
10	0.898
11	0.888
12	0.878
24	0.772











注意：初始校正時間須轉換為使用者本地時間。

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Switzerland

CH REP

符號表

符號	符號定義
	製造廠
	製造日期
	參閱使用說明
	注意
	到期日
	批次或批次代碼
	目錄編號
	序號
	數量

符號	符號定義
	經輻照滅菌
	經蒸汽滅菌
	電離輻射
	僅供單次使用。 表示此醫療設備 旨在單次操作中 用於一位患者
	請勿重新滅菌
	產品生產過程中 未使用天然橡膠 乳膠
	如果包裝破損， 請勿使用
	保持乾燥
	溫度限值
	注意：美國聯邦 法律規定本設備 只能由醫師或持 有執照的醫療保 健從業者銷售或 遵其醫囑銷售
	進口商
	瑞士授權代表
	歐共體授權代表
	CE 標誌+認證機 構識別號碼

植入資訊卡符號	
符號	符號定義
	植入資訊卡
	患者姓名或患者 編號
	植入日期
	植入醫療機構/服 務提供者的名稱 及地址
	可供患者參考的 資訊網站
	設備名稱
	批號或批次代碼
	採用自動識別及 資料擷取(AIDC) 可讀取格式的醫 療器材唯一標識 碼(UDI)
	UDI 設備標識碼

製造廠名稱：Sirtex Singapore
Manufacturing Pte Ltd.
製造廠地址：50 Science Park Road,
#01-01, The Kendall, Singapore Science
Park II, Singapore 117406
藥商名稱：埃默高有限公司
藥商地址：新北市新店區北新路 3 段
221 號 10 樓



SIR-Spheres® Microspheres
 (Yttrium-90 Microspheres)
 SIR-Y001

ENGLISH (AUSTRALIA)

1. DESCRIPTION

SIR-Spheres microspheres consist of biocompatible microspheres containing yttrium-90. Yttrium-90 is a high-energy pure beta-emitting isotope with no primary gamma emission. The maximum energy of the beta particles is 2.27 MeV with a mean of 0.93 MeV. The half-life is 64.1 hours. The maximum range of emissions in tissue is 11 mm with a mean of 2.5 mm.

SIR-Spheres microspheres are implanted into hepatic tumours by injection into the hepatic artery using a catheter. The SIR-Spheres microspheres distribute non-uniformly in the liver, primarily due to the unique physiological characteristics of the hepatic arterial flow, the tumour-to-normal-liver ratio of the tissue vascularity, and the size of the tumour. The tumour usually gets higher density-per-unit distribution of SIR-Spheres microspheres than the normal liver. The density of SIR-Spheres microspheres in the tumour can be as high as 5 to 6 times that of the normal liver tissue. In general, 1 GBq of yttrium 90 / kg of tissue provides 49.67 Gy of radiation dose. Once SIR-Spheres microspheres are implanted into the liver, they are not metabolised or excreted, and they stay permanently in the liver. Each device is for single patient use.

2. INTENDED USE

SIR-Spheres Y-90 resin microspheres are intended for implantation into hepatic tumours via the hepatic artery.

3. INDICATIONS FOR USE

SIR-Spheres Y-90 resin microspheres are indicated for the treatment of patients with advanced non-operable liver cancer.

4. HOW SUPPLIED

SIR-Spheres microspheres are provided in a vial with water for injection. Each vial contains 3 GBq of $Y^{90} \pm 10\%$ (at the time of calibration) in a total of 5 cc water for injection. Each vial contains 40 – 80 million microspheres with a diameter between 20 and 60 micrometres. The vial is shipped within a 6.4 mm minimum thickness lead pot. The package consists of a crimp-sealed SIR-Spheres microspheres glass vial within a lead pot, and a package insert within Type A package.

Patient-specific activities are prepared in accordance with Section 11.

The vial and its contents should be stored inside its transportation container at room temperature (15-25 °C; 59-77 °F).

The calibration date (for radioactive contents) and the expiration information are printed on the vial label. The useful life of the SIR-Spheres microspheres ends 24 hours after the time of calibration.

5. ACCESSORIES

Accessories that may be used for the dose preparation and implant procedure include:

- Delivery Set (SIR-D001)
- V-Vial and capped 21 G needle (SIR-V001)
- V-Vial Holder (SIR-H001)
- Delivery Box (SIR-B001)
- Syringe Shield (SIR-S001)

These accessories are designed to shield the user during dose preparation as well as the user and patient during the implant procedure. Sections 12-15 provide additional safety precautions for users to ensure exposure to radiation is kept as low as reasonably achievable (ALARA).

6. CONTRAINDICATIONS

SIR-Spheres microspheres are contraindicated in patients who have:

- had previous external beam radiation therapy to the liver
- ascites or are in clinical liver failure
- markedly abnormal liver function tests (LFTs)
- total bilirubin > 2.0 mg/dL and/or Albumin < 3.0 g/dL
- ≥ 30 Gy absorbed radiation dose to the lungs, as estimated by the Technetium-99m macroaggregated-albumin (^{99m}Tc MAA) study described in Section 10
- pre-assessment angiogram that demonstrates potential pathways for deposition of microspheres to non-target organs such as the stomach, pancreas or bowel
- are pregnant

7. WARNINGS

• Non-Target Delivery of SIR-Spheres microspheres

Inadvertent delivery of SIR-Spheres microspheres to extra-hepatic structures such as the stomach, duodenum, gallbladder or pancreas may result in radiation injury to these structures, including but not limited to acute abdominal pain, acute gastritis, acute cholecystitis, acute pancreatitis and peptic ulceration. Angiographic technique must be employed to prevent the non-target delivery of SIR-Spheres microspheres to any extra-hepatic structures.

• Radioembolisation-Induced Liver Disease (REILD)

Delivery of excessive radiation to the normal liver parenchyma may result in REILD. The risk of REILD may also be increased in patients with pre-existing liver disease. Consideration should be given to reducing the prescribed activity of SIR-Spheres microspheres in the following clinical settings¹:

- Reduced liver functional reserve due to steatosis, steatohepatitis, hepatitis or cirrhosis
- Elevated baseline bilirubin level
- Prior hepatic resection
- Prior liver-directed therapy
- Extensive prior treatment with systemic chemotherapy and/or biologic therapies
- **Radiation Pneumonitis**
High levels of implanted radiation and/or excessive shunting to the lung may lead to radiation pneumonitis. The lung radiation dose must be limited to ≤ 30 Gy for a single treatment session and ≤ 50 Gy cumulative dose.
- **Other Tumour Types**
The safety, performance and benefit/risk profile of SIR-Spheres in treating particular types of tumours outside the indications for use has yet to be established.

8. PRECAUTIONS

- Safety and effectiveness of this device in pregnant women, nursing mothers or children have not been established.
- A SPECT or PET scan of the upper abdomen should be performed immediately after implantation of SIR-Spheres

microspheres. The SPECT or PET scan will detect radiation from the yttrium-90 to confirm placement of the microspheres in the liver.

- This product is radioactive. The use of this device is regulated, and local regulations must be followed when handling this device.
- Accepted radiation protection techniques should be used to protect staff when handling both the isotope and the patient.
- Patients may experience gastric problems following treatment, but proton pump inhibitors (PPI) or histamine H2-receptor antagonists (H-2 blocking agents) may be used the day before implantation of SIR-Spheres microspheres and continued as needed to reduce gastric complications.
- Patients may experience abdominal pain immediately after administration of SIR-Spheres microspheres and pain relief may be required.
- SIR-Spheres microspheres demonstrated a mild sensitisation potential when tested dermally in an animal model.

9. ADVERSE EVENTS

When the patient is treated with proper technique, without excessive radiation to any organ, the common adverse events after receiving the SIR-Spheres microspheres are fever, transient decrease of haemoglobin, transient thrombocytopenia, mild to moderate abnormality of liver function tests (mild increase in aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, bilirubin), abdominal pain, nausea, vomiting and diarrhoea.

Potential Serious Adverse Events Due to High Radiation

Acute Pancreatitis: causes immediate severe abdominal pain. Verify by SPECT or PET of the abdomen and test for serum amylase.

Radiation Pneumonitis: causes excessive non-productive cough. Verify by X-ray evidence of pneumonitis.

Acute Gastritis: causes abdominal pain. Verify by standard methods to diagnose gastric ulceration.

Acute Cholecystitis: causes significant upper abdominal pain and may require cholecystectomy for resolution. Verify by appropriate imaging studies.

Radioembolisation-induced liver disease (REILD): REILD is a rare complication following Selective Internal Radiation Therapy (SIRT). REILD is characterised by a well-defined constellation of temporal, clinical, biochemical and histopathologic findings. It typically manifests approximately 4 to 8 weeks post-SIRT and is characterised clinically by jaundice and ascites in the absence of tumour progression or bile duct obstruction.

The typical biochemical picture of REILD is an elevated bilirubin (> 3 mg/dL) in almost all cases, elevated alkaline phosphatase (ALP) and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) in most cases, accompanied by virtually no change in the transaminases (AST and ALT). If liver biopsy is performed, the typical histological appearance is of sinusoidal obstruction that may resemble veno-occlusive disease. REILD may occur in both non-cirrhotic and cirrhotic patients.

Prophylactic treatment with methylprednisolone and ursodeoxycholic acid starting on the day of SIRT and continued for two months may reduce the incidence of REILD.

In the treatment of REILD, low-molecular-weight heparin may also be considered but both corticosteroids and heparin may only be useful if commenced very early in the course of the disease. See also Section 7 Warnings.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

10. PATIENT SELECTION AND PRE-TREATMENT TESTING

The potential benefit of selective internal radiation therapy for disease control within the liver is realised in patients with appropriate vascular anatomy of the liver and surrounding tissue, relatively good liver function or functional liver reserve, low lung shunt and appropriate activity prescription.

10.1 Patient Tests Before Treatment with SIR-Spheres microspheres

The following tests are performed before treatment to ensure the patient is suitable for treatment with SIR-Spheres Y-90 resin microspheres and determine the appropriate dose of SIR-Spheres to prescribe:

- A hepatic angiogram to establish arterial anatomy of the liver
- ^{99m}Tc MAA Scan to determine the percentage of lung shunting to evaluate lung radiation dose exposure
- Biochemical tests of liver function
- CT, PET/CT or MRI to determine the extent of the disease, lung, tumour and liver volumes for dosimetry calculations

10.2 Technique for Performing the Intra-Hepatic Technetium MAA Scan

To assess arterial perfusion of the liver and the fraction of radiopharmaceutical tracer that will pass through the liver and lodge in the lungs:

Inject about 150 MBq of ^{99m}Tc MAA into the hepatic artery via a catheter.

Use a large FOV gamma camera and obtain images of the thorax and abdomen (with the same acquisition time).

Draw Region of Interest (ROI) around the whole liver and the whole lung and get the total counts for the lung and the liver.

10.3 Lung Shunt Calculation Procedure

Calculate the lung shunt fraction (*L*) using following formula:

$$L = \left(\frac{\text{Lung Counts}}{\text{Liver Counts} + \text{Lung Counts}} \right)$$

Equation 1

In order to optimise the risk versus benefit for patients receiving SIR-Spheres microspheres, limiting the radiation exposure to the lungs to ≤ 30 Gy is required. The calculation of estimated radiation exposure to the lungs is given by the following formula:

Activity that may potentially reach the lung:

$$A_{\text{lung}} = A_{\text{total}} \times L$$

Equation 2

Where:

A_{lung} = lung activity [GBq]
 A_{total} = total prescribed activity [GBq]
 L = lung shunt fraction

The resulting lung dose, given that a given amount of activity shunts from the liver to the lung:

$$D_{\text{lung}} = \frac{49670 \times A_{\text{lung}}}{M_{\text{lung}}}$$

Equation 3

Where:

D_{lung} = lung dose [Gy]
 A_{lung} = lung activity [GBq]
 M_{lung} = mass of the lung [g]

11. CALCULATION OF INDIVIDUAL DOSE

There are two accepted methods for calculating the patient radiation dose, these being the Body Surface Area (BSA) model and the partition model.

11.1 The Body Surface Area (BSA) Method

The BSA method varies yttrium-90 activity according to the size of the patient and the size of the tumour within the liver. The BSA method can be used when treating the volume of a single treated lobe, as well as that of the entire liver.

The approach of lobar treatment versus whole-liver treatment with SIR-Spheres microspheres is based on the presence of visible tumours on pre-treatment CT or MR imaging. If liver tumours are only visible in one lobe, then SIR-Spheres microspheres should be administered to that lobe only, thus sparing the contralateral lobe from unnecessary internal radiation.

BSA must first be determined and is calculated from the following equation:

$$BSA = 0.20247 \times H^{0.725} \times W^{0.425}$$

Equation 4

Where:

BSA = Body Surface Area
 H = height in metres
 W = weight in kilograms

11.1.1 BSA prescribed-activity calculation for whole-liver / bilobar treatment

$$A_{\text{Admin}} = (BSA - 0.2) + \left(\frac{V_{\text{Tumour}}}{V_{\text{Tumour}} + V_{\text{Normal Liver}}} \right)$$

Equation 5

Where:

A_{Admin} [GBq] = SIR-Spheres activity to implant
 V_{Tumour} = volume of tumour
 $V_{\text{Normal Liver}}$ = volume of non-tumour tissue in the treated volume

11.1.2 BSA prescribed-activity calculation for lobar or super-selective treatment

In patients who receive lobar or segmental treatment with SIR-Spheres microspheres, the prescribed activity must be reduced in accordance with the size of the portion of the liver being treated.

$$A_{\text{Admin}} = \left[BSA - 0.2 + \left(\frac{V_{\text{Tumour}}}{V_{\text{Treated}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{Treated}}}{V_{\text{Liver}}} \right]$$

Equation 6

Where:

A_{Admin} = SIR-Spheres activity to implant [GBq]
 V_{Tumour} = volume of tumour in treated volume (i.e. lobe)
 V_{Treated} = volume of non-tumour tissue in the treated volume (i.e. lobe)

V_{Liver} = total volume of the whole liver, including tumour
 BSA = Body Surface Area as per Equation 5

11.2 Partition Model

This method involves selecting safe radiation doses to the normal liver and lung and implanting the maximum activity that will not exceed these limits. The dose received by the tumour has no upper limit.

The partition model should be used where the tumour mass is a discrete area within the liver. The technique requires two measurements to be made:

1. Measurement of the volume of tumour and normal perfused liver determined from a CT or MR scan
2. Measurement of the proportions of ^{99m}Tc MAA activity that lodges in the tumour, normal perfused liver and lung as determined from imaging.

Therefore, to calculate the activity to be implanted, it is necessary to:

- Determine the volumes of the normal perfused liver and tumour and convert each volume to mass²
- Determine the volume of the lung and convert to mass³

- Using the ^{99m}Tc MAA scan, determine the activity in the lung, tumour and perfused normal liver
- Determine the Tumour-to-Normal-Activity Ratio (TNR) calculated as activity per unit mass of organ or tissue using the following equation:

$$TNR = \frac{A_{\text{Tumour}}/M_{\text{Tumour}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

$$= \frac{\text{average counts or activity in tumour}}{\text{average counts or activity in perfused normal liver}}$$

Equation 7

Where:

A_{Tumour} = Activity in tumour
 M_{Tumour} = Mass of tumour
 A_{PNL} = Activity in the perfused normal liver
 M_{PNL} = Mass of the perfused normal liver

To calculate the total activity to be implanted, use the following equations. The activity required should be calculated to accommodate the lung and normal tissue doses as the limiting factors.

$$A_{\text{Admin}} = \frac{D_{\text{PNL}} (TNR * M_{\text{Tumour}} + M_{\text{PNL}})}{49670 * (1 - L)}$$

Equation 8

Where:

A_{Admin} = SIR-Spheres activity to implant [GBq]
 D_{PNL} = Mean absorbed dose to perfused normal liver [Gy]
 M_{Tumour} = Mass of tumour [g]
 M_{PNL} = Mass of perfused normal liver [g]
 L = Lung Shunt Fraction

and,

$$D_{\text{Tumour}} = TNR * D_{\text{PNL}}$$

Equation 9

Where:

D_{Tumour} = Desired absorbed dose to tumour [Gy]

12. DOSE PREPARATION PROCEDURE

12.1 Accessories provided by Sirtex:

- V-Vial and capped 21 G needle (SIR-V001)
- V-Vial Holder (SIR-H001)
- Syringe Shield (SIR-S001)

12.2 Additional supplies needed:

- Sterile water for Injection
- Two 25 G vent needles with filters
- 5 mL syringe
- Alcohol swabs
- Forceps
- Dose Calibrator (ion chamber)
- Radiation survey meter
- Radiation spill kit

12.3 Dose Prep Procedure

- a. unpack SIR-Spheres microspheres, leaving the glass shipping vial in its lead pot and place on the benchtop.
- b. Remove the centre of the aluminium seal from the sterile v-vial with forceps and wipe the septum with an alcohol swab.
- c. Place the V-Vial in the V-Vial holder.
- d. Insert a short 25-gauge needle with filter through the septum of the v-vial until it just pierces the septum to create a vent.
- e. Leaving the SIR-Spheres microspheres shipping vial in the lead pot and shake to re-suspend the SIR-Spheres microspheres. Resuspension ensures a homogeneous solution for dose preparation.
- f. Open the lead pot and remove the shipping vial using forceps.

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

- g. Determine the total activity of SIR-Spheres microspheres in the shipping vial using a dose calibrator, then return the shipping vial to the lead pot.
- h. Determine the volume to be withdrawn to provide the intended patient-specific activity.
- i. Remove the centre of the aluminium seal of the SIR-Spheres microspheres shipping vial, wipe septum with alcohol swab.
- j. Insert a 25-gauge needle with filter through the septum of the shipping vial to create a vent, ensuring the needle is well clear of the contents in the shipping vial.
- k. Use a shielded syringe with a 21-gauge needle at least 70 mm long to puncture the septum of the SIR-Spheres microspheres shipping vial, and quickly draw back and forth several times in order to mix the SIR-Spheres microspheres thoroughly.
- l. Withdraw the pre-calculated volume.
- m. Verify the patient dose in the V-Vial by remeasuring the activity in the shipping vial with the dose calibrator, and correct, if necessary.
- n. Transfer the patient-specific activity into the vented V-Vial in V-Vial holder.
- o. Remove the vent and place the black plug securely into the opening.

The patient-specific activity is now ready for transport to the SIR-Spheres microspheres implantation room.

13. IMPLANT PROCEDURE

Doctors must refer to the Sirtex Medical Pty Ltd Training Manual for delivering SIR-Spheres resin microspheres before attempting to implant this device.

13.1 Accessories provided by Sirtex:

- Delivery Set (SIR-D001)
- Delivery Box (SIR-B001)
- V-Vial (SIR-V001)
- V-Vial Holder (SIR-H001)

13.2 Additional supplies needed:

- Two 20 mL Luer Lock Syringes filled with non-ionic solution (either 5% glucose/dextrose or water for injection).
 - Do not use saline
 - Patients with diabetes should be monitored for hyperglycaemia if 5% dextrose/glucose is used to implant SIR-Spheres
- One 20 mL Luer Lock Syringe filled with non-ionic contrast
- Microcatheter
 - The microcatheters should have an inner diameter of at least 0.021" and a 45° tip configuration for vessels with a 90° angle of origin.
- Sterile absorbent material for protection of angiography suite
- Alcohol swabs
- Forceps or hemostat
- Radiation survey meter
- Radiation spill kit

13.3 Implant Procedure

The hepatic artery catheter is inserted by a trained interventional radiologist under X-ray guidance. This method allows complete control of exactly where the catheter is placed and allows routine checking of the catheter position throughout the implant procedure.

It is essential that SIR-Spheres microspheres are not delivered to other organs, in particular the pancreas, stomach or duodenum. If there is any possibility of SIR-Spheres microspheres passing down the gastroduodenal artery (GDA), then the implantation must not proceed. It may be preferable to block shunting vessels with an intraluminal coil or other agent to prevent SIR-Spheres microspheres from flowing to non-target organs.

Note: Virtually all complications from SIR-Spheres microspheres arise from the inadvertent delivery of SIR-Spheres microspheres into small blood vessels that go to the pancreas, stomach or duodenum.

The radiologist must repeatedly check the position of the catheter during the procedure to ensure it remains correctly sited and that reflux of the SIR-Spheres microspheres into other organs does not occur. This is performed by injecting contrast medium through the B line port of the SIR-Spheres Delivery Set during the delivery of SIR-Spheres microspheres. Contrast must not be administered on the D line port.

SIR-Spheres microspheres must be delivered slowly at a rate of no more than 5 mL per minute. Rapid delivery may result in a more concentrated suspension of SIR-Spheres, which can cause clogging in the microcatheter or reflux back down the hepatic artery and into other organs. At the conclusion of the procedure, the catheter is removed.

14. DISASSEMBLY

- Once the infusion is complete, remove lid from the delivery box.
- Do not disconnect the patient catheter from the tubing set.
- Carefully remove the catheter from the patient, while still attached to the Delivery Set. Use care when removing and handling the catheter as it may be contaminated with radioactivity. Coil the catheter and wrap within a sterile towel.
- Leaving everything attached, use a hemostat to push down the needles into the shielded V-Vial and place it (along with all potentially contaminated procedural accessories) into the designated receptacle for radioactive material.
- Radioactive materials must be stored in accordance with local regulations governing radioactive materials storage.

15. CLEAN-UP AND WASTE DISPOSAL

- Following dose preparation and delivery, survey equipment and people using appropriate radiation survey meter to ensure any contamination is contained.
- If re-usable accessories (i.e. Syringe Shield or Delivery box) are visibly soiled, clean surfaces by spraying with cleaning solution (0.5% sodium hypochlorite, NaOCl) until thoroughly wet. Allow it to stand for 1 minute. Wipe with a soft cloth until all visible soil is removed.
- To disinfect, spray all surfaces with 0.5% NaOCl solution at 6-8 inches until thoroughly wet. Allow to stand for at least 1 minute. Then wipe with a soft cloth to remove any residue.
- Do not use alcohol-based cleaners or abrasives on the reusable accessories.
- Do not attempt to heatsterilise the reusable accessories.
- Materials that are contaminated with radioactive material must be disposed of in accordance with local regulations governing radioactive materials disposal.

16. RADIATION SAFETY

Regulatory and local radiation usage guidelines should be followed concerning implantation and post-implantation care. A properly calibrated radiation survey meter must always be available when handling SIR-Spheres to identify and control potential radioactive contamination risks.

The following are sample measured thermoluminescent dosimetry (TLD) exposures to personnel.

Table 1 – Exposure Dose per Patient for Implant Preparation (Technologist)

	Trunk mSv (mrem)	Lens of the Eye mSv (mrem)	Hands mSv (mrem)
Shallow Dose (0.07 mm)	0.027 (2.7)	0.026 (2.6)	0.35 (35)
Deep Dose (10 mm)	0.003 (0.3)	0.004 (0.4)	

Assuming handling of a 3 GBq device and dose preparation time of 30 minutes. TLDs were worn near the pelvis, on the shirt's lapel, and on the working finger.

Table 2 – Exposure Dose per Patient for Implant Procedure (Doctor)

	Trunk mSv (mrem)	Lens of the Eye mSv (mrem)	Hands mSv (mrem)
Shallow Dose (0.07 mm)	0.038 (3.8)	0.12 (12)	0.32 (32)
Deep Dose (10 mm)	0.004 (0.4)	0.054 (5.4)	

Assuming average patient dose of approximately 2 GBq and dose injection time of 20 minutes.

Exposure data from patients implanted with an average of 2.1 GBq at approximately 5-6 hours post implantation at the following distances from the patient's abdomen:

Table 3 – Post-Implant Exposure

Distance	Exposure
0.25 m	18.8 µSv/hr
0.5 m	9.2 µSv/hr
1.0 m	1.5 µSv/hr
2.0 m	0.4 µSv/hr
4.0 m	< 0.1 µSv/hr

17. CORRECTION FOR DECAY

The physical half-life of yttrium-90 is 64.1 hours. Radioactive decay factors should be applied at the time of patient dose preparation in order to calculate the true value of radioactivity present.









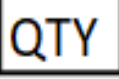


Table 4 – Decay Factors of SIR-Spheres microspheres













Hours	Decay Factor
0.5	0.995
1	0.989
2	0.979
3	0.968
4	0.956
5	0.947
6	0.937
7	0.927
8	0.917
9	0.907
10	0.898
11	0.888
12	0.878
24	0.772










Caution: The time of the initial calibration must be converted to the user's local time.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
 Gotthardstrasse 28
 6302 Zug
 Switzerland

SYMBOLS TABLE	
SYMBOL	SYMBOL DEFINITION
	Manufacturer
	Date of manufacture
	Consult instructions for use
	Caution
	Use-by date
	Lot or batch code
	Catalogue number
	Serial number
	Quantity
	Sterilised using irradiation
	Sterilised using steam

SYMBOL	SYMBOL DEFINITION
	Ionising radiation
	Single Use Only. Indicates a medical device that is intended for use on a single patient during a single procedure
	Do not resterilise
	Product is not made with natural rubber latex
	Do not use if package is damaged
	Keep dry
	Temperature limit
	Caution: Australian law restricts this device to sale by or on the order of a doctor or licensed healthcare practitioner
	Importer
	Authorised representative in Switzerland
	Authorised representative in the European Community
	CE mark + Notified Body identification number

IMPLANT CARD SYMBOLS	
SYMBOL	SYMBOL DEFINITION
	Implant Card
	Patient name or patient ID
	Date of implantation
	Name and Address of the implanting healthcare institution/provider
	Information website for patients
	Device Name
	Lot Number/Batch Code
	Unique Device Identifier (UDI) as Automatic identification and data capture (AIDC) format
	UDI Device Identifier



Microsphères SIR-Spheres® (Microsphères d'yttrium 90) SIR-Y001

FRENCH (CANADA)

1. DESCRIPTION

Les microsphères SIR-Spheres sont des microsphères biocompatibles contenant de l'yttrium 90. L'yttrium 90 est un isotope à haute énergie émettant des rayons bêta purs, sans émission gamma primaire. L'énergie maximale des particules bêta est de 2,27 MeV, la moyenne étant de 0,93 MeV. La demi-vie est de 64,1 heures. La gamme maximale des émissions dans les tissus est de 11 mm, la moyenne étant de 2,5 mm.

Les microsphères SIR-Spheres sont implantées dans les tumeurs hépatiques par injection dans l'artère hépatique à l'aide d'un cathéter. Les microsphères SIR-Spheres se répartissent de façon hétérogène dans le foie en raison principalement des caractéristiques physiologiques uniques du flux artériel hépatique, du rapport tumeur/tissu hépatique normal de la vascularité tissulaire et de la taille de la tumeur. La tumeur reçoit une plus grande densité par unité de distribution des microsphères SIR-Spheres que le foie normal. La densité des microsphères SIR-Spheres dans la tumeur peut être jusqu'à 5 à 6 fois plus élevée que dans les tissus hépatiques normaux. En général, 1 GBq d'yttrium 90/kg de tissu fournit une dose de rayonnement de 49,67 Gy. Une fois que les microsphères SIR-Spheres sont implantées dans le foie, elles ne sont pas métabolisées ou excrétées et restent dans le foie de façon permanente. Chaque dispositif est à usage unique.

2. UTILISATION PRÉVUE

Les microsphères SIR-Spheres marquées à l'yttrium 90 sont destinées à être implantées dans les tumeurs hépatiques par l'artère hépatique.

3. INDICATIONS D'EMPLOI

Les microsphères SIR-Spheres marquées à l'yttrium 90 sont indiquées pour le traitement des patients atteints d'un cancer du foie avancé non opérable.

4. PRÉSENTATION

Les microsphères SIR-Spheres sont fournies dans un flacon contenant de l'eau pour injection. Chaque flacon contient 3 GBq d' ^{90}Y $\pm 10\%$ (au moment de l'étalonnage) pour un volume total de 5 ml d'eau pour injection. Chaque flacon contient 40 à 80 millions de microsphères d'un diamètre compris entre 20 et 60 micromètres. Le flacon est expédié dans un pot en plomb d'une épaisseur minimale de 6,4 mm. L'emballage se compose d'un flacon en verre de microsphères SIR-Spheres, fermé par une capsule sertie, se trouvant à l'intérieur d'un pot en plomb, et d'une notice d'accompagnement à l'intérieur d'un colis de type A.

Les activités spécifiques aux patients sont préparées conformément à la section 11.

Le flacon et son contenu doivent être conservés à l'intérieur du récipient de transport à température ambiante (15-25 °C, 59-77 °F).

La date de l'étalonnage (pour le contenu radioactif) et l'information concernant la date limite d'utilisation sont inscrites sur l'étiquette du flacon. La vie utile des microsphères SIR-Spheres prend fin 24 heures après l'étalonnage.

5. ACCESSOIRES

Les accessoires qui peuvent être utilisés pour la préparation de la dose et l'implantation sont :

- Nécessaire d'administration (SIR-D001)
- Flacon à fond en V et aiguille de 21 G avec capuchon (SIR-V001)
- Support pour flacon à fond en V (SIR-H001)
- Boîte d'administration (SIR-B001)
- Blindage pour seringue (SIR-S001)

Ces accessoires sont conçus pour protéger l'utilisateur pendant la préparation de la dose, ainsi que l'utilisateur et le patient pendant l'implantation. Les sections 12 à 15 fournissent des consignes de sécurité supplémentaires aux utilisateurs pour s'assurer que l'exposition aux rayonnements reste aussi basse que raisonnablement possible (ALARA, « as low as reasonably achievable »).

6. CONTRE-INDICATIONS

Les microsphères SIR-Spheres sont contre-indiquées chez les patients présentant les conditions suivantes :

- antécédents de radiothérapie externe du foie;
- ascite ou insuffisance hépatique clinique;
- tests de la fonction hépatique nettement anormaux;
- taux de bilirubine totale > 2,0 mg/dl ou taux d'albumine totale < 3,0 g/dl;
- dose de rayonnement absorbée dans les poumons ≥ 30 Gy, tel qu'estimé par l'examen utilisant des macroagrégats d'albumine marqués au technétium 99m (^{99m}Tc MAA) décrit à la section 10;
- angiographie de pré-évaluation faisant état de voies potentielles de dépôts de microsphères dans des organes non ciblés, tels que l'estomac, le pancréas ou les intestins;
- grossesse.

7. MISES EN GARDE

• Administration non ciblée des microsphères SIR-Spheres

L'administration accidentelle de microsphères SIR-Spheres dans les structures extra-hépatiques, telles que l'estomac, le duodénum, la vésicule biliaire ou le pancréas, peut provoquer une radiolésion de ces structures, y compris, sans toutefois s'y limiter, des douleurs abdominales aiguës, une pancréatite aiguë, une cholécystite aiguë, une pancréatite aiguë et une ulcération peptique. Une technique angiographique doit être utilisée pour éviter l'administration non-ciblée des microsphères SIR-Spheres dans des structures extra-hépatiques.

• Maladie hépatique induite par radioembolisation (REILD)

L'administration d'un rayonnement excessif vers le parenchyme hépatique normal peut causer une REILD. Le risque de REILD peut aussi être accru chez les patients présentant des antécédents de maladie hépatique. Il est recommandé de réduire l'activité prescrite des microsphères SIR-Spheres dans les conditions cliniques suivantes¹ :

- réserve fonctionnelle hépatique réduite en raison d'une stéatose, d'une stéatohépatite, d'une hépatite ou d'une cirrhose;
- taux de bilirubine initial élevé;
- résection hépatique antérieure;
- traitement ciblant le foie antérieur;
- important traitement antérieur avec chimiothérapie systémique et/ou biothérapies.

• Pneumopathie radique

Des niveaux élevés de rayonnement administré et/ou un shunt pulmonaire excessif peuvent entraîner une pneumopathie radique. La dose de rayonnement administrée au poumon doit être limitée à ≤ 30 Gy pour une séance de traitement unique et à ≤ 50 Gy pour une dose cumulée.

• Autres types de tumeurs

La sécurité, la performance et le profil bénéfice/risque des microsphères SIR-Spheres dans le traitement de certains types de tumeurs hors indications n'ont pas été établis.

8. PRÉCAUTIONS

- La sécurité et l'efficacité de ce dispositif chez les femmes enceintes, les mères qui allaitent ou les enfants n'ont pas été établies.

- Une tomographie d'émission monophotonique (SPECT) ou une tomodensitométrie (TDM) de la partie supérieure de l'abdomen peut être effectuée immédiatement après l'implantation des microsphères SIR-Spheres. La SPECT ou la TDM détectera le rayonnement émis par l'yttrium 90 pour confirmer le positionnement des microsphères dans le foie.

- Ce produit est radioactif. L'utilisation de ce dispositif est réglementée et les lois locales doivent être respectées lors de sa manipulation.
- Des techniques de radioprotection acceptées doivent être utilisées pour protéger le personnel lors de la manipulation de l'isotope et du patient.
- Les patients peuvent souffrir de problèmes gastriques à la suite du traitement; des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou des inhibiteurs du récepteur H2 de l'histamine (antagonistes des récepteurs H2) peuvent être utilisés la veille de l'implantation des microsphères SIR-Spheres et leur utilisation peut être poursuivie autant que nécessaire pour réduire les complications gastriques.
- Les patients peuvent ressentir des douleurs abdominales immédiatement après l'administration des microsphères SIR-Spheres et des analgésiques peuvent s'avérer nécessaires.
- Les microsphères SIR-Spheres ont présenté un léger potentiel de sensibilisation à la suite de tests dermatologiques sur un modèle animal.

9. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Lorsque le patient est traité en suivant la bonne technique, sans rayonnement excessif vers aucun organe, les événements indésirables fréquents après l'administration de microsphères SIR-Spheres sont la fièvre, une diminution passagère de l'hémoglobine, une thrombocytopénie passagère, une anomalie légère à modérée des tests de la fonction hépatique (notamment une légère augmentation de l'aspartate aminotransférase, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine), des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et des diarrhées.

Événements indésirables potentiels provoqués par un rayonnement élevé

Pancréatite aiguë : provoque d'immédiates douleurs abdominales sévères. Vérifiez l'abdomen par SPECT ou TDM et mesurez le taux d'amylase sérique.

Pneumopathie radique : provoque une toux non productive excessive. Vérifiez par radiographie la présence de la pneumonie.

Gastrite aiguë : provoque des douleurs abdominales. Vérifiez à l'aide des méthodes de diagnostic standard, la présence d'une ulcération gastrique.

Cholécystite aiguë : entraîne des douleurs importantes dans la partie supérieure de l'abdomen pouvant nécessiter une cholécystectomie. Vérifiez à l'aide d'examen d'imagerie appropriés.

Maladie hépatique induite par radioembolisation (REILD) : la REILD est une complication rare de la radiothérapie interne sélective (SIRT). Elle se caractérise par un ensemble bien défini d'observations temporelles, cliniques, biochimiques et histopathologiques. En général, elle apparaît environ 4 à 8 semaines après la SIRT et se manifeste cliniquement par un ictère et de l'ascite en l'absence de progression tumorale ou d'obstruction du canal cholédoque.

Le tableau biochimique typique de la REILD consiste en un taux de bilirubine élevé (> 3 mg/dl) dans presque tous les cas, ainsi qu'un taux de phosphatase alcaline (PA) et de gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) élevé dans la plupart des cas, et quasiment aucune modification des transaminases (ASAT et ALAT). Si une biopsie hépatique est effectuée, l'aspect histologique typique est celui d'une obstruction sinusoidale qui peut ressembler à une maladie veino-occlusive. Une REILD peut se développer chez les patients non cirrhotiques et cirrhotiques.

¹ Gil-Alzugaray et coll. *Hepatology*, vol. 57, n° 3, 2013.

Un traitement prophylactique par méthylprednisolone et acide ursodésychole instauré le jour de la SIRT et poursuivi pendant deux mois peut réduire l'incidence de REILD.

Pour traiter la REILD, l'héparine de bas poids moléculaire peut aussi être envisagée mais les corticostéroïdes et l'héparine ne seront utiles que s'ils sont instaurés très tôt dans le développement de la maladie. Reportez-vous aussi à la section 7, *Avertissements*.

10. SÉLECTION DES PATIENTS ET EXAMENS DE PRÉTRAITEMENT

Le bénéfice potentiel de la radiothérapie interne sélective pour contrôler la maladie hépatique est obtenu chez les patients présentant une anatomie vasculaire appropriée du foie et des tissus environnants, une fonction hépatique ou une réserve fonctionnelle hépatique relativement bonne, un shunt pulmonaire faible et une activité prescrite appropriée.

10.1 Évaluation des patients avant le traitement par les microsphères SIR-Spheres

Les examens suivants sont effectués avant le traitement pour confirmer l'admissibilité du patient au traitement par les microsphères en résine marquées à l'yttrium 90 et déterminer la dose appropriée de microsphères SIR-Spheres à prescrire :

- une angiographie hépatique pour établir l'anatomie artérielle du foie;
- un examen aux ^{99m}Tc MAA pour déterminer le pourcentage de shunt pulmonaire afin d'évaluer la dose de rayonnement administrée au poumon;
- des tests biochimiques de la fonction hépatique;
- une TDM, une TEP-TDM ou une IRM pour déterminer l'étendue de la maladie, les volumes du poumon, de la tumeur et du foie pour les calculs de la dosimétrie.

10.2 Technique de scintigraphie intra-hépatique utilisant des MAA marqués au technétium

Pour évaluer la perfusion artérielle du foie et la fraction des marqueurs radiopharmaceutiques qui passeront par le foie et se logeront dans les poumons :

Injectez environ 150 MBq de ^{99m}Tc MAA dans l'artère hépatique via un cathéter.

Utilisez une gamma-caméra à grand champ de vision et obtenez des images du thorax et de l'abdomen (même temps d'acquisition).

Délimitez la zone d'intérêt autour de l'ensemble du foie et du poumon et obtenez des valeurs totales pour le poumon et le foie.

10.3 Calcul du shunt pulmonaire

Calculez la fraction du shunt pulmonaire (L) à partir de la formule suivante :

$$L = \frac{\text{Activité des poumons}}{\text{Activité du foie} + \text{Activité des poumons}}$$

Équation 1

Pour optimiser le profil risque-bénéfice pour les patients recevant des microsphères SIR-Spheres, il est nécessaire de limiter l'exposition des poumons au rayonnement à ≤ 30 Gy. Le calcul de l'exposition estimée des poumons au rayonnement se fait à partir de la formule suivante :

Activité pouvant potentiellement atteindre le poumon :

$$A_{\text{poumon}} = A_{\text{total}} \times L$$

Équation 2

Où :

A_{poumon} = activité dans les poumons [GBq]

A_{total} = activité prescrite totale [GBq]

L = fraction du shunt pulmonaire

La dose résultante dans les poumons, étant donné qu'une certaine quantité d'activité passe du foie au poumon :

$$D_{\text{poumon}} = \frac{49670 \times A_{\text{poumon}}}{M_{\text{poumon}}}$$

Équation 3

Où :

D_{poumon} = dose dans les poumons [Gy]

A_{poumon} = activité dans les poumons [GBq]

M_{poumon} = masse du poumon [g]

11. CALCUL DE LA DOSE INDIVIDUELLE

Il existe deux méthodes acceptées de calcul de la dose de rayonnement : la méthode de la surface corporelle (SC) et la méthode par partition.

11.1 Méthode de la surface corporelle (SC)

La méthode de la SC permet d'adapter l'activité de l'yttrium 90 à la taille du patient et à celle de la tumeur hépatique. Elle peut être utilisée lors du traitement du volume d'un lobe unique, ainsi que pour l'ensemble du foie.

L'approche du traitement lobaire par rapport au traitement du foie entier avec les micro-sphères SIR-Spheres est basée sur la présence de tumeurs visibles sur la TDM ou l'IRM pré-traitement. Si les tumeurs hépatiques ne sont visibles que dans un lobe, les microsphères SIR-Spheres doivent alors être administrées à ce lobe uniquement, épargnant ainsi au lobe contralateral tout rayonnement interne inutile.

La SC doit être d'abord calculée à partir de l'équation suivante :

$$SC = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Équation 4

Où :

SC = surface corporelle

H = taille en mètres

W = poids en kilogrammes

11.1.1 Calcul de l'activité prescrite par la méthode de la SC pour le traitement du foie entier/bilobaire

$$A_{\text{Admin}} = (SC - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{tumeur}}}{V_{\text{tumeur}} + V_{\text{foie normal}}} \right)$$

Équation 5

Où :

A_{Admin} = activité des microsphères SIR-Spheres à implanter [GBq]

V_{tumeur} = volume de la tumeur

$V_{\text{foie normal}}$ = volume du tissu non tumoral dans le volume traité

11.1.2 Calcul de l'activité prescrite par la méthode de la SC pour le traitement lobaire ou super-sélectif

Chez les patients qui reçoivent un traitement lobaire ou segmentaire avec les microsphères SIR-Spheres, l'activité prescrite doit être réduite en fonction de la taille de la portion du foie à traiter.

$$A_{\text{Admin}} = \left[SC - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{tumeur}}}{V_{\text{traité}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{traité}}}{V_{\text{foie}}} \right]$$

Équation 6

Où :

A_{Admin} = activité des microsphères SIR-Spheres à implanter [GBq]

V_{tumeur} = volume de la tumeur dans le volume traité (c.-à-d. lobe)

$V_{\text{traité}}$ = volume du tissu non tumoral dans le volume traité (c.-à-d. lobe)

V_{foie} = volume total du foie entier, y compris tumeur

SC = surface corporelle selon l'équation 5

11.2 Modèle de partition

Cette méthode implique la détermination des doses maximales de rayonnement sur le foie normal et les poumons, ainsi que l'administration de l'activité maximale qui ne dépassera pas ces limites. La dose reçue par la tumeur n'a pas de limite supérieure.

Le modèle de partition doit être utilisé lorsque la masse tumorale occupe une zone discrète dans le foie. La technique requiert deux mesures :

1. La mesure du volume de la tumeur et du foie normal perfusé (FNP) déterminé par TDM ou IRM.
2. La mesure des proportions de l'activité des ^{99m}Tc MAA se logeant dans la tumeur, dans le

foie normal perfusé et dans les poumons, déterminées par imagerie.

Par conséquent, pour calculer l'activité à administrer, il faut :

- Déterminer les volumes du foie normal perfusé et de la tumeur et convertir chaque volume en masse²;
- Déterminer le volume pulmonaire et le convertir en masse²;
- À partir de l'examen aux ^{99m}Tc MAA, déterminer l'activité dans le poumon, la tumeur et le foie normal perfusé;
- Déterminer le rapport d'activité entre tissus tumoraux et normaux (T/N) calculé sous forme d'activité par unité de masse d'organe ou de tissu à partir de l'équation suivante :

$$T/N = \frac{A_{\text{tumeur}}/M_{\text{tumeur}}}{A_{\text{FNP}}/M_{\text{FNP}}}$$

$$= \frac{\text{Valeur moyenne ou activité dans la tumeur}}{\text{Valeur moyenne ou activité dans le foie normal perfusé}}$$

Équation 7

Où :

A_{tumeur} = activité dans la tumeur

M_{tumeur} = masse de la tumeur

A_{FNP} = activité dans le foie normal perfusé

M_{FNP} = masse du foie normal perfusé

Pour calculer l'activité totale à administrer, utilisez les équations suivantes. L'activité requise doit être calculée en utilisant la dose dans les poumons et la dose dans les tissus normaux comme facteurs limitants.

$$A_{\text{Admin}} = \frac{D_{\text{FNP}} (FNP * M_{\text{tumeur}} + M_{\text{FNP}})}{49670 * (1 - L)}$$

Équation 8

Où :

A_{Admin} = activité des microsphères SIR-Spheres à implanter [GBq]

D_{FNP} = dose moyenne absorbée administrée au foie normal perfusé [Gy]

M_{tumeur} = masse de la tumeur [g]

M_{FNP} = masse du foie normal perfusé [g]

L = fraction du shunt pulmonaire

et,

$$D_{\text{tumeur}} = T/N * D_{\text{FNP}}$$

Équation 9

Où :

D_{tumeur} = dose absorbée désirée administrée à la tumeur [Gy]

12. PROCÉDURE DE PRÉPARATION DE DOSE

12.1 Accessoires fournis par Sirtex :

- Flaçon à fond en V et aiguille de 21 G avec capuchon (SIR-V001)
- Support pour flaçon à fond en V (SIR-H001)
- Blindage pour seringue (SIR-S001)

12.2 Autres fournitures nécessaires :

- Eau stérile pour injection
- Deux aiguilles à évent de 25 G avec filtres
- Seringue de 5 ml
- Tampons imbibés d'alcool
- Pincettes
- Calibrateur de dose (chambre d'ionisation)
- Radiamètre
- Trousse de nettoyage des déversements radioactifs

12.3 Préparation de la dose

- a. Déballez les microsphères SIR-Spheres en laissant le flaçon de transport en verre dans son pot en plomb et placez-le sur le plan de travail.

² CIPR, 2015. « Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. » Publication de la CIPR 128. Ann. CIPR 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. « Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. » *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Mar;65(1):32-42.

- b. Retirez la capsule en aluminium du flacon en V stérile à l'aide de pincettes, puis nettoyez le septum avec un tampon imbibé d'alcool.
- c. Placez le flacon à fond en V dans son support.
- d. Insérer une aiguille de 25 G courte avec filtre à travers le septum du flacon à fond en V jusqu'à percer le septum pour créer un évent.
- e. Sans retirer le flacon de transport des microsphères SIR-Spheres du pot en plomb, secouez afin de remettre les microsphères SIR-Spheres en suspension. La remise en suspension permet d'obtenir une solution homogène pour préparer la dose.
- f. Ouvrez le pot en plomb et retirez le flacon de transport avec les pincettes.
- g. Déterminez l'activité totale des microsphères SIR-Spheres dans le flacon de transport à l'aide d'un calibre de dose, puis remettez le flacon de transport dans le pot en plomb.
- h. Déterminez le volume à retirer afin de fournir l'activité précise prévue pour le patient.
- i. Retirez la capsule en aluminium du flacon de transport des microsphères SIR-Spheres et nettoyez le septum à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
- j. Insérez une aiguille de 25 G dans le septum du flacon de transport de façon à ce qu'elle le perce; assurez-vous que l'aiguille est bien au-dessus du niveau du contenu du flacon de transport.
- k. Utilisez une seringue blindée munie d'une aiguille de calibre 21 G d'au moins 70 mm de long pour percer le septum du flacon de transport des microsphères SIR-Spheres et prélevez, puis réinjectez rapidement le contenu à plusieurs reprises afin de bien mélanger les microsphères SIR-Spheres.
- l. Prélevez le volume précalculé.
- m. Vérifiez la dose du patient dans le flacon à fond en V en mesurant à nouveau l'activité dans le flacon de transport à l'aide du calibre de dose; corrigez si nécessaire.
- n. Transférez l'activité spécifique au patient dans le flacon à fond en V déjà percé sur son support.
- o. Retirez l'aiguille à l'événement et insérez le bouchon noir à fond dans le goulot.

L'activité spécifique au patient est maintenant prête à être transportée dans la salle d'administration des microsphères SIR-Spheres.

13. IMPLANTATION

Les médecins doivent se référer au manuel de formation de Sirtex Medical Pty Ltd concernant la distribution des microsphères en résine SIR-Spheres avant de tenter d'implanter le dispositif.

13.1 Accessoires fournis par Sirtex :

- Nécessaire d'administration (SIR-D001)
- Boîte d'administration (SIR-B001)
- Flacon à fond en V (SIR-V001)
- Support pour flacon à fond en V (SIR-H001)

13.2 Autres fournitures nécessaires :

- Deux seringues Luer Lock de 20 ml remplies de solution non ionique (solution de glucose/dextrose à 5 % ou eau pour injection)
 - Ne pas utiliser de sérum physiologique.
 - Les patients atteints de diabète doivent être surveillés pour détecter toute hyper-glycémie si la solution dextrose/glucose à 5 % est utilisée pour implanter les microsphères SIR-Spheres.
- Une seringue Luer Lock de 20 ml remplie de produit de contraste non ionique
- Un microcathéter
 - Les microcathéters doivent avoir un diamètre interne minimal de 0,021 po et une configuration d'extrémité à 45° pour les vaisseaux ayant un orifice de sortie à 90°.
- Du matériau absorbant stérile pour protéger la salle d'angiographie
- Tampons imbibés d'alcool

- Des pincettes ou une pince hémostatique
- Radiamètre
- Trousse de nettoyage des déversements radioactifs

13.3 Implantation

Le cathéter placé dans l'artère hépatique est inséré par un radiologue interventionnel formé, sous contrôle radiologique. Cette méthode permet d'avoir un contrôle total sur l'emplacement exact du cathéter et de vérifier périodiquement la position du cathéter tout au long de la procédure d'implantation.

Il est important que les microsphères SIR-Spheres ne soient pas administrées dans d'autres organes, notamment dans le pancréas, l'estomac ou le duodénum. S'il existe un risque que les microsphères SIR-Spheres descendent dans l'artère gastroduodénale (AGD), ne procédez pas à leur implantation. Il peut être préférable de bloquer les vaisseaux de shunt à l'aide d'une spirale intraluminaire ou d'un autre agent afin d'empêcher les microsphères SIR-Spheres de parvenir aux organes non ciblés.

Remarque : Pratiquement toutes les complications causées par les microsphères SIR-Spheres sont dues à l'administration accidentelle de microsphères SIR-Spheres dans de petits vaisseaux qui mènent au pancréas, à l'estomac ou au duodénum.

Le radiologue doit vérifier à plusieurs reprises la position du cathéter pendant la procédure afin de s'assurer qu'il est maintenu en place et qu'il n'y a aucun reflux de microsphères SIR-Spheres dans d'autres organes. Cette vérification s'effectue en injectant du liquide de contraste dans le connecteur de la tubulure B du système d'administration des microsphères SIR-Spheres au cours de la procédure. Le produit de contraste ne doit pas être administré dans le connecteur de la tubulure D.

Les microsphères SIR-Spheres doivent être administrées lentement, à un débit de 5 ml par minute au plus. Une administration rapide pourrait entraîner une suspension plus concentrée des microsphères SIR-Spheres pouvant obtenir le microcathéter ou provoquer un reflux dans l'artère hépatique et dans d'autres organes. À la fin de la procédure, le cathéter doit être retiré.

14. DÉMONTAGE

- Une fois la perfusion terminée, retirez le couvercle de la boîte d'administration.
- Ne débranchez pas le cathéter du patient de l'ensemble de tubulures.
- Retirez délicatement le cathéter du patient, sans le débrancher du nécessaire d'administration. Retirez et manipulez le cathéter avec soin car il peut être radioactif. Enroulez le cathéter et enveloppez-le dans une serviette stérile.
- Sans débrancher quoi que ce soit, enfoncez les aiguilles à l'aide d'une pince hémostatique dans le flacon à fond en V blindé et placez ce dernier (ainsi que tous les accessoires potentiellement contaminés utilisés lors de l'intervention) dans le contenant désigné pour matières radioactives.
- Les matières radioactives doivent être stockées conformément aux règlements locaux en la matière.

15. NETTOYAGE ET ÉLIMINATION DES DÉCHETS

- À la suite de la préparation et de l'administration de la dose, contrôlez le matériel et le personnel à l'aide d'un radiamètre approprié pour vous assurer que la contamination est confinée.
- Si les accessoires réutilisables (c.-à-d. blindage pour seringue ou boîte d'administration) sont visiblement souillés, nettoyez les surfaces en vaporisant une solution de nettoyage (hypochlorite de sodium à 0,5 %, NaOCl) jusqu'à ce qu'ils soient complètement mouillés. Laissez la solution agir pendant 1 minute. Essuyez avec un chiffon doux jusqu'à ce que toute trace visible ait disparu.
- Pour désinfecter, vaporisez toutes les surfaces avec une solution de NaOCl à 0,5 % à une distance de 15 à 20 cm (6 à 8 po) jusqu'à ce qu'elles soient complètement mouillées. Laissez la solution agir pendant au moins 1 minute. Essuyez ensuite avec un chiffon doux pour retirer tous les résidus.
- N'utilisez pas de produits de nettoyage à base d'alcool ou d'abrasifs sur les accessoires réutilisables.

- Ne tentez pas de stériliser les accessoires réutilisables à la chaleur.
- Les matériaux contaminés par des matières radioactives doivent être éliminés conformément aux exigences réglementaires locales en la matière.

16. RADIOPROTECTION

Les réglementations et les directives locales concernant l'utilisation de rayonnement pour l'implantation et les soins post-implantation doivent être respectées. Un radiamètre correctement étalonné doit toujours être disponible lors de la manipulation des microsphères SIR-Spheres afin d'identifier et de contrôler les risques potentiels de contamination radioactive.

Voici des exemples d'exposition du personnel mesurée par dosimètre thermoluminescent (DTL).

Tableau 1 – Dose d'exposition par patient pour la préparation à l'implantation (technicien)

	Tronc mSv (mrem)	Cristallin mSv (mrem)	Mains mSv (mrem)
Dose superficielle (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dose profonde (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Estimation en supposant la manipulation d'un dispositif de 3 GBq et une durée de préparation de dose de 30 minutes. Des DTL étaient placés à proximité du bassin, sur le revers de la chemise et sur le doigt de travail.

Tableau 2 – Dose d'exposition par patient pour l'implantation (médecin)

	Tronc mSv (mrem)	Cristallin mSv (mrem)	Mains mSv (mrem)
Dose superficielle (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dose profonde (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Estimation en supposant une dose patient moyenne d'environ 2 GBq et une durée d'injection de dose de 20 minutes.

Données d'exposition émanant des patients qui ont reçu en moyenne 2,1 GBq, approximativement 5 à 6 heures après l'implantation à diverses distances de leur abdomen.

Tableau 3 – Exposition post-implantation

Distance	Exposition
0,25 m	18,8 µSv/h
0,5 m	9,2 µSv/h
1,0 m	1,5 µSv/h
2,0 m	0,4 µSv/h
4,0 m	< 0,1 µSv/h

17. CORRECTION DE LA DÉCROISSANCE RADIOACTIVE









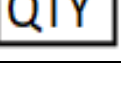
La demi-vie physique de l'yttrium 90 est de 64,1 heures. Les facteurs de décroissance radioactive doivent être appliqués au moment de la préparation de la dose patient afin de calculer la vraie valeur de la radioactivité présente.

Tableau 4 – Facteurs de décroissance des microsphères SIR-Spheres


Heures	Facteur de décroissance
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772










Avertissement : L'heure de l'étalonnage initial doit être convertie en heure locale pour l'utilisateur.

CH REP **MedEnvoy Switzerland**
 Gotthardstrasse 28
 6302 Zoug
 Suisse

TABLEAU DES SYMBOLES	
SYMBOLE	DÉFINITION DES SYMBOLES
	Fabricant
	Date de fabrication
	Consulter le mode d'emploi
	Avertissement
	Date de péremption
	Code de lot
	Numéro de référence
	Numéro de série
	Quantité

SYMBOLE	DÉFINITION DES SYMBOLES
	Stérilisé par irradiation
	Stérilisé à la vapeur
	Rayonnement ionisant
	A usage unique seulement. Indique un appareil médical destiné à être utilisé sur un seul patient au cours d'une seule procédure
	Ne pas restériliser
	Le produit n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
	Craint l'humidité
	Limite de température
	Avertissement : La loi fédérale américaine n'autorise la vente de cet appareil que sur ordonnance ou par un médecin ou un professionnel de santé autorisé.
	Importateur
	Représentant autorisé en Suisse
	Représentant autorisé dans la Communauté européenne

SYMBOLE	DÉFINITION DES SYMBOLES
	Marquage CE + numéro d'identification de l'organisme notifié

SYMBOLES SUR LA CARTE DE PORTEUR D'IMPLANT	
SYMBOLE	DÉFINITION DES SYMBOLES
	Carte de porteur d'implant
	Nom ou identifiant du patient
	Date de l'implantation
	Nom et adresse de l'établissement/ du prestataire de soins de santé implanteur
	Site Web d'information à l'intention des patients
	Nom du dispositif
	Numéro/code de lot
	Identifiant unique du dispositif (IUD) au format ISDA (identification et saisie de données automatiques)
	Identifiant de dispositif IUD



Microsphères SIR-Spheres® (marquées à l'yttrium-90) SIR-Y001

FRENCH (LEBANON)

1. DESCRIPTION

Les microsphères SIR-Spheres sont composées de microsphères biocompatibles contenant de l'yttrium 90. L'yttrium 90 est un isotope de haute énergie émettant des rayons bêta purs sans émission gamma primaire. L'énergie maximale des particules bêta est de 2,27 MeV, avec une moyenne de 0,93 MeV. La demi-vie est de 64,1 heures. La portée maximale des émissions dans les tissus est de 11 mm, avec une moyenne de 2,5 mm.

Les microsphères SIR-Spheres sont implantées dans des tumeurs hépatiques par injection dans l'artère hépatique à l'aide d'un cathéter. Les microsphères SIR-Spheres ne sont pas distribuées uniformément dans le foie, en raison principalement des caractéristiques physiologiques uniques de la circulation à partir de l'artère hépatique, du rapport de la vascularisation tissulaire de la tumeur et du foie normal, et de la taille de la tumeur. Les microsphères SIR-Spheres ont en général une densité de distribution par unité plus élevée dans la tumeur que dans le foie normal. La densité des microsphères SIR-Spheres dans la tumeur peut être jusqu'à 5 à 6 fois plus élevée que dans le tissu hépatique normal. En général, 1 GBq d'yttrium 90/kg de tissu fournit une dose de rayonnement de 49,67 Gy. Une fois les microsphères SIR-Spheres implantées dans le foie, elles ne sont pas métabolisées ou excrétées ; elles demeurent en permanence dans le foie. Chaque dispositif est réservé à un usage unique.

2. UTILISATION PRÉVUE

SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium 90, sont destinées à être implantées dans des tumeurs hépatiques via l'artère hépatique.

3. INDICATIONS

Les microsphères en résine marquées à l'yttrium 90 SIR-Spheres sont indiquées pour le traitement des patients atteints d'un cancer du foie avancé inopérable.

4. PRÉSENTATION

Les microsphères SIR-Spheres sont fournies dans un flacon d'eau pour injection. Chaque flacon contient 3 GBq d' $^{90}\text{Y} \pm 10\%$ (au moment de l'étalonnage), dans 5 ml d'eau pour injection au total. Chaque flacon contient 40 à 80 millions de microsphères de diamètre compris entre 20 et 60 micromètres. Le flacon est expédié dans un pot en plomb de 6,4 mm d'épaisseur minimale. L'emballage consiste en un flacon en verre de microsphères SIR-Spheres à capsule sertie, contenu dans un pot en plomb, et d'une notice de produit dans un colis de type A.

Les activités spécifiques au patient sont préparées conformément à la section 11.

Le flacon et son contenu doivent être conservés à l'intérieur de son récipient de transport à la température ambiante (entre 15 et 25 °C ; 59 et 77 °F).

Les dates d'étalonnage (pour les matières radioactives) et de péremption sont imprimées sur l'étiquette du flacon. La vie utile des microsphères SIR-Spheres est de 24 heures après l'étalonnage.

5. ACCESSOIRES

Accessoires pouvant être utilisés pour la préparation de la dose et l'implantation :

- Set d'administration (SIR-D001)
- Flacon à fond en V et aiguille 21 G munie d'un capuchon (SIR-V001)
- Support pour flacon à fond en V (SIR-H001)
- Boîte d'administration (SIR-B001)
- Blindage pour seringue (SIR-S001)

Ces accessoires sont conçus pour protéger l'utilisateur pendant la préparation de la dose, ainsi que l'utilisateur et le patient pendant l'implantation. Les sections 12 à 15 contiennent des consignes de sécurité supplémentaires à l'intention des utilisateurs pour que l'exposition

reste aussi basse que raisonnablement possible (ALARA, « as low as reasonably achievable »).

6. CONTRE-INDICATIONS

Les microsphères SIR-Spheres sont contre-indiquées chez les patients ayant :

- été précédemment traités par une radiothérapie externe du foie ;
- de l'ascite ou une insuffisance hépatique clinique ;
- des tests des fonctions hépatiques nettement anormaux ;
- des taux de bilirubine totale > 2,0 mg/dl et/ou d'albumine totale < 3,0 g/dl ;
- une dose de rayonnement absorbée ≥ 30 Gy pour les poumons, telle qu'estimée par l'étude utilisant des macroagregats d'albumine au technétium-99m (^{99m}Tc MAA) décrite à la section 10 ;
- une angiographie de pré-évaluation faisant état de voies possibles de dépôt des microsphères dans les organes non ciblés, tels que l'estomac, le pancréas ou les intestins ;
- et chez les patientes enceintes.

7. AVERTISSEMENTS

• Administration des microsphères SIR-Spheres dans des structures non ciblées

L'administration accidentelle de microsphères SIR-Spheres dans des structures extra-hépatiques, telles que l'estomac, le duodénum, la vésicule biliaire ou le pancréas, peut entraîner des radiolésions dans ces structures, y compris, sans toutefois s'y limiter, des douleurs abdominales aiguës, une gastrite aiguë, une cholécystite aiguë, une pancréatite aiguë et une ulcération peptique. Une technique angiographique doit être employée pour éviter l'administration non ciblée des microsphères SIR-Spheres aux structures extra-hépatiques.

• Maladie hépatique induite par radioembolisation (REILD)

L'administration de rayonnement excessif au parenchyme hépatique normal peut entraîner une REILD. Le risque de REILD peut aussi être plus élevé chez les patients présentant une maladie hépatique pré-existante. Il convient d'envisager de réduire l'activité prescrite des microsphères SIR-Spheres dans les contextes cliniques suivants¹ :

- réserve fonctionnelle hépatique réduite en raison d'une stéatose, d'une stéatohépatite, d'une hépatite ou d'une cirrhose ;
 - taux de bilirubine initial élevé ;
 - résection hépatique antérieure ;
 - traitement ciblant le foie antérieur ;
 - important traitement antérieur avec chimiothérapie systémique et/ou biothérapies.
- ##### • Pneumopathie radique
- Des niveaux élevés de rayonnement administré par implantation et/ou une activité excessive qui passe dans les poumons (shunt pulmonaire) peuvent entraîner une pneumopathie radique. La dose de rayonnement administrée au poumon doit être limitée à ≤ 30 Gy pour une séance de traitement unique et à ≤ 50 Gy pour une dose cumulative.
- ##### • Autres types de tumeurs
- La sécurité, la performance et le profil bénéfice/risque des microsphères SIR-Spheres dans le traitement de certains types de tumeurs hors indications n'ont pas été établis.

8. PRÉCAUTIONS

- La sécurité et l'efficacité de ce dispositif chez les femmes enceintes, les mères qui allaitent ou les enfants n'ont pas été établies.
- Une tomographie d'émission monophotonique (SPECT) ou une tomodensitométrie (TDM) de la partie supérieure de l'abdomen peut être effectuée immédiatement après l'implantation des microsphères SIR-Spheres. La SPECT ou la TDM détectera le rayonnement émis par l'yttrium 90 pour confirmer le positionnement des microsphères dans le foie.

- Ce produit est radioactif. L'utilisation de ce dispositif est réglementée et il doit être manipulé conformément aux règlements locaux.

- Des techniques de radioprotection acceptées doivent être utilisées pour protéger le personnel lors de la manipulation de l'isotope et du patient.
- Les patients peuvent connaître des problèmes gastriques à la suite du traitement, mais des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou des inhibiteurs des récepteurs H2 de l'histamine (antagonistes des récepteurs H2) peuvent être utilisés la veille de l'implantation des microsphères SIR-Spheres et leur administration poursuivie le cas échéant pour réduire les complications gastriques.
- Les patients peuvent ressentir des douleurs abdominales immédiatement après l'administration des microsphères SIR-Spheres et des analgésiques peuvent s'avérer nécessaires.
- Les microsphères SIR-Spheres ont présenté un léger potentiel de sensibilisation à la suite de tests dermatologiques sur un modèle animal.

9. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Lorsque le patient est traité en suivant la bonne technique, sans rayonnement excessif vers aucun organe, les événements indésirables fréquents après l'administration de microsphères SIR-Spheres sont la fièvre, une diminution passagère de l'hémoglobine, une thrombocytopénie passagère, une anomalie légère à modérée des tests de la fonction hépatique (notamment une légère augmentation de l'aspartate amino-transférase, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine), des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et des diarrhées.

Événements indésirables graves potentiels dus aux rayonnements

Pancréatite aiguë : entraîne des douleurs abdominales graves immédiates. Vérifier par SPECT ou TDM de l'abdomen et tester l'amylase sérique.

Pneumopathie radique : entraîne une toux excessive non productive. Confirmer la pneumopathie par radiographie.

Gastrite aiguë : entraîne des douleurs abdominales. Vérifier le diagnostic d'ulcération gastrique par des méthodes standard.

Cholécystite aiguë : entraîne des douleurs abdominales importantes et peut nécessiter une cholécystectomie. Vérifier par examens d'imagerie appropriés.

Maladie hépatique induite par radioembolisation (REILD) : la REILD est une complication rare à la suite d'une radiothérapie interne sélective (SIRT). Elle se caractérise par un ensemble bien défini d'observations temporelles, cliniques, biochimiques et histopathologiques. En général, elle apparaît environ 4 à 8 semaines après la SIRT et se manifeste cliniquement par un ictere et de l'ascite en l'absence de progression tumorale ou d'obstruction du canal cholédoque.

Le tableau biochimique typique de la REILD consiste en un taux de bilirubine élevé (> 3 mg/dl) dans presque tous les cas, ainsi qu'un taux de phosphatase alcaline (PA) et de gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) élevé dans la plupart des cas, et quasiment aucune modification des transaminases (ASAT et ALAT). Si une biopsie hépatique est effectuée, l'aspect histologique typique est celui d'une obstruction sinusoidale qui peut ressembler à une maladie veino-occlusive. Une REILD peut se développer chez les patients non cirrhotiques et cirrhotiques.

Un traitement prophylactique par méthylprednisolone et acide ursodésoxycholique instauré le jour de la SIRT et poursuivi pendant deux mois peut réduire l'incidence de REILD.

Pour traiter la REILD, l'héparine de bas poids moléculaire peut aussi être envisagée, mais les corticostéroïdes et l'héparine ne seront utiles que s'ils sont instaurés très tôt dans le développement de la maladie. Voir aussi la section 7, Avertissements.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

10. SÉLECTION DES PATIENTS ET TESTS AVANT LE TRAITEMENT

Le bénéfice potentiel de la radiothérapie interne sélective pour contrôler la maladie dans le foie se manifeste chez les patients qui présentent une anatomie vasculaire hépatique et des tissus environnants appropriée, une fonction hépatique ou réserve fonctionnelle hépatique relativement bonne, un shunt pulmonaire faible et une activité prescrite appropriée.

10.1 Tests des patients avant le traitement avec les microsphères SIR-Spheres

Les tests suivants sont effectués avant le traitement pour s'assurer que le patient est admissible au traitement avec les SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium 90, et pour déterminer la dose appropriée des microsphères SIR-Spheres à prescrire :

- une angiographie hépatique pour établir l'anatomie artérielle du foie ;
- un examen aux ^{99m}Tc-MAA pour déterminer le pourcentage d'activité qui passe dans les poumons (shunt pulmonaire) afin d'évaluer la dose de rayonnement administrée au poumon ;
- des tests biochimiques de la fonction hépatique ;
- une TDM, une TEP-TDM ou une IRM pour déterminer l'étendue de la maladie, les volumes du poumon, de la tumeur et du foie pour les calculs de la dosimétrie.

10.2 Technique d'administration d'un examen intra-hépatique utilisant des MAA au technétium

Pour évaluer la perfusion artérielle du foie et la fraction des traceurs radiopharmaceutiques qui passeront par le foie et se logeront dans les poumons :

Injecter environ 150 MBq de ^{99m}Tc-MAA dans l'artère hépatique via un cathéter.

Utiliser une gamma-caméra à grand champ de vision et obtenir des images du thorax et de l'abdomen (même temps d'acquisition).

Tracer la région d'intérêt autour de l'ensemble du foie et du poumon et obtenir les valeurs totales pour le poumon et le foie.

10.3 Calcul du shunt pulmonaire

Calculer la fraction du shunt pulmonaire (L), c.-à-d. la proportion d'activité qui passe dans les poumons, à partir de la formule suivante :

$$L = \left(\frac{\text{Valeurs poumon}}{\text{Valeurs foie} + \text{Valeurs poumon}} \right)$$

Équation 1

Pour optimiser le profil risque-bénéfice pour les patients recevant des microsphères SIR-Spheres, il est nécessaire de limiter l'exposition des poumons au rayonnement à ≤ 30 Gy. Ce calcul de l'exposition estimée des poumons au rayonnement se fait à partir de la formule suivante :

Activité pouvant potentiellement atteindre le poumon :

$$A_{\text{poumon}} = A_{\text{total}} \times L$$

Équation 2

Où :

A_{poumon} = activité dans les poumons [GBq]

A_{total} = activité prescrite totale [GBq]

L = fraction du shunt pulmonaire

La dose résultante dans les poumons, étant donné qu'une certaine quantité d'activité passe du foie au poumon :

$$D_{\text{poumon}} = \frac{49\,670 \times A_{\text{poumon}}}{M_{\text{poumon}}}$$

Équation 3

Où :

D_{poumon} = dose dans les poumons [Gy]

A_{poumon} = activité dans les poumons [GBq]

M_{poumon} = masse du poumon [g]

11. CALCUL DE DOSE INDIVIDUELLE

Deux méthodes de calcul de la dose de rayonnement administrée au patient sont acceptées. Il s'agit du modèle de la surface corporelle (SC) et du modèle de partition.

11.1 La méthode de la surface corporelle (SC)

La méthode de la SC consiste à ajuster l'activité de l'yttrium 90 en fonction de la taille du patient et de la taille de la tumeur dans le foie. La méthode de la SC peut être utilisée lors du traitement du volume d'un lobe unique, ainsi que pour l'ensemble du foie.

L'approche du traitement lobaire par rapport au traitement du foie entier avec les microsphères SIR-Spheres est basée sur la présence de tumeurs visibles sur la TDM ou l'IRM pré-traitement. Si les tumeurs hépatiques ne sont visibles que dans un lobe, les microsphères SIR-Spheres doivent alors être administrées à ce lobe uniquement, épargnant ainsi au lobe contralatéral tout rayonnement interne inutile.

La SC doit être d'abord calculée à partir de l'équation suivante :

$$SC = 0,20247 \times T^{0,725} \times P^{0,425}$$

Équation 4

Où :

SC = surface corporelle

T = taille en mètres

P = poids en kilogrammes

11.1.1 Calcul de l'activité prescrite par la méthode de la SC pour le traitement du foie entier/bilobaire

$$A_{\text{Admin}} = (SC - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{tumeur}}}{V_{\text{tumeur}} + V_{\text{foie normal}}} \right)$$

Équation 5

Où :

A_{Admin} = activité des microsphères SIR-Spheres à implanter [GBq]

V_{tumeur} = volume de la tumeur

$V_{\text{foie normal}}$ = volume du tissu non tumoral dans le volume traité

11.1.2 Calcul de l'activité prescrite par la méthode de la SC pour le traitement lobaire ou super-sélectif

Pour les patients qui reçoivent un traitement lobaire ou segmentaire avec les microsphères SIR-Spheres, l'activité prescrite doit être réduite en fonction de la taille de la partie du foie à traiter.

$$A_{\text{Admin}} = \left[SC - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{tumeur}}}{V_{\text{traité}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{traité}}}{V_{\text{foie}}} \right]$$

Équation 6

Où :

A_{Admin} = activité des microsphères SIR-Spheres à implanter [GBq]

V_{tumeur} = volume de la tumeur dans le volume traité (c.-à-d. lobe)

$V_{\text{traité}}$ = volume du tissu non tumoral dans le volume traité (c.-à-d. lobe)

V_{foie} = volume total du foie entier, y compris tumeur

SC = surface corporelle selon l'équation 5

11.2 Modèle de partition

Cette méthode fait intervenir la sélection de doses de rayonnement sûres administrées au foie normal et au poumon et l'implantation de l'activité maximale qui n'excédera pas ces limites. La dose reçue par la tumeur n'a pas de limite supérieure.

Le modèle de partition doit être utilisé lorsque la masse tumorale occupe une zone discrète dans le foie. La technique requiert deux mesures :

1. la mesure du volume de la tumeur et du foie normal perfusé déterminée à partir d'une TDM ou d'une IRM ;
2. la mesure des proportions de l'activité ^{99m}Tc-MAA qui se logent dans la tumeur, le foie perfusé normal et le poumon, selon l'examen d'imagerie.

Ainsi, pour calculer l'activité à implanter, il est nécessaire de :

- déterminer les volumes du foie perfusé normal et de la tumeur, et convertir chaque volume en masse² ;
- déterminer le volume du poumon et le convertir en masse³ ;
- en utilisant l'examen ^{99m}Tc-MAA, déterminer l'activité dans le poumon, la tumeur et le foie normal perfusé ;
- déterminer le rapport d'activité entre tissus tumoraux et normaux (TNR) calculé sous forme de l'activité par unité de masse de l'organe ou du tissu à partir de l'équation suivante :

$$TNR = \frac{A_{\text{tumeur}}/M_{\text{tumeur}}}{A_{\text{FNP}}/M_{\text{FNP}}}$$

$$= \frac{\text{valeurs moyennes ou activité dans la tumeur}}{\text{valeurs moyennes ou activité dans le foie normal perfusé}}$$

Équation 7

Où :

A_{tumeur} = activité dans la tumeur

M_{tumeur} = masse de la tumeur

A_{FNP} = activité dans le foie perfusé normal

M_{FNP} = masse du foie perfusé normal

Pour calculer l'activité totale à implanter, utiliser les équations suivantes. L'activité requise doit être calculée en fonction des doses du poumon et du tissu normal considérées comme les facteurs limitants.

$$A_{\text{Admin}} = \frac{D_{\text{FNP}} (TNR * M_{\text{tumeur}} + M_{\text{FNP}})}{49\,670 * (1 - L)}$$

Équation 8

Où :

A_{Admin} = activité des microsphères SIR-Spheres à implanter [GBq]

D_{FNP} = dose moyenne absorbée administrée au foie normal perfusé [Gy]

M_{tumeur} = masse de la tumeur [g]

M_{FNP} = masse de foie normal perfusé [g]

L = fraction du shunt pulmonaire

et

$$D_{\text{tumeur}} = TNR * D_{\text{FNP}}$$

Équation 9

Où :

D_{tumeur} = dose absorbée désirée administrée à la tumeur [Gy]

12. PROCÉDURE DE PRÉPARATION DE DOSE

12.1 Accessoires fournis par Sirtex :

- Flacon à fond en V et aiguille 21 G munie d'un capuchon (SIR-V001)
- Support pour flacon à fond en V (SIR-H001)
- Blindage pour seringue (SIR-S001)

12.2 Autres fournitures nécessaires :

- Eau stérile pour injection
- Deux aiguilles à évent de 25 G avec filtres
- Seringue de 5 ml
- Tampons imbibés d'alcool
- Pincettes
- Calibreur de dose (chambre d'ionisation)
- Radiamètre
- Trousse de lutte contre les déversements de matières radioactives

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

12.3 Préparation des doses

- Déballer les microsphères SIR-Spheres, en laissant le flacon de transport en verre dans son pot en plomb, et les placer sur le plan de travail.
- Retirer le centre de la capsule en aluminium du flacon à fond en V stérile avec les pincettes et essuyer le septum avec un tampon imbibé d'alcool.
- Placer le flacon à fond en V dans son support.
- Insérer une aiguille de 25 G courte avec filtre à travers le septum du flacon à fond en V jusqu'à ce qu'elle perce le septum pour créer un évent.
- Laisser le flacon de transport des microsphères SIR-Spheres dans le pot en plomb et secouer pour remettre les microsphères SIR-Spheres en suspension. La remise en suspension permet d'obtenir une solution homogène pour préparer la dose.
- Ouvrir le pot en plomb et retirer le flacon de transport à l'aide des pincettes.
- Déterminer l'activité totale des microsphères SIR-Spheres dans le flacon de transport à l'aide du calibre de dose, puis remettre le flacon de transport dans le pot en plomb.
- Déterminer le volume à prélever pour fournir l'activité spécifique au patient prévue.
- Retirer le centre de la capsule en aluminium du flacon de transport des microsphères SIR-Spheres avec les pincettes et essuyer le septum avec un tampon imbibé d'alcool.
- Insérer une aiguille de 25 G avec filtre à travers le septum du flacon de transport pour créer un évent, en veillant à ce que l'aiguille ne touche pas le contenu du flacon de transport.
- À l'aide d'une seringue blindée munie d'une aiguille de 21 G d'au moins 70 mm de long, perforer le septum du flacon de transport des microsphères SIR-Spheres, puis aspirer rapidement à plusieurs reprises pour bien mélanger les microsphères SIR-Spheres.
- Prélever le volume précalculé.
- Vérifier la dose du patient dans le flacon à fond en V en remesurant l'activité dans le flacon de transport avec le calibre de dose, et corriger, au besoin.
- Transférer l'activité spécifique au patient dans le flacon à fond en V à l'événement sur son support.
- Retirer l'aiguille à l'événement et placer le bouchon noir à fond dans le goulot.

L'activité spécifique au patient est désormais prête à être transportée dans la salle d'implantation des microsphères SIR-Spheres.

13. IMPLANTATION

Les médecins doivent consulter le manuel de formation à l'administration des microsphères en résine SIR-Spheres de Sirtex Medical Pty Ltd avant de tenter l'implantation de ce dispositif.

13.1 Accessoires fournis par Sirtex :

- Set d'administration (SIR-D001)
- Boîte d'administration (SIR-B001)
- Flacon à fond en V (SIR-V001)
- Support pour flacon à fond en V (SIR-H001)

13.2 Autres fournitures nécessaires :

- Deux seringues Luer Lock de 20 ml remplies de solution non ionique (solution de glucose/dextrose à 5 % ou eau pour injection)
 - Ne pas utiliser de sérum physiologique.
 - Les patients atteints de diabète doivent être surveillés pour détecter toute hyperglycémie si la solution dextrose/glucose à 5 % est utilisée pour implanter les microsphères SIR-Spheres.
- Une seringue Luer Lock de 20 ml remplie de produit de contraste non ionique
- Microcathéter
 - Les microcathéters doivent avoir un diamètre interne d'au moins 0,021 po et une configuration d'extrémité à 45° pour les vaisseaux ayant un orifice d'origine de 90°.
- Matériau absorbant stérile pour protéger la salle d'angiographie

- Tampons imbibés d'alcool
- Pincettes ou pince hémostatique
- Radiamètre
- Trousse de lutte contre les déversements de matières radioactives

13.3 Implantation

Le cathéter est inséré dans l'artère hépatique sous contrôle radiographique par un radiologiste interventionnel formé. Cette méthode permet de contrôler exactement l'emplacement du cathéter et de vérifier régulièrement sa position tout au long de l'implantation.

Il est essentiel que les microsphères SIR-Spheres ne soient pas délivrées à d'autres organes, en particulier le pancréas, l'estomac ou le duodénum. S'il est possible que les microsphères SIR-Spheres passent dans l'artère gastrooduodénale, ne pas poursuivre l'implantation. Il peut être préférable de bloquer les vaisseaux de shunt avec une spire intraluminaire ou un autre agent pour empêcher les microsphères SIR-Spheres de se loger dans des organes non ciblés.

Remarque : quasiment toutes les complications liées aux microsphères SIR-Spheres découlent de l'administration accidentelle de microsphères SIR-Spheres dans les petits vaisseaux sanguins qui irriguent le pancréas, l'estomac ou le duodénum.

Le radiologiste doit vérifier à plusieurs reprises la position du cathéter pendant l'intervention pour s'assurer qu'il reste correctement en place et qu'aucun reflux des microsphères SIR-Spheres ne se produit dans d'autres organes. Pour ce faire, injecter du produit de contraste par le port de la tubulure B du set d'administration des microsphères SIR-Spheres pendant leur administration. Le produit de contraste ne doit pas être administré dans le port de la tubulure D.

Les microsphères SIR-Spheres doivent être administrées lentement à un débit maximal de 5 ml par minute. Une administration rapide pourrait entraîner une suspension plus concentrée des microsphères SIR-Spheres pouvant obturer le microcathéter ou provoquer un reflux dans l'artère hépatique et dans d'autres organes. À la fin de l'intervention, le cathéter est retiré.

14. DÉMONTAGE

- Une fois la perfusion terminée, retirer le couvercle de la boîte d'administration.
- Ne pas débrancher le cathéter du patient du set d'administration.
- Retirer délicatement le cathéter du patient, sans le débrancher du set d'administration. Retirer et manipuler le cathéter avec soin car il peut être radioactif. Enrouler le cathéter et l'envelopper dans une serviette stérile.
- Sans débrancher quoi que ce soit, enfoncer les aiguilles à l'aide d'une pince hémostatique dans le flacon à fond en V blindé et placer ce dernier (ainsi que tous les accessoires potentiellement contaminés utilisés lors de l'intervention) dans le récipient désigné pour matières radioactives.
- Les matières radioactives doivent être stockées conformément aux règlements locaux en matière de stockage des matières radioactives.

15. NETTOYAGE ET ÉLIMINATION DES DÉCHETS

- À la suite de la préparation et de l'administration de la dose, contrôler le matériel et le personnel à l'aide d'un radiamètre approprié pour s'assurer que la contamination est confinée.
- Si les accessoires réutilisables (c.-à-d. blindage pour seringue ou boîte d'administration) sont visiblement souillés, nettoyer les surfaces en vaporisant une solution de nettoyage (hypochlorite de sodium à 0,5 %, NaOCl) jusqu'à ce qu'ils soient complètement mouillés. Laisser la solution agir pendant 1 minute. Essuyer avec un chiffon doux jusqu'à ce que toute trace visible ait disparu.
- Pour désinfecter, vaporiser toutes les surfaces avec une solution de NaOCl à 0,5 % à une distance de 15 à 20 cm (6 à 8 po) jusqu'à ce qu'elles soient complètement mouillées. Laisser la solution agir pendant au moins 1 minute. Essuyer ensuite avec un chiffon doux pour retirer tous les résidus.
- Ne pas utiliser de produits de nettoyage à base d'alcool ou d'abrasifs sur les accessoires réutilisables.

- Ne pas tenter de stériliser les accessoires réutilisables à la chaleur.
- Les matériaux contaminés par des matières radioactives doivent être éliminés conformément aux exigences réglementaires locales.

16. SÉCURITÉ EN MATIÈRE DE RAYONNEMENTS

Les directives réglementaires et locales concernant l'utilisation des rayonnements doivent être respectées pendant l'implantation et les soins post-opératoires. Un radiamètre correctement étalonné doit toujours être disponible lors de la manipulation des microsphères SIR-Spheres afin d'identifier et de contrôler les risques potentiels de contamination radioactive.

Voici des exemples d'exposition du personnel mesurée par dosimètre thermoluminescent (DTL).

Tableau 1 – Dose d'exposition par patient pour la préparation à l'implantation (technicien)

	Tronc mSv (mrem)	Cristallin mSv (mrem)	Mains mSv (mrem)
Dose superficielle (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dose profonde (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Estimation en supposant la manipulation d'un dispositif de 3 GBq et une durée de préparation de dose de 30 minutes. Des DTL étaient placés à proximité du bassin, sur le revers de la chemise et sur le doigt de travail.

Tableau 2 – Dose d'exposition par patient pour l'implantation (médecin)

	Tronc mSv (mrem)	Cristallin mSv (mrem)	Mains mSv (mrem)
Dose superficielle (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dose profonde (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Estimation en supposant une dose patient moyenne d'environ 2 GBq et une durée d'injection de dose de 20 minutes.

Données d'exposition pour les patients ayant reçu l'implant avec une moyenne de 2,1 GBq, environ cinq à six heures après l'implantation, aux distances indiquées par rapport à l'abdomen du patient :

Tableau 3 – Exposition post-implantation

Distance	Exposition
0,25 m	18,8 µSv/h
0,5 m	9,2 µSv/h
1,0 m	1,5 µSv/h
2,0 m	0,4 µSv/h
4,0 m	< 0,1 µSv/h

17. CORRECTION DE LA DÉCROISSANCE RADIOACTIVE

La demi-vie physique de l'yttrium 90 est de 64,1 heures. Les facteurs de décroissance radioactive doivent être appliqués au moment de la préparation de la dose patient afin de calculer la valeur vraie de la radioactivité présente.







Tableau 4 – Facteurs de décroissance des microsphères SIR-Spheres







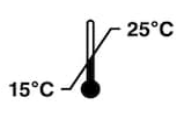

Heures	Facteur de décroissance
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772





Heures	Facteur de décroissance
Avertissement : l'heure de l'étalonnage initial doit être convertie en heure locale pour l'utilisateur.	

MedEnvoy Switzerland
 Gotthardstrasse 28
 6302 Zoug
 Suisse

CH REP

TABLEAU DES SYMBOLES	
SYMBOLE	DÉFINITION DU SYMBOLE
	Fabricant
	Date de fabrication
	Consulter le mode d'emploi
	Avertissement
	Date de péremption
LOT	Lot ou code de lot
REF	Numéro de référence
SN	Numéro de série
QTY	Quantité
STERILE R	Stérilisé par irradiation
STERILE 	Stérilisé à la vapeur

SYMBOLE	DÉFINITION DU SYMBOLE
	Rayonnement ionisant
	A usage unique exclusivement. Indique un dispositif médical destiné à être utilisé sur un seul patient au cours d'une seule intervention.
	Ne pas restériliser
	Le produit ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
	Tenir au sec
	Limite de température
Rx Only	Avertissement : selon la loi fédérale américaine, ce dispositif ne peut être vendu que par un médecin ou un professionnel de la santé agréé, ou sur son ordonnance.
	Importateur
CH REP	Représentant autorisé en Suisse
EC REP	Représentant autorisé dans la Communauté européenne
CE 2797	Marquage CE + numéro d'identification de l'organisme notifié

SYMBOLES SUR LA CARTE DE PORTEUR D'IMPLANT	
SYMBOLE	DÉFINITION DU SYMBOLE
IMPLANT CARD	Carte de porteur d'implant
	Nom ou identifiant du patient
	Date de l'implantation
	Nom et adresse du prestataire ou de l'établissement de soins ayant réalisé l'implantation
	Site Web d'informations à l'intention du patient
MD	Nom du dispositif
LOT	Numéro/code de lot
UDI	Identifiant unique du dispositif (UDI) au format AIDC (identification automatique et capture des données)
UDI-DI	Identifiant UDI du dispositif



מיקרו-ספרות SIR-Spheres® (מיקרו-ספרות של איטריום-90) SIR-Y001

HEBREW

1. תיאור

מיקרו-ספרות של SIR-Spheres מורכבות ממיקרו-ספרות עם תאימות ביולוגית אשר מכילות איטריום-90. איטריום-90 הינו איזוטופ טהור עם אנרגיה גבוהה הפולטת קרינת בטא ללא פליטה ראשונית של קרינת גמא. האנרגיה המרבית של חלקיקי בטא הינה 2.27 מגה אלקטרונוולט עם ממוצע של 0.93 מגה אלקטרונוולט. זמן מחצית חיים הינו 64.1 שעות. טווח הפליטות המרבי ברקמה הינו 11 מילימטר עם ממוצע של 2.5 מילימטר.

מיקרו-ספרות של SIR-Spheres מונדרות לגידולים כבדים על ידי הזרקה לתוך העורק הכבדי באמצעות צנתר. המיקרו-ספרות של SIR-Spheres מתחדרות בצורה לא אחידה, בעיקר בשל המאפיינים הפיזיולוגיים הייחודיים של הזרמה בעורק הכבד, היחס בין כמות כלי הדם בגידול לזו אשר בחלקו התקין של הכבד וכן גודל הגידול. הגידול מקבל לרוב פיזור המתאפיין בצפיפות רבה יותר לכל יחידת פיזור של מיקרו-ספרות של SIR-Spheres בהשוואה לרקמת כבד תקינה. צפיפות המיקרו-ספרות של SIR-Spheres בגידול יכולה להיות עד לפי 5 עד 6 בהשוואה לרקמת כבד תקינה. באופן כללי, 1 ג'יגה בקרל של איטריום 90/קילוגרם של רקמה מספק מינון קרינה של 49.67 גריי. לאחר שהמיקרו-ספרות של SIR-Spheres הושטו לכבד, הן לא עוברות פירוק ואינן מפורשות, והן נשארות לצמיתות בכבד. כל מכשיר מיועד לשימוש של מטופל אחד בלבד.

2. מטרת השימוש

מיקרו-ספרות השרף של SIR-Spheres Y-90 מיועדות להשתלה בגידולי כבד, בדרך העורק הכבדי.

3. התוויות לשימוש

מיקרו-ספרות השרף של SIR-Spheres Y-90 מיועדות לטיפול בחולים עם סרטן כבד מתקדם שאינו ניתן לניתוח.

4. צורת אספקה

המיקרו-ספרות של SIR-Spheres מסופקות בתוך בקבוקון יחד עם מים להזרקה. כל בקבוקון מכיל 3 ג'יגה בקרל של $^{90}\text{Y} \pm 10\%$ (בזמן כילוף) בתוך מים להזרקה בנפח כולל של 5 מיליליטר. כל בקבוקון מכיל 80-40 מיליון מיקרו-ספרות בקוטר הנע בין 20 ל-60 מיקרומטר. הבקבוקון נשלח בתוך כלי עופרת עובי של 6.4 מילימטר לפחות. החבילה מגיעה באריזה סוג א' אשר מכילה כלי עופרת ובתוכה בקבוקון זכוכית עם אטימת קיפול המכיל מיקרו-ספרות של SIR-Spheres, בצירוף עלון מתאים.

פעולות ייחודיות למטופל מתבצעות בהתאם לסעיף 11.

יש לאחסן את הבקבוקון ותכולתו בתוך כלי קיבול המיועד לשינוע בטמפרטורת החדר (25-15 מעלות צלזיוס); 59-77 מעלות פרנהייט.

תאריך היגוי (של התוכן הרדיואקטיבי) ותאריך התפוגה מודפסים על גבי תווית הבקבוקון. משך החיים האפקטיבי של מיקרו-ספרות של SIR-Spheres הינו 24 שעות לאחר מועד הכילוף.

5. אביזרים נלווים

אביזרים נלווים אשר עשויים לשמש לצורך הכנת המנה והליך ההשתלה כוללים:

- ערכת מתן טיפול (SIR-D001)
- בקבוקון V-1 וכן מחט 21G סגורה בפיק (SIR-V001)
- מחזיק לבקבוקון V (SIR-H001)
- קופסת משלוח (SIR-B001)
- מגן מזרק (SIR-S001)

אביזרים נלווים אלה מתוכננים להגן על המשתמש במהלך הכנת המנה וכן על המשתמש והמטופל בעת הליך ההשתלה. סעיפים 12-15 מפרטים אמצעי זהירות נוספים למשתמשים על מנת לוודא שהחשיפה לקרינה תהיה הנמוכה ביותר שניתן להשיג באופן סביר (ALARA).

6. התוויות נגד

מיקרו-ספרות של SIR-Spheres אסורות לשימוש אצל מטופלים עם:

- טיפול קודם לכבד עם קרינה חיצונית
- מיימת או אי-ספיקה כבדית קלינית
- הפרעה משמעותית בתפקודי כבד (LFTs)
- ביולרובין כולל < 2.0 מיליגרם/דציליטר ו/או אלבומוין > 3.0 גרם/דציליטר
- קרינה נספגת מינון של ≤ 30 גריי לריאות, על סמך הערכה באמצעות בדיקת אלבומוין מקרו-מגובש טכנציום-99m (MAA ^{99m}Tc) אשר תואר בסעיף 10
- אנגיורגמה להערכה מקדימה המדגימה מסלולים אפשריים לשקיעת מיקרו-ספרות באיברים שאינם המטרה כגון קיבה, לבלב, או מעי
- נשים בהריון

7. אזהרות

- **מתן מיקרו-ספרות של SIR-Spheres שלא לאתר המטרה**
מתן לא ממון של מיקרו-ספרות של SIR-Spheres למבנים חוץ-כבדיים כמו קיבה, תריסרון, כיס מרה, או לבלב עשוי להוביל לפגיעה מקרינה במבנים אלה, שעשויה לכלול, בין השאר, כאב בטן חריף, דלקת חריפה הכיס המרה, דלקת לבלב חריפה, וכיב פפטי. יש לעשות שימוש בטכניקות אנגיורגפיות על מנת למנוע מתן של מיקרו-ספרות של SIR-Spheres למבנים חוץ-כבדיים כלשהם שמחוץ לאתר המטרה.
- **מחלת כבד מושרית רדיו-אמבוליזציה (REILD)**
מתן של קרינה עודפת לרקמת פרנכימת כבד תקינה עלול להוביל ל-REILD. הסיכון ל-REILD עשוי לגדול אצל מטופלים עם מחלת כבד קיימת. יש לשקול רישום של מיקרו-ספרות של SIR-Spheres במינון פעיל מופחת בתרחישים הקליניים הבאים:
• ירידה בררבה התפקודית של הכבד עקב כבד שומני, כבד שומני מודלק, דלקת כבד או שחמת כבד

- רמות בסיס מוגברות של ביולרובין

- כריתת של רקמת כבד בעבר

- טיפול מוכוון כבד בעבר

- טיפול קודם נרחב עם כימותרפיה מערכתית ו/או טיפולים ביולוגיים

- **דלקת ברקמת ריאה בעקבות פגיעה קרינית**
רמות גבוהות של קרינה משתלת ו/או דלף עודף לריאה עשויים להוביל לדלקת ברקמת ריאה בעקבות פגיעה קרינית. מינון הקרינה לריאה צריך להיות מוגבל ל- ≥ 30 גריי עבור מחזור טיפול בודד ומוגבל למינון מצטבר של ≥ 50 גריי.
- **סוגי גידול אחרים**
הבטיחות, הביצועים, ופרופיל התועלת/סיכון של SIR-Spheres בטיפול בסוגים מסוימים של גידולים מחוץ להתוויות לשימוש טרם נקבעו.

8. אמצעי זהירות

- הבטיחות והיעילות של מכשיר זה בקרב נשים בהריון, נשים מניקות או ילדים טרם נקבעו.
- יש לבצע בדיקת SPECT או PET של הבטן העליונה מיד לאחר ההשתלה של המיקרו-ספרות של SIR-Spheres. בדיקת SPECT או PET תזהה קרינה מה-איטריום-90 על מנת לאשר את מיקומן של המיקרו-ספרות בתוך הכבד.
- המוצר הינו רדיואקטיבי. השימוש במכשיר זה מנבע בהתאם לתקנות, ויש לעקוב אחר תקנות מקומיות כאשר משתמשים במכשיר זה.
- יש להשתמש בטכניקות מקובלות להגנה על הצוות הרפואי מפני קרינה בזמן תפעול האיזוטופ ובזמן הטיפול במטופל.
- המטופלים עשויים לסבול מבעיות קיביות בעקבות הטיפול, אך ניתן להשתמש במעכבי משאבות פרוטונים (PPI) או באנטגוניסטים לקולטני-H2 של היסטמין (תרופות חוסמת H-2) יום טרם החדרת המיקרו-ספרות של SIR-Spheres ולהמשיך את השימוש בהתאם לצורך להפחתת סיבוכים קיבתיים.
- המטופלים עשויים לחוות כאב בטן מיד לאחר מתן המיקרו-ספרות של SIR-Spheres ויתכן ויהיה צורך בשיכוך הכאב.
- מיקרו-ספרות של SIR-Spheres הדגימו פוטנציאל נמוך להגברת הרגישות כאשר נבדקו עורית במודל חיה.

9. תופעות לוואי לא רצויות

כאשר המטופל מטופל בטכניקה מתאימה, ללא עודף של קרינה לאף איבר, תופעות הלוואי הלא רצויות השכיחות לאחר מתן מיקרו-ספרות של SIR-Spheres הינן חום, ירידה חולפת ברמות המוגלובין, תרומבוציטופניה חולפת, הפרעות קלות עד בינוניות בתפקודי כבד (עליה קלה באספרטט טרנסאמינאזה, פוספטזת בסיסית, ביולרובין), כאב בטן, בחילה, הקאה, ששלשול.

תופעות לוואי לא רצויות אפשריות בעקבות רמות קרינה גבוהות

דלקת לבלב חריפה: גורמת לכאב בטן מידי חמור. אימות על ידי PET או SPECT של הבטן ובדיקת עמילאז בסרום.

דלקת ברקמת ריאה בעקבות חשיפה לקרינה: גורמת לשיעול יבש מוגבר. אימות על ידי ריאה לדלקת ברקמת ריאה באמצעות צילום רנטגן.

דלקת חריפה בקיבה: גורמת לכאב בטן. אימות על ידי שימוש בשיטות סטנדרטיות לאבחנה של התייבות בקיבה.

דלקת חריפה בכיס מרה: גורמת לכאב משמעותי בבטן עליונה ועשויה להצריך ניתוח לכריתת כיס מרה על מנת שתחלוף. אימות באמצעות שיטות הדמיה מתאימות.

מחלת כבד מושרית רדיו-אמבוליזציה (REILD): REILD מהווה סיבוך נדיר בעקבות טיפול פנימי סלקטיבי בקרינה (SIRT). REILD מאופיינת על ידי מערך מוגבר היטב של ממצאים קליניים, ביוכימיים, והיסטופתולוגיים המופיעים בנקודות זמן מסוימות. מחלה זו מופיעה כ-4 עד 8 שבועות לאחר SIRT והיא מאופיינת קלינית על ידי צהבת ומיימת בהיעדר התקדמות גידול או חסימת צינור המרה.

התמונה הביוכימית הטיפוסית של REILD כוללת עלייה בביולרובין (> 3 מיליגרם/דציליטר) כמעט בכל המקרים, עלייה ברמות פוספטזת בסיסית (ALP) וגמא-גלוטאמיל טראנספפטידאז (GGT) במרבית המקרים, לצד היעדר כמעט מוחלט של שינוי בטרנסאמינאזות (AST ו-ALT). אם בוצעה ביופסיה של הכבד, התמונה ההיסטולוגית הטיפוסית היא של חסימה סינוסואידאלית אשר עשויה לחקות תמונה של מחלה חסימתית של ורידי הכבד. REILD עשוי להופיע אצל מטופלים עם או ללא שחמת.

טיפול נביעתי עם מתיל-פרדניזולון וחומצה אורסודאקסיקולית ביום הראשון של SIRT ולמשך חודשיים עשוי להפחית את שיעור ההיארעות של REILD.

במסגרת הטיפול ב-REILD, ניתן לשקול להוסיף הפרין במשקל מולקולרי נמוך אך הן קורטיקוסטרואידים והן הפרין יכולים להיות שימושיים אך ורק אם הטיפול בהם מתחיל בשלב מוקדם של המחלה. ראה בנוסף אזהרות בסעיף 7.

10. בחירת מטופלים ובדיקות טרם טיפוליות

התועלת האפשרית בטיפול פנימי סלקטיבי בקרינה לשליטה במחלה בתוך הכבד מתממשת אצל מטופלים עם אנטומיה מתאימה של כלי דם בכבד ומשל הרקמה סביב, עם תפקודי כבד או זררבה תפקודית כבדית טובים יחסית, דלף במידה נמוכה לריאה, ומינון פעילות מתאים.

10.1 בדיקות עבור מטופלים לפני טיפול עם מיקרו-ספרות של SIR-Spheres

יש לבצע את הבדיקות הבאות לפני הטיפול על מנת להבטיח כי המטופל מתאים לטיפול עם מיקרו-ספרות השרף של SIR-Spheres Y-90 וכדי לקבוע את המינון המתאים של SIR-Spheres אותו יש לשלוח למטופל:

- אנגיורגמה כבדית לצורך מיפוי כלי הדם של הכבד
- הדמיית MAA ^{99m}Tc על מנת לקבוע את אחוז הדלף לריאה בכדי להעריך את מינון החשיפה של הריאה לקרינה
- בדיקות ביוכימיות של תפקודי כבד
- PET/CT, CT, או MRI על מנת לקבוע את היקף המחלה, נפחי הריאה, הגידול והכבד לצורך חישובים דוסימטריים.

10.2 טכניקה לביצוע הדמיית טכנציום MAA תוך-כבדית

הערכת זילוח עורקי של הכבד והחלק היחסי של סמן רדיו-תרופתי אשר יעבור דרך הכבד ויתמקם בריאות:

הזרק כ-150 מגה בקרל של MAA ^{99m}Tc לתוך עורק הכבד דרך צנתר.

השתמש במצלמת גמא FOV גדולה ליצירת תמונות של בית החזה והבטן (באותו זמן רכישה).

שרטט את אזור העניין (ROI) סביב הכבד כולו והריאה כולה ומצא את הכמות הכוללת עבור הריאה והכבד.

10.3 הליך חישוב הדלף לריאה

בצע חישוב של החלק היחסי של דלף הריאה (L) באמצעות הנוסחה הבאה:

$$L = \left(\frac{Lung\ Counts}{Liver\ Counts + Lung\ Counts} \right)$$

משוואה 1

על מנת להגיע לאופטימיזציה מבחינת סיכון מול תועלת עבור מטופלים אשר מקבלים טיפול עם מיקרו-ספרות של SIR-Spheres, נדרשת הגבלה של חשיפה של הריאות לקרינה ל-30 גריי. החישוב להערכת חשיפה של הריאות לקרינה נעשה באמצעות הנוסחה הבאה:

פעילות אשר עלולה להגיע לריאה:

$$A_{Lung} = A_{total} \times L$$

משוואה 2

כאשר: A_{Lung} = פעילות בריאה [ג'יגה בקרל]
 A_{total} = סך כל הפעילות אשר נרשמה [ג'יגה בקרל]
 L = החלק היחסי של הדלף לריאה

תוצאת המיזון בריאה, בהתחשב בעובדה שכמות נתונה של פעילות דולפת מהכבד לריאה:

$$D_{Lung} = \frac{49670 \times A_{Lung}}{M_{Lung}}$$

משוואה 3

כאשר: D_{Lung} = מינון בריאה [גריי]

A_{Lung} = פעילות בריאה [ג'יגה בקרל]
 M_{Lung} = המסה של הריאה [גרם]

11. חישוב המיזון האינדיבידואלי

ישנן שתי שיטות מקובלות לחישוב מיזון הקרינה למטופל, והן מודל שטח הפנים של הגוף (BSA) ומודל החלוקה.

11.1 שיטת שטח הפנים של הגוף (BSA)

שיטת ה-BSA משקללת את פעילות איטריום-90 בהתאם לגודל המטופל ולגודלו של הגידול בתוך הכבד. ניתן להשתמש בשיטת ה-BSA כאשר מתעסקים בנפח של אונה מטופלת אחת, וכן כאשר מתעסקים בנפח הכבד כולו.

הגישה של טיפול אונתי לעומת טיפול בכבד כולו עם מיקרו-ספרות של SIR-Spheres מבוססת על נוכחות של גידולים המודגמים בהדמיה מקדימה של CT או MRI. אם גידולי כבד מודגמים באונה אחת בלבד, יש להשתמש במיקרו-ספרות של SIR-Spheres רק באונה הזו, ובכך לחסוך קרינה פנימית לא הכרחית לאונה הקונטרטה-לטרלית.

ראשית יש לקבוע BSA על ידי חישוב באמצעות המשוואה הבאה:

$$BSA = 0.20247 \times H^{0.725} \times W^{0.425}$$

משוואה 4

כאשר: BSA = שטח פנים של הגוף
 H = גובה במטרים
 W = משקל בקילוגרמים

11.1.1 רישום פעילות על סמך חישוב BSA עבור טיפול בכבד כולו / בשתי אונות

$$A_{Admin} = (BSA - 0.2) + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Tumor} + V_{Normal\ Liver}} \right)$$

משוואה 5

כאשר: A_{Admin} = פעילות SIR-Spheres אשר יש להשתיל [ג'יגה בקרל]
 V_{Tumor} = נפח הגידול
 $V_{Normal\ Liver}$ = נפח הרקמה ללא גידול בתוך הנפח המטופל

11.1.2 רישום פעילות על סמך חישוב BSA עבור טיפול באונה או טיפול סופר-סלקטיבי

אצל מטופלים אשר מקבלים טיפול אונתי או סגמנטלי עם מיקרו-ספרות של SIR-Spheres, יש להפחית את הפעילות הנרשמת בהתאם לגודל החלק בכבד אשר מטופל.

$$A_{Admin} = \left[BSA - 0.2 + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Treated}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{Treated}}{V_{Liver}} \right]$$

משוואה 6

כאשר: A_{Admin} = פעילות SIR-Spheres אשר יש להשתיל [ג'יגה בקרל]
 V_{Tumor} = נפח הגידול בתוך הנפח המטופל (כלומר, אונה)
 $V_{Treated}$ = נפח הרקמה ללא גידול בתוך הנפח המטופל (כלומר, אונה)
 V_{Liver} = הנפח הכולל של הכבד כולו, כולל הגידול
 BSA = שטח הפנים של הגוף בהתאם למשוואה 5

11.2 מודל החלוקה

שיטה זו כוללת בחירה של מינון קרינה בטוחים לכבד הנורמלי ולריאה והשתלה של פעילות מרבית אשר לא תחרוג מהמגבלות הללו. עבור המיזון אשר מגיע לגידול אין גבול עליון.

יש להשתמש במודל החלוקה במקרים בהם המסה של הגידול נמצאת באזור מובדל בתוך הכבד. הטכניקה דורשת ביצוע של שתי מדידות:

1. מדידה של נפח הגידול ושל זילוח רקמת כבד תקינה באמצעות הדמייית CT או MR
2. מדידה של החלק היחסי של פעילות ^{99m}Tc MAA המתקמט בגידול, של רקמת כבד וריאה עם זילוח תקין, אשר נקבעת באמצעות הדמיה.

לכן, על מנת לחשב את הפעילות שיש להשתיל, הכרחי לבצע:

- קביעת של הנפחים של רקמת הכבד עם זילוח תקין ושל הגידול, והמרה של כל אחד מהנפחים למסה²
- קביעת הנפח של הריאה והמרה למסה³
- שימוש בהדמייית ^{99m}Tc MAA קביעת הפעילות בריאה, בגידול וברקמת כבד תקינה עם זילוח
- קביעת היחס בין הגידול לפעילות התקינה (TNR) המחושב כפעילות פרי יחידת מסה של איבר או רקמה על ידי שימוש במשוואה הבאה:

$$TNR = \frac{A_{Tumor} / M_{Tumor}}{A_{PNL} / M_{PNL}}$$

average counts or activity in tumor
average counts or activity in perfused normal liver

משוואה 7

כאשר: A_{Tumor} = פעילות בגידול
 M_{Tumor} = מסת הגידול
 A_{PNL} = פעילות ברקמת הכבד התקינה עם זילוח
 M_{PNL} = מסת רקמת הכבד התקינה עם זילוח

על מנת לחשב את הפעילות הכוללת אותה יש להשתיל יש להשתמש במשוואות הבאות. הפעילות הנדרשת צריכה להיות מחושבת על מנת שיהיה אפשר להתאים את המינונים בריאה וברקמה התקינה כגורמים המגבילים.

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{Tumor} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

משוואה 8

כאשר: A_{Admin} = פעילות SIR-Spheres להשתלה [ג'יגה בקרל]
 D_{PNL} = מינון ממוצע הנספג ברקמת כבד תקינה עם זילוח [גריי]
 M_{Tumor} = מסת הגידול [גרם]
 M_{PNL} = מסת רקמת הכבד התקינה עם זילוח [גרם]
 L = אחוז הדלף לריאה
וכן,

$$D_{Tumor} = TNR * D_{PNL}$$

משוואה 9

כאשר: D_{Tumor} = כמות הקרינה המבוקשת לקליטה על ידי הגידול [גריי]

12. הליך הכנת המנה

12.1 עזרים המסופקים על ידי Sirtex:

- בקבוקון V-001 וכן מחט 21G סגורה בפקק (SIR-V001)
- מחזיק לבקבוקון V-001 (SIR-H001)
- מגן מזרק (SIR-S001)

12.2 ציוד נדרש נוסף:

- מים סטריליים להזרקה
- שני מחטי 25G לאיוורור עם פילטרים
- מזרק בנפח 5 מ"ל
- מגבוןי אלכוהול
- מלקחיים
- מכייל מנה (תא יוני)
- מד קרינה
- ערכה לטיפול בקרינה שדלפה

12.3 הליך הכנת המנה

- א. הוצא את המיקרו-ספרות של SIR-Spheres מהאריזה, כאשר בקבוקון הזכוכית המשמש לשינוע נשאר בכלי העופרת, והנח על המדף.
- ב. הסר את מרכז עטיפת האלומיניום מבקבוקון ה-V הסטרילי עם מלקחיים, ונגב את המחיצה עם מגבון אלכוהול.
- ג. הנח את בקבוקון ה-V במחזיק בקבוקון ה-V.
- ד. הכנס מחט 25G קצרה עם פילטר דרך המחיצה של בקבוקון ה-V רק עד שתנקב את המחיצה ותאפשר מעבר אוויר.
- ה. נער את בקבוקון השינוע של מיקרו-ספרות של SIR-Spheres, כשהוא עדיין בתוך כלי העופרת, כדי לערבב מחדש את המיקרו-ספרות של SIR-Spheres. ערבוב מחדש מבטיח תמיסה אחידה להכנת המיזון.
- ו. פתח את כלי העופרת והוצא את בקבוקון השינוע בעזרת מלקחיים.
- ז. קבע פעילות כוללת של מיקרו-ספרות של SIR-Spheres בבקבוקון השינוע, בעזרת מכייל מנה, והחזר את בקבוקון השינוע לכלי העופרת.
- ח. קבע את הנפח לשאיבה לצורך הפעילות הנדרשת למטופל.
- ט. הסר את מרכז עטיפת האלומיניום של בקבוקון השינוע של מיקרו-ספרות של SIR-Spheres, ונגב את המחיצה עם מגבון אלכוהול.
- י. הכנס מחט 25G קצרה עם פילטר דרך המחיצה של בקבוקון השינוע עד שיתאפשר מעבר אוויר, תוך וידוא שהמחט מרוחקת מתכולת בקבוקון השינוע.
- כ. השתמש במזרק מכוסה עם מחט 21G באורך 70 מ"מ לפחות כדי לנקב את המחיצה של בקבוקון השינוע של מיקרו-ספרות של SIR-Spheres ושואב והזרק במהירות בעזרת המזרק מספר פעמים כדי לערבב ביסודיות את המיקרו-ספרות של SIR-Spheres.
- ל. שאב את הנפח שחושב מראש.
- מ. ודא את המיזון למטופל בבקבוקון V על ידי מדידה נוספת של הפעילות בבקבוקון השינוע עם מכייל המנה, ותקן במידת הצורך.
- נ. העבר את הפעילות הספציפית למטופל לתוך בקבוקון ה-V המאוורר הנמצא במחזיק בקבוקון ה-V.
- ס. הסר את מעביר האוויר והדק היטב את הפקק השחור לפתח הבקבוקון.

הפעילות הספציפית למטופל מוכנה כעת לשינוע לחדר ההשתלה של המיקרו-ספרות של SIR-Spheres.

13. הליך ההשתלה

על הרופאים לעיין במדריך ההסברים של Sirtex Medical Pty Ltd להטמנת מיקרו-ספרות שרף של SIR-Spheres לפני ניסיון השתלה של מוצר זה.

13.1 עזרים המסופקים על ידי Sirtex:

- ערכת מתן טיפול (SIR-D001)
- קופסת משלוח (SIR-B001)
- בקבוקון V-001 (SIR-V001)
- מחזיק לבקבוקון V-001 (SIR-H001)

13.2 ציוד נדרש נוסף:

- שני מזרקי 20 מ"ל עם לואר לוק ממולאים בתמיסה לא יונית (5% גלוקוז/דקסטרוז או מים להזרקה).
 - אין להשתמש בסליין.
 - יש לנטר מטופלים סוכרתיים להיפרגליקמיה אם נעשה שימוש בגלוקוז/דקסטרוז בריכוז 5% להשתלת המיקרו-ספרות.

Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung³ shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021. Mar;65(1):32-42

ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from² Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S)

טבלת סמלים	
הגדרת הסמל	סמל
יצרן	
תאריך ייצור	
יש לעיין בהוראות השימוש	
זהירות	
תאריך אחרון לשימוש	
אצווה או קוד אצווה	
מספר קטלוגי	
מספר סדרתי	
כמות	
עיקור בקרינה	
עיקור באדים	

להלן דוגמאות לערכי חשיפה של אנשי צוות שנמדדו באמצעות (TLD) thermoluminescent dosimetry.

טבלה 1 - מנת חשיפה למטופל להכנת השתלה (טכנאי)

פלטגוף עליון מיליסיורט (מילירם)	עדשת העין מיליסיורט (מילירם)	ידיים מיליסיורט (מילירם)
0.027 (2.7)	0.026 (2.6)	0.35 (35)
0.003 (0.3)	0.004 (0.4)	

בהנחת טיפול במכשיר של 3 ג'יגה בקרל זמן הכנת מנה של 30 דקות. מכשירי TLD הוצמדו לאזור האגן, לדש החולצה, ולאצבע הפעילה.

טבלה 2 - מנת חשיפה למטופל בהליך ההשתלה (רופא)

פלטגוף עליון מיליסיורט (מילירם)	עדשת העין מיליסיורט (מילירם)	ידיים מיליסיורט (מילירם)
0.038 (3.8)	0.12 (12)	0.32 (32)
0.004 (0.4)	0.054 (5.4)	

בהנחת מנה ממוצעת למטופל של 2-2.5 ג'יגה בקרל זמן הזרקת מינון של 20 דקות.

נתוני חשיפה ממטופלים שעברו השתלה במנה ממוצעת של 2.1 ג'יגה בקרל במועד של 5-6 שעות לאחר ההשתלה במרחקים הבאים מהבטן של המטופל:

טבלה 3 - חשיפה לאחר השתלה

מרחק	חשיפה
0.25 מטר	18.8 מסיוורט/שעה
0.5 מטר	9.2 מסיוורט/שעה
1.0 מטר	1.5 מסיוורט/שעה
2.0 מטר	0.4 מסיוורט/שעה
4.0 מטר	> 0.1 מסיוורט/שעה

17. תיקון לדעיכה

זמן מחצית החיים הפיזי של איזוטופים 90-110 ימי 64.1 שעות. יש לקחת בחשבון מקדמים לדעיכת קרינה רדיואקטיבית בזמן הכנת המנה כדי לחשב את הערך הנכון של הרדיואקטיביות הקיימת.

טבלה 4 - מקדמי דעיכת מיקרו-ספרות של SIR-Spheres

שעות	מקדם דעיכה
0.5	0.995
1	0.989
2	0.979
3	0.968
4	0.956
5	0.947
6	0.937
7	0.927
8	0.917
9	0.907
10	0.898
11	0.888
12	0.878
24	0.772

זהירות: יש להמיר את זמן הכיול הראשוני לזמן המקומי של המשתמש.

MedEnvoy Switzerland
 Gotthardstrasse 28
 6302 Zug
 שווייץ



- מזרק 20 מ"ל עם לואר לוק, ממולא בחומר ניגוד לא-יוני.
- מיקרו-צנטר
- המיקרו-צנטרים צריכים להיות עם קוטר פנימי של לפחות 0.021" ובתצורה עם קצה בזווית של 45° לכלי דם עם זווית מוצא של 90°.
- חומר סופח סטרילי להגנה על מערכת האנגיוגרפיה
- מבוני אלוהול
- מלקחיים או המוסטט
- מד קרינה
- ערכה לטיפול בקרינה שדלפה

13.3 הליך ההשתלה

הצנתר לעורק הכבד יוחדר על ידי רדיולוג התערבותי מיומן תחת שיקוף רנטגן. שיטה זו מאפשרת שליטה מלאה על המיקום המדויק בו מונח הצנתר ומאפשרת לבדוק באופן תדיר את מיקום הצנתר במהלך הליך ההשתלה.

חשוב כי המיקרו-ספרות של SIR-Spheres לא יינתנו לאברים אחרים, בפרט לבלב, לקיבה או לתריסרון. אם ישנה סכנה שמיקרו-ספרות של SIR-Spheres תעבורנה בעורק קיבה-תריסרון (GDA) Gastroduodenal artery (GDA), יש להפסיק את ההשתלה. ייתכן ויהיה עדיף לחסום כלי דם דולפים עם סליל תוך-חללי או חומר אחר כדי לנמנע ממיקרו-ספרות SIR-Spheres לנודוד לאברים שאינם אברי המטרה.

הערה: נמנע כל היסובים ממיקרו-ספרות SIR-Spheres מקורם בהנחה בשוגג של המיקרו-ספרות בכלי דם קטנים המוליכים לבלב, לקיבה או לתריסרון.

על הרדיולוג לבדוק באופן תדיר את מיקום הצנתר במהלך ההליך כדי לוודא שהוא נותר במקום הרצוי ושאינו נדדה של מיקרו-ספרות של SIR-Spheres לאברים אחרים. דבר זה מתבצע על ידי הזרקת חומר ניגוד דרך פתח קו ה-B של ערכת המתן של SIR-Spheres במהלך המתן של מיקרו-ספרות של SIR-Spheres. אין לתת חומר ניגוד באמצעות פתח קו ה-D.

יש לתת את המיקרו-ספרות של SIR-Spheres באטיות, בקצב שלא יעלה על 5 מ"ל/דקה. מתן מהיר עלול ליצור תרחיף מרכזי יותר של SIR-Spheres שעלול ליצור חסימה של המיקרו-צנתר או זרימה חוזרת בעורק הכבד לתוך אברים אחרים. לאחר סיום ההליך, יש להוציא את הצנתר.

14. פירוק

- לאחר השלמת העירוי, הסר את המכסה מאריזת הקופסה להליך המתן.
- אין לנתק את הצנתר של המטופל מערכת הצנתר.
- הסר בזהירות את הצנתר מהמטופל, בעודו מחובר לערכת המתן. יש להסיר ולטפל בצנתר בזהירות מכיוון שהוא עלול להיות מזוהם בחומר רדיואקטיבי. לפתח את הצנתר כסליל ועטוף במגבת סטרילית.
- כאשר הכל עדיין מחובר, השתמש בהמוסטט כדי לדחוף את המחטים כלפי מטה לתוך בקבוקון V-המוגן והנח אותו (ביחד עם כל הציוד הקשור להליך שעלול להיות מזוהם) בפה המיועד לחומרים רדיואקטיביים.
- יש לאחסן חומרים רדיואקטיביים בהתאם לתקנות המקומיות החלות על אחסון חומרים כאלו.



15. ניקיון והשלכת אשפה

- לאחר הכנת המנה והמתן, בדוק את הציוד ואת אנשי הצוות בעזרת מד קרינה מתאים כדי לוודא שכל זיהום יטופל.
- אם על ציוד לשימוש רב-פעמי (כלומר, מגן מזרק או קופסת לשימוש בהנחה) נמצא לכלוך נראה לעין, נקה את המשטחים על ידי ריסוס תמיסת ניקוי (0.5% נתרן היפוכלורית, NaOCl) עד שיהיו רטובים לגמרי. השאר במצב זה דקה אחת. נגב עם מטלית לחה עד שכל הכלוך הנראה לעין הוסר.
- כדי לחטא, רסס את כל המשטחים בתמיסת 0.5% NaOCl במרחק 15-20 ס"מ, עד שיהיו רטובים לגמרי. השאר במצב זה דקה אחת. לאחר מכן, נגב עם מטלית לחה עד שכל השאריות הוסרו.
- אין להשתמש בחומרי ניקוי מבוססי אלוהול או בחומרים מעכלים לניקוי אביזרים לשימוש רב-פעמי.
- אין לנסות עיקור בחום של הציוד לשימוש רב פעמי.
- יש להשליך חומרים המזוהמים בחומר רדיואקטיבי בהתאם לתקנות מקומיות הקשורה להשלכת חומרים רדיואקטיביים.

16. בטיחות קרינה

יש למלא אחר דרישות התקינה וההנחיות המקומיות לשימוש בקרינה הקשורות לטיפול בזמן ההשתלה ולאחר ההשתלה. יש צורך שמד קרינה מכילי יהיה זמין תמיד בעת טיפול ב-SIR-Spheres כדי לזהות ולבקר סיכוני זיהום רדיואקטיבי אפשרי.

סמלי כרטיס ההשתלה	
הגדרת הסמל	סמל
כרטיס השתלה	
שם או ת.ז. של המטופל	
תאריך ההשתלה	
שם וכתובת של המוסד הרפואי המשתיל/ספק	
אתר מידע למטופלים	
שם המכשיר	
מספר אצווה/קוד אצווה	
מספר זיהוי ייחודי למכשיר (UDI) בתצורה של זיהוי אוטומטי והזנת נתונים (AIDC)	
מספר UDI מזהה של המכשיר	UDI-DI

הגדרת הסמל	סמל
קרונה מייננת	
לשימוש חד פעמי בלבד. מציין מכשיר רפואי המיועד לשימוש במטופל יחיד ובהליך בודד אין לעקר מחדש	
המוצר לא מיוצר עם לטקס גומי טבעי	
אין להשתמש באריזה אם ניזוקה	
שמור במקום יבש	
מגבלות טמפרטורה	
זהירות: החוק הפדרלי (ארה"ב) מגביל את המכירה של מוצר זה לרופא או בהוראת רופא או לאיש רפואה מורשה	Rx Only
יבואן	
נציג מורשה בשווייץ	
נציג מורשה בקהילה האירופית	
תו CE + מספר זיהוי של הגוף המוסמך (Notified Body)	



SIR-Spheres® Microspheres (यंत्रियम-90 माइक्रोस्फीयर) **SIR-Y001**

HINDI

1. विवरण

SIR-Spheres microspheres में यंत्रियम-90 युक्त बायोकेम्पेटिबल माइक्रोस्फीयर होते हैं। यंत्रियम-90 उच्च-ऊर्जा शुद्ध बीटा-उत्सर्जक आइसोटोप है, जिसमें कोई प्राथमिक गामा उत्सर्जन नहीं होता। बीटा कणों की अधिकतम ऊर्जा 0.93 MeV के माध्य के साथ 2.27 MeV है। आधा जीवन 64.1 घंटे है। ऊतक में उत्सर्जन की अधिकतम सीमा 2.5 mm के साथ 11 mm है।

SIR-Spheres microspheres को कैथेटर का उपयोग करके लिवर की धमनी में इंजेक्शन द्वारा लिवर ट्यूमर में प्रत्यारोपित किया जाता है। SIR-Spheres microspheres मुख्य रूप से लिवर धमनी प्रवाह की अनूठी शारीरिक विशेषताओं, ऊतक संवहनी के सामान्य लिवर अनुपात में ट्यूमर और ट्यूमर के आकार के कारण लिवर में असमान रूप से वितरित होते हैं। ट्यूमर आमतौर पर सामान्य लिवर की तुलना में SIR-Spheres microspheres की प्रति यूनिट वितरण में उच्च घनत्व प्राप्त करता है। ट्यूमर में SIR-Spheres microspheres का घनत्व सामान्य लिवर ऊतक से 5 से 6 गुना तक अधिक हो सकता है। सामान्य तौर पर, 1 GBq यंत्रियम 90/kg ऊतक 49.67 Gy विकिरण खुराक प्रदान करता है। जब SIR-Spheres microspheres को लिवर में प्रत्यारोपित कर दिया जाता है, तो वे चयापचय या उत्सर्जित नहीं होते हैं और वे स्थायी रूप से लिवर में रहते हैं। प्रत्येक डिवाइस एक ही रोगी के उपयोग के लिए है।

2. अपेक्षित इस्तेमाल

SIR-Spheres Y-90 रेजिन माइक्रोस्फीयर, लिवर धमनी के माध्यम से लिवर ट्यूमर में आरोपण के लिए आशयित है।

3. इस्तेमाल के लिए संकेत

SIR-Spheres Y-90 रेजिन माइक्रोस्फीयर को बढ़े हुए ऑपरेशन न किए जा सकने योग्य लिवर कैंसर वाले रोगियों के उपचार के लिए सुझाया जाता है।

4. आपूर्ति कैसे किया जाएगा

SIR-Spheres microspheres इंजेक्शन के लिए पानी के साथ शीशी में दिए जाते हैं। प्रत्येक शीशी में इंजेक्शन के लिए कुल 5 सीसी पानी में $90 \pm 10\%$ का 3 GBq (कैलिब्रेशन के समय) होता है। प्रत्येक शीशी में 20 से 60 माइक्रोमीटर के व्यास वाले 40 - 80 मिलियन माइक्रोस्फीयर होते हैं। शीशी को 6.4 mm न्यूनतम मोटाई वाले लेड पॉट के भीतर भेजा जाता है। पैकेज में एक लेड पॉट के भीतर एक क्रिप सील SIR-Spheres microspheres कांच की शीशी और टाइप A पैकेज के भीतर एक पैकेज इंसर्ट होता है।

रोगी विशिष्ट गतिविधियां अनुभाग 17 के अनुसार तैयार की जाती हैं।

शीशी और इसकी सामग्री को इसके ट्रांसपोर्टेशन कंटेनर के अंदर कमरे के तापमान (15-25 °C, 59-77 °F) पर रखा जाना चाहिए।

कैलिब्रेशन तिथि (रेडियोधर्म सामग्री के लिए) और समाप्ति जानकारी शीशी के लेबल पर मुद्रित है। SIR-Spheres microspheres का उपयोगी जीवन कैलिब्रेशन के 24 घंटे बाद समाप्त हो जाता है।

5. एक्सेसरीज़

खुराक तैयार करने और प्रत्यारोपण की कार्यविधि के लिए उपयोग की जाने वाली एक्सेसरीज़ में ये शामिल हैं:

- डिलीवरी सेट (SIR-D001)
- वी-वायल और कैप की गई 21 G सुई (SIR-V001)
- वी-वायल होल्डर (SIR-H001)
- डिलीवरी बॉक्स (SIR-B001)
- सिरिज शील्ड (SIR-S001)

इन एक्सेसरीज़ को खुराक की तैयारी के दौरान उपयोगकर्ता और प्रत्यारोपण कार्यविधि के दौरान उपयोगकर्ता और रोगी की रक्षा करने के लिए डिज़ाइन किया गया है। अनुभाग 12 - 15 उपयोगकर्ताओं के लिए अतिरिक्त सुरक्षा सावधानियां बताती हैं, ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि विकिरण के संपर्क को यथावित रूप से प्राप्त करने योग्य (ALARA) के रूप में कम रखा जाए।

6. विपरीत संकेतित

SIR-Spheres microspheres उन रोगियों में विपरीत संकेतित हैं:

- जिन्होंने लिवर के लिए पहले बाहरी बीम विकिरण चिकित्सा ली है
- जिनको जलोदर है या नैदानिक लिवर की विफलता में है
- जिनका स्पष्ट रूप से असामान्य लिवर फंक्शन टेस्ट (LFTs) है
- जिनका कुल बिलिरुबिन > 2.0 mg/dL और/या कुल एल्बुमिन < 3.0 g/dL है
- जिन्होंने फेफड़ों में विकिरण की ≥ 30 Gy खुराक अवशोषित कर ली है, जैसा कि अनुभाग 10 में वर्णित टेक्नाटियम-99m मैक्रोएग्जिटेड-एल्बुमिन (^{99m}Tc MAA) अध्ययन द्वारा अनुमान लगाया गया है।
- जिनको पूर्व-मूल्यांकन एंजियोग्राम है जो पेट, अग्राशय या आंत्र जैसे गैर-लक्षित अंगों के लिए माइक्रोस्फेर्स के जमाव के लिए संभावित मार्ग प्रदर्शित करता है
- जो गर्भवती हैं

7. चेतावनियां

SIR-Spheres microspheres की गैर-लक्षित डिलीवरी
पेट, पाचनार्त्र, पित्ताशय की थैली या अग्राशय जैसी अतिरिक्त-लिवर संरचनाओं के लिए SIR-Spheres microspheres के बेपरवाह वितरण के परिणामस्वरूप इन संरचनाओं में विकिरण की क्षति हो सकती है, जिसमें पेट में तेज दर्द, तीव्र गैस्ट्रिटिस, तीव्र कोलीसिस्टाइटिस, तीव्र अग्राशयशोथ और पेटिक अल्सरेशन शामिल हैं, लेकिन इन्हें तक सीमित नहीं है। किसी भी अतिरिक्त-हिपेटिक संरचनाओं के लिए SIR-Spheres microspheres के गैर-लक्षित वितरण को रोकने के लिए एंजियोग्राफिक तकनीक को नियोजित किया जाना चाहिए।

8. रेडियोएम्बोलाइजेशन प्रेरित लिवर की बीमारी (REILD)

सामान्य लिवर पैरेन्काइमा में अत्यधिक विकिरण की डिलीवरी के परिणामस्वरूप REILD हो सकती है। पहले से मौजूद लिवर की बीमारी वाले रोगियों में भी REILD का खतरा बढ़ सकता है। निम्नलिखित नैदानिक सेटिंग्स में SIR-Spheres microspheres की निर्धारित गतिविधि को कम करने पर विचार किया जाना चाहिए 1:

- स्टीटोसिस, स्टीटोहेपेटाइटिस, हेपेटाइटिस या सिर्रोसिस के कारण कम हुआ लिवर का कार्यात्मक रिजर्व
- बढ़ा हुआ बेसलाइन बिलिरुबिन स्तर
- पूर्व हिपेटिक रिसेक्शन
- पूर्व लिवर निर्देशित थेरेपी
- सिस्टेमिक कीमोथेरेपी और/या जैविक थेरेपी के साथ व्यापक पूर्व उपचार

9. विकिरण न्यूमोनाइटिस

प्रत्यारोपित विकिरण के उच्च स्तर और/या फेफड़ों में अत्यधिक शॉटिंग से विकिरण न्यूमोनाइटिस हो सकता है। एक उपचार सत्र के लिए फेफड़ों की विकिरण खुराक ≤ 30 Gy और ≤ 50 Gy संचयी खुराक तक सीमित होनी चाहिए।

10. अन्य ट्यूमर प्रकार

उपयोग के लिए सुझावों के बाहर विशेष प्रकार के ट्यूमर के उपचार में SIR-Spheres की सुरक्षा, प्रदर्शन और लाभ/जोखिम प्रोफाइल अभी तक स्थापित नहीं की गई है।

11. सावधानियां

- गर्भवती महिलाओं, स्तनपान कराने वाली माताओं या बच्चों में इस उपकरण की सुरक्षा और प्रभावशीलता स्थापित नहीं की गई है।

- SIR-Spheres microspheres के आरोपण के तुरंत बाद ऊपरी पेट का SPECT या PET स्कैन किया जाता है। SPECT या PET स्कैन यंत्रियम-90 से विकिरण का पता लगाएगा, ताकि लिवर में माइक्रोस्फीयर लगाने की पुष्टि हो सके।
- यह उत्पाद रेडियोधर्म है। इस उपकरण का उपयोग विनियमित है और इस उपकरण को संभालते समय स्थानीय नियमों का पालन किया जाना चाहिए।
- आइसोटोप और रोगी दोनों को संभालते समय कर्मचारियों की सुरक्षा के लिए स्वीकृत विकिरण सुरक्षा तकनीकों का उपयोग किया जाना चाहिए।
- उपचार के बाद मरीजों को गैस्ट्रिक समस्याओं का अनुभव हो सकता है, लेकिन प्रोटॉन पंप इनहिबिटर (PPI) या हिस्टामाइन एच 2-रिसेप्टर एंटागोनिस्ट (H-2 ब्लॉकिंग एजेंट) का उपयोग SIR-Spheres microspheres के आरोपण से एक दिन पहले किया जा सकता है और गैस्ट्रिक जटिलताओं को कम करने के लिए इसे आवश्यकतानुसार जारी रखा जा सकता है।
- SIR-Spheres microspheres को दिए जाने के तुरंत बाद रोगियों को पेट में दर्द का अनुभव हो सकता है और दर्द से राहत की आवश्यकता हो सकती है।
- जब एक पशु मॉडल में त्वचीय परीक्षण किया गया तो SIR-Spheres microspheres ने हल्की संवेदीकरण क्षमता का प्रदर्शन किया।

9. प्रतिकूल घटनाएं

जब रोगी का उचित तकनीक के साथ उपचार किया जाता है, किसी अंग को अत्यधिक विकिरण के बिना, SIR-Spheres microspheres प्राप्त करने के बाद सामान्य प्रतिकूल घटनाओं में बुखार, हीमोप्लोबिन की क्षणिक कमी, क्षणिक थ्रोम्बोसाइटोपेनिया, लिवर फंक्शन टेस्ट की हल्की से मध्यम असामान्यता (एसपार्टेट एमिनोट्रांसफरेज, अल्कलाइन फॉस्फेट, बिलिरुबिन में मामूली वृद्धि), पेट में दर्द, जी मिचलाना, उल्टी और दस्त शामिल होते हैं।

उच्च विकिरण के कारण संभावित गंभीर प्रतिकूल घटनाएं

तीव्र अग्राशयशोथ: तत्काल गंभीर पेट दर्द का कारण बनता है। पेट के SPECT या PET द्वारा प्रमाणित करें और सीरम एमाइलेज के लिए परीक्षण करें।

विकिरण न्यूमोनाइटिस: अत्यधिक अनुत्पादक खांसी का कारण बनता है। न्यूमोनाइटिस के सबूत को एक्स-रे द्वारा प्रमाणित करें।

तीव्र जठरशोथ: पेट दर्द का कारण बनता है। गैस्ट्रिक अल्सरेशन के निदान के लिए मानक विधियों द्वारा प्रमाणित करें।

तीव्र कोलेसिस्टिटिस: ऊपरी पेट में बहुत अधिक दर्द का कारण बनता है और समाधान के लिए कोलेसिस्टेक्टोमी की आवश्यकता हो सकती है। उपयुक्त इमेजिंग अध्ययन द्वारा प्रमाणित करें।

रेडियोएम्बोलाइजेशन प्रेरित लिवर की बीमारी (REILD):

चयनात्मक आंतरिक विकिरण चिकित्सा (SIRT) के बाद REILD एक दुर्लभ जटिलता है। REILD को अस्थायी, नैदानिक, जैव रासायनिक और हिस्टोपैथोलॉजिक निष्कर्षों के अच्छी तरह से परिभाषित नक्षत्र से वर्णित किया जाता है। यह आमतौर पर SIRT के लगभग 4 से 8 सप्ताह बाद सामने आता है और ट्यूमर की प्रगति या पित्त नली में रुकावट के अभाव में चिकित्सकीय रूप से पीलिया और जलोदर द्वारा वर्णित किया जाता है।

REILD की विशिष्ट जैव रासायनिक तस्वीर लगभग सभी मामलों में उच्च बिलिरुबिन (> 3 mg/dL) है, ज्यादातर मामलों में उच्च अल्कलाइन फॉस्फेट (ALP) और गामा-ग्लूटामाइल ट्रांसपेप्टिडेज (GGT), ट्रांसएमिनेस (AST और ALT) में लगभग कोई बदलाव नहीं होता है। यदि लिवर की बायोप्सी की जाती है, तो विशिष्ट हिस्टोलॉजिकल उपस्थिति साइन्साइडल रुकावट की होती है, जो कि वेनो-ओकुलसिव रोग के जैसी हो सकती है। REILD गैर-सिर्रोसिस और सिर्रोसिस दोनों रोगियों में हो सकता है।

SIRT के दिन से शुरू होने वाले मेथिलप्रेंडनिसोलोन और अरसोडेऑक्सीकोलिक एसिड के साथ रोगनिरोधी उपचार और इसके दो महीने तक जारी रहने से REILD की घटनाओं में कमी आ सकती है।

REILD के उपचार में, कम आणविक भार वाले हेपरिन पर भी विचार किया जा सकता है, लेकिन कॉर्टिकोस्टेरॉइड्स और हेपरिन दोनों ही रोग के दौरान बहुत पहले शुरू किए

¹ Gil-Alzugaray et al. हेपेटोलॉजी, खंड 57, सं. 3, 2013।

जाने पर उपयोगी हो सकते हैं। अनुभाग 7 चेतावनियाँ भी देखें

10. रोगी का चयन और पूर्व उपचार परीक्षण

लिवर के अंदर रोग नियंत्रण के लिए चयनात्मक आंतरिक विकिरण थेरेपी का संभावित लाभ लिवर और आसपास के ऊतकों की उचित संतवनी शरीर रचना, अपेक्षाकृत अच्छे लिवर फंक्शन या कार्यात्मक लिवर रिजर्व, फेफड़े के कम शंट और उपयुक्त गतिविधि प्रिस्क्रिप्शन वाले रोगियों में महसूस किया जाता है।

10.1 SIR-Spheres microspheres के साथ उपचार से पहले रोगी का परीक्षण

उपचार से पहले निम्नलिखित परीक्षण किए जाते हैं, ताकि यह पक्का किया जा सके कि रोगी SIR-Spheres Y-90 रेजिन माइक्रोस्फीयर के साथ उपचार के लिए उपयुक्त है और

SIR-Spheres की उचित खुराक निर्धारित की जाती है, ताकि निम्न को प्रिस्क्राइब किया जा सके:

- लिवर के धमनी शरीर रचना विज्ञान को स्थापित करने के लिए हिपेटिक एंजियोग्राम
- ^{99m}Tc MAA स्कैन, ताकि फेफड़ों के विकिरण खुराक जोखिम का मूल्यांकन करने के लिए प्रतिशत फेफड़े की शंटिंग का निर्धारण किया जा सके
- लिवर फंक्शन के जैव रासायनिक परीक्षण
- CT, PET/CT या MRI ताकि डोसिमेट्री गणना के लिए रोग, फेफड़े, ट्यूमर और लिवर की मात्रा का निर्धारण किया जा सके

10.2 इंटा-हेपेटिक टेक्नेटियम MAA स्कैन करने की तकनीक

लिवर के आर्टिरियल परफ्यूजन और रेडियोफार्मास्युटिकल ट्रेसर के अंश का आकलन करने के लिए, जो लिवर से होकर फेफड़ों में जाएगा:

एक कैथेटर के माध्यम से हिपेटिक धमनी में लगभग 150 MBq ^{99m}Tc MAA इंजेक्ट करें।

एक बड़े FOV गामा कैमरे का उपयोग करें और वक्ष और पेट की छवियाँ लें (उसी एंजिजिशन समय के साथ)।

पूरे लिवर और पूरे फेफड़े के आसपास रुचि का क्षेत्र (ROI) बनाएं और फेफड़े और लिवर के लिए कुल गणना प्राप्त करें।

10.3 लंग शंट गणना की कार्यविधि

निम्न फॉर्मूला का उपयोग करके फेफड़े के शंट अंश (L) की गणना करें:

$$L = \left(\frac{\text{लंग काउंट}}{\text{लिवर काउंट} + \text{लंग काउंट}} \right)$$

समीकरण 1

SIR-Spheres microspheres प्राप्त करने वाले रोगियों के लिए जोखिम बनाम लाभ का अनुकूलन करने के लिए, फेफड़ों में विकिरण जोखिम को ≤ 30 Gy तक सीमित करना आवश्यक है। फेफड़ों के लिए अनुमानित विकिरण जोखिम की गणना निम्न फॉर्मूला द्वारा दी गई है:

गतिविधि जो संभावित रूप से फेफड़ों तक पहुंच सकती है:

$$A_{lung} = A_{total} \times L$$

समीकरण 2

कहाँ:

A_{lung} = फेफड़े की गतिविधि [GBq]
 A_{total} = कुल निर्धारित गतिविधि [GBq]
 L = फेफड़े का शंट अंश

परिणामस्वरूप होने वाली फेफड़े की खुराक, यह देखते हुए कि गतिविधि की एक निश्चित मात्रा लिवर से फेफड़े तक शंट होती है:

$$D_{lung} = \frac{49670 \times A_{lung}}{M_{lung}}$$

समीकरण 3

कहाँ:

D_{lung} = फेफड़े की खुराक [Gy]
 A_{lung} = फेफड़े की गतिविधि [GBq]
 M_{lung} = फेफड़े का द्रव्यमान [g]

11. व्यक्तिगत खुराक की गणना

रोगी विकिरण खुराक की गणना के लिए दो स्वीकृत तरीके हैं, ये शरीर की सतह का क्षेत्रफल (BSA) मॉडल और विभाजन मॉडल हैं।

11.1 शरीर की सतह का क्षेत्रफल (BSA) विधि

BSA विधि रोगी के आकार और लिवर के अंदर ट्यूमर के आकार के अनुसार यत्रियम-90 गतिविधि बदलती है। BSA विधि का उपयोग एकल उपचारित लोब की मात्रा के साथ-साथ पूरे लिवर के उपचार में किया जा सकता है।

SIR-Spheres microspheres के साथ लोबार उपचार बनाम पूरे लिवर उपचार का दृष्टिकोण पूर्व-उपचार CT या MR इमेजिंग पर दिखने वाले ट्यूमर की मौजूदगी पर आधारित है। यदि लिवर ट्यूमर केवल एक लोब में दिखाई दे रहे हैं, तो

SIR-Spheres microspheres को केवल उस लोब में दिया जाना चाहिए, इस प्रकार कोटालेटरल लोब को अनावश्यक आंतरिक विकिरण से बचाया जा सकता है।

BSA को पहले निर्धारित किया जाना चाहिए और इसकी गणना निम्नलिखित समीकरण से की जाती है:

$$BSA = 0.20247 \times H^{0.725} \times W^{0.425}$$

समीकरण 4

कहाँ:

BSA = शरीर की सतह का क्षेत्रफल
 H = मीटर में ऊंचाई
 W = किलोग्राम में वजन

11.1.1 पूरे लिवर / बिलोबार उपचार के लिए BSA निर्धारित गतिविधि गणना

$$A_{Admin} = (BSA - 0.2) + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Tumor} + V_{Normal\ liver}} \right)$$

समीकरण 5

कहाँ:

A_{Admin} = [GBq] आरोपण करने के लिए SIR-Spheres गतिविधि
 V_{Tumor} = ट्यूमर की मात्रा
 $V_{Normal\ Liver}$ = उपचारित मात्रा में गैर-ट्यूमर ऊतक की मात्रा

11.1.2 लोबार या अति-चयनात्मक उपचार के लिए BSA निर्धारित गतिविधि की गणना

SIR-Spheres microspheres के साथ लोबार या खंडीय उपचार प्राप्त करने वाले रोगियों में, निर्धारित गतिविधि को उपचार किए जा रहे लिवर के हिस्से के आकार के अनुसार कम किया जाना चाहिए।

$$A_{Admin} = \left[BSA - 0.2 + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Treated}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{Treated}}{V_{Liver}} \right]$$

समीकरण 6

कहाँ:

A_{Admin} = [GBq] आरोपण करने के लिए SIR-Spheres गतिविधि
 V_{Tumor} = उपचारित मात्रा में ट्यूमर की मात्रा (यानी, लोब)
 $V_{Treated}$ = उपचारित मात्रा में गैर-ट्यूमर ऊतक की मात्रा (यानी, लोब)
 V_{Liver} = ट्यूमर सहित पूरे लिवर की कुल मात्रा
 BSA = समीकरण 5 के अनुसार शरीर की सतह का क्षेत्रफल

11.2 विभाजन मॉडल

इस पद्धति में सामान्य लिवर और फेफड़ों के लिए सुरक्षित विकिरण खुराक का चयन करना और अधिकतम गतिविधि को आरोपित करना शामिल है, जो इन सीमाओं से अधिक नहीं होगी। ट्यूमर द्वारा प्राप्त खुराक की कोई ऊपरी सीमा नहीं है।

जहां ट्यूमर द्रव्यमान लिवर के अंदर एक अलग क्षेत्र है, वहां विभाजन मॉडल का उपयोग किया जाना चाहिए। तकनीक को दो मापों की आवश्यकता होती है, ताकि निम्न को बनाया जा सके:

1. CT या MR स्कैन से निर्धारित ट्यूमर और सामान्य परफ्यूज्ड लिवर की मात्रा का मापन
2. इमेजिंग से निर्धारित ^{99m}Tc MAA गतिविधि के अनुपात का मापन जो ट्यूमर, सामान्य परफ्यूज्ड लिवर और फेफड़े में लॉज होता है।

इसलिए, प्रत्यारोपित की जाने वाली गतिविधि की गणना करने के लिए, यह आवश्यक है कि निम्न को किया जाए:

- सामान्य परफ्यूज्ड लिवर और ट्यूमर की मात्रा निर्धारित करें और प्रत्येक मात्रा को द्रव्यमान में परिवर्तित करें²
- फेफड़े का आयतन निर्धारित करें और द्रव्यमान में बदलें³
- ^{99m}Tc MAA स्कैन का उपयोग करके फेफड़े, ट्यूमर और परफ्यूज्ड सामान्य लिवर में गतिविधि का निर्धारण करें
- निम्न समीकरण का उपयोग करके अंग या ऊतक के प्रति इकाई द्रव्यमान की गतिविधि के रूप में गणना की गई सामान्य गतिविधि अनुपात (TNR) के लिए ट्यूमर का निर्धारण करें:

$$TNR = \frac{A_{Tumor}/M_{Tumor}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$

ट्यूमर में औसत गणना या गतिविधि
 = $\frac{\text{परफ्यूज्ड सामान्य लिवर में औसत गणना या गतिविधि}}{\text{समीकरण 7}}$

कहाँ:

A_{Tumor} = ट्यूमर में गतिविधि
 M_{Tumor} = ट्यूमर का द्रव्यमान
 A_{PNL} = परफ्यूज्ड सामान्य लिवर में गतिविधि
 M_{PNL} = परफ्यूज्ड सामान्य लिवर का द्रव्यमान

प्रत्यारोपित की जाने वाली कुल गतिविधि की गणना करने के लिए, निम्नलिखित समीकरणों का उपयोग करें। सीमित कारकों के रूप में फेफड़े और सामान्य ऊतक खुराक को समायोजित करने के लिए आवश्यक गतिविधि की गणना की जानी चाहिए।

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{Tumor} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

समीकरण 8

कहाँ:

A_{Admin} = [GBq] आरोपण करने के लिए SIR-Spheres गतिविधि
 D_{PNL} = परफ्यूज्ड सामान्य लिवर के लिए औसत अवशोषित खुराक [Gy]
 M_{Tumor} = ट्यूमर का द्रव्यमान [g]
 M_{PNL} = परफ्यूज्ड सामान्य लिवर का द्रव्यमान [g]
 L = फेफड़े का शंट अंश
 और,

$$D_{Tumor} = TNR * D_{PNL}$$

समीकरण 9

कहाँ:

D_{Tumor} = ट्यूमर के लिए वांछित अवशोषित खुराक [Gy]

12. खुराक तैयार करने की कार्यविधि

12.1 Sirtex द्वारा प्रदान की जाने वाली एक्सेसरीज़:

- वी-वायल और कैप की गई 21 G सुई (SIR-V001)
- वी-वायल होल्डर (SIR-H001)
- सिरिज शील्ड (SIR-S001)

12.2 अतिरिक्त आपूर्ति की आवश्यकता:

- इंजेक्शन के लिए जीवाणुरहित पानी
- फिल्टर के साथ दो 25 G वेंट सुई
- 5 mL सिरिज
- अल्कोहल स्वाब
- चिमटा
- खुराक कॅलिब्रेटर (आयन चैंबर)
- विकिरण सर्वेक्षण मीटर
- रेडिएशन स्पिल किट

² ICRP, 2015. रेडियोफार्मास्युटिकल्स से रोगियों को विकिरण की खुराक: अक्सर उपयोग किए जाने वाले पदार्थों से संबंधित वर्तमान

जानकारी का एक संग्रह। ICRP प्रकाशन 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. रेडियोएम्बोलाइजेशन उपचार योजना के लिए फेफड़े के शंट और फेफड़े की खुराक की गणना के तरीके। Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 मार्च;65(1):32-42.

12.3 खुराक तैयार करने की कार्यविधि

- SIR-Spheres microspheres को अनपैक करें, ग्लास शिपिंग शीशी को उसके लेड पॉट में छोड़कर बेंचटॉप पर रखें।
- चिमटे के साथ जीवाणुरहित वी-शीशी से एल्यूमीनियम सील के बीच को हटा दें और सेप्टम को अल्कोहल स्वाब से पोंछ लें।
- वी-शीशी को वी-शीशी होल्डर में रखें।
- वी-शीशी के सेप्टम में से फिल्टर वाली छोटी 25-गेज की सुई तब तक डालें जब तक कि यह एक वेंट बनाने के लिए सेप्टम को छेद न दे।
- SIR-Spheres microspheres शिपिंग शीशी को लेड पॉट में छोड़कर SIR-Spheres microspheres को फिर से सस्पेंड करने के लिए हिलाएं। रीसस्पेंशन खुराक तैयार करने के लिए समरूप घोल बनाना सुनिश्चित करता है।
- लेड पॉट खोलें और चिमटे का उपयोग करके शिपिंग शीशी को हटा दें।
- खुराक कैलिब्रेटर का उपयोग करके शिपिंग शीशी में SIR-Spheres microspheres की कुल गतिविधि का निर्धारण करें, फिर शिपिंग शीशी को लेड पॉट में रख दें।
- इच्छित रोगी विशिष्ट गतिविधि प्रदान करने के लिए निकाली जाने वाली मात्रा का निर्धारण करें।
- SIR-Spheres microspheres शिपिंग शीशी की एल्यूमीनियम सील को बीच से हटा दें, अल्कोहल स्वाब से सेप्टम को पोंछ लें।
- वेंट बनाने के लिए शिपिंग शीशी के सेप्टम में से फिल्टर वाली 25-गेज की सुई डालें, यह सुनिश्चित करें कि सुई शिपिंग शीशी में सामग्री से अच्छी तरह से स्पष्ट होती है।
- SIR-Spheres microspheres शिपिंग शीशी के सेप्टम को पंचर करने के लिए कम से कम 70 mm लंबी 21-गेज की सुई के साथ शील्ड वाली सिरिज का उपयोग करें, और SIR-Spheres microspheres को अच्छी तरह से मिलाने के लिए कई बार तेजी से आगे-पीछे करें।
- पूर्व-गणना की गई मात्रा को निकाल लें।
- खुराक कैलिब्रेटर के साथ शिपिंग शीशी में गतिविधि को फिर से मापकर और यदि आवश्यक हो तो सही करके रोगी की खुराक को वी-वायल में प्रमाणित करें।
- रोगी विशिष्ट गतिविधि को वी-शीशी होल्डर में वेंटेड वी-शीशी में स्थानांतरित करें।
- वेंट सुई निकालें और ब्लैक प्लग को मुंह पर सुरक्षित रूप से लगाएं।

रोगी विशिष्ट गतिविधि अब SIR-Spheres microspheres प्रत्यारोपण रूम में ले जाए जाने के लिए तैयार है।

13. प्रत्यारोपण कार्यविधि

इस उपकरण को प्रत्यारोपित करने का प्रयास करने से पहले चिकित्सकों को SIR-Spheres रेजिन माइक्रोस्फीयर डिलीवरी करने के लिए Sirtex Medical Pty Ltd प्रशिक्षण नियमावली को देखना चाहिए।

13.1 Sirtex द्वारा प्रदान की जाने वाली एक्सेसरीज़:

- डिलीवरी सेट (SIR-D001)
- डिलीवरी बॉक्स (SIR-B001)
- वी-वायल (SIR-V001)
- वी-वायल होल्डर (SIR-H001)

13.2 अतिरिक्त आपूर्ति की आवश्यकता:

- गैर-आयनिक घोल (या तो 5% ग्लूकोज/डेक्सट्रोज या इंजेक्शन के लिए पानी) से भरे दो 20 mL लुएर लॉक सिरिज।
 - सलाइन इस्तेमाल न करें
 - यदि SIR-Spheres को प्रत्यारोपित करने के लिए 5% डेक्सट्रोज/ग्लूकोज का उपयोग किया जाता है, तो मधुमेह के रोगियों पर हाइपरग्लेसेमिया की निगरानी की जानी चाहिए
- गैर-आयनिक कंट्रास्ट से भरा एक 20 mL लुएर लॉक सिरिज
- माइक्रोकैथेटर
 - माइक्रोकैथेटर का कम से कम 0.53 mm का आंतरिक व्यास और मूल के 90° कोण वाले बर्तन के लिए 45° टिप कॉन्फिगरेशन होना चाहिए।
- एंजियोग्राफी सुइट की सुरक्षा के लिए जीवाणुरहित अशोषक सामग्री
- अल्कोहल स्वाब

- चिमटे या हेमोस्टेट
- विकिरण सर्वेक्षण मीटर
- रेडिएशन स्पिल किट

13.3 प्रत्यारोपण कार्यविधि

हिपेटिक धमनी कैथेटर को एकस-रे मार्गदर्शन के अंतर्गत एक प्रशिक्षित इंटरवेंशनल रेडियोलॉजिस्ट द्वारा डाला जाता है। यह विधि ठीक उसी जगह पर पूर्ण नियंत्रण की अनुमति देती है जहां कैथेटर लगाया गया है और प्रत्यारोपण कार्यविधि के दौरान कैथेटर की स्थिति की नियमित जांच करने देता है।

यह आवश्यक है कि SIR-Spheres microspheres अन्य अंगों, विशेष रूप से अग्रशाय, पेट, या ग्रहणी तक नहीं पहुंचाए जाते हैं। यदि SIR-Spheres microspheres के गैस्ट्रोडोडोडोनल धमनी (GDA) के नीचे से गुजरने की कोई संभावना है तो आरोपण को जारी नहीं रखना चाहिए। SIR-Spheres microspheres को गैर-लक्षित अंगों में बहने से रोकने के लिए इंटरल्यूमिनल कॉइल या अन्य एजेंट के साथ शॉटिंग वाहिकाओं को अवरुद्ध करना बेहतर हो सकता है।

नोट: SIR-Spheres microspheres से लगभग सभी जटिलताएं SIR-Spheres microspheres की अनजाने में उन छोटी रक्त वाहिकाओं में वितरण से उत्पन्न होती हैं जो अग्रशाय, पेट या ग्रहणी में जाती हैं।

रेडियोलॉजिस्ट को कार्यविधि के दौरान बार-बार कैथेटर की स्थिति की जांच करनी चाहिए, ताकि यह सुनिश्चित हो सके कि यह सही ढंग से बैठा है और अन्य अंगों में SIR-Spheres microspheres का वापस बहाव नहीं होता है। यह SIR-Spheres microspheres के वितरण के दौरान SIR-Spheres वितरण सेट के B लाइन पोर्ट के माध्यम से कंट्रास्ट माध्यम को इंजेक्ट करके किया जाता है। कंट्रास्ट को डी लाइन पोर्ट पर नहीं दिया जाना चाहिए।

SIR-Spheres microspheres को 5 ml प्रति मिनट से अधिक की दर से धीरे-धीरे वितरित किया जाना चाहिए। तेजी से वितरण के परिणामस्वरूप SIR-Spheres का अधिक गाढ़ा सस्पेंशन हो सकता है, जो माइक्रोकैथेटर में रुकावट पैदा कर सकता है या हिपेटिक धमनी और अन्य अंगों में वापस प्रवाह हो सकता है। कार्यविधि के अंत में, कैथेटर को हटा दिया जाता है।

14. अलग करना

- इन्फ्यूजन के पूर्ण हो जाने के बाद, डिलीवरी बॉक्स से ढक्कन हटा दें।
- रोगी कैथेटर को ट्यूबिंग सेट से डिस्कनेक्ट न करें।
- कैथेटर को डिलीवरी सेट से जुड़ा होने देने के साथ ही रोगी से सावधानी से हटा दें। कैथेटर को हटाने और संभालते समय सावधानी बरतें, क्योंकि यह रेडियोधर्मिता से दूषित हो सकता है। कैथेटर को इकट्ठा करें और एक जीवाणुरहित तौलिया के अंदर लपेटें।
- सब कुछ को लगा हुआ छोड़कर, शील्ड वाली वी-वायल में सुइयों को नीचे धकेलने के लिए एक हेमोस्टेट का उपयोग करें और इसे (सभी संभावित दूषित प्रक्रियात्मक सामान के साथ) रेडियोधर्मी सामग्री के लिए निर्दिष्ट डब्बे में रखें।
- रेडियोधर्मी सामग्री को रेडियोधर्मी सामग्री के भंडारण को नियंत्रित करने वाले स्थानीय नियमों के अनुसार संग्रहित किया जाना चाहिए।

15. सफाई और अपशिष्ट का निपटान

- खुराक की तैयारी और वितरण के बाद, सर्वेक्षण उपकरण और किसी भी संदूषण को सुनिश्चित करने के लिए उपयुक्त विकिरण सर्वेक्षण मीटर का उपयोग करने वाले लोग।
- यदि पुनः उपयोग करने योग्य सामान (यानी, सिरिज शील्ड या डिलीवरी बॉक्स) गंदे नजर आते हैं, तो सतहों को सफाई के घोल (0.5% सोडियम हाइपोक्लोराइट, NaOCl) के साथ पूरी तरह से गीला होने तक स्प्रे करके साफ करें। इसे 1 मिनट तक खड़ा रहने दें। एक मुलायम कपड़े से तब तक पोंछें जब तक कि दिखाई देने वाली सारी मिट्टी साफ न हो जाए।
- कीटाणुरहित करने के लिए, सारी सतहों को 0.5% NaOCl घोल से 6-8 inches पर पूरी तरह गीला होने तक स्प्रे करें। कम से कम 1 मिनट तक खड़ा रहने दें। फिर किसी भी अवशेष को हटाने के लिए मुलायम कपड़े से पोंछ लें।
- पुनः उपयोग की जाने वाली एक्सेसरीज़ पर अल्कोहल-आधारित क्लीनर या अपघर्षक का उपयोग न करें।
- पुनः उपयोग की जाने वाली एक्सेसरीज़ को गर्म करने का प्रयास न करें।
- रेडियोधर्मी सामग्री से दूषित सामग्री का निपटान रेडियोधर्मी सामग्री के निपटान को नियंत्रित करने वाले स्थानीय नियमों के अनुसार किया जाना चाहिए।

16. विकिरण सुरक्षा

प्रत्यारोपण और प्रत्यारोपण के बाद देखभाल से संबंधित नियामक और स्थानीय विकिरण उपयोग दिशानिर्देशों का पालन किया जाना चाहिए। संभावित रेडियोधर्मी संदूषण के जोखिमों को पहचानने और नियंत्रित करने के लिए SIR-Spheres को संभालते समय उचित रूप से कैलिब्रेट किया गया विकिरण सर्वेक्षण मीटर हमेशा उपलब्ध होना चाहिए।

कर्मचारियों के लिए नमूने द्वारा मापा गया थर्मोल्यूमिनसेंट डोसिमेट्री (TLD) एक्सपोजर निम्नलिखित हैं।

तालिका 1 - प्रत्यारोपण की तैयारी के लिए प्रति रोगी एक्सपोजर खुराक (टेक्नोलॉजिस्ट)

	ट्रंक mSv (mrem)	आंख का लेंस mSv (mrem)	हाथ mSv (mrem)
उपली खुराक (0.07 mm)	0.027 (2.7)	0.026 (2.6)	0.35 (35)
गहरी खुराक (10 mm)	0.003 (0.3)	0.004 (0.4)	

3 GBq डिवाइस को संभालने और खुराक तैयार करने में 30 मिनट का समय मानते हुए। TLDs को श्रृंखला के पास, शर्ट के लैपल पर और काम करने वाली उंगली पर पहना जाता था।

तालिका 2 - प्रत्यारोपण प्रक्रिया के लिए प्रति रोगी एक्सपोजर खुराक (चिकित्सक)

	ट्रंक mSv (mrem)	आंख का लेंस mSv (mrem)	हाथ mSv (mrem)
उपली खुराक (0.07 mm)	0.038 (3.8)	0.12 (12)	0.32 (32)
गहरी खुराक (10 mm)	0.004 (0.4)	0.054 (5.4)	

औसत रोगी खुराक को लगभग 2 GBq और 20 मिनट के खुराक इंजेक्शन समय को मानते हुए।

रोगी के पेट से निम्नलिखित दूरी पर प्रत्यारोपण के लगभग 5-6 घंटे बाद औसतन 2.1 GBq के साथ प्रत्यारोपित रोगियों का एक्सपोजर डेटा:

तालिका 3 - पोस्ट-इम्प्लांट एक्सपोजर

दूरी	एक्सपोजर
0.25 m	18.8 mSv/hr
0.5 m	9.2 mSv/hr
1.0 m	1.5 mSv/hr
2.0 m	0.4 mSv/hr
4.0 m	< 0.1 mSv/hr

17. क्षय के लिए सुधार

यत्रियम-90 का भौतिक आधा जीवन 64.1 घंटे है। रोगी की खुराक तैयार करते समय रेडियोधर्मी क्षय कारकों को लागू किया जाना चाहिए ताकि मौजूद रेडियोधर्मिता के सही मान की गणना की जा सके।









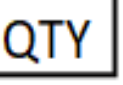

तालिका 4 - SIR-Spheres microspheres के क्षय कारक

घंटे	क्षय का कारक
0.5	0.995
1	0.989
2	0.979
3	0.968
4	0.956
5	0.947
6	0.937
7	0.927
8	0.917
9	0.907
10	0.898
11	0.888
12	0.878
24	0.772




सावधानी: प्रारंभिक कैलिब्रेशन के समय को उपयोगकर्ता के स्थानीय समय में परिवर्तित किया जाना चाहिए।

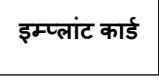








CH REP

MedEnvoy स्विट्ज़रलैंड
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
स्विट्ज़रलैंड

प्रतीक की तालिका	
प्रतीक	प्रतीक की परिभाषा
	विनिर्माता
	निर्माण की दिनांक
	इस्तेमाल के लिए निर्देशों को देखें
	सावधानी
	दिनांक के अनुसार उपयोग करें
	लॉट या बैच कोड
	कैटलॉग संख्या
	क्रमांक
	मात्रा
	विकिरण का उपयोग करके रोगाणुरहित किया गया

	प्रतीक की परिभाषा भाप का उपयोग करके रोगाणुरहित किया गया
	प्रतीक की परिभाषा आयनित विकिरण
	प्रतीक की परिभाषा एक बार उपयोग के लिए। मेडिकल डिवाइस को इंगित करता है जो सिर्फ एक कार्यविधि के दौरान सिर्फ एक रोगी पर उपयोग के लिए आशयित है
	प्रतीक की परिभाषा फिर से कीटाणुरहित न करें
	प्रतीक की परिभाषा उत्पाद को प्राकृतिक रबर लेटेक्स से नहीं बनाया गया है
	प्रतीक की परिभाषा पैकेज के क्षतिग्रस्त होने पर उपयोग न करें
	प्रतीक की परिभाषा सूखा रखें
	प्रतीक की परिभाषा तापमान की सीमा 15°C - 25°C
	प्रतीक की परिभाषा सावधानी: संघीय कानून (यूएसए) इस डिवाइस को किसी चिकित्सक या लाइसेंस प्राप्त स्वास्थ्य देखभाल करने वाले प्रैक्टीशनर को या उसके आदेश पर बिक्री को प्रतिबंधित करता है
	प्रतीक की परिभाषा आयातक

	प्रतीक की परिभाषा स्विट्ज़रलैंड में अधिकृत प्रतिनिधि
	प्रतीक की परिभाषा यूरोपीय समुदाय में अधिकृत प्रतिनिधि
	प्रतीक की परिभाषा CE मार्क + अधिसूचित शारीरिक पहचान संख्या

इम्प्लांट कार्ड का प्रतीक	
प्रतीक	प्रतीक की परिभाषा
	इम्प्लांट कार्ड
	रोगी का नाम या रोगी की आईडी
	इम्प्लांट की दिनांक
	इम्प्लांट करने वाले स्वास्थ्य देखभाल संस्थान/प्रदाता का नाम और पता
	रोगियों के लिए सूजानकारी की वेबसाइट
	डिवाइस का नाम
	लॉट नंबर/बैच कोड
	स्वचालित पहचान और डेटा कैप्चर (AIDC) प्रारूप के रूप में अनोखा डिवाइस पहचानकर्ता (UDI)
	UDI डिवाइस पहचानकर्ता



Mikrosfer SIR-Spheres® (Mikrosfer Yttrium-90) SIR-Y001

INDONESIAN

1. DESKRIPSI

Mikrosfer SIR-Spheres terdiri dari mikrosfer biokompatibel yang mengandung yttrium-90. Yttrium-90 adalah isotop energi tinggi yang memancarkan partikel beta tanpa pancaran gama primer. Energi maksimal partikel beta adalah 2,27 MeV dengan rata-rata 0,93 MeV. Waktu paruhnya 64,1 jam. Rentang emisi maksimalnya dalam jaringan adalah 11 mm dengan rata-rata 2,5 mm.

Mikrosfer SIR-Spheres ditanamkan ke tumor hati melalui injeksi ke arteri hepatica menggunakan kateter. Mikrosfer SIR-Spheres terdistribusi secara tidak merata di dalam hati, khususnya karena keunikan karakteristik fisiologis aliran arteri hepatica, rasio vaskularitas jaringan antara tumor dan hati normal, serta ukuran tumor. Tumor biasanya mendapatkan densitas distribusi per unit mikrosfer SIR-Spheres yang lebih besar dibandingkan dengan hati normal. Densitas mikrosfer SIR-Spheres dalam tumor dapat mencapai 5-6 kali lipat dari jaringan hati normal. Secara umum 1 GBq yttrium 90/kg jaringan menghasilkan dosis radiasi 49,67 Gy. Setelah mikrosfer SIR-Spheres ditanamkan ke hati, mikrosfer tersebut tidak dicerna maupun diekskresi, dan akan secara permanen berada di dalam hati. Setiap alat digunakan untuk satu pasien.

2. PERUNTUKAN PENGGUNAAN

Mikrosfer resin SIR-Spheres Y-90 diperuntukkan bagi implantasi ke tumor hati melalui arteri hepatica.

3. INDIKASI PENGGUNAAN

Mikrosfer resin SIR-Spheres Y-90 diindikasikan untuk perawatan pada pasien yang menderita kanker hati tingkat lanjut yang tidak dapat dioperasi.

4. CARA PENYEDIAAN

Mikrosfer SIR-Spheres dikemas dalam ampul bersama air untuk injeksi. Setiap ampul berisi 3 GBq $Y^{90} \pm 10\%$ (saat dikalibrasi) dalam total 5 cc air untuk injeksi. Setiap ampul berisi 40-80 juta mikrosfer yang berdiameter antara 20-60 mikrometer. Ampul dikirimkan dalam kemasan pot timah yang tebal minimalnya 6,4 mm. Paket ini terdiri dari ampul kaca mikrosfer SIR-Spheres yang tertutup dan bersegel dalam kemasan pot timah, serta sisipan paket dalam paket Tipe A.

Berbagai aktivitas khusus pasien disiapkan sesuai dengan *Bagian 11*.

Ampul dan isinya harus disimpan dalam wadah transportasinya pada suhu ruangan (15–25 °C; 59–77 °F).

Tanggal kalibrasi (kandungan radioaktif) dan informasi kedaluwarsa tercetak pada label ampul. Masa pakai mikrosfer SIR-Spheres berakhir 24 jam setelah waktu kalibrasi.

5. AKSESORI

Aksesori yang dapat digunakan untuk penyiapan dosis dan prosedur implan mencakup:

- Set Alat Prosedur (SIR-D001)
- Ampul V dan jarum 21 G tertutup (SIR-V001)
- Dudukan Ampul V (SIR-H001)
- Kotak Prosedur (SIR-B001)
- Alat Suntik Berpelindung (SIR-S001)

Aksesori-aksesori ini dirancang untuk melindungi pengguna saat penyiapan dosis dan melindungi pengguna serta pasien saat prosedur implan dilakukan. *Bagian 12–15* memberikan pengamanan tambahan bagi pengguna untuk memastikan paparan radiasi berada pada level yang seminimal mungkin.

6. KONTRAINDIKASI

Mikrosfer SIR-Spheres dikontraindikasikan untuk pasien yang:

- sebelumnya pernah melakukan terapi radiasi sinar eksternal pada hatinya
- mengalami asites atau gagal ginjal secara klinis
- hasil pemeriksaan fungsi hatinya (LFT) ditandai tidak normal
- total bilirubinya $> 2,0$ mg/dL dan/atau Albuminnya $< 3,0$ g/dL
- ≥ 30 Gy dosis radiasi yang terserap ke paru-paru, sesuai estimasi dalam studi albumin makroagregat Tekesium 99 m (^{99m}Tc MAA) yang dijabarkan di *Bagian 10*
- menjalani angiogram pra-penilaian yang menunjukkan adanya jalur yang berpotensi untuk deposisi mikrosfer ke organ-organ non-sasaran seperti perut, pankreas, atau usus
- sedang hamil

7. PERINGATAN

- **Pemberian Mikrosfer SIR-Spheres ke Organ Non-sasaran**
Pemberian mikrosfer SIR-Spheres secara tidak sengaja ke jaringan ekstra-hepatika seperti perut, duodenum, kandung empedu, atau pankreas dapat mengakibatkan cedera radiasi pada jaringan tersebut, termasuk tetapi tidak terbatas pada sakit perut akut, gastritis akut, kolesistitis akut, pankreatitis akut, dan tukak lambung. Teknik angiografis harus dilakukan untuk mencegah pemberian mikrosfer SIR-Spheres ke jaringan ekstra-hepatika non-sasaran.
- **Penyakit Hati Akibat Radioembolisasi (REILD)**
Pemberian radiasi yang berlebihan ke parenkim hati normal dapat mengakibatkan REILD. Risiko REILD juga dapat meningkat pada pasien yang sudah menderita penyakit hati. Perlu dipertimbangkan untuk mengurangi aktivitas mikrosfer SIR-Spheres yang diinginkan dalam beberapa situasi klinis berikut¹:
 - Penurunan cadangan fungsional hati akibat steatosis, steatohepatitis, hepatitis, atau sirosis
 - Kenaikan level dasar bilirubin
 - Pernah menjalani reseksi hati
 - Pernah menjalani terapi hati
 - Pernah menjalani perawatan menyeluruh dengan kemoterapi sistemik dan/atau terapi biologis
- **Pneumonitis Radiasi**
Tingginya level radiasi implan dan/atau shunting yang berlebihan pada paru-paru dapat mengakibatkan pneumonitis radiasi. Dosis radiasi paru-paru harus dibatasi ≤ 30 Gy untuk satu sesi perawatan dan dengan dosis kumulatif ≤ 50 Gy.
- **Jenis Tumor Lain**
Keamanan, kinerja, dan risiko manfaat/risiko SIR-Spheres dalam mengobati berbagai jenis tumor tertentu di luar indikasi penggunaan belum ditetapkan.

8. TINDAKAN PENGAMANAN

- Keamanan dan keefektifan alat ini untuk ibu hamil, ibu menyusui, atau anak-anak belum ditetapkan.
- Pemindaian SPECT atau PET pada perut bagian atas dapat dilakukan segera setelah

implantasi mikrosfer SIR-Spheres.

Pemindaian SPECT atau PET tersebut akan mendeteksi radiasi dari yttrium-90 untuk mengonfirmasi penempatan mikrosfer di hati.

- Produk ini bersifat radioaktif. Penggunaan alat ini diatur, dan peraturan setempat harus dipatuhi saat menangani alat ini.
- Teknik-teknik perlindungan yang memadai terhadap radiasi harus diterapkan untuk melindungi staf saat menangani isotop dan pasien.
- Pasien dapat mengalami berbagai masalah lambung setelah perawatan, tetapi inhibitor pompa proton (PPI) atau antagonis reseptor H2 histamin (*blocking agent* H-2) dapat digunakan pada hari sebelum implantasi mikrosfer SIR-Spheres dan diteruskan seperlunya untuk mengurangi komplikasi lambung.
- Pasien dapat mengalami sakit perut segera setelah pemberian mikrosfer SIR-Spheres dan pereda nyeri mungkin diperlukan.
- Mikrosfer SIR-Spheres menunjukkan potensi sensitivitas ringan saat diuji secara dermal pada model hewan.

9. EFEK SAMPING

Jika pasien dirawat dengan teknik yang tepat, tanpa radiasi berlebih ke organ mana pun, efek samping yang umum terjadi setelah menerima mikrosfer SIR-Spheres adalah demam, penurunan hemoglobin sementara, trombositopenia sementara, abnormalitas ringan hingga sedang pada hasil pemeriksaan fungsi hati (sedikit peningkatan pada transaminase aspartat, fosfatase alkali, bilirubin), sakit perut, mual, muntah, dan diare.

Potensi Kejadian yang Tidak Diinginkan Akibat Radiasi Tinggi

Pankreatitis Akut: langsung menyebabkan sakit perut yang parah. Verifikasi dengan SPECT atau PET perut dan periksa amilase serum.

Pneumonitis Radiasi: menyebabkan batuk non-produktif yang berlebihan. Verifikasi dengan bukti pneumonitis sinar X.

Gastritis Akut: menyebabkan sakit perut. Verifikasi dengan metode standar untuk mendiagnosis tukak lambung.

Kolesistitis Akut: menyebabkan sakit perut bagian atas yang parah dan mungkin membutuhkan kolesistektomi untuk meredakannya. Verifikasi dengan pemeriksaan pencitraan yang tepat.

Penyakit Hati Akibat Radioembolisasi

(REILD): REILD adalah komplikasi yang langka setelah Terapi Radiasi Internal Selektif (SIRT). REILD ditandai dengan serangkaian temuan temporal, klinis, biokimia, dan histopatologis yang jelas. Komplikasi ini umumnya muncul sekitar 4-8 minggu setelah SIRT dan ditandai secara klinis dengan sakit kuning (*jaundice*) dan asites tanpa adanya pertumbuhan tumor atau obstruksi pada saluran empedu.

Gambaran biokimia yang umum untuk REILD adalah naiknya bilirubin (> 3 mg/dL) pada hampir semua kasus, naiknya fosfatase alkali (ALP) dan gama-glutamil transpeptidase (GGT) pada hampir semua kasus, hampir tanpa disertai perubahan transaminase (AST dan ALT). Jika biopsi hati dilakukan, penampilan histologis yang umum adalah obstruksi sinusoidal yang mungkin menyerupai penyakit veno-occlusive. REILD dapat muncul baik pada pasien sirosis maupun non-sirosis.

Perawatan pencegahan dengan metilprednisolon dan asam ursodeoksikolat yang dimulai pada hari SIRT dan dilanjutkan selama dua bulan setelahnya dapat mengurangi terjadinya REILD.

Dalam perawatan REILD, penggunaan heparin berat molekul rendah juga dapat dipertimbangkan, tetapi kortikosteroid maupun heparin mungkin hanya berguna jika dimulai sangat awal dalam penanganan penyakit. Baca juga *Bagian 7 Peringatan*.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

10. PEMILIHAN PASIEN DAN PEMERIKSAAN PRA-PERAWATAN

Manfaat potensial terapi radiasi internal selektif untuk pengendalian penyakit di hati dirasakan pada pasien yang memiliki anatomi vaskular yang tepat pada hati dan jaringan di sekitarnya, fungsi hati atau cadangan fungsional hati yang cukup baik, shunt paru-paru yang rendah, serta rekomendasi aktivitas yang tepat.

10.1 Pemeriksaan Pasien Sebelum Perawatan dengan Mikrosfer SIR-Spheres

Pemeriksaan-pemeriksaan berikut dilakukan sebelum perawatan untuk memastikan pasien cocok untuk perawatan dengan mikrosfer resin SIR-Spheres Y-90 dan menentukan dosis SIR-Spheres yang tepat untuk diresepkan:

- Angiogram hati untuk menentukan anatomi arteri hati
- Pemindaian MAA ^{99m}Tc untuk menentukan persentase shunting paru-paru guna mengevaluasi paparan dosis radiasi paru-paru
- Pemeriksaan biokimia fungsi hati
- CT, PET/CT, atau MRI untuk menentukan cakupan penyakit dan volume paru-paru, tumor, serta hati untuk perhitungan dosimetri

10.2 Teknik Melakukan Pemindaian MAA Teknesium Intrahepatika

Untuk menilai perfusi arteri hati dan fraksi pelacak radiofarmaka yang akan melalui hati dan tertanam di paru-paru:

Suntikkan sekitar 150 MBq MAA ^{99m}Tc ke dalam arteri hati melalui kateter.

Gunakan kamera gama FOV yang besar dan dapatkan citra dada dan perut (diambil pada waktu yang sama).

Gambar Wilayah yang Diamati (*Region of Interest*) di seluruh hati dan seluruh paru-paru, lalu dapatkan hitungan total untuk paru-paru dan hati.

10.3 Prosedur Perhitungan Shunt Paru-Paru

Hitung fraksi shunt paru-paru (*L*) dengan rumus berikut:

$$L = \left(\frac{\text{Hitungan Paru-Paru}}{\text{Hitungan Hati} + \text{Hitungan Paru-Paru}} \right)$$

Rumus 1

Untuk mengoptimalkan perbandingan risiko versus manfaat pada pasien yang menerima mikrosfer SIR-Spheres, paparan radiasi ke paru-paru perlu dibatasi ≤ 30 Gy. Perhitungan perkiraan paparan radiasi ke paru-paru dilakukan dengan rumus berikut:

Aktivitas yang berpotensi mencapai paru-paru:

$$A_{lung} = A_{total} \times L$$

Rumus 2

Dengan:

A_{lung} = aktivitas paru-paru [GBq]

A_{total} = aktivitas total yang disarankan [GBq]

L = fraksi shunt paru-paru

Hasil dosis paru-paru, dengan jumlah shunt aktivitas dari hati ke paru-paru yang telah ditentukan:

$$D_{lung} = \frac{49670 \times A_{lung}}{M_{lung}}$$

Rumus 3

Dengan:

D_{lung} = dosis paru-paru [Gy]

A_{lung} = aktivitas paru-paru [GBq]

M_{lung} = massa paru-paru [g]

11. PERHITUNGAN DOSIS INDIVIDUAL

Ada dua metode yang diterima untuk menghitung dosis radiasi pasien, yaitu model Luas Permukaan Tubuh (*Body Surface Area*) dan model partisi.

11.1 Metode Luas Permukaan Tubuh (BSA)

Metode BSA memvariasikan aktivitas yttrium-90 sesuai dengan ukuran pasien dan ukuran tumor di hati. Metode BSA dapat digunakan saat menangani volume satu lobus tunggal, serta volume seluruh hati.

Pendekatan perawatan lobus versus perawatan seluruh hati dengan mikrosfer SIR-Spheres didasarkan pada adanya tumor yang tampak dalam citra CT atau MR pada pra-perawatan. Jika tumor hati hanya tampak di satu lobus, mikrosfer

SIR-Spheres sebaiknya diberikan hanya ke lobus tersebut sehingga lobus kontralateralnya tidak terpapar radiasi yang tidak perlu.

BSA harus ditentukan terlebih dahulu dan dihitung dengan persamaan di bawah ini:

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Rumus 4

Dengan:

BSA = luas Permukaan Tubuh

H = tinggi dalam meter

W = berat dalam kilogram

11.1.1 Perhitungan aktivitas BSA yang disarankan untuk perawatan seluruh hati/dua lobus

$$A_{Admin} = (BSA - 0,2) + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Tumor} + V_{Normal\ liver}} \right)$$

Rumus 5

Dengan:

A_{Admin} diimplan [GBq] = aktivitas SIR-Spheres yang akan diimplan [GBq]

V_{Tumor} = volume tumor

$V_{Normal\ Liver}$ = volume jaringan non-tumor dalam volume yang dirawat

11.1.2 Perhitungan aktivitas BSA yang disarankan untuk perawatan satu lobus atau super-selektif

Pada pasien yang menerima perawatan lobus atau segmen tertentu dengan mikrosfer SIR-Spheres, aktivitas yang disarankan harus dikurangi sesuai dengan ukuran bagian hati yang dirawat.

$$A_{Admin} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Treated}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{Treated}}{V_{Liver}} \right]$$

Rumus 6

Dengan:

A_{Admin} = aktivitas SIR-Spheres yang akan diimplan [GBq]

V_{Tumor} = volume tumor pada volume yang dirawat (misalnya lobus)

$V_{Treated}$ = volume jaringan non-tumor pada volume yang dirawat (misalnya lobus)

V_{Liver} = volume total seluruh hati, termasuk tumor
 BSA = luas permukaan tubuh sesuai Persamaan 5

11.2 Model Partisi

Metode ini melibatkan pemilihan dosis radiasi yang aman untuk hati dan paru-paru normal serta implantasi aktivitas maksimal yang tidak akan melebihi batas-batas ini. Tidak ada batas atas untuk dosis yang diterima oleh tumor.

Model partisi sebaiknya digunakan jika massa tumor merupakan area yang terpisah di dalam hati. Teknik ini membutuhkan dilakukannya dua pengukuran:

1. Pengukuran volume tumor dan hati normal yang diperfusi, yang ditentukan dengan pemindaian CT atau MR
2. Pengukuran proporsi aktivitas MAA ^{99m}Tc yang tertanam di dalam tumor, hati normal yang diperfusi, dan paru-paru, yang ditentukan dengan pencitraan.

Oleh karena itu, untuk menghitung aktivitas yang akan diimplan, perlu untuk:

- Menentukan volume hati normal yang diperfusi dan volume tumor, lalu konversikan tiap volume menjadi massa²
- Menentukan volume paru-paru dan konversikan menjadi massa³

- Dengan pemindaian MAA ^{99m}Tc, menentukan aktivitas di paru-paru, tumor, dan hati normal yang diperfusi
- Menentukan Rasio Aktivitas Tumor dan Normal (TNR) yang dihitung sebagai aktivitas per massa unit organ atau jaringan dengan rumus berikut:

$$TNR = \frac{A_{Tumor}/M_{Tumor}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$

$$= \frac{\text{hitungan atau aktivitas rata-rata dalam tumor}}{\text{hitungan atau aktivitas rata-rata dalam hati normal yang diperfusi}}$$

Rumus 7

Dengan:

A_{Tumor} = aktivitas di tumor

M_{Tumor} = massa tumor

A_{PNL} = aktivitas di hati normal yang diperfusi

M_{PNL} = massa hati normal yang diperfusi

Untuk menghitung aktivitas total yang akan diimplan, gunakan rumus berikut ini. Aktivitas yang dibutuhkan harus dihitung untuk mengakomodasi dosis paru-paru dan jaringan normal sebagai faktor pembatas.

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{Tumor} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Rumus 8

Dengan:

A_{Admin} = aktivitas SIR-Spheres yang akan diimplan [GBq]

D_{PNL} = rata-rata dosis yang diserap ke hati normal yang diperfusi [Gy]

M_{Tumor} = massa tumor [g]

M_{PNL} = massa hati normal yang diperfusi [g]

L = fraksi Shunt Paru-paru

dan,

$$D_{Tumor} = TNR * D_{PNL}$$

Rumus 9

Dengan:

D_{Tumor} = dosis serapan yang diinginkan ke tumor [Gy]

12. PROSEDUR PENYIAPAN DOSIS

12.1 Aksesori yang disediakan oleh Sirtex:

- Ampul V dan jarum 21G tertutup (SIR-V001)
- Dudukan Ampul V (SIR-H001)
- Alat Suntik Berpelindung (SIR-S001)

12.2 Tambahan lain yang dibutuhkan:

- Air steril untuk injeksi
- Dua jarum vent 25 G dengan filter
- Alat suntik 5 mL
- Kapas alkohol
- Tang
- Kalibrator dosis (bilik ionisasi)
- Alat ukur radiasi
- Alat penanganan kebocoran radiasi

12.3 Prosedur Penyiapan Dosis

- a. Buka kemasan mikrosfer SIR-Spheres, tinggalkan ampul gelas pengiriman dalam pot timah, dan letakkan di meja.
- b. Buka pusat segel aluminium dari ampul V yang masih steril tersebut dengan tang, lalu usap sekatnya dengan kapas alkohol.
- c. Letakkan ampul V di dudukan ampul V.
- d. Masukkan jarum 25 gauge pendek berfilter melalui sekat ampul V hingga menembus sekat untuk membuat celah.
- e. Tinggalkan ampul pengiriman mikrosfer SIR-Spheres dalam pot timah dan kocok untuk mencampur kembali mikrosfer SIR-Spheres. Pencampuran kembali memastikan larutan tetap homogen untuk penyiapan dosis.
- f. Buka pot timah dan buka ampul pengiriman dengan tang.

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

- g. Tentukan aktivitas total mikrofer SIR-Spheres dalam ampul pengiriman menggunakan kalibrator dosis, laluembalikan ampul pengiriman ke pot timah.
- h. Tentukan volume yang akan diambil untuk memberikan aktivitas yang diinginkan untuk pasien.
- i. Buka pusat segel aluminium ampul pengiriman mikrofer SIR-Spheres, lalu usap sekatnya dengan kapas alkohol.
- j. Masukkan jarum 25 gauge berfilter melalui sekat ampul pengiriman untuk membuat celah, pastikan jarum bersih dari kandungan ampul pengiriman.
- k. Gunakan alat suntik berpelindung dengan jarum 21 gauge yang panjangnya sedikitnya 70 mm untuk melubangi sekat ampul pengiriman SIR-Sphere, lalu tarik bolak-balik dengan cepat beberapa kali untuk mencampur mikrofer SIR-Spheres secara menyeluruh.
- l. Ambil sejumlah volume yang telah dihitung.
- m. Verifikasi dosis pasien dalam ampul V dengan mengukur ulang aktivitas dalam ampul pengiriman menggunakan kalibrator dosis, lalu koreksi seperlunya.
- n. Transfer aktivitas untuk pasien tersebut ke ampul V yang telah diberi celah di dudukan ampul V.
- o. Lepaskan jarum vent dan pasang sumbat hitam ke celah dengan rapat.

Aktivitas untuk pasien kini siap untuk dibawa ke kamar implantasi mikrofer SIR-Spheres.

13. PROSEDUR IMPLAN

Dokter harus membaca *Manual Pelatihan Sirtex Medical Pty Ltd untuk memberikan mikrofer resin SIR-Spheres sebelum melaksanakan implantasi alat ini.*

13.1 Aksesori yang disediakan oleh Sirtex:

- Set Alat Prosedur (SIR-D001)
- Kotak Prosedur (SIR-B001)
- Ampul V (SIR-V001)
- Dudukan Ampul V (SIR-H001)

13.2 Tambahan lain yang dibutuhkan:

- Dua alat suntik berpengunci (Luer Lock) 20 mL yang berisi larutan non-ionik (glukosa/dekstrosa 5% atau air untuk penyuntikan)
 - o Jangan gunakan larutan saline
 - o Pasien yang menderita diabetes harus dipantau apakah terjadi hiperglisemia jika dektrosa/glukosa 5% digunakan untuk mengimplan SIR-Spheres
- Satu alat suntik berpengunci (Luer Lock) 20 mL yang berisi kontras non-ionik
- Mikrokater
- o Mikrokater harus berdiameter dalam sedikitnya 0,021" dan konfigurasi ujung 45° untuk pembuluh dengan sudut asal 90°
- Bahan penyerap steril untuk perlindungan fasilitas angiografi
- Kapas alkohol
- Tang atau hemostat
- Alat ukur radiasi
- Alat penanganan kebocoran radiasi

13.3 Prosedur Implan

Kateter arteri hati dimasukkan oleh dokter spesialis radiologi intervensional (IR) yang terlatih dengan panduan sinar X. Metode ini memungkinkan pengendalian penuh terhadap lokasi persis kateter dan memungkinkan pemeriksaan rutin posisi kateter pada sepanjang prosedur implan.

Perlu diperhatikan bahwa mikrofer SIR-Spheres tidak boleh diberikan ke organ-organ lain, khususnya pankreas, perut, atau duodenum. Jika ada kemungkinan mikrofer SIR-Spheres turun melewati arteri Gastroduodenal (GDA), implantasi tidak boleh dilakukan. Dapat dilakukan penyumbatan pembuluh shunting dengan koil intraluminal atau zat lain untuk mencegah mikrofer SIR-Spheres mengalir ke organ-organ non-sasaran.

Catatan: Hampir semua komplikasi dari mikrofer SIR-Spheres muncul akibat tidak sengaja memasukkan mikrofer SIR-Spheres ke pembuluh-pembuluh darah kecil yang mengalir ke pankreas, perut, atau duodenum.

Dokter yang melaksanakan implantasi harus berkali-kali memeriksa posisi kateter selama prosedur untuk memastikan kateter tetap tepat pada posisinya dan mikrofer SIR-Spheres tidak mengalir ke organ-organ lain. Tindakan ini dilakukan dengan menyuntikkan medium kontras melalui port jalur

B di Set Alat Prosedur SIR-Spheres selama pemberian mikrofer SIR-Spheres. Kontras tidak boleh diberikan di port jalur D.

Mikrofer SIR-Spheres harus diberikan secara perlahan dengan kecepatan tidak lebih dari 5 mL per menit. Pemberian dengan cepat dapat menyebabkan SIR-Spheres lebih terkonsentrasi sehingga dapat mengakibatkan penyumbatan pada mikrokater atau mengalirnya mikrofer ke arteri hati dan ke organ-organ lain. Saat prosedur selesai, kateter dilepas.

14. PEMBONGKARAN

- Setelah infusi selesai, lepaskan penutup dari kotak prosedur.
- Jangan lepaskan sambungan kateter pasien dari set tabung.
- Lepaskan kateter secara perlahan-lahan dari pasien, saat masih menempel ke Set Alat Prosedur. Berhati-hatilah saat melepaskan dan menangani kateter karena mungkin telah terkontaminasi oleh radioaktivitas. Gulung kateter dan bungkus dengan handuk steril.
- Biarkan semua alat lain masih terpasang, gunakan hemostat untuk menekan jarum ke ampul V berpelindung dan letakkan (bersama dengan aksesori prosedural yang mungkin telah terkontaminasi) di dalam wadah khusus untuk bahan radioaktif.
- Bahan-bahan radioaktif harus disimpan sesuai dengan peraturan setempat yang mengatur penyimpanan bahan radioaktif.

15. PEMBERSIHAN DAN PEMBUANGAN LIMBAH

- Setelah penyediaan dan pemberian dosis, lakukan survei peralatan dan orang dengan menggunakan meter survei radiasi yang sesuai untuk memastikan kontaminasi terkendali.
- Jika aksesori pakai ulang (misalnya Pelindung Alat Suntik atau Kotak Prosedur) tampak kotor, bersihkan permukaannya dengan menyemprotkan larutan pembersih (natrium hipoklorit [NaOCl] 0,5%) hingga basah seluruhnya. Biarkan selama 1 menit. Lap dengan kain lembut hingga semua kotoran yang terlihat hilang.
- Untuk disinfeksi, semprot seluruh permukaan dengan larutan NaOCl 0,5% dengan jarak 6-8 inci hingga basah seluruhnya. Biarkan paling tidak 1 menit. Kemudian, lap dengan kain lembut untuk membersihkan semua sisa.
- Jangan gunakan pembersih berbahan dasar alkohol atau bahan abrasif untuk aksesori pakai ulang.
- Jangan mencoba melakukan sterilisasi hangat pada aksesori pakai ulang.
- Bahan-bahan yang terkontaminasi bahan radioaktif harus dibuang sesuai peraturan setempat yang mengatur pembuangan bahan radioaktif.

16. KEAMANAN RADIASI

Panduan dan peraturan setempat terkait penggunaan radiasi harus dipatuhi selama melakukan implantasi dan perawatan pasca-implantasi. Alat ukur radiasi harus selalu tersedia dan telah dikalibrasi dengan baik saat menangani SIR-Spheres untuk mengidentifikasi dan mengendalikan kemungkinan risiko kontaminasi radioaktif.

Berikut ini adalah contoh ukuran paparan dosimetri termoluminesen (TLD) terhadap personel.

Tabel 1 – Dosis Paparan Tiap Pasien untuk Persiapan Implan (Radiolog)

	Tubuh mSv (mrem)	Lensa Mata mSv (mrem)	Tangan mSv (mrem)
Dosis Dangkal (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dosis Dalam (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Dengan asumsi penanganan alat 3 GBq dengan waktu penyediaan dosis 30 menit. TLD dipasang di dekat panggul, kerah baju, dan jari yang aktif.

Tabel 2 – Dosis Paparan Tiap Pasien untuk Prosedur Implan (Dokter)

	Tubuh mSv (mrem)	Lensa Mata mSv (mrem)	Tangan mSv (mrem)
Dosis Dangkal (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dosis Dalam (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Dengan asumsi rata-rata dosis pasien sekitar 2 GBq dengan waktu penyuntikan dosis 20 menit.

Data paparan dari pasien yang diimplan dengan rata-rata 2,1 GBq sekitar 5-6 jam setelah implantasi pada jarak berikut dari perut pasien:

Tabel 3 – Paparan Pasca-Implan

Jarak	Paparan
0,25 m	18,8 µSv/jam
0,5 m	9,2 µSv/jam
1,0 m	1,5 µSv/jam
2,0 m	0,4 µSv/jam
4,0 m	< 0,1 µSv/jam

17. KOREKSI PELURUHAN

Waktu paruh fisik yttrium-90 adalah 64,1 jam. Faktor peluruhan radioaktif harus diterapkan saat penyediaan dosis pasien untuk menghitung nilai keberadaan radioaktivitas yang sebenarnya.









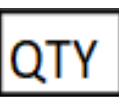


Tabel 4 – Faktor Peluruhan Mikrofer SIR-Spheres













Jam	Faktor Peluruhan
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772









Hati-hati: Waktu kalibrasi awal harus dikonversi menjadi waktu setempat pengguna.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
 Gotthardstrasse 28
 6302 Zug
 Swiss

TABEL SIMBOL	
SIMBOL	DEFINISI SIMBOL
	Produsen
	Tanggal produksi
	Baca instruksi penggunaan
	Hati-hati
	Gunakan sebelum
	Kode kelompok atau batch
	Nomor katalog
	Nomor seri
	Kuantitas
	Disterilkan dengan iradiasi
	Disterilkan dengan uap

SIMBOL	DEFINISI SIMBOL
	Radiasi pengionisasi
	Sekali Pakai. Menandakan peralatan medis yang penggunaannya diperuntukkan satu pasien dalam satu prosedur
	Jangan disterilkan ulang
	Produk tidak dibuat dengan karet lateks alami
	Jangan gunakan jika kemasan rusak
	Hindari basah
	Batas temperatur
	Hati-hati: Undang-undang federal (AS) membatasi penjualan alat ini hanya oleh atau atas pesanan dokter atau praktisi layanan kesehatan yang berlisensi
	Importir
	Perwakilan resmi di Swiss
	Perwakilan resmi di Masyarakat Eropa
	Tanda CE + Nomor identifikasi dari Badan Standardisasi

SIMBOL KARTU IMPLAN	
SIMBOL	DEFINISI SIMBOL
	Kartu Implan
	Nama pasien atau ID pasien
	Tanggal implantasi
	Nama dan Alamat institusi/penyedia layanan implantasi
	Website informasi untuk pasien
	Nama Alat
	Nomor Kelompok/Kode Batch
	Pengidentifikasi Alat Unik (UDI) dalam format Identifikasi Otomatis dan Perekaman Data (AIDC)
UDI-DI	Pengidentifikasi Alat UDI



SIR-Spheres® 마이크로스피어

(이트륨-90 마이크로스피어)

SIR-Y001

KOREAN

1. 설명

SIR-Spheres 마이크로스피어는 이트륨-90 을 함유하는 생체적합성 마이크로스피어로 이루어져 있습니다. 이트륨-90 은 주요 감마 방사가 없는 고에너지 순수 베타 방사 동위원소입니다. 베타 입자의 최대 에너지는 2.27 MeV 이며 평균 에너지는 0.93 MeV 입니다. 반감기는 64.1 시간입니다. 조직 내에서의 최대 방사 범위는 11 mm 이며 평균 방사 범위는 2.5 mm 입니다.

SIR-Spheres 마이크로스피어는 카테터를 사용하여 간동맥에 주입하여 간종양에 이식됩니다.

SIR-Spheres 마이크로스피어는 주로 간동맥 흐름의 고유한 생리학적 특성, 종양 대 정상 간 조직 혈관분포 비율, 그리고 종양의 크기로 인해 간에서 비균일적으로 분포됩니다. 정상 간에 비해 종양은 SIR-Spheres 마이크로스피어의 단위 분포당 밀도가 보통 더 높습니다. 종양의 SIR-Spheres 마이크로스피어 밀도는 정상 간 조직보다 5~6 배 더 높을 수 있습니다. 일반적으로, 1 킬로그램의 조직당 1 GBq 의 이트륨 90 은 49.67 Gy 의 방사선량을 제공합니다. SIR-Spheres 마이크로스피어가 간에 이식되고 나면, 대사되거나 배출되지 않고 간 내에 영구적으로 남습니다. 각 장치는 1 명의 환자에게만 사용해야 합니다.

2. 사용 목적

SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어는 간동맥을 통해 간종양으로 이식하기 위한 것입니다.

3. 사용 적응증

SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어는 수술이 불가능한 진행성 간암 환자의 치료용입니다.

4. 제공 방식

SIR-Spheres 마이크로스피어는 주사용수와 함께 바이알 내에 제공됩니다. 각 바이알은 총 5 cc 의 주사용수에 3 GBq 의 $^{90}\text{Y} \pm 10\%$ (교정 당시)를 포함하고 있습니다. 각 바이알에는 직경이 20~60 마이크로미터인 4~8 천만 개의 마이크로스피어가 포함되어 있습니다. 바이알은 최소 6.4 mm 두께의 납 통 안에 담겨 발송됩니다. 패키지는 납 통에 담긴 크립트 밀봉 SIR-Spheres 마이크로스피어 유리 바이알과 타입 A 패키징 내 제품 설명서로 구성되어 있습니다.

환자에 특정한 방사능은 **섹션 11** 에 따라 준비됩니다.

바이알 및 그 내용물은 실온(15-25 °C, 59-77 °F)에서 본래의 운반 용기 내에 보관해야 합니다.

교정 일자(방사성 내용물에 대한) 및 사용기한 정보는 바이알 라벨에 인쇄되어 있습니다.

SIR-Spheres 마이크로스피어의 사용 수명은 교정 시점으로부터 24 시간입니다.

5. 부속품

투여 준비 및 이식 시술에 사용될 수 있는 부속품에는 다음이 포함됩니다.

- 전달 세트(SIR-D001)
- V-바이알 및 캡이 덮힌 21 G 바늘(SIR-V001)
- V-바이알 홀더(SIR-H001)
- 전달 박스(SIR-B001)

• 주사기 차폐제(SIR-S001)

이러한 부속품들은 투여 준비 시 사용자에게, 그리고 이식 시술 시 사용자와 환자에게 차폐를 제공하도록 고안되었습니다. **섹션 12~15** 에서는 방사선 노출을 ALARA(as low as reasonably achievable, 합리적으로 달성 가능한 가장 낮은 수준)로 유지하기 위한 추가 안전 예방책을 사용자에게 제공합니다.

6. 금기사항

SIR-Spheres 마이크로스피어는 다음과 같은 환자에게는 사용이 금지됩니다.

- 과거 간에 외부 방사선 치료를 받은 환자
- 복수가 있거나 임상적 간부전이 있는 환자
- 간기능 검사(LFT)의 현저한 이상
- 총 빌리루빈 > 2.0 mg/dL 및/또는 알부민 < 3.0 g/dL
- 섹션 10** 에 설명된 테크네튬-99m 대용집-알부민(^{99m}Tc MAA) 연구에서 추정된 바대로, 폐에 ≥ 30 Gy 흡수 방사선량
- 위, 췌장 또는 장과 같은 비표적 장기로의 마이크로스피어 침전의 잠재적인 경로를 나타내는 사전평가 혈관조영술
- 임신부

7. 경고

- SIR-Spheres 마이크로스피어의 비표적 전달**
위, 심이지장, 담낭 또는 췌장과 같은 간의 구조로의 의도치 않은 SIR-Spheres 마이크로스피어 전달은 급성 복통, 급성 위염, 급성 담낭염, 급성 췌장염 및 소화성 궤양을 포함하되 이에 국한되지 않는 방사선 부상을 이러한 구조에 초래할 수 있습니다. 간외 구조로의 SIR-Spheres 마이크로스피어 비표적 전달을 방지하기 위하여 반드시 혈관조영 기법을 사용해야 합니다.

• 방사선색전술 유발 간질환(REILD)

과도한 방사선이 정상 간 실질에 전달될 경우 REILD 가 발생할 수 있습니다. 또한 REILD 발생 위험은 선재성 간질환이 있는 환자의 경우 증가할 수 있습니다. 다음의 임상 환경에서

SIR-Spheres 마이크로스피어의 처방 방사능 감소에 대해 고려해야 합니다¹.

- 지방증, 지방간염, 간염 또는 간경화로 인한 간 기능 예비력 저하
- 베이스라인 빌리루빈 수치 상승
- 이전의 간 절제술
- 이전의 간암 요법
- 전신 항암화학요법 및/또는 생물학적 제제 요법을 이용한 광범위한 이전 치료

• 방사선 폐렴

높은 수치의 이식 방사선 및/또는 폐에 대한 과도한 단락은 방사선 폐렴을 초래할 수 있습니다. 폐 방사선량은 1회 치료 세션에 대해 ≤ 30 Gy, 그리고 ≤ 50 Gy 누적 선량으로 제한되어야 합니다.

• 기타 중앙 유형

사용 적응증 외 특정 중앙 유형을 치료하는데 있어서 SIR-Spheres 의 안전성, 효과 및 유익성/위험 프로파일은 아직 확립되지 않았습니다.

8. 주의사항

- 임신부, 수유부, 소아에 대한 본 기기의 안전성과 효능은 확립되지 않았습니다.
- SIR-Spheres 마이크로스피어 이식 직후 상복부 SPECT 또는 PET 스캔 시행을 적극 권장합니다. SPECT 또는 PET 스캔은 이트륨-90 에서 방사선을 감지해 간 내 마이크로스피어 배치를 확인할 수 있습니다.

- 본 제품은 방사성 제품입니다. 본 기기의 사용은 규제 대상이며, 본 기기 취급 시 반드시 현지 규정을 따라야 합니다.
- 동위원소 및 환자 취급 시 직원을 보호하기 위해 인정한 방사선 보호 기법을 사용해야 합니다.
- 치료 후 환자가 위 문제를 경험할 수 있으나, SIR-Spheres 마이크로스피어 이식 전술, 그리고 필요에 따라 그 이후, 양성자펌프 억제제(PPI) 또는 히스타민 H2-수용체 길항제(H-2 차단제)를 사용하여 위 문제를 감소할 수 있습니다.
- 환자가 SIR-Spheres 마이크로스피어 투여 직후 복통을 경험할 수 있으며 통증 완화제가 필요할 수도 있습니다.
- SIR-Spheres 마이크로스피어는 동물 모델 피부 시험 시 경미한 감각 가능성을 나타냈습니다.

9. 이상반응

일체 장기에 과도한 방사선 노출 없이 올바른 기법으로 환자가 치료를 받았을 때 SIR-Spheres 마이크로스피어 투여 후 발생하는 흔한 이상반응으로는 발열, 일과성 헤모글로빈 감소, 일과성 혈소판 감소증, 경증 내지 중등증 간기능 검사 이상(아스파라긴산 아미노전이효소, 알칼리성 인산분해효소, 빌리루빈의 경미한 증가), 복통, 구역, 구토, 설사 등이 있습니다.

고방사선으로 인한 잠재적인 중대한 이상반응

급성 췌장염: 즉각적인 중증 복통을 유발합니다. 복부의 SPECT 또는 PET 및 혈청 아미라아제 검사를 통해 확인합니다.

방사선 폐렴: 과도한 마른 기침을 유발합니다. X 선을 통해 폐렴의 증거를 확인합니다.

급성 위염: 복통을 유발합니다. 위 궤양 진단에 쓰이는 일반 방법을 통해 확인합니다.

급성 담낭염: 심각한 통증을 유발하며 해결을 위해 담낭절제술이 필요할 수 있습니다. 적절한 영상 촬영을 통해 확인합니다.

방사선색전술 유발 간질환(REILD): REILD 는 선택적 내부 방사선 요법(SIRT) 후 발생할 수 있는 드문 합병증입니다. REILD 는 시간적, 임상적, 생화학적 및 조직병리학적으로 뚜렷한 소견의 집합을 특징으로 합니다. 보통 SIRT 후 4~8 주에 발현되며, 종양 진행 또는 담관 폐색의 부재 상태에서 황달 및 복수를 임상적 특징으로 합니다.

REILD 의 일반적인 생화학적 특성은 거의 모든 사례에서 나타나는 빌리루빈 수치 상승(> 3 mg/dL), 대부분의 사례에서 트랜스아미나제(AST 및 ALT) 변화가 거의 없는 상태에서 알칼리성 인산분해효소(ALP) 및 감마-글루타밀트랜스펩티다제(GGT) 상승입니다. 간 생검을 실시하는 경우, 일반적인 조직학적 특성은 정맥폐쇄질환과 유사하게 보일 수 있는 골모양 폐색입니다. REILD 는 비경변 및 경변 환자 모두에서 발생할 수 있습니다.

SIRT 를 투여받는 날부터 예방적 치료로서 메틸프레드니솔론 및 우르소데옥시콜산 사용을 시작하고 2 개월 동안 지속하여 REILD 발생률을 줄일 수 있습니다.

REILD 치료 시, 저분자량 헤파린을 고려할 수 있지만 코르티코스테로이드와 헤파린은 질병의 아주 초기에 시작했을 때에만 유용할 수 있습니다. 또한, **섹션 7** 경고를 참조하십시오.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

10. 환자 선정 및 치료 전 테스트

간 내 질병 조절을 위한 선택적 내부 방사선 요법의 잠재적 유익성은 간과 주변 조직의 적절한 해부학적 혈관 구조, 상대적으로 우수한 간 기능 또는 간 기능 예비력을 갖고 있으며 폐 단락을 통해 달성할 수 있습니다.

10.1 SIR-Spheres 마이크로스피어 치료 전 환자 테스트

다음 테스트는 환자가 SIR-Spheres Y-90 수지 마이크로스피어를 사용하는 치료에 적합한지 확인하고 처방할 적절한 SIR-Spheres 선량을 결정하기 위해 실시됩니다.

- 간동맥의 해부학적 상태를 파악하기 위한 간 혈관조영술
- 폐 방사선량 노출을 평가하기 위해 폐 단락을 판별하는 ^{99m}Tc MAA 스캔
- 간 기능에 대한 생화학적 검사
- 선량 측정 계산을 위해 질병의 정도, 폐, 종양 및 간 용적을 판별하는 CT, PET/CT 또는 MRI

10.2 간내 테크네튬 MAA 스캔 시행 기법

간 동맥 관류, 간 통과와 폐 안착 방사선약을 표지자의 분율을 평가하는 방법:

카테터를 사용하여 약 150 MBq의 ^{99m}Tc MAA를 간동맥에 주입합니다.

대형 FOV 감마 카메라를 사용하여 (동일 획득 시간으로) 흉곽과 복부의 영상을 촬영합니다.

전체 간과 전체 폐 주변으로 관심 영역(ROI)을 긋고 폐와 간 영역의 총 수를 세십시오.

10.3 폐 단락을 계산법

다음 공식을 사용하여 폐 단락 분율(L)을 계산합니다.

$$L = \left(\frac{\text{폐 계수}}{\text{간 계수} + \text{폐 계수}} \right)$$

공식 1

SIR-Spheres 마이크로스피어를 투여받는 환자의 위험 대 유익성을 최적화하기 위해서는 폐의 방사선 노출을 ≤ 30 Gy로 제한해야 합니다. 추정되는 폐의 방사선 노출량은 다음 공식을 사용하여 계산합니다.

폐에 도달할 수 있는 방사능:

$$A_{\text{폐}} = A_{\text{총}} \times L$$

공식 2

설명:

- $A_{\text{폐}}$ = 폐 방사능[GBq]
- $A_{\text{총}}$ = 처방된 총 방사능[GBq]
- L = 폐 단락 분율

간에서 폐로 단락되는 방사능 양으로 초래되는 폐 선량:

$$D_{\text{폐}} = \frac{49670 \times A_{\text{폐}}}{M_{\text{폐}}}$$

공식 3

설명:

- $D_{\text{폐}}$ = 폐 선량[Gy]
- $A_{\text{폐}}$ = 폐 방사능[GBq]
- $M_{\text{폐}}$ = 폐 질량[g]

11. 개별 투여량 계산

환자 방사선량 계산에 인정되는 2가지 방법이 있는데, 이는 체표면적(BSA) 모델과 분획 모델입니다.

11.1 체표면적(BSA) 방법

BSA 방법은 환자 신체 크기와 간 내 종양 크기에 따라 이트론-90 방사능을 달리 하는 방법입니다. BSA 방법은 단일엽 용적 및 전체 간 용적의 치료에 사용될 수 있습니다.

SIR-Spheres 마이크로스피어 단일엽 치료와 전체 간 치료 접근법은 치료 전 CT 또는 MR 영상 촬영을 통해 시각적으로 파악되는 종양의 존재에 따라 구분됩니다. 간 종양이 한 엽에만 시각적으로 존재하는 경우에는 SIR-Spheres 마이크로스피어를 해당 엽에만 투여함으로써 불필요한 내부 방사선을 반대쪽 엽에 투여하는 것을 방지할 수 있습니다.

BSA를 먼저 판별해야 하며 다음 공식을 사용하여 계산합니다.

$$BSA = 0.20247 \times H^{0.725} \times W^{0.425}$$

공식 4

- 설명:
- BSA = 체표면적
- H = 신장(미터)
- W = 체중(킬로그램)

11.1.1 전체 간 / 두엽 치료를 위한 BSA 처방 방사능 계산

$$A_{\text{투여}} = (BSA - 0.2) + \left(\frac{V_{\text{종양}}}{V_{\text{종양}} + V_{\text{정상 간}}} \right)$$

공식 5

- 설명:
- $A_{\text{투여}}$ = 이식할 SIR-Spheres 방사능[GBq]
- $V_{\text{종양}}$ = 종양 용적
- $V_{\text{정상 간}}$ = 치료 용적에서 비종양 조직의 용적

11.1.2 단일엽 또는 초선택적 치료를 위한 BSA 처방 방사능 계산

SIR-Spheres 마이크로스피어로 단일엽 또는 부분 치료를 받는 환자의 경우, 처방 방사능은 치료하는 간의 부분 크기에 따라 감소되어야 합니다.

$$A_{\text{투여}} = \left[BSA - 0.2 + \left(\frac{V_{\text{종양}}}{V_{\text{치료}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{치료}}}{V_{\text{간}}} \right]$$

공식 6

- 설명:
- $A_{\text{투여}}$ = 이식할 SIR-Spheres 방사능[GBq]
- $V_{\text{종양}}$ = 치료 용적(예: 단일엽)에서 종양의 용적
- $V_{\text{치료}}$ = 치료 용적(예: 단일엽)에서 비종양 조직의 용적
- $V_{\text{간}}$ = 종양을 포함하는 전체 간의 총 용적
- BSA = 공식 5에 따른 체표면적

11.2 분획 모델

이 방법은 정상 간 및 폐에 안전한 방사선량을 선택하고 이 한도를 초과하지 않는 최대 방사능을 이식하는 것입니다. 종양이 받게 되는 투여량에는 상한치가 없습니다.

분획 모델은 종양 종괴가 간 내 별개 영역을 이루고 있는 경우에 사용해야 합니다. 이 기법에서는 다음 두 가지 측정치가 필요합니다.

1. CT 또는 MR 스캔으로부터 판별된 종양 및 정상 관류 간 용적 측정치
 2. 영상 촬영을 통해 판별된 종양, 정상 관류 간과 폐에 안착하는 ^{99m}Tc MAA 방사능 비율 측정치.
- 따라서 이식되는 방사능을 계산하기 위해서는 다음이 요구됩니다.
- 정상 관류 관과 종양의 용적을 판별하고 각 용적을 질량으로 변환²
 - 폐 용적을 판별하고 질량으로 변환³
 - ^{99m}Tc MAA 스캔을 통해 폐, 종양 및 관류 정상 간의 방사능 판별
 - 다음 공식을 사용하여 장기 또는 조직 단위 질량당 방사능으로 계산되는 종양 대 정상 방사능 비율(TNR)을 판별합니다.

$$TNR = \frac{A_{\text{종양}}/M_{\text{종양}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

$$= \frac{\text{종양의 평균 계수 또는 방사능}}{\text{관류 정상 간의 평균 계수 또는 방사능}}$$

공식 7

- 설명:
- $A_{\text{종양}}$ = 종양의 방사능
- $M_{\text{종양}}$ = 종양의 질량
- A_{PNL} = 관류 정상 간의 방사능
- M_{PNL} = 관류 정상 간의 질량

이식되는 총 방사능을 계산하기 위해 다음 공식을 사용합니다. 폐와 정상 조직 제한 투여량을 맞추기 위해 방사능 요구량을 계산해야 합니다.

$$A_{\text{투여}} = \frac{D_{\text{PNL}}(TNR * M_{\text{종양}} + M_{\text{PNL}})}{49670 * (1 - L)}$$

공식 8

- 설명:
- $A_{\text{투여}}$ = 이식할 SIR-Spheres 방사능[GBq]
- D_{PNL} = 관류 정상 간에 대한 평균 흡수 선량[Gy]
- $M_{\text{종양}}$ = 종양의 질량[g]
- M_{PNL} = 관류 정상 간의 질량[g]
- L = 폐 단락 분율
- 및,

$$D_{\text{종양}} = TNR * D_{\text{PNL}}$$

공식 9

- 설명:
- $D_{\text{종양}}$ = 종양에 대한 원하는 흡수 선량[Gy]

12. 투여 준비 절차

12.1 Sirtex에서 제공하는 부속품:

- V-바이알 및 랩이 덮힌 21 G 바늘(SIR-V001)
- V-바이알 홀더(SIR-H001)
- 주사기 차폐체(SIR-S001)

12.2 추가로 필요한 물품:

- 주사용 멸균수
- 필터가 있는 25 G 통기구 바늘 2 개
- 5 mL 주사기
- 알코올 솜
- 겹자
- 선량 교정기(이온 챔버)
- 방사선량을 측정기
- 방사선 스펙 키트

12.3 투여 준비 절차

- a. 유리 수송 바이알을 납 통에 둔 상태에서 SIR-Spheres 마이크로스피어 패키지를 개봉하고 벤치탑에 놓습니다.
- b. 겹자를 이용해 멸균 V-바이알에서 알루미늄 밀봉 중간 부분을 제거한 후 알코올 솜으로 격막을 닦습니다.
- c. V-바이알을 V-바이알 홀더에 놓습니다.
- d. 필터가 있는 짧은 25 개지 바늘을 V-바이알의 격막을 관통시켜 격막에 통기구를 내는 정도까지만 바늘을 삽입합니다.
- e. SIR-Spheres 마이크로스피어 수송 바이알을 납 통에 둔 채로, 흔들어 SIR-Spheres 마이크로스피어가 다시 뜨게 합니다. 이렇게 다시 뜨게 하면 투여 준비를 위한 균질 용액이 됩니다.
- f. 납 통을 열고 겹자를 사용하여 수송 바이알을 꺼냅니다.

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

- g. 선량 교정기를 사용하여 수송 바이알 내 SIR-Spheres 마이크로스피어의 총 방사능을 판별한 다음, 수송 바이알을 남쪽에 다시 넣습니다.
- h. 의도한 환자 특정 방사능을 제공하기 위해 바이알에서 빼낼 용량을 파악합니다.
- i. SIR-Spheres 마이크로스피어 수송 바이알의 알루미늄 밀봉 중간 부분을 제거한 후 알코올 솜으로 격막을 닦습니다.
- j. 필터가 있는 25 게이지 바늘을 수송 바이알 격막을 관통시켜 삽입해 통기구를 만들되, 수송 바이알 내 바늘에 내용물이 전혀 없도록 합니다.
- k. 차폐된 주사기와 최소 70 mm 길이의 21 게이지 바늘을 이용해 SIR-Spheres 마이크로스피어 수송 바이알의 격막에 통기구를 내고 몇 차례 앞뒤로 신속하게 빼어 SIR-Spheres 마이크로스피어가 완전히 섞이도록 합니다.
- l. 미리 계산된 용적을 빼냅니다.
- m. 선량 교정기를 이용해 수송 바이알 내 방사능을 재측정하여 V-바이알 내 환자 선량을 확인하고 필요 시 보정합니다.
- n. 환자 특정 방사능을 V-바이알 홀더의, 통기구를 만든 V-바이알로 옮깁니다.
- o. 통기 바늘을 제거하고 개구부에 검은색 플러그를 단단히 배치합니다.

환자 특정 방사능은 이제 SIR-Spheres 마이크로스피어 이식실로 가져갈 준비가 되었습니다.

13. 이식 절차

본 기기를 이식하기에 앞서 의사는 반드시 SIR-Spheres 수지 마이크로스피어 전달에 대한 Sirtex Medical Pty Ltd 교육용 설명서를 참조해야 합니다.

13.1 Sirtex 에서 제공하는 부속품:

- 전달 세트(SIR-D001)
- 전달 박스(SIR-B001)
- V-바이알(SIR-V001)
- V-바이알 홀더(SIR-H001)

13.2 추가로 필요한 물품:

- 비이온성 용액(5% 포도당/덱스트로오스 또는 주사용수)으로 채워진 20 mL 루어락 주사기 2 개.
 - 식염수를 사용하지 마십시오.
 - 당노가 있는 환자의 경우, SIR-Spheres 이식에 5% 포도당/덱스트로오스가 사용되는 경우 고혈당증에 대해 모니터링해야 합니다.
- 비이온성 조영제로 채워진 20 mL 루어락 주사기 1 개
- 마이크로카테터
 - 마이크로카테터는 내직경이 최소 0.021 인치(0.53 mm)이며 90° 원점각의 혈관을 위해서 45° 팁 구성이어야 합니다.
- 혈관조영 장치 보호를 위한 멸균 흡수성 재질
- 알코올 솜
- 경자 또는 지혈기
- 방사선량을 측정기
- 방사선 스피드 키트

13.3 이식 절차

간동맥 카테터는 교육 받은 중재적 방사선과 전문의가 X 선 유도 하에 삽입합니다. 이 방법을 사용할 경우, 카테터를 어디에 정확하게 배치할지에 대해 시술자가 완전히 통제할 수 있고 이식 시술 내내 카테터 위치를 정기적으로 확인할 수 있습니다.

SIR-Spheres 마이크로스피어를 타 장기, 특히 체장, 위, 또는 심이지장으로 전달하지 않는 것이 매우 중요합니다. SIR-Spheres 마이크로스피어가 위십이지장동맥(GDA)으로 흘러내려갈 가능성이 조금이라도 있는 경우 절대 이식을 진행해서는 안 됩니다. SIR-Spheres 마이크로스피어가 비표적 장기로 흘러들어가는 것을 방지하기 위해 관내

코일 또는 기타 물질로 단락혈관을 막아놓는 것이 좋을 수 있습니다.

참고: SIR-Spheres 마이크로스피어로 인한 거의 모든 합병증은 SIR-Spheres 마이크로스피어를 체장, 위 또는 심이지장으로 이어지는 작은 혈관으로 의도치 않게 전달하는 것으로부터 발생합니다.

방사선전문의는 반드시 시술 중 카테터의 위치를 반복적으로 확인함으로써 카테터가 올바른 위치에 유지되고 SIR-Spheres 마이크로스피어가 다 조적으로 역류되는 것을 방지하도록 해야 합니다. 이는 SIR-Spheres 마이크로스피어 전달 도중

SIR-Spheres 전달 세트의 B 라인 포트를 통해 조영제를 주입함으로써 가능합니다. 조영제를 D 라인 포트를 통해 주입해서는 안 됩니다.

SIR-Spheres 마이크로스피어는 분당 5 ml 이하의 속도로 천천히 전달해야 합니다. 급속 전달은 더 농축된 SIR-Spheres 부유 상태를 초래할 수 있어 마이크로카테터의 막힘 또는 간동맥에서 역류 및 다른 장기로의 유입을 초래할 수 있습니다. 시술이 끝날 때 카테터를 제거합니다.

14. 어셈블리 해체

- 주입이 완료되면, 전달 상자에서 뚜껑을 제거합니다.
- 환자 카테터를 튜브 세트와 분리하지 마십시오.
- 전달 세트에 여전히 연결된 상태에서 주의가 기울여 카테터를 환자로부터 제거합니다. 방사능으로 오염되었을 수 있기 때문에 카테터를 제거 및 취급할 때 주의가 기울어주세요. 카테터를 휘강고 멸균 타월 안에 감싸 넣습니다.
- 모든 물질이 연결된 채로, 지혈기를 사용하여 바늘을 차폐된 V-바이알에 밀어 넣은 다음, (잠재적으로 오염되었을 수 있는 모든 시술용 부속품과 함께) 방사능 물질용 지정 저장소에 넣습니다.
- 방사능 물질은 반드시 방사능 물질 보관과 관련된 현지 규정에 따라 보관해야 합니다.

15. 정화 및 폐기물 처리

- 투여 준비 및 전달 후, 방사선량을 측정기를 사용하여 기구 및 사람들에 대해 방사선 노출량을 측정하여 일체 오염을 근절해야 합니다.
- 재사용 가능 부속품(즉, 주사기 차폐체 또는 전달 상자)이 눈으로 보아 더러워진 경우, 완전히 젖을 때까지 세척액(0.5% 차아염소산 나트륨, NaOCl)을 분무해서 표면을 세척합니다. 1 분 동안 그대로 둡니다. 눈으로 보이는 더러움이 모두 제거될 때까지 부드러운 천으로 닦습니다.
- 완전히 젖을 때까지 모든 표면을 0.5% NaOCl 용액으로 6-8 인치 거리에서 분무하여 소독합니다. 최소 1 분 동안 그대로 둡니다. 그런 다음, 남은 찌꺼기를 제거하기 위해 부드러운 천으로 닦습니다.
- 재사용 가능 부속품에 알코올 기반의 세척제 또는 마모제를 사용하지 마십시오.
- 재사용 가능 부속품에 가열 멸균을 시도하지 마십시오.
- 방사능 물질로 오염된 물질은 반드시 방사능 물질 폐기와 관련된 현지 규정에 따라 폐기해야 합니다.

16. 방사선 안전

이식 및 이식 후 치료와 관련된 규제 및 현지 방사선 사용 지침을 따라야 합니다. SIR-Spheres 를 취급할 때에는 잠재적인 방사능 오염 위험을 식별하고 통제하기 위해서 올바르게 교정된 방사선량을 측정기가 항상 준비되어 있어야 합니다.

다음은 직원에 대한 예시로 측정된 열형광선량계(TLD) 노출 선량입니다.

표 1 – 이식 준비 시 환자당 노출 선량(기술자)

	동통 mSv (mrem)	안구 수정체 mSv (mrem)	손 mSv (mrem)
표층 선량 (0.07 mm)	0.027 (2.7)	0.026 (2.6)	0.35 (35)
심부 선량 (10 mm)	0.003 (0.3)	0.004 (0.4)	

3 GBq 기기 취급 및 투여 준비 시간 30 분을 가정하였습니다. TLD 는 골반부, 상의 옷깃, 작업하는 손가락에 착용되었습니다.

표 2 – 이식 시술 시 환자당 노출 선량(의사)

	동통 mSv (mrem)	안구 수정체 mSv (mrem)	손 mSv (mrem)
표층 선량 (0.07 mm)	0.038 (3.8)	0.12 (12)	0.32 (32)
심부 선량 (10 mm)	0.004 (0.4)	0.054 (5.4)	

평균 환자 선량 약 2 GBq 및 선량 주입 시간 20 분을 가정하였습니다.

환자의 복부로부터 다음 거리에서 이식 후 약 5-6 시간 시점에 평균 2.1 GBq 로 이식한 환자에 대한 노출 데이터:

표 3 – 이식 후 노출

거리	노출
0.25 m	18.8 mSv/hr
0.5 m	9.2 mSv/hr
1.0 m	1.5 mSv/hr
2.0 m	0.4 mSv/hr
4.0 m	< 0.1 mSv/hr

17. 붕괴에 대한 보정

이트륨-90 의 물리적 반감기는 64.1 시간입니다. 존재하는 방사능의 정확치를 계산하기 위해서 환자 투여 준비 시 방사능 붕괴 가중치를 적용해야 합니다.

표 4 – SIR-Spheres 마이크로스피어의 붕괴 가중치







시간	붕괴 가중치
0.5	0.995
1	0.989
2	0.979
3	0.968
4	0.956
5	0.947
6	0.937
7	0.927
8	0.917
9	0.907
10	0.898
11	0.888
12	0.878
24	0.772









주의: 초기 교정 시각을 사용자의 현지 시각으로 변환해야 합니다.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Switzerland

기호 표	
기호	기호 정의
	제조업체
	제조일
	사용 지침 참조
	주의
	사용기한
	로트 또는 배치 코드
	카탈로그 번호
	일련 번호
	수량
	조사를 이용해 멸균
	증기를 이용해 멸균

기호	기호 정의
	전리 방사선
	일회용. 1 회 시술 중 1 명의 환자에게만 사용하도록 고안된 의료 장비입니다
	재멸균 금지
	제품은 천연고무 라텍스로 제조되지 않았음
	포장 손상 시 사용 금지
	건조한 상태로 유지
	온도 제한
	주의: 연방법(미국)은 의사 또는 인가된 의료 전문가만이 본 기기를 판매 또는 주문하도록 제한하고 있습니다
	수입업체
	스위스 내 승인 대리점
	유럽공동체 내 승인 대리점
	CE 마크 + 인증 기관 식별 번호

이식 카드 기호	
기호	기호 정의
	이식 카드
	환자 이름 또는 환자 ID
	이식 날짜
	이식 의료전문 기관/제공자의 이름 및 주소
	환자용 정보 웹사이트
	기기명
	로트 번호/배치 코드
	자동 식별 및 데이터 캡처(AIDC) 형식으로서 고유 기기 식별자(UDI)
UDI-DI	UDI 기기 식별자



Mikrosfera SIR-Spheres® (Yttrium-90 Mikrosfera) SIR-Y001

MALAY

1. PENGHURAIAN

Mikrosfera SIR-Sfera terdiri daripada mikrosfera bioerasi yang mengandungi yttrium-90. Yttrium-90 ialah isotop pemancar beta tulen yang bertenaga tinggi tanpa pancaran gamma primer. Tenaga maksimum daripada zarah beta ialah 2.27 MeV dengan min 0.93 MeV. Separuh hayat ialah 64.1 jam. Julat maksimum pelepasan dalam tisu ialah 11 mm dengan min 2.5 mm.

Mikrosfera SIR-Sfera ditanam ke dalam tumor hepatic dengan suntikan ke dalam arteri hepatic menggunakan kateter. Mikrosfera SIR-Sfera mengalir secara tidak seragam di dalam hati, terutamanya disebabkan oleh ciri fisiologi unik aliran arteri hepatic, nisbah tumor kepada normal hati vaskulariti tisu dan saiz tumor. Tumor biasanya mendapat ketumpatan per unit taburan mikrosfera SIR-Sfera yang lebih tinggi daripada hati yang normal. Ketumpatan mikrosfera SIR-Sfera dalam tumor boleh setinggi 5 hingga 6 kali ganda daripada tisu hati biasa. Secara amnya, 1 GBq yttrium 90/kg daripada tisu menyediakan 49.67 Gy dos radiasi. Sebaik sahaja mikrosfera SIR-Sfera ditanam ke dalam hati, ia tidak dimetabolismekan atau dikumuhkan dan ia kekal di dalam hati. Setiap peranti adalah untuk kegunaan pesakit tunggal.

2. PENGGUNAAN

Mikrosfera resin SIR-Sfera Y-90 bertujuan untuk implantasi ke dalam tumor hepatic melalui arteri hepatic.

3. PETUNJUK PENGGUNAAN

Mikrosfera resin SIR-Sfera Y-90 ditunjukkan untuk rawatan pesakit dengan kanser hati yang tidak boleh dikendalikan diubati.

4. CARA DIBEKALKAN

Mikrosfera SIR-Sfera disediakan dalam vial dengan air untuk suntikan. Setiap vial mengandungi 3 GBq $Y^{90} \pm 10\%$ (pada masa penentuan) dalam jumlah 5 cc air untuk suntikan. Setiap vial mengandungi 40 – 80 juta mikrosfera dengan diameter antara 20 dan 60 mikrometer. Vial dihantar dalam pot plumbum dengan ketebalan minimum 6.4 mm. Pakej ini terdiri daripada vial kaca mikrosfera SIR-Sfera yang dimeterai kelim dalam pot plumbum, dan memasukkan pakej dalam pakej Jenis A.

Aktiviti khusus pesakit disediakan mengikut Bahagian 11.

Vial dan kandungannya hendaklah disimpan di dalam bekas pengangkutannya pada suhu bilik (15-25 °C; 59-77 °F).

Tarikh penentuan (untuk kandungan radioaktif) dan maklumat tamat tempoh dicetak pada label vial. Hayat penggunaan mikrosfera SIR-Sfera berakhir 24 jam selepas masa penentuan.

5. AKSESORI

Aksesori yang boleh digunakan untuk penyediaan dos dan prosedur implan termasuk:

- Set Penghantaran (SIR-D001)
- V-Vial dan jarum 21 G bertutup (SIR-V001)
- Pemegang V-Vial (SIR-H001)
- Kotak Penghantaran (SIR-B001)
- Pelindung Picagari (SIR-S001)

Aksesori ini direka untuk melindungi pengguna semasa penyediaan dos serta pengguna dan pesakit semasa prosedur implan. Bahagian 12 - 15 menyediakan langkah berjaga-jaga keselamatan tambahan untuk pengguna bagi memastikan pendedahan kepada radiasi dikekalkan serendah yang boleh dicapai dengan munasabah (ALARA).

6. KONTRAINDIKASI

Mikrosfera SIR-Sfera dikontraindikasikan pada pesakit yang mempunyai:

- Mempunyai terapi radiasi sinar eksternal sebelum ini ke hati
- Asites atau kegagalan hati dalam klinikal
- Ujian fungsi hati (LFT) yang tidak normal
- Jumlah bilirubin > 2.0 mg/dL dan/atau Albumin < 3.0 g/dL
- ≥ 30 Gy menyerap dos radiasi ke paru-paru, seperti yang dianggarkan oleh kajian Technetium-99m makroagregat-albumin (^{99m}Tc MAA) yang diterangkan dalam Bahagian 10
- Angiogram pra-penilaian yang menunjukkan laluan berpotensi untuk pembedahan mikrosfera kepada organ bukan sasaran seperti perut, pankreas atau usus
- Sedang mengandung

7. AMARAN

- **Penghantaran Bukan Sasaran mikrosfera SIR-Sfera**
Penghantaran mikrosfera SIR-Sfera yang tidak disengajakan kepada struktur ekstra-hepatik seperti perut, duodenum, pundi hempedu atau pankreas boleh mengakibatkan kecederaan akibat sinaran pada struktur ini, termasuk tetapi tidak terhad kepada sakit abdomen akut, gastritis akut, kolesistitis akut, pankreatitis akut, dan ulser peptik. Teknik angiografi mesti digunakan untuk menghalang penghantaran bukan sasaran mikrosfera SIR-Sfera kepada mana-mana struktur ekstra hepatic.

- **Penyakit Hati Akibat Radioembolisasi (REILD)**

Penghantaran radiasi berlebihan ke parenkim hati normal boleh mengakibatkan REILD. Risiko REILD juga mungkin meningkat pada pesakit dengan penyakit hati yang sedia ada. Pertimbangan harus diberikan untuk mengurangkan aktiviti mikrosfera SIR-Sfera yang ditetapkan dalam tetapan klinikal berikut¹:

- Simpanan fungsi hati berkurangan akibat steatosis, steatohepatitis, hepatitis atau sirosis
- Tahap bilirubin asas yang meningkat
- Reseksi hepatic sebelum ini
- Terapi terarah hati sebelum ini
- Rawatan sebelumnya yang meluas dengan kemoterapi sistemik dan/atau terapi biologi
- **Radiasi Pneumonitis**
Tahap radiasi implan yang tinggi dan/atau memintas yang berlebihan ke paru-paru boleh menyebabkan pneumonitis radiasi. Dos radiasi paru-paru mesti dihadkan kepada ≤ 30 Gy untuk satu sesi rawatan dan ≤ 50 Gy dos kumulatif.
- **Jenis Tumor Lain**
Profil keselamatan, prestasi dan faedah/risiko SIR-Sfera dalam merawat jenis tumor tertentu di luar tanda-tanda untuk digunakan masih belum ditetapkan.

8. LANGKAH BERJAGA-BERJAGA

- Keselamatan dan keberkesanan peranti ini pada wanita hamil, ibu menyusui atau kanak-kanak belum ditetapkan.
- Imbasan SPECT atau PET pada bahagian atas abdomen dilakukan serta-merta selepas implantasi mikrosfera SIR-Sfera. Imbasan SPECT atau PET akan mengesan radiasi daripada yttrium-90 untuk memastikan penempatan mikrosfera dalam hati.
- Produk ini adalah radioaktif. Penggunaan peranti ini dikawal dan peraturan tempatan mesti dipatuhi semasa mengendalikan peranti ini.
- Teknik perlindungan radiasi yang diterima hendaklah digunakan untuk melindungi kakitangan semasa mengendalikan kedua-dua isotop dan pesakit.
- Pesakit mungkin mengalami masalah gastrik selepas rawatan, tetapi perencat pam proton (PPI) atau antagonis reseptor histamin H2 (agen penyekat H-2) boleh digunakan sehari sebelum implantasi mikrosfera SIR-Sfera dan diteruskan mengikut keperluan bagi mengurangkan komplikasi gastrik.
- Pesakit mungkin mengalami sakit abdomen serta-merta selepas diberikan mikrosfera SIR-Sfera dan ubat melegakan kesakitan mungkin diperlukan.
- Mikrosfera SIR-Sfera menunjukkan potensi pemekaan ringan apabila diuji secara kulit dalam model haiwan.

9. KESAN BURUK

Apabila pesakit dirawat dengan teknik yang betul, tanpa radiasi berlebihan kepada mana-mana organ, kesan buruk yang biasa berlaku selepas menerima mikrosfera SIR-Sfera ialah demam, penurunan sementara hemoglobin, trombositopenia sementara, keabnormalan ringan hingga sederhana ujian fungsi hati (peningkatan ringan dalam aspartat aminotransferase, alkali fosfatase, bilirubin), sakit abdomen, loya, muntah dan cirit-birit.

Potensi Kesan Buruk yang Serious Akibat Radiasi Tinggi

Pankreatitis akut: menyebabkan sakit abdomen teruk serta-merta. Sahkan dengan SPECT atau PET abdomen dan ujian untuk amilase serum.

Pneumonitis Radiasi: menyebabkan batuk tidak produktif yang berlebihan. Sahkan melalui X-ray bukti pneumonitis.

Gastritis Akut: menyebabkan sakit abdomen. Sahkan dengan kaedah standard untuk mendiagnosis ulser gastrik.

Kolesistitis Akut: menyebabkan sakit abdomen bahagian atas yang ketara dan mungkin memerlukan kolesistektomi untuk penyelesaian. Disahkan dengan kajian pengimejan yang sesuai.

Penyakit hati akibat radioembolisasi (REILD): REILD adalah komplikasi yang jarang berlaku selepas Terapi Radiasi Dalam Terapi (SIRT). REILD bercirikan oleh penemuan kumpulan temporal, klinikal, biokimia dan histopatologi yang jelas. Ia biasanya menunjukkan kira-kira 4 hingga 8 minggu selepas SIRT dan bercirikan secara klinikal oleh jaundis dan asites jika tiada perkembangan tumor atau halangan saluran hempedu.

Gambaran biokimia biasa REILD ialah bilirubin tinggi (> 3 mg/dL) dalam hampir semua kes, alkali fosfatase (ALP) dan gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) yang tinggi dalam kebanyakan kes, disertai dengan hampir tiada perubahan dalam transaminase (AST dan ALT). Jika biopsi hati dilakukan, penampilan histologi tipikal adalah halangan sinusoidal yang mungkin menyerupai penyakit veno-oklusif. REILD mungkin berlaku dalam kedua-dua pesakit bukan sirosis dan sirosis.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

Rawatan profilaksis dengan methylprednisolone dan asid ursodeoxycholic bermula pada hari SIRT dan diteruskan selama dua bulan boleh mengurangkan kejadian REILD.

Dalam rawatan REILD, heparin berat molekul rendah juga boleh dipertimbangkan tetapi kedua-dua kortikosteroid dan heparin mungkin hanya berguna jika dimulakan terlalu awal dalam keadaan berpenyakit. Lihat juga *Amaran Bahagian 7*.

10. PEMILIHAN PESAKIT DAN UJIAN PRARAWATAN

Faedah berpotensi terapi radiasi dalam terpilih untuk kawalan penyakit dalam hati direalisasikan pada pesakit yang mempunyai anatomi vaskular yang sesuai bagi hati dan tisu sekeliling, fungsi hati yang agak baik atau simpanan hati berfungsi, pirau paru-paru rendah dan preskripsi aktiviti yang sesuai.

10.1 Ujian Pesakit Sebelum Rawatan dengan mikrosfera SIR-Sfera

Ujian berikut dijalankan sebelum rawatan untuk memastikan pesakit sesuai untuk rawatan dengan mikrosfera resin SIR-Sfera Y-90 dan menentukan dos SIR-Sfera yang sesuai untuk ditetapkan:

- Angiogram hepatic untuk mewujudkan anatomi arteri hati
- Imbas ^{99m}Tc MAA untuk menentukan peratus pintasan paru-paru untuk menilai pendedahan dos radiasi paru-paru
- Ujian biokimia fungsi hati
- CT, PET/CT, atau MRI adalah untuk menentukan tahap penyakit, paru-paru, tumor dan isipadu hati untuk pengiraan dosimetri

10.2 Teknik Melakukan Imbasan Intra-Hepatik Technetium MAA

Untuk menilai perfusi arteri pada hati dan pecahan pengesan radiofarmaseutikal yang akan melalui hati dan bersarang di dalam paru-paru:

Suntikan kira-kira 150 MBq of ^{99m}Tc MAA ke dalam arteri hepatic melalui kateter.

Gunakan kamera gamma FOV yang besar dan dapatkan imej toraks dan abdomen (dengan masa pemerolehan yang sama).

Lukis Kawasan Kepentingan (ROI) di sekeliling seluruh hati dan seluruh paru-paru dan dapatkan jumlah kiraan untuk paru-paru dan hati.

10.3 Prosedur Pengiraan Pintasan Paru-paru

Kira pecahan pirau paru-paru (*L*) menggunakan formula berikut:

$$L = \left(\frac{\text{Kiraan Paru-paru}}{\text{Kiraan Hati} + \text{Kiraan Paru-paru}} \right)$$

Persamaan 1

Untuk mengoptimalkan risiko berbanding manfaat bagi pesakit yang menerima mikrosfera SIR-Sfera, menghadkan pendedahan radiasi kepada paru-paru kepada ≤ 30 Gy adalah diperlukan. Pengiraan anggaran pendedahan radiasi kepada paru-paru diberikan dengan formula berikut:

Aktiviti yang berpotensi mencapai paru-paru:

$$A_{lung} = A_{total} \times L$$

Persamaan 2

Di mana:

A_{lung} = aktiviti paru-paru [GBq]

A_{total} = jumlah aktiviti yang ditetapkan [GBq]

L = pecahan pirau paru-paru

Dos paru-paru yang terhasil, memandangkan jumlah aktiviti tertentu berpindah dari hati ke paru-paru:

$$D_{lung} = \frac{49670 \times A_{lung}}{M_{lung}}$$

Persamaan 3

Di mana:

D_{lung} = dos paru-paru [Gy]

A_{lung} = aktiviti paru-paru [GBq]

M_{lung} = berat paru-paru [g]

11. PENGIRAAN DOS INDIVIDU

Terdapat dua kaedah yang boleh diterima untuk mengira dos radiasi pesakit, ini ialah model Kawasan Permukaan Badan (BSA) dan model petakan.

11.1 Kaedah Kawasan Permukaan Badan (BSA)

Kaedah BSA mengubah aktiviti yttrium-90 mengikut saiz pesakit dan saiz tumor di dalam hati. Kaedah BSA boleh digunakan apabila merawat isipadu lobus tunggal yang dirawat, serta keseluruhan hati.

Pendekatan rawatan lobar berbanding rawatan seluruh hati dengan mikrosfera SIR-Sfera adalah berdasarkan kehadiran tumor yang boleh dilihat pada pengimejan CT atau MR pra-rawatan. Jika tumor hati hanya boleh dilihat dalam satu lobus, maka mikrosfera SIR-Sfera hendaklah diberikan kepada lobus itu sahaja, sekali gus menyelamatkan lobus kontralateral daripada radiasi dalaman yang tidak diperlukan.

BSA mesti ditentukan terlebih dahulu dan dikira daripada persamaan yang berikut:

$$BSA = 0.20247 \times H^{0.725} \times W^{0.425}$$

Persamaan 4

Di mana:

BSA = kawasan Permukaan Badan

H = tinggi dalam meter

W = berat dalam kilogram

11.1.1 Pengiraan aktiviti yang ditetapkan BSA untuk rawatan keseluruhan hati / bilobar

$$A_{Admin} = (BSA - 0.2) + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Tumor} + V_{hati normal}} \right)$$

Persamaan 5

Di mana:

A_{Admin} = aktiviti SIR-Sfera untuk diimplan [GBq]

V_{Tumor} = isipadu tumor

$V_{hati normal}$ = isipadu tisu bukan tumor dalam jumlah yang dirawat

11.1.2 Pengiraan aktiviti yang ditetapkan BSA untuk rawatan lobar atau super-selektif

Pada pesakit yang menerima rawatan lobar atau segmen dengan mikrosfera SIR-Sfera, aktiviti yang telah ditetapkan hendaklah dikurangkan mengikut saiz bahagian hati yang dirawat.

$$A_{Admin} = \left[BSA - 0.2 + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Treated}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{Treated}}{V_{Liver}} \right]$$

Persamaan 6

Di mana:

A_{Admin} = aktiviti SIR-Sfera untuk diimplan [GBq]

V_{Tumor} = isipadu tumor dalam isipadu yang dirawat (iaitu, lobus)

$V_{Treated}$ = isipadu tisu bukan tumor dalam jumlah yang dirawat (iaitu, lobus)

V_{Liver} = jumlah isipadu seluruh hati, termasuk tumor

BSA = luas Permukaan Badan seperti Persamaan 5

11.2 Model Pembahagian

Kaedah ini melibatkan pemilihan dos radiasi yang selamat ke hati dan paru-paru normal dan implan aktiviti maksimum yang tidak akan melebihi had ini. Dos yang diterima oleh tumor tidak mempunyai had tinggi.

Model Pembahagian harus digunakan di mana jisim tumor adalah kawasan diskret dalam hati. Teknik ini memerlukan dua ukuran untuk dibuat:

1. Pengukuran isipadu tumor dan hati perfusi normal yang ditentukan daripada imbasan CT atau MR

2. Pengukuran perkadaran aktiviti ^{99m}Tc MAA yang bersarang dalam tumor, hati diresap normal dan paru-paru seperti yang ditentukan daripada pengimejan.

Oleh itu, untuk mengira aktiviti yang akan diimplankan, perlu:

- Tentukan isipadu hati dan tumor yang diresap normal dan tukarkan setiap isipadu kepada jisim²
- Tentukan isipadu paru-paru dan tukarkan kepada jisim³
- Menggunakan imbasan ^{99m}Tc MAA, tentukan aktiviti dalam paru-paru, tumor dan hati normal yang diresap
- Tentukan Tumor kepada Nisbah Aktiviti Normal (TNR) yang dikira sebagai aktiviti per unit jisim organ atau tisu menggunakan persamaan berikut:

$$TNR = \frac{A_{Tumor}/M_{Tumor}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$

= $\frac{\text{purata kiraan atau aktiviti dalam tumor}}{\text{purata kiraan atau aktiviti dalam hati normal diresap}}$

Persamaan 7

Di mana:

A_{Tumor} = Aktiviti dalam tumor

M_{Tumor} = Jisim tumor

A_{PNL} = Aktiviti dalam hati normal yang diresap

M_{PNL} = Jisim hati normal yang diresap

Untuk mengira jumlah aktiviti yang akan diimplan, gunakan persamaan berikut. Aktiviti yang diperlukan hendaklah dikira untuk akomodat paru-paru dan dos tisu normal sebagai faktor penghad.

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{Tumor} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Persamaan 8

Di mana:

A_{Admin} = Aktiviti SIR-Sfera untuk diimplan [GBq]

D_{PNL} = Purata dos yang diserap ke hati normal yang diresap [Gy]

M_{Tumor} = Jisim tumor [g]

M_{PNL} = Jisim hati normal yang diresap [g]

L = Pecahan Pirau Paru-paru dan,

$$D_{Tumor} = TNR * D_{PNL}$$

Persamaan 9

Di mana:

D_{Tumor} = Dos serap yang dikehendaki kepada tumor [Gy]

12. PROSEDUR PENYEDIAAN DOS

12.1 Aksesori disediakan oleh Sirtex:

- V-Vial dan jarum 21 G bertutup (SIR-V001)
- Pemegang V-Vial (SIR-H001)
- Pelindung Picagari (SIR-S001)

12.2 Bekalan tambahan diperlukan:

- Air steril untuk Suntikan
- Dua jarum lohong 25 G dengan penapis
- 5 mL picagari
- Sapuan alkohol
- Forsep
- Penentuan Dos (ruang ion)
- Meter tinjauan radiasi
- Kit tumpahan radiasi

12.3 Prosedur Persediaan Dos

- Buka pembungkusan mikrosfera SIR-Sfera, biarkan vial penghantaran kaca dalam pot plumbumnya dan letakkan di atas meja rata.

² ICRP, 2015. Dos Radiasi kepada Pesakit daripada Radiofarmaseutikal: Kompendium Maklumat Semasa Berkaitan dengan Bahan Yang Selalu Digunakan. Penerbitan ICRP 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Pirau paru-paru dan kaedah pengiraan dos paru-paru untuk perancangan rawatan radioembolisasi. Q J Nucl Med Mol Pengimejan. 2021 Mar;65(1):32-42.

- b. Tanggalkan bahagian tengah pendedap aluminium dari V-Vial steril dengan forsep dan lap septum dengan swab alkohol.
- c. Letakkan V-Vial dalam pemegang V-Vial.
- d. Masukkan jarum 25-tolak pendek dengan penapis melalui septum V-Vial sehingga ia hanya menembusi septum untuk membuat lohong.
- e. Meninggalkan vial penghantaran mikrosfera SIR-Sfera dalam pot plumbum dan goncang untuk menggantung semula mikrosfera SIR-Sfera. Penggantungan semula memastikan penyelesaian homogen untuk penyediaan dos.
- f. Buka pot plumbum dan keluarkan vial penghantaran menggunakan forsep.
- g. Tentukan jumlah aktiviti mikrosfera SIR-Sfera dalam vial penghantaran menggunakan penentukuran dos, kemudian kembalikan vial penghantaran ke pot plumbum.
- h. Tentukan isipadu yang akan ditarik balik untuk menyediakan aktiviti khusus pesakit yang dimaksudkan.
- i. Tanggalkan bahagian tengah pendedap aluminium vial penghantaran mikrosfera SIR-Sfera, lap septum dengan sapuan alkohol.
- j. Masukkan jarum 25-tolak dengan penapis melalui septum vial penghantaran untuk membuat bolong, memastikan jarum bersih daripada kandungan dalam vial penghantaran.
- k. Gunakan picagari berperisai dengan jarum 21-tolak panjang sekurang-kurangnya 70 mm untuk menusuk septum vial penghantaran mikrosfera SIR-Sfera, dan lukiskan bolak-balik dengan cepat beberapa kali untuk mencampurkan mikrosfera SIR-Sfera dengan teliti.
- l. Tarik balik isipadu praktiraan.
- m. Sahkan dos pesakit dalam V-Vial dengan mengukur semula aktiviti dalam vial penghantaran dengan penentukur dos, dan betulkan, jika perlu.
- n. Pindahkan aktiviti khusus pesakit ke dalam V-Vial yang dibuang dalam pemegang V-Vial.
- o. Tanggalkan lohong dan letakkan palam hitam dengan selamat ke dalam bukaan.

Aktiviti khusus pesakit kini sedia untuk dihantar ke bilik implantasi mikrosfera SIR-Sfera.

13. PROSEDUR IMPLAN

Doktor mesti merujuk kepada Manual Latihan Sirtex Medical Pty Ltd untuk menghantar mikrosfera resin SIR-Sfera sebelum cuba implan peranti ini.

13.1 Aksesori disediakan oleh Sirtex:

- Set Penghantaran (SIR-D001)
- Kotak Penghantaran (SIR-B001)
- V-Vial (SIR-V001)
- Pemegang V-Vial (SIR-H001)

13.2 Bekalan tambahan diperlukan:

- Dua Picagari Kunci Luer diisi 20 mL dengan larutan bukan ionik (sama ada 5% glukosa/ dektrosa atau air untuk suntikan).
 - o Jangan gunakan garam.
 - o Pesakit diabetes perlu dipantau untuk hiperglikemia jika 5% dektrosa/glukosa digunakan untuk implan SIR-Sfera.
- Satu Picagari Kunci Luer diisi dengan 20 mL kontras bukan ionic.
- Mikrokateeter
 - o Mikrokateeter hendaklah mempunyai diameter dalam sekurang-kurangnya 0.021" dan konfigurasi hujung 45° untuk vesel dengan sudut asal 90°.
- Bahan penyerap steril untuk perlindungan suite angiografi
- Sapuan alkohol
- Forsep atau hemostat
- Meter tinjauan radiasi
- Kit tumpahan radiasi

13.3 Prosedur Implan

Kateeter arteri hepatic dimasukkan oleh pakar radiologi intervensi terlatih di bawah panduan x-ray. Kaedah ini membolehkan kawalan sepenuhnya di mana kateeter diletakkan dan membolehkan pemeriksaan rutin kedudukan kateeter sepanjang prosedur implan.

Adalah penting bahawa mikrosfera SIR-Sfera tidak dihantar ke organ lain, khususnya pankreas, perut, atau duodenum. Jika terdapat sebarang kemungkinan mikrosfera SIR-Sfera merembes ke arteri Gastroduodenum (GDA) maka implantasi tidak boleh diteruskan. Ia lebih baik untuk menyekat saluran pirus dengan gegelung intraluminal atau agen lain untuk menghalang mikrosfera SIR-Sfera daripada mengalir ke organ yang bukan sasaran.

Nota: Secara hampirnya, semua komplikasi daripada mikrosfera SIR-Sfera timbul daripada penghantaran mikrosfera SIR-Sfera secara tidak sengaja ke dalam saluran darah kecil yang pergi ke pankreas, perut atau duodenum.

Pakar radiologi hendaklah memeriksa berulang kali kedudukan kateeter semasa prosedur untuk memastikan ia kekal dengan betul dan refluks mikrosfera SIR-Sfera ke dalam organ lain tidak berlaku. Ini dilakukan dengan menyuntik medium kontras melalui port garisan B Set Penghantaran SIR-Sfera semasa penghantaran mikrosfera SIR-Sfera. Kontras tidak boleh diberikan pada port baris D.

Mikrosfera SIR-Sfera hendaklah dihantar dengan perlahan pada kadar tidak lebih daripada 5 ml seminit. Penghantaran cepat boleh mengakibatkan penggantungan SIR-Sfera yang lebih pekat yang boleh menyebabkan tersumbat dalam mikrokateeter atau refluks kembali ke arteri hepatic dan ke dalam organ lain. Pada akhir prosedur, kateeter dikeluarkan.

14. NYAHPASANG

- Setelah infusi selesai, keluarkan penutup dari kotak penghantaran.
- Jangan putus sambungan kateeter pesakit daripada set tiub.
- Keluarkan kateeter dengan berhati-hati daripada pesakit, semasa ia masih dilekatkan pada Set Penghantaran. Berhati-hati semasa mengeluarkan dan mengendalikan kateeter kerana ia mungkin tercemar dengan radioaktiviti. Gulungkan kateeter dan balut dengan tuala steril.
- Biarkan semuanya terpasang, gunakan hemostat untuk menolak jarum ke dalam V-Vial yang terlindung dan letakkannya (bersama dengan semua aksesori prosedur yang berpotensi tercemar) ke dalam bekas yang ditetapkan untuk bahan radioaktif.
- Bahan radioaktif mesti disimpan mengikut peraturan tempatan yang mengawal penyimpanan bahan radioaktif.

15. PEMBERSIHAN DAN PEMBUANGAN SISA

- Berikutan penyediaan dan penghantaran dos, peralatan tinjauan dan orang yang menggunakan meter ukur radiasi yang sesuai untuk memastikan sebarang pencemaran yang terkandung.
- Jika aksesori yang boleh digunakan semula (iaitu, Pelindung Picagari atau Kotak Penghantaran) kelihatan kotor, bersihkan permukaan dengan menyembur dengan larutan pembersih (0.5% natrium hipoklorit, NaOCl) sehingga basah sepenuhnya. Biarkan ia berdiri selama 1 minit. Lap dengan kain lembut sehingga semua tanah yang kelihatan dikeluarkan.
- Untuk membasmi kuman, sembur semua permukaan dengan larutan NaOCl 0.5% pada 6-8 inci sehingga basah sepenuhnya. Biarkan selama sekurang-kurangnya 1 minit. Kemudian lap dengan kain lembut untuk mengeluarkan sebarang sisa.
- Jangan gunakan pembersih berasaskan alkohol atau bahan pelelas pada aksesori yang boleh diguna semula.
- Jangan cuba untuk panaskan steril aksesori yang boleh digunakan semula.
- Bahan yang tercemar dengan bahan radioaktif mesti dilupuskan mengikut peraturan tempatan yang mengawal pelupusan bahan radioaktif.

16. KESELAMATAN RADISI

Garis panduan kawal selia dan penggunaan radiasi tempatan hendaklah dipatuhi berkenaan implantasi dan penjagaan selepas implantasi. Meter tinjauan sinaran yang ditentukan dengan betul mesti sentiasa ada semasa mengendalikan SIR-Sfera untuk mengenal pasti dan mengawal potensi risiko pencemaran radioaktif.

Berikut adalah sampel pendedahan dosimetri termoluminesen (TLD) yang diukur kepada kakitangan.

Jadual 1 – Dos Pendedahan bagi setiap Pesakit untuk Penyediaan Implan (Teknologi)

	Batang mSv (mrem)	Kanta Mata mSv (mrem)	Tangan mSv (mrem)
Dos Sikit (0.07 mm)	0.027 (2.7)	0.026 (2.6)	0.35 (35)
Dos yang Dalam (10 mm)	0.003 (0.3)	0.004 (0.4)	

Dengan mengandaikan pengendalian peranti 3 GBq dan masa penyediaan dos selama 30 minit. TLD digunakan berhampiran pelvis, pada lapel baju dan pada jari yang bekerja.

Jadual 2 – Dos Pendedahan setiap Pesakit untuk Prosedur Implan (Pakar Perubatan)

	Batang mSv (mrem)	Kanta Mata mSv (mrem)	Tangan mSv (mrem)
Dos Sikit (0.07 mm)	0.038 (3.8)	0.12 (12)	0.32 (32)
Dos yang Dalam (10 mm)	0.004 (0.4)	0.054 (5.4)	

Mengandaikan purata dos pesakit kira-kira 2 GBq dan masa suntikan dos selama 20 minit.

Data pendedahan daripada pesakit yang diimplan dengan purata 2.1 GBq pada lebih kurang 5-6 jam selepas implantasi pada jarak berikut dari abdomen pesakit:

Jadual 3 – Pendedahan Pasca Implan

Jarak	Pendedahan
0.25 m	18.8 µSv/jam
0.5 m	9.2 µSv/jam
1.0 m	1.5 µSv/jam
2.0 m	0.4 µSv/jam
4.0 m	< 0.1 µSv/hr

17. PEMBETULAN UNTUK REPUT

Sepuluh hayat fizikal yttrium-90 ialah 64.1 jam. Faktor pereputan radioaktif hendaklah digunakan pada masa penyediaan dos pesakit untuk mengira nilai sebenar radioaktiviti yang ada.

Jadual 4 – Faktor Pereputan mikrosfera SIR-Sfera


Jam	Faktor Pereputan
0.5	0.995
1	0.989
2	0.979
3	0.968
4	0.956
5	0.947
6	0.937
7	0.927
8	0.917
9	0.907
10	0.898
11	0.888
12	0.878
24	0.772

Awas: Masa penentukuran awal mesti ditukar kepada waktu tempatan pengguna.

JADUAL SIMBOL

SIMBOL	DEFINISI SIMBOL
	Pengeluar
	Tarikh pembuatan
	Rujuk arahan untuk digunakan
	Berhati-hati
	Penggunaan mengikut tarikh
LOT	Lot atau kod kelompok
REF	Nombor katalog
SN	Nombor siri
QTY	Kuantiti
STERILE R	Disterilkan menggunakan penyinaran

SIMBOL	DEFINISI SIMBOL
	Disterilkan menggunakan wap
	Radiasi mengion
	Penggunaan Sekali Sahaja. Menunjukkan peranti perubahan yang bertujuan untuk digunakan pada pesakit tunggal semasa satu prosedur
	Jangan sterikan
	Produk tidak dibuat dengan lateks getah asli
	Jangan gunakan jika pakej rosak
	Keringkan
	Had suhu 15°C - 25°C
R_x Only	Awas: Undang-undang persekutuan (AS) mengehendkan peranti ini untuk dijual oleh atau atas arahan doktor atau pengamal penjagaan kesihatan berlesen
	Pengimport
CH REP	Wakil sah di Switzerland

SIMBOL	DEFINISI SIMBOL
EC REP	Wakil sah dalam Komuniti Eropah
	Tanda CE + Nombor pengenalan Badan Diberitahu

SIMBOL KAD IMPLAN

SIMBOL	DEFINISI SIMBOL
KAD IMPLAN	Kad Implan
	Nama pesakit atau ID pesakit
	Tarikh implantasi
	Nama dan Alamat institusi/pembekal penjagaan kesihatan implan
	Laman web maklumat untuk pesakit
MD	Nama peranti
LOT	Nombor Lot/Kod Kelompok
	Pengecam Peranti Unik (UDI) sebagai format pengenalan automatik dan tangkapan data (AIDC)
UDI-DI	Pengecam Peranti UDI



Microesferas SIR-Spheres® (Microesferas de ítrio-90) SIR-Y001

PORTUGUESE (BRAZIL)

1. DESCRIÇÃO

As microesferas SIR-Spheres são microesferas biocompatíveis contendo ítrio-90. O ítrio-90 é um isótopo puro de alta energia que emite partículas beta, sem emissão primária de raios gama. A energia máxima da partícula beta é de 2,27 MeV com média de 0,93 MeV. A meia-vida é de 64,1 horas. O intervalo máximo de emissões no tecido é de 11 mm, com média de 2,5 mm.

As microesferas SIR-Spheres são implantadas em tumores hepáticos por injeção na artéria hepática através de um cateter. As microesferas SIR-Spheres se distribuem de maneira não uniforme no fígado, principalmente devido às características fisiológicas únicas do fluxo arterial hepático, à razão tumor/fígado normal de vascularidade do tecido e ao tamanho do tumor. O tumor normalmente recebe uma maior densidade por unidade das microesferas SIR-Spheres do que o fígado normal. A densidade das microesferas SIR-Spheres no tumor pode ser até 5 ou 6 vezes maior do que no tecido do fígado normal. Em geral, 1 GBq de ítrio-90/kg de tecido proporciona 49,67 Gy de dose de radiação. Depois de implantadas no fígado, as microesferas SIR-Spheres não são metabolizadas nem excretadas e ficam permanentemente no fígado. Cada dispositivo deve ser usado em apenas um paciente.

2. USO PRETENDIDO

As microesferas de resina com Y-90 SIR-Spheres foram concebidas para implantação em tumores hepáticos via artéria hepática.

3. INDICAÇÕES DE USO

As microesferas de resina com Y-90 SIR-Spheres são indicadas para o tratamento de pacientes com câncer hepático avançado não operável.

4. APRESENTAÇÃO

As microesferas SIR-Spheres são fornecidas em um frasco com água para injeção. Cada frasco contém 3 GBq de ítrio-90 ± 10% (no momento da calibração) em um total de 5 mL de água para injeção. Cada frasco contém 40–80 milhões de microesferas com diâmetro entre 20 e 60 micrometros. O frasco é enviado dentro um pote de chumbo com espessura mínima de 6,4 mm. A embalagem é composta pelo pote de chumbo, dentro do qual há um frasco de vidro com vedação crimpada contendo as microesferas SIR-Spheres e uma bula, dentro de uma embalagem Tipo A.

As atividades específicas para cada paciente são preparadas de acordo com a Seção 11.

O frasco e seu conteúdo devem ser armazenados dentro do recipiente de transporte à temperatura ambiente (15–25 °C).

A data de calibração (para os itens radioativos) e as informações de validade são impressas na etiqueta do frasco. A vida útil das microesferas SIR-Spheres termina 24 horas após o momento da calibração.

5. ACESSÓRIOS

Os acessórios que podem ser usados durante o preparo da dose e o procedimento de implante são:

- Conjunto de aplicação (SIR-D001)
- Frasco em V e agulha 21 G com tampa (SIR-V001)
- Suporte do frasco em V (SIR-H001)
- Caixa de aplicação (SIR-B001)
- Proteção de seringa (SIR-S001)

Esses acessórios foram desenvolvidos para proteger o usuário durante o preparo da dose, e para proteger o usuário e o paciente durante o procedimento de implante. As Seções 12–15 trazem outras precauções de segurança para usuários, de modo a assegurar que a exposição à radiação seja mantida tão baixa quanto razoavelmente possível.

6. CONTRAINDICAÇÕES

As microesferas SIR-Spheres são contraindicadas em pacientes que tenham:

- histórico de radioterapia de feixe externo no fígado;
- ascite ou insuficiência hepática clínica;
- alterações acentuadas em provas de função hepática;
- bilirrubina total > 2,0 mg/dL e/ou albumina total < 3,0 g/dL;
- dose de radiação absorvida ≥ 30 Gy nos pulmões, conforme estimativa do estudo com macroagregado de albumina com tecnécio-99m (MAA ^{99m}Tc) descrito na Seção 10;
- angiograma pré-avaliação que demonstre possíveis vias para deposição de microesferas em órgãos não alvo, como estômago, pâncreas ou intestino;
- gravidez confirmada.

7. ADVERTÊNCIAS

- **Aplicação das microesferas SIR-Spheres fora do alvo**
A aplicação não intencional das microesferas SIR-Spheres em estruturas extra-hepáticas como estômago, duodeno, vesícula biliar ou pâncreas pode resultar em lesão actínica nessas estruturas, incluindo, entre outras, dor abdominal aguda, gastrite aguda, colecistite aguda, pancreatite aguda e úlcera péptica. Deve-se empregar técnica angiográfica para evitar a aplicação não direcionada das microesferas SIR-Spheres em qualquer estrutura extra-hepáticas.

- **Doença hepática induzida por radioembolização (hepatite actínica)**

A aplicação de radiação excessiva para o parênquima do fígado normal pode resultar em hepatite actínica. O risco de hepatite actínica também pode ser aumentado em pacientes com doença hepática pré-existente. Deve-se considerar a redução da atividade prescrita de microesferas SIR-Spheres nos seguintes quadros clínicos¹:

- reserva funcional hepática reduzida devido a esteatose, esteato-hepatite, hepatite ou cirrose;
- bilirrubina basal elevada;
- ressecção hepática prévia;
- terapia hepática direcionada prévia;
- tratamento extenso prévio e/ou quimioterapia sistêmica e/ou terapias biológicas.
- **Pneumonite actínica**
Altos níveis de radiação implantada e/ou shunt excessivo para o pulmão pode provocar pneumonite actínica. A dose de radiação no pulmão deve ser limitada a ≤ 30 Gy para uma única sessão de tratamento e ≤ 50 Gy para dose acumulada.
- **Outros tipos de tumores**
A segurança, desempenho e perfil de benefício/risco das SIR-Spheres no tratamento de tipos específicos de tumores fora das indicações de uso ainda não foram estabelecidos.

8. PRECAUÇÕES

- A segurança e a efetividade deste dispositivo em gestantes, lactentes e crianças não foram estabelecidas.
- Uma imagem SPECT ou PET do abdômen superior deve ser feita imediatamente após a implantação das microesferas SIR-Spheres. A imagem SPECT ou PET

detectará a radiação do ítrio-90 para confirmar o posicionamento das microesferas no fígado.

- Este produto é radioativo. O uso deste dispositivo é regulamentado, e a regulamentação local deve ser seguida ao manusear este dispositivo.
- Técnicas aceitas de proteção contra radiação devem ser usadas para proteger a equipe ao manusear o isótopo e o paciente.
- Os pacientes podem apresentar problemas gástricos após o tratamento, mas inibidores da bomba de prótons (IBP) ou antagonistas do receptor H2 da histamina (agentes bloqueadores H2) podem ser usados no dia anterior à implantação das microesferas SIR-Spheres e continuados conforme necessário, a fim de reduzir complicações gástricas.
- Pacientes podem apresentar dor abdominal imediatamente após a administração das microesferas SIR-Spheres; pode ser necessário o uso de analgésicos.
- As microesferas SIR-Spheres demonstraram leve potencial de sensibilização quando testadas dermicamente em modelo animal.

9. EVENTOS ADVERSOS

Quando o paciente é tratado com a técnica apropriada, sem radiação excessiva em nenhum órgão, os eventos adversos comuns depois de receber microesferas SIR-Spheres incluem febre, redução transitória da hemoglobina, trombocitopenia transitória, alterações leves a moderadas em provas de função hepática (aumento leve de aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, bilirrubina), dor abdominal, náusea, vômitos e diarreia.

Eventos adversos potencialmente graves devido à radiação elevada

Pancreatite aguda: causa dor abdominal imediata e intensa. Usando SPECT ou PET, confirme por imagem do abdômen e faça o teste de amilase sérica.

Pneumonite actínica: causa tosse excessiva não produtiva. Verifique se há evidência de pneumonite usando radiografia.

Gastrite aguda: causa dor abdominal. Confirme pelos métodos padrão para diagnosticar úlcera gástrica.

Colecistite aguda: causa dor significativa no abdome superior e pode exigir colecistectomia para resolução. Confirme pelos estudos de imagem apropriados.

Doença hepática induzida por radioembolização (hepatite actínica): a hepatite actínica é uma complicação rara após radioterapia interna seletiva (SIRT). A hepatite actínica se caracteriza por uma série bem definida de achados temporais, clínicos, bioquímicos e histopatológicos. Ela normalmente se manifesta de 4 a 8 semanas após a SIRT e se caracteriza clinicamente por icterícia e ascite na ausência de progressão do tumor ou obstrução de ducto biliar.

O perfil bioquímico típico da hepatite actínica é bilirrubina elevada (> 3 mg/dL) em quase todos os casos, fosfatase alcalina (ALP) e gama-glutamil transferase (GGT) elevadas na maioria dos casos, acompanhado por praticamente nenhuma alteração nas transaminases (AST e ALT) Se for realizada biópsia de fígado, a aparência histológica típica é de obstrução sinusoidal que pode se assemelhar com doença veno-oclusiva. A hepatite actínica pode ocorrer em pacientes cirróticos e não cirróticos.

O tratamento profilático com metilprednisolona e ácido ursodesoxicólico com início no dia da SIRT e duração de dois meses pode reduzir a incidência de hepatite actínica.

Pode-se ainda considerar o uso de heparina de baixo peso molecular no tratamento da hepatite actínica, mas corticosteroides e heparina podem ser úteis apenas se administrados bem no início da doença. Consulte também a Seção 7, *Advertências*.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

10. SELEÇÃO DE PACIENTES E TESTES PRÉ-TRATAMENTO

O potencial benefício da radioterapia interna seletiva para controle de doença no fígado é obtido em pacientes com anatomia vascular apropriada no fígado e no tecido circundante, função hepática ou reserva funcional hepática relativamente boas, shunt pulmonar baixo e prescrição de atividade apropriada.

10.1 Testes de pacientes antes do tratamento com microesferas SIR-Spheres

Os testes a seguir são realizados antes do tratamento para assegurar a adequação do paciente ao tratamento com as microesferas de resina com Y-90 SIR-Spheres e determinar a dosagem apropriada de SIR-Spheres:

- angiograma hepático para determinar a anatomia arterial do fígado;
- imagem por MAA ^{99m}Tc para determinar o percentual de shunt pulmonar, de modo a avaliar a exposição do pulmão à dose de radiação;
- testes bioquímicos da função hepática;
- imagem por TC, PET/TC ou ressonância magnética para determinar a extensão da doença e o volume do pulmão, do tumor e do fígado para os cálculos de dosimetria.

10.2 Técnica para execução da imagem intra-hepática com tecnécio MAA

Para avaliar a perfusão arterial hepática e a fração do traçador radiofarmacêutico que passará pelo fígado e se alojará nos pulmões:

Injete cerca de 150 MBq de MAA ^{99m}Tc na artéria hepática por meio de um cateter.

Use uma câmera gama de campo de visão grande para obter imagens do tórax e abdômen (com o mesmo tempo de aquisição).

Defina uma região de interesse ao redor de todo o fígado e de todo o pulmão e obtenha as contagens totais para o pulmão e o fígado.

10.3 Procedimento para cálculo do shunt pulmonar

Calcule a fração de shunt pulmonar (L) usando a seguinte fórmula:

$$L = \left(\frac{\text{Contagens no pulmão}}{\text{Contagens no fígado} + \text{Contagens no pulmão}} \right)$$

Equação 1

Para otimizar o risco versus benefício para os pacientes que recebem as microesferas SIR-Spheres, é necessário limitar a exposição dos pulmões à radiação a ≤ 30 Gy. O cálculo da exposição estimada dos pulmões à radiação é dado pela seguinte fórmula:

Atividade que pode potencialmente atingir o pulmão:

$$A_{\text{pulmão}} = A_{\text{total}} \times L$$

Equação 2

Onde:

$A_{\text{pulmão}}$ = atividade no pulmão [GBq]
 A_{total} = atividade total prescrita [GBq]
 L = fração de shunt pulmonar

A dose pulmonar resultante, dada a quantidade de atividade que migra do fígado para o pulmão:

$$D_{\text{pulmão}} = \frac{49670 \times A_{\text{pulmão}}}{M_{\text{pulmão}}}$$

Equação 3

Onde:

$D_{\text{pulmão}}$ = dose pulmonar [Gy]
 $A_{\text{pulmão}}$ = atividade no pulmão [GBq]
 $M_{\text{pulmão}}$ = massa do pulmão [g]

11. CÁLCULO DE DOSE INDIVIDUAL

Existem dois métodos aceitos para calcular a dose de radiação do paciente: o modelo de superfície corporal e o modelo particionado.

11.1 Método de superfície corporal

O método de superfície corporal varia a atividade do ítrio-90 de acordo com o tamanho do paciente e o tamanho do tumor no fígado. O método de superfície corporal pode ser usado ao tratar o volume de um único lobo tratado, assim como do fígado inteiro.

A abordagem de tratamento do lobo versus tratamento do fígado inteiro com microesferas SIR-Spheres se baseia na presença de tumores visíveis nas imagens de TC ou ressonância magnética pré-tratamento. Se os tumores forem visíveis em apenas um lobo do fígado, as microesferas SIR-Spheres devem ser administradas apenas aquele lobo, poupando assim o lobo contralateral de radiação interna desnecessária.

Deve-se primeiro determinar a superfície corporal a partir da seguinte equação:

$$Sup_{\text{corporal}} = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Equação 4

Onde:

Sup_{corporal} = superfície corporal
 H = altura em metros
 W = peso em quilogramas

11.1.1 Cálculo da atividade prescrita por superfície corporal para tratamento do fígado inteiro/bilobar

$$A_{\text{Admin}} = \left(Sup_{\text{corporal}} - 0,2 \right) + \left(\frac{V_{\text{Tumor}}}{V_{\text{Tumor}} + V_{\text{fígado normal}}} \right)$$

Equação 5

Onde:

A_{Admin} = atividade das SIR-Spheres a implantar [GBq]
 V_{Tumor} = volume do tumor
 $V_{\text{fígado normal}}$ = volume de tecido não tumoral no volume tratado

11.1.2 Cálculo da atividade prescrita por superfície corporal para tratamento lobar ou superseletivo

Em pacientes que recebem tratamento lobar ou segmentar com microesferas SIR-Spheres, a atividade prescrita deve ser reduzida de acordo com o tamanho da porção do fígado tratada.

$$A_{\text{Admin}} = \left[Sup_{\text{corporal}} - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{Tumor}}}{V_{\text{tratado}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{tratado}}}{V_{\text{fígado}}} \right]$$

Equação 6

Onde:

A_{Admin} = atividade das SIR-Spheres a implantar [GBq]
 V_{Tumor} = volume do tumor no volume tratado (isto é, lobo)
 V_{tratado} = volume de tecido não tumoral no volume tratado (isto é, lobo)
 $V_{\text{fígado}}$ = volume total do fígado inteiro, incluindo tumor
 Sup_{corporal} = superfície corporal conforme a equação 5

11.2 Modelo particionado

Esse método envolve a seleção de doses de radiação seguras para o fígado e o pulmão normais e a implantação da atividade máxima que não ultrapasse esses limites. A dose recebida pelo tumor não tem limite superior.

O modelo de particionamento deve ser usado quando a massa do tumor for uma área bem distinta dentro do fígado. A técnica exige que sejam feitas duas medições:

1. Medição do volume do tumor e do fígado normal perfundido, determinada a partir de imagem de TC ou ressonância magnética
2. Medição das proporções de atividade de MAA ^{99m}Tc que se aloja no tumor, no fígado perfundido normal e no pulmão, a partir de exames de imagem.

Portanto, para calcular a atividade a ser implantada, é necessário:

- Determinar os volumes do pulmão perfundido normal e do tumor e converter cada volume para massa²;
- Determinar o volume do pulmão e converter para massa³;
- Usando a imagem de MAA ^{99m}Tc, determinar a atividade no pulmão, no tumor e no fígado normal perfundido;
- Determinar a razão de atividade tumor/normal (RTN), calculada como atividade por unidade de massa do órgão ou tecido, usando a seguinte equação:

$$RTN = \frac{A_{\text{Tumor}}/M_{\text{Tumor}}}{A_{\text{FNP}}/M_{\text{FNP}}}$$

$$= \frac{\text{contagens médias ou atividade no tumor}}{\text{contagens médias ou atividade no fígado normal perfundido}}$$

Equação 7

Onde:

A_{Tumor} = atividade no tumor
 M_{Tumor} = massa do tumor
 A_{FNP} = atividade no fígado normal perfundido
 M_{FNP} = massa do fígado normal perfundido

Para calcular a atividade total a ser implantada, use as seguintes equações. A atividade necessária deve ser calculada para acomodar a dose no pulmão e no tecido normal como fatores limitantes.

$$A_{\text{Admin}} = \frac{D_{\text{FNP}} (RTN * M_{\text{Tumor}} + M_{\text{FNP}})}{49670 * (1 - L)}$$

Equação 8

Onde:

A_{Admin} = atividade das SIR-Spheres a implantar [GBq]
 D_{FNP} = dose média absorvida no fígado normal perfundido [Gy]
 M_{Tumor} = massa do tumor [g]
 M_{FNP} = massa do fígado normal perfundido [g]
 L = fração de shunt pulmonar

e

$$D_{\text{Tumor}} = RTN * D_{\text{FNP}}$$

Equação 9

Onde:

D_{Tumor} = Dose absorvida desejada no tumor [Gy]

12. PROCEDIMENTO DE PREPARO DA DOSE

12.1 Acessórios fornecidos pela Sirtex:

- Frasco em V e agulha 21 G com tampa (SIR-V001)
- Suporte do frasco em V (SIR-H001)
- Proteção de seringa (SIR-S001)

12.2 Suprimentos adicionais necessários:

- Água estéril para injeção
- Duas agulhas com respiro de 25 G com filtros
- Seringa de 5 mL
- Swabs com álcool
- Pinça
- Calibrador de dose (câmara de ionização)
- Medidor para controle de radiação
- Kit para vazamento de radiação

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

12.3 Procedimento de preparo da dose

- Desembale as microesferas SIR-Spheres, deixando o frasco de vidro de remessa no pote de chumbo, e coloque na bancada.
- Remova o centro do lacre de alumínio do frasco em V estéril com uma pinça e passe um swab embebido em álcool no septo de borracha.
- Coloque o frasco em V no suporte do frasco em V.
- Insira uma agulha curta 25 G com filtro pelo septo do frasco em V só até levemente perfurar o septo, criando uma entrada de ar.
- Deixando o frasco de remessa das microesferas SIR-Spheres no pote de chumbo, agite para ressuspender as microesferas SIR-Spheres. A ressuspensão assegura uma solução homogênea para preparo da dose.
- Abra o pote de chumbo e, com uma pinça, remova o frasco de remessa.
- Determine a atividade total das microesferas SIR-Spheres no frasco de remessa usando um calibrador de dose e recoloca o frasco de remessa no pote de chumbo.
- Determine o volume a ser extraído para fornecer a dose de atividade pretendida para o paciente em questão.
- Remova centro do selo de alumínio do frasco de remessa das microesferas SIR-Spheres e limpe o septo com um swab embebido em álcool.
- Insira uma agulha 25 G com filtro pelo septo do frasco de remessa para criar uma entrada de ar, mantendo a agulha bem afastada do conteúdo do frasco de remessa.
- Use uma seringa com proteção contra radiação com uma agulha 21 G de pelo menos 70 mm de comprimento para puncionar o septo do frasco de remessa das microesferas SIR-Spheres e rapidamente extraia e reinjete várias vezes, de forma a misturar completamente as microesferas SIR-Spheres.
- Extraia o volume pré-calculado.
- Confirme a dose do paciente no frasco em V fazendo uma nova medição da atividade no frasco de remessa com o calibrador de dose e corrija, se necessário.
- Transfira a atividade específica para o paciente para o frasco em V com respiro no suporte do frasco em V.
- Remova o respiro e recoloca o tampão preto para fechar bem a abertura.

A atividade específica para o paciente agora está pronta para transporte até a sala de implantação das microesferas SIR-Spheres.

13. PROCEDIMENTO DE IMPLANTAÇÃO

Os médicos devem consultar o manual de treinamento da Sirtex Medical Pty Ltd para a aplicação das microesferas de resina SIR-Spheres antes de tentar implantar este dispositivo.

13.1 Acessórios fornecidos pela Sirtex:

- Conjunto de aplicação (SIR-D001)
- Caixa de aplicação (SIR-B001)
- Frasco em V (SIR-V001)
- Suporte do frasco em V (SIR-H001)

13.2 Suprimentos adicionais necessários:

- Dois seringas do tipo Luer lock de 20 mL com solução não iônica (solução de glicose/dextrose a 5% ou água para injeção).
 - Não use solução salina.
 - Pacientes com diabetes devem ser monitorados para hiperglicemia se for usada dextrose/glicose a 5% para implantar as SIR-Spheres.
- Uma seringa do tipo Luer lock de 20 mL com contraste não iônico.
- Microcateter.
 - Os microcateretes devem ter um diâmetro interno de pelo menos 0,53 mm (0,021") e uma configuração de ponta de 45° para vasos com um ângulo de origem de 90°.
- Material absorvente estéril para proteção da sala de angiografia.

- Swabs com álcool
- Pinça ou hemostato
- Medidor para controle de radiação
- Kit para vazamento de radiação

13.3 Procedimento de implantação

O cateter da artéria hepática é inserido por um radiologista intervencionista treinado sob orientação radiográfica. Esse método permite controle total de exatamente onde o cateter é posicionado e permite uma verificação constante da posição do cateter ao longo do procedimento de implantação.

É essencial que as microesferas SIR-Spheres não sejam aplicadas em outros órgãos, especialmente o pâncreas, o estômago ou o duodeno. Se houver qualquer possibilidade de as microesferas SIR-Spheres descerem a artéria gastroduodenal (AGD), a implantação não deve continuar. Pode ser preferível bloquear os vasos com uma mola intraluminal ou outro agente, para impedir que as microesferas SIR-Spheres fluam até órgãos que não sejam seus alvos.

Observação: Praticamente todas as complicações das microesferas SIR-Spheres decorrem da aplicação não intencional das microesferas SIR-Spheres em pequenos vasos sanguíneos que abastecem o pâncreas, o estômago ou o duodeno.

O radiologista deve repetidamente verificar a posição do cateter durante o procedimento para garantir que permaneça corretamente posicionado e que não ocorra refluxo das microesferas SIR-Spheres para outros órgãos. Isso é feito pela injeção de meio de contraste pela porta da linha B do conjunto de aplicação das SIR-Spheres durante a aplicação das microesferas SIR-Spheres. O contraste não deve ser administrado na porta da linha D.

As microesferas SIR-Spheres devem ser aplicadas lentamente, em vazão não superior a 5 ml por minuto. Uma aplicação rápida pode resultar em uma suspensão mais concentrada de SIR-Spheres, que podem causar entupimento do microcateter ou refluxo retrógrado na artéria hepática, alcançando outros órgãos. Após a conclusão do procedimento, o cateter é removido.

14. DESMONTAGEM

- Depois que a infusão for concluída, remova a tampa da caixa de aplicação.
- Não desconecte o cateter de paciente da tubulação.
- Remova cuidadosamente o cateter do paciente enquanto ele ainda estiver conectado ao conjunto de administração. Tenha cuidado ao remover e manusear o cateter, pois ele pode estar contaminado com radioatividade. Enrole o cateter e envolva-o em uma toalha estéril.
- Mantendo tudo conectado, use uma pinça hemostática para puxar as agulhas para dentro do frasco em V com proteção contra radiação e colocá-lo (juntamente com todos os acessórios potencialmente contaminados usados no procedimento) no receptáculo designado para materiais radioativos.
- Materiais radioativos devem ser armazenados de acordo com os regulamentos locais referentes ao armazenamento de materiais radioativos.

15. LIMPEZA E DESCARTE DE RESÍDUOS

- Após a preparação e a aplicação da dose, analise os equipamentos e as pessoas usando um medidor para controle de radiação adequado, de modo a assegurar a contenção de qualquer contaminação.
- Se os acessórios reutilizáveis (ou seja, a proteção de seringa ou a caixa de aplicação) estiverem visivelmente sujos, borrife solução de limpeza (hipoclorito de sódio, NaOCl, a 0,5%) até umedecer bem as superfícies. Aguarde 1 minuto. Limpe com um pano macio até remover toda a sujeira.
- Para desinfetar, borrife todas as superfícies com solução de NaOCl a 0,5% a 15–20 cm (6" a 8") até umedecer bem. Aguarde ao menos 1 minuto e limpe com um pano macio para remover qualquer resíduo.
- Não use limpadores abrasivos ou à base de álcool nos acessórios reutilizáveis.
- Não tente esterilizar os acessórios reutilizáveis por calor.

- Materiais contaminados com materiais radioativos devem ser descartados de acordo com os regulamentos locais referentes ao descarte de materiais radioativos.

16. SEGURANÇA DE RADIAÇÃO

As diretrizes regulatórias e locais de uso de radiação devem ser seguidas no que diz respeito aos cuidados durante e após a implantação. Um medidor para controle de radiação corretamente calibrado deve estar sempre à disposição quando se manuseiam as SIR-Spheres para identificar e controlar potenciais riscos de contaminação radioativa.

As tabelas a seguir trazem exemplos de exposições para o pessoal medidas por dosimetria termoluminescente (DTL).

Tabela 1 – Dose de exposição por paciente para preparo do implante (tecnólogo)

	Tronco mSv (mrem)	Cristalino mSv (mrem)	Mãos mSv (mrem)
Dose rasa (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dose profunda (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Pressupondo o manuseio de um dispositivo de 3 GBq e um tempo de preparo de dose de 30 minutos. DTL são usados próximos à pelve, na lapela da camisa e no dedo de trabalho.

Tabela 2 – Dose de exposição por paciente para o procedimento de implante (médico)

	Tronco mSv (mrem)	Cristalino mSv (mrem)	Mãos mSv (mrem)
Dose rasa (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dose profunda (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Pressupondo uma dose média por paciente de aproximadamente 2 GBq e tempo de injeção da dose de 20 minutos.

Dados de exposição de pacientes implantados com média de 2,1 GBq aproximadamente 5–6 horas pós-implante em várias distâncias do abdômen do paciente:

Tabela 3 – Exposição pós-implante

Distância	Exposição
0,25 m	18,8 µSv/h
0,5 m	9,2 µSv/h
1,0 m	1,5 µSv/h
2,0 m	0,4 µSv/h
4,0 m	< 0,1 µSv/h

17. CORREÇÃO PARA DECAIMENTO

A meia-vida física do itrio-90 é de 64,1 horas. Os fatores de decaimento radioativo devem ser aplicados no momento da preparação da dose do paciente, de modo a calcular o valor verdadeiro de radioatividade presente.









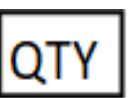


Tabela 4 – Fatores de decaimento de microesferas SIR-Spheres













Horas	Fator de decaimento
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Atenção: A hora da calibração inicial deve ser convertida para o horário local do usuário.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gothardstrasse 28
6302 Zug
Suíça

TABELA DE SÍMBOLOS	
SÍMBOLO	DEFINIÇÃO DO SÍMBOLO
	Fabricante
	Data de fabricação
	Consulte as instruções de uso
	Aviso
	Data de validade
	Código de lote ou partida
	Número de catálogo
	Número de série
	Quantidade
	Esterilizado por irradiação
	Esterilizado por vapor

SÍMBOLO	DEFINIÇÃO DO SÍMBOLO
	Radiação ionizante
	Exclusivamente para uso único. Indica um dispositivo médico concebido para uso em um único paciente durante um único procedimento.
	Não reesterilize
	O produto não é fabricado com látex de borracha natural
	Não use se a embalagem estiver danificada
	Mantenha seco
	Limite de temperatura
	Atenção: A legislação federal dos EUA restringe a venda deste dispositivo por solicitação de médicos ou profissionais de saúde licenciados.
	Importador
	Representante autorizado na Suíça
	Representante autorizado na Comunidade Europeia
	Marca CE + número de identificação de órgão notificado

SÍMBOLOS NO CARTÃO DO IMPLANTE	
SÍMBOLO	DEFINIÇÃO DO SÍMBOLO
	Cartão do implante
	Nome ou identificação do paciente
	Data de implante
	Nome e endereço do profissional/instituição de saúde responsável pelo implante
	Website com informações para pacientes
	Nome do dispositivo
	Número de lote/Código de partida
	Identificador exclusivo do dispositivo (UDI) no formato de identificação e captura automática de dados
	Identificador UDI do dispositivo

Fabricante e distribuidor:
Sirtex Medical Pty Ltd
Shop 6, 207 Pacific Highway
St Leonards, NSW 2065 Austrália

Fabricado por:
Sirtex Wilmington LLC
16 Upton Drive, Unit 2-4
Wilmington, MA 01887
Estados Unidos

Importado e Distribuído por:
VR Medical Importadora e Distribuidora de Produtos Médicos Ltda.
Rua Batataes nº 391 – 8º andar – cj 11, 12, 12 - Jd. Paulista, São Paulo (SP) - CEP: 01423-010.
CNPJ: 04.718.143/0001-94
Supervisora técnica: Cristiane Ap. Aguirre
CRF-SP: 21.079 Reg. ANVISA nº: 80102511187

Vera Rosas
Representante legal
CRF-SP 21.079

Cristiane Ap. Aguirre
Supervisora técnica



Microesferas SIR-Spheres® (microesferas con itrio-90) SIR-Y001

SPANISH (LATAM)

1. DESCRIPCIÓN

Las microesferas SIR-Spheres son microesferas biocompatibles con itrio-90. El itrio-90 es un isótopo emisor beta puro de alta energía, sin emisión gamma primaria. La energía máxima de las partículas beta es de 2,27 MeV, con un valor medio de 0,93 MeV. La vida media es de 64,1 horas. El rango de penetración tisular de las emisiones es de 11 mm, con un valor medio de 2,5 mm.

Las microesferas SIR-Spheres se implantan en los tumores hepáticos mediante una inyección en la arteria hepática utilizando un catéter. Las microesferas SIR-Spheres se distribuyen en forma irregular en el hígado, debido principalmente a las características fisiológicas particulares del flujo arterial hepático, al cociente de riego vascular tisular entre el tumor y el hígado normal y al tamaño del tumor. La densidad de distribución de microesferas SIR-Spheres por unidad es por lo general mayor en el tumor que en el tejido hepático normal. En el tumor, la densidad de microesferas SIR-Spheres puede ser 5 a 6 veces mayores que en el tejido hepático normal. En general, 1 GBq de itrio-90/kg de tejido proporciona 49,67 Gy de dosis radioactiva. Una vez que las microesferas SIR-Spheres han sido implantadas en el hígado, no se metabolizan ni se excretan y quedan en el hígado en forma permanente. Cada dispositivo se usa en un solo paciente.

2. USO PREVISTO

Las microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 se usan para implantación en los tumores hepáticos a través de la arteria hepática.

3. INDICACIONES DE USO

Las microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 están indicadas para el tratamiento de pacientes con cáncer de hígado avanzado no operable.

4. PRESENTACIÓN

Las microesferas SIR-Spheres se suministran en un vial con agua para inyección. Cada vial contiene 3 GBq de $Y^{90} \pm 10\%$ (al momento de la calibración) en un volumen total de 5 ml de agua para inyección. Cada vial contiene 40-80 millones de microesferas que tienen un diámetro que varía entre 20 y 60 micrómetros. El vial se envía en un recipiente de plomo de al menos 6,4 mm de espesor. El embalaje contiene un vial de vidrio de microesferas SIR-Spheres cerrado con precinto de aluminio dentro de un recipiente de plomo y un prospecto, en un bulto de envío tipo A.

Las actividades específicas para el paciente se preparan como se indica en la sección 11.

El vial, con su contenido, debe ser conservado dentro del contenedor de transporte a temperatura ambiente (15-25 °C; 59-77 °F).

La fecha de calibración (del contenido radioactivo) y la información relativa a la caducidad están impresas en la etiqueta del vial. La vida útil de las microesferas SIR-Spheres concluye 24 horas después del momento de la calibración.

5. ACCESORIOS

Los accesorios que pueden emplearse para la preparación de la dosis y el procedimiento de implantación son:

- Conjunto de administración (SIR-D001)
- V-Vial y aguja de calibre 21 con cubierta protectora (SIR-V001)
- Soporte del V-Vial (SIR-H001)
- Caja de administración (SIR-B001)
- Blindaje de jeringa (SIR-S001)

Estos accesorios están diseñados para proteger al usuario durante la preparación de la dosis

y proteger al usuario y al paciente durante el procedimiento de implantación. Las secciones 12-15 indican otras precauciones de seguridad para los usuarios a fin de garantizar que la exposición a la radiación se mantenga tan baja como sea razonablemente posible (ALARA, por sus siglas en inglés).

6. CONTRAINDICACIONES

Las microesferas SIR-Spheres están contraindicadas en pacientes que:

- recibieron previamente radioterapia externa en el hígado
- presentan ascitis o insuficiencia hepática clínica
- tienen resultados marcadamente anormales en las pruebas de la función hepática (PFH)
- presentan concentración de bilirrubina total $>2,0$ mg/dl y/o de albúmina $<3,0$ g/dl
- recibieron dosis de radiación absorbida en los pulmones ≥ 30 Gy, según la estimación del estudio de macroagregados de albúmina humana marcados con tecnecio-99m (^{99m}Tc MAA) descrito en la sección 10
- en el angiograma realizado en la preevaluación se observan vías posibles para el depósito de microesferas en órganos que no sean el órgano diana, tales como el estómago, el páncreas o el intestino
- están embarazadas

7. ADVERTENCIAS

- **Administración de microesferas SIR-Spheres a estructuras distintas a la diana**
La administración accidental de microesferas SIR-Spheres a estructuras extrahepáticas, tales como el estómago, el duodeno, la vesícula biliar o el páncreas puede causar lesiones por radiación en esas estructuras, que incluyen, entre otras, dolor abdominal, gastritis aguda, colecistitis aguda, pancreatitis aguda y úlcera péptica. Deben utilizarse técnicas angiográficas para evitar la administración de microesferas SIR-Spheres a cualquier estructura extrahepática.

- **Enfermedad hepática inducida por radioembolización (REILD)**

La administración de radioactividad excesiva al parénquima hepático normal puede causar REILD. El riesgo de REILD también puede aumentar en pacientes con enfermedad hepática preexistente. Debe pensarse en la posibilidad de reducir la actividad prescrita de microesferas SIR-Spheres en las siguientes situaciones clínicas¹:

- Reserva funcional hepática disminuida debido a esteatosis hepática, esteatohepatitis, hepatitis o cirrosis
- Concentración basal elevada de bilirrubina
- Resección hepática previa
- Uso previo de terapia dirigida en el hígado
- Tratamiento extenso previo con quimioterapia sistémica y/o tratamientos biológicos
- **Neumonitis por radiación**
La implantación de niveles altos de radiación y/o una desviación (*shunt*) excesiva hacia el pulmón pueden causar neumonitis por radiación. La dosis de radiación en el pulmón debe limitarse a ≤ 30 Gy en el caso de una única sesión de tratamiento y a ≤ 50 Gy de dosis acumulada.
- **Otros tipos de tumores**
No se han determinado la seguridad, el rendimiento y el perfil beneficio-riesgo de las microesferas SIR-Spheres para el tratamiento de tipos de tumores no incluidos en las indicaciones de uso.

8. PRECAUCIONES

- No se han determinado la seguridad y la efectividad de este dispositivo en mujeres embarazadas, en mujeres que amamantan o en niños.
- Inmediatamente después de la implantación de las microesferas SIR-Spheres debe realizarse un estudio de SPECT o de PET de la región superior del abdomen. El estudio de SPECT o de PET detectará la radiación emitida por el itrio-90 para confirmar la localización de las microesferas en el hígado.
- Este producto es radioactivo. El uso de este dispositivo está reglamentado, y deben cumplirse las reglamentaciones locales al manipular el dispositivo.
- Deben utilizarse técnicas aceptadas de protección contra la radiación para proteger al personal durante la manipulación tanto del isótopo como del paciente.
- Los pacientes pueden presentar problemas gástricos después del tratamiento, aunque para reducir las complicaciones gástricas pueden utilizarse inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antagonistas del receptor de histamina H2 (bloqueadores H-2) el día anterior a la implantación de las microesferas SIR-Spheres y mantener la medicación según sea necesario.
- Los pacientes pueden presentar dolor abdominal inmediatamente después de la administración de las microesferas SIR-Spheres, que podría hacer necesario el uso de analgésicos.
- Las microesferas SIR-Spheres demostraron un potencial leve de sensibilización en evaluaciones dérmicas en un modelo animal.

9. EVENTOS ADVERSOS

Cuando se administra el tratamiento al paciente con la técnica correcta, sin exponer ningún órgano a radiación excesiva, los eventos adversos comunes después de administrar las microesferas SIR-Spheres son fiebre, disminución pasajera de la hemoglobina, trombocitopenia pasajera, anomalías leves a moderadas en los resultados de las pruebas de la función hepática (aumento leve de la aspartato aminotransferasa, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina), dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

Posibles eventos adversos graves debidos a niveles altos de radiación

Pancreatitis aguda: causa dolor abdominal intenso e inmediato. Verifique con un estudio de SPECT o PET del abdomen y analice la amilasa sérica.

Neumonitis por radiación: causa tos productiva intensa. Determine radiológicamente la presencia de neumonitis.

Gastritis aguda: causa dolor abdominal. Utilice métodos convencionales para diagnosticar la presencia de úlcera gástrica.

Colecistitis aguda: causa dolor intenso en la parte alta del abdomen y su resolución podría requerir una colecistectomía. Verifique el diagnóstico con los estudios de imágenes que correspondan.

Enfermedad hepática inducida por radioembolización (REILD): La REILD es una complicación muy infrecuente que se presenta tras la radioterapia interna selectiva (RIS). La REILD se caracteriza por un conjunto específico de manifestaciones clínicas, bioquímicas e histopatológicas que tienen un curso temporal bien definido. Aparece típicamente unas 4 a 8 semanas después de la RIS y se caracteriza clínicamente por ictericia y ascitis en ausencia de progresión del tumor o de obstrucción de las vías biliares.

El cuadro bioquímico típico de la REILD consiste en aumento de la bilirrubina (>3 mg/dl) en casi todos los casos, aumento de la fosfatasa alcalina (FA) y γ -glutamyl-transferasa (γ -GT) en la mayoría de los casos, prácticamente sin cambios en las transaminasas (AST y ALT). Si se hace una biopsia de hígado, el aspecto histológico típico es de obstrucción sinusoidal que puede parecerse a una enfermedad venooclusiva. La REILD puede presentarse tanto en pacientes con o sin cirrosis.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

El tratamiento profiláctico con metilprednisolona y ácido ursodesoxicólico a partir del día de administración de la RIS y mantenido durante dos meses puede reducir la incidencia de REILD.

En el tratamiento de la REILD, cabe considerar el uso de heparina de bajo peso molecular, pero tanto los corticosteroides como la heparina pueden ser útiles solamente si se administran muy precozmente en el curso de la enfermedad. Ver también la sección 7 Advertencias.

10. SELECCIÓN DEL PACIENTE Y PRUEBAS PREVIAS AL TRATAMIENTO

El posible beneficio de la radioterapia interna selectiva para el control de la enfermedad en el hígado se logra en pacientes que tienen una anatomía vascular hepática y del tejido circundante adecuadas, una capacidad funcional o reserva funcional hepáticas relativamente buenas, poca desviación al pulmón y una correcta prescripción de la actividad.

10.1 Pruebas que se realizarán en el paciente antes del tratamiento con las microesferas SIR-Spheres

Las pruebas siguientes se realizan antes del tratamiento para garantizar que el paciente es apto para el tratamiento con las microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 y determinar la dosis correcta para prescribir SIR-Spheres:

- Un angiograma hepático para determinar la anatomía arterial del hígado
- Un estudio ^{99m}Tc MAA para determinar el porcentaje de desviación pulmonar y así evaluar la exposición pulmonar a la dosis de radiación
- Pruebas bioquímicas de la función hepática
- Estudio de TC, PET/TC o RM para determinar la extensión de la enfermedad, el volumen del pulmón, del tumor y del hígado para los cálculos de dosimetría

10.2 Técnica para el estudio intrahepático con MAA marcado con tecnecio

Para evaluar el riego arterial del hígado y la fracción del radiomarcador que pasará por el hígado y se alojará en los pulmones:

Inyecte con un catéter aproximadamente 150 MBq de ^{99m}Tc MAA en la arteria hepática.

Use una cámara con campo de visión (FOV) amplio y obtenga imágenes del tórax y del abdomen (con el mismo tiempo de captura de imágenes).

Delinee la región de interés (ROI) para todo el hígado y todo el pulmón y obtenga el número total de cuentas para el pulmón y el hígado.

10.3 Procedimiento para el cálculo de la desviación al pulmón

Calcule la fracción desviada al pulmón (DP) con la fórmula siguiente:

$$DP = \frac{\text{Número de cuentas en pulmón}}{\text{Número de cuentas en hígado} + \text{pulmón}}$$

Ecuación 1

Para obtener una óptima relación riesgo-beneficio en los pacientes que reciben microesferas SIR-Spheres, es preciso limitar a ≤30 Gy la exposición a la radiación en los pulmones. Con la fórmula siguiente se calcula el valor estimativo de la exposición pulmonar a la radiación:

Actividad que podría llegar al pulmón:

$$A_{\text{pulmón}} = A_{\text{total}} \times DP$$

Ecuación 2

Donde:

$A_{\text{pulmón}}$ = actividad en el pulmón [GBq]

A_{total} = total de actividad prescrita [GBq]

DP = fracción desviada al pulmón

De lo cual se obtiene la siguiente dosis pulmonar, como consecuencia de la desviación de una cierta cantidad de actividad desde el hígado al pulmón:

$$D_{\text{pulmón}} = \frac{49670 \times A_{\text{pulmón}}}{M_{\text{pulmón}}}$$

Ecuación 3

Donde:

$D_{\text{pulmón}}$ = dosis en el pulmón [Gy]

$A_{\text{pulmón}}$ = actividad en el pulmón [GBq]

$M_{\text{pulmón}}$ = masa del pulmón [g]

11. CÁLCULO DE LA DOSIS INDIVIDUAL

Hay dos métodos aceptados para calcular la dosis de radiación del paciente: el modelo basado en la superficie corporal (SC) y el modelo de partición.

11.1 Método basado en la superficie corporal (SC)

El método basado en la SC calcula la variación en la actividad del Itrio-90 en función del tamaño del paciente y del tamaño del tumor dentro del hígado. Este método puede utilizarse tanto para el tratamiento de un lóbulo pulmonar individual como del hígado completo.

Si las microesferas SIR-Spheres se administran a un lóbulo o al hígado completo se basará en la detección de tumores visibles en los estudios de TC y RM que se efectúan antes del tratamiento. Si los tumores hepáticos son visibles en uno de los lóbulos, se debe administrar las microesferas SIR-Spheres únicamente a ese lóbulo, para evitar exponer innecesariamente a la radiación interna el otro lóbulo.

Primero debe determinarse la SC con la siguiente ecuación:

$$SC = 0,20247 \times A^{0,725} \times P^{0,425}$$

Ecuación 4

Donde:

SC = superficie corporal

A = altura en metros

P = peso en kilogramos

11.1.1 Cálculo basado en la SC de la actividad prescrita para el tratamiento del hígado completo/bilobular

$$A_{\text{Admin}} = (SC - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{Tumor}}}{V_{\text{Tumor}} + V_{\text{hígado normal}}} \right)$$

Ecuación 5

Donde:

A_{Admin} = actividad de SIR-Spheres para implantar [GBq]

V_{Tumor} = volumen del tumor

$V_{\text{hígado normal}}$ = volumen del tejido no tumoral en el volumen tratado

11.1.2 Cálculo basado en la SC de la actividad prescrita para el tratamiento lobular o de alta selectividad

En los pacientes que reciben tratamiento lobular o segmentario con microesferas SIR-Spheres, se debe reducir la actividad prescrita según el volumen de la parte del hígado que recibe tratamiento.

$$A_{\text{Admin}} = \left[SC - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{Tumor}}}{V_{\text{Tratado}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{Tratado}}}{V_{\text{Hígado}}} \right]$$

Ecuación 6

Donde:

A_{Admin} = actividad de SIR-Spheres para implantar [GBq]

V_{Tumor} = volumen del tumor en el volumen tratado (es decir, lóbulo)

V_{Tratado} = volumen del tejido no tumoral en el volumen tratado (es decir, lóbulo)

$V_{\text{Hígado}}$ = volumen total del hígado completo, incluido el tumor

SC = superficie corporal según la ecuación 5

11.2 Modelo de partición

Este método se basa en seleccionar unas dosis de radiación que sean seguras para el tejido normal del hígado y del pulmón, e implantar la actividad máxima que no exceda esos límites. La dosis que recibe el tumor no tiene límite máximo.

El modelo de partición debe utilizarse cuando la masa del tumor consiste en una región delimitada dentro del hígado. Esta técnica requiere hacer dos mediciones:

1. Medir con un estudio de TC o RM el volumen del tumor y del hígado normal perfundido.

2. Medir con estudios de imágenes las proporciones de la actividad de ^{99m}Tc MAA que se deposita en el tumor, en el hígado normal perfundido y en el pulmón.

Por lo tanto, para calcular la actividad que se implantará, es necesario:

- Determinar el volumen del hígado normal perfundido y el volumen del tumor y convertir cada uno de estos volúmenes a unidades de masa²
- Determine el volumen del pulmón y conviértalo a unidades de masa³
- A partir del estudio de ^{99m}Tc MAA, determine la actividad en el pulmón, el tumor y el hígado normal perfundido
- Determine el cociente de actividad entre el tumor y el tejido normal (CTN), para lo cual se calcula la actividad por unidad de masa de órgano o tejido con la siguiente ecuación:

$$CTN = \frac{A_{\text{Tumor}}/M_{\text{Tumor}}}{A_{\text{HNP}}/M_{\text{HNP}}}$$

= $\frac{\text{núm. promedio de cuentas o actividad en tumor}}{\text{núm. promedio de cuentas o actividad en hígado normal perfundido}}$

Ecuación 7

Donde:

A_{Tumor} = actividad en el tumor

M_{Tumor} = masa del tumor

A_{HNP} = actividad en el hígado normal perfundido

M_{HNP} = masa del hígado normal perfundido

Para calcular la actividad total que se implantará, use las ecuaciones siguientes. La actividad requerida se debe calcular considerando a las dosis del pulmón y del tejido normal como factores limitantes.

$$A_{\text{Admin}} = \frac{D_{\text{HNP}} (CTN * M_{\text{Tumor}} + M_{\text{HNP}})}{49670 * (1 - DP)}$$

Ecuación 8

Donde:

A_{Admin} = actividad de SIR-Spheres para implantar [GBq]

D_{HNP} = dosis media absorbida en el hígado normal perfundido [Gy]

M_{Tumor} = masa del tumor [g]

M_{HNP} = masa del hígado normal perfundido [g]

DP = fracción desviada al pulmón

Y

$$D_{\text{Tumor}} = CTN * D_{\text{HNP}}$$

Ecuación 9

Donde:

D_{Tumor} = Dosis que se desea que absorba el tumor [Gy]

12. PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE LA DOSIS

12.1 Accesorios suministrados por Sirtex:

- V-Vial y aguja de calibre 21 con cubierta protectora (SIR-V001)
- Soporte del V-Vial (SIR-H001)
- Blindaje de jeringa (SIR-S001)

12.2 Otros elementos necesarios:

- Agua estéril para inyección
- Dos agujas de calibre 25 con filtro para uso como vías de ventilación
- Jeringa de 5 ml
- Hisopos con alcohol
- Pinzas
- Calibrador de dosis (cámara de ionización)
- Medidor de radiación
- Kit para salpicaduras de material radioactivo

12.3 Procedimiento para la preparación de la dosis

- Abra el contenedor de transporte de las microesferas SIR-Spheres, dejando el vial

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. Publicación 128 de la ICRP. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, López BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar; 65(1): 32-42.

de vidrio de envío en su recipiente de plomo. Coloque el recipiente de plomo sobre la mesada de trabajo.

- Quite el centro del precinto de aluminio del V-Vial estéril con una pinza y limpie el tapón de goma con un hisopo con alcohol.
- Coloque el V-Vial en el soporte del V-Vial.
- Introduzca una aguja corta de calibre 25 con filtro a través del tapón de goma del V-Vial, solo lo necesario como para apenas penetrar el tapón de goma y crear una vía de ventilación.
- Sin sacar el vial de envío de las microesferas SIR-Spheres del recipiente de plomo, agite el recipiente de plomo para volver a formar la suspensión de microesferas SIR-Spheres. Volver a formar la suspensión garantiza que la solución sea homogénea para la preparación de la dosis.
- Abra el recipiente de plomo y retire el vial de envío con una pinza.
- Determine la actividad total de las microesferas SIR-Spheres del vial de vidrio con un calibrador de dosis, y luego vuelva a poner el vial de vidrio en el recipiente de plomo.
- Determine el volumen que extraerá para proporcionar la actividad específica indicada para el paciente.
- Quite el centro del precinto de aluminio del vial de envío de las microesferas SIR-Spheres y limpie el tapón de goma con un hisopo con alcohol.
- Introduzca una aguja de calibre 25 con filtro a través del tapón de goma del vial de envío para crear una vía de ventilación, asegurándose de que la aguja quede suficientemente apartada del contenido del vial de envío.
- Use una jeringa blindada con una aguja de calibre 21 de al menos 70 mm de largo para penetrar el tapón de goma del vial de envío de las microesferas SIR-Spheres, y retro-ceda y empuje el émbolo rápidamente varias veces para mezclar por completo las microesferas SIR-Spheres.
- Extraiga el volumen que calculó previamente.
- Verifique la exactitud de la dosis del paciente, midiendo de nuevo con el calibrador de dosis la actividad que queda en el vial de envío y corríjala si es necesario.
- Transfiera la actividad específica para el paciente al V-Vial (que tiene puesta la aguja de ventilación) colocado en el soporte del V-Vial.
- Retire la aguja de ventilación y tape bien la abertura con el tapón negro.

La actividad específica para el paciente queda así lista para ser trasladada a la sala de implantación de las microesferas SIR-Spheres.

13. PROCEDIMIENTO DE IMPLANTACIÓN

Los médicos deben consultar el manual de capacitación de Sirtex Medical Pty Ltd para administrar las microesferas SIR-Spheres de resina antes de intentar la implantación de este dispositivo.

13.1 Accesorios suministrados por Sirtex:

- Conjunto de administración (SIR-D001)
- Caja de administración (SIR-B001)
- V-Vial (SIR-V001)
- Soporte del V-Vial (SIR-H001)

13.2 Otros elementos necesarios:

- Dos jeringas de 20 ml con cierre Luer cargadas con solución no iónica (solución de glucosa al 5% o agua para inyección)
 - No use solución salina
 - En los pacientes con diabetes se debe estar atento a la aparición de hiperglucemia en caso de que se use una solución de glucosa al 5% para implantar las microesferas SIR-Spheres
- Una jeringa de 20 ml con cierre Luer cargada con medio de contraste no iónico
- Microcatéter
 - El microcatéter debe tener un diámetro interno de al menos 0,53 mm (0,021") y una configuración de la punta a 45° para los vasos con un ángulo de origen de 90°
- Material absorbente estéril para la protección de la sala de angiografía

- Hisopos con alcohol
- Pinzas o pinzas hemostáticas
- Medidor de radiación
- Kit para salpicaduras de material radioactivo

13.3 Procedimiento de implantación

La inserción del catéter dirigido a la arteria hepática debe ser realizada por un radiólogo intervencionista capacitado y bajo control visual radiológico. Este método permite un control completo de dónde exactamente se coloca el catéter y posibilita verificar sistemáticamente la posición del catéter durante todo el procedimiento de implantación.

Es esencial evitar administrar las microesferas SIR-Spheres a otros órganos, en particular al páncreas, estómago o duodeno. Ante cualquier posibilidad de que las microesferas pasen a la arteria gastroduodenal (AGD), no se deberá proceder con el procedimiento de implantación. Puede ser preferible bloquear los vasos de desviación con una bobina intraluminal u otro agente para evitar que las microesferas SIR-Spheres circulen hacia órganos no diana.

Nota: En general, todas las complicaciones asociadas a las microesferas SIR-Spheres resultan de su administración accidental a vasos sanguíneos pequeños que van al páncreas, estómago o duodeno.

El radiólogo debe verificar en forma repetida la posición del catéter durante el procedimiento para garantizar que permanece situado en el lugar correcto y que no se produzca un reflujo de microesferas SIR-Spheres hacia otros órganos. Esta verificación se realiza inyectando material de contraste a través de la vía de acceso B del conjunto de administración de SIR-Spheres durante la administración de las microesferas SIR-Spheres. No se debe administrar material de contraste en la vía de acceso D.

Las microesferas SIR-Spheres deben administrarse lentamente, a una velocidad que no supere los 5 ml por minuto. La administración rápida podría resultar en una suspensión más concentrada de microesferas SIR-Spheres que puede causar la obstrucción del microcatéter o un reflujo retrógrado por la arteria hepática y hacia otros órganos. Al finalizar el procedimiento, se retira el catéter.

14. DESMONTAJE

- Una vez finalizada la infusión, quite la tapa de la caja de administración.
- No desconecte el catéter del paciente del juego de tuberías.
- Con cuidado, retire el catéter del paciente, pero déjelo conectado al conjunto de administración. Tenga cuidado al retirar y manipular el catéter, ya que puede estar contaminado con radioactividad. Enrolle el catéter y envuélvalo dentro de una toalla estéril.
- Dejando todo conectado, use una pinza hemostática para empujar las agujas hacia el interior del V-Vial blindado y colóquelo (junto con todos los accesorios del procedimiento posiblemente contaminados) en el recipiente designado para el material radioactivo.
- Los materiales radioactivos deben almacenarse de acuerdo con las reglamentaciones locales para el almacenamiento de materiales radioactivos.

15. LIMPIEZA Y ELIMINACIÓN DE DESECHOS

- Después de la preparación y administración de la dosis, revise el equipo y al personal utilizando un medidor de radiación adecuado para garantizar la contención de cualquier contaminación.
- Si en la inspección visual los accesorios reutilizables (es decir, el blindaje de jeringa o la caja de administración) se encuentran sucios, limpie las superficies rociándolas con solución de limpiar (hipoclorito de sodio al 0,5% NaOCl) hasta mojarlas muy bien. Deje actuar durante 1 minuto. Seque con un paño suave hasta que no quede ninguna suciedad visible.
- Para desinfectar, rocíe desde unos 15-20 cm todas las superficies con solución de NaOCl al 0,5% hasta mojarlas muy bien. Deje actuar durante 1 minuto por lo menos. Luego seque con un paño suave hasta que no quede ningún residuo.
- No use para los accesorios reutilizables limpiadores que contengan alcohol o abrasivos.
- No intente esterilizar los accesorios reutilizables.

- Los materiales que estén contaminados con material radioactivo deben eliminarse cumpliendo las reglamentaciones locales para la eliminación de materiales radioactivos.

16. MEDIDAS DE SEGURIDAD PARA LA RADIACIÓN

Deben cumplirse las directrices reglamentarias y locales sobre el uso de radiación tanto para la implantación como para la atención después de la implantación. Cuando se manipulen las SIR-Spheres, se deberá contar en todo momento con un medidor de radiación bien calibrado para detectar y controlar posibles riesgos de contaminación radioactiva.

A continuación se presentan ejemplos de valores de exposición del personal medidos con un dosímetro de termoluminiscencia (DTL).

Tabla 1 – Dosis de exposición por paciente por preparación del implante (personal técnico)

	Tronco mSv (mrem)	Cristalino del ojo mSv (mrem)	Manos mSv (mrem)
Dosis superficial (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dosis profunda (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Estos datos suponen la manipulación de un dispositivo de 3 GBq durante 30 minutos para la preparación de la dosis. Los DTL se emplearon cerca de la pelvis, en la solapa de la camisa y en el dedo de trabajo.

Tabla 2 – Dosis de exposición por paciente por procedimiento de implantación (médico)

	Tronco mSv (mrem)	Cristalino del ojo mSv (mrem)	Manos mSv (mrem)
Dosis superficial (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dosis profunda (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Estos datos suponen una dosis media para el paciente de aproximadamente 2 GBq y un tiempo de 20 minutos para la inyección.

Los datos de exposición en pacientes implantados con un promedio de 2,1 GBq a aproximadamente 5-6 horas después de la implantación a las siguientes distancias desde el abdomen del paciente:

Tabla 3 – Exposición posterior a la implantación

Distancia	Exposición
0,25 m	18,8 µSv/h
0,5 m	9,2 µSv/h
1,0 m	1,5 µSv/h
2,0 m	0,4 µSv/h
4,0 m	<0,1 µSv/h

17. CORRECCIÓN PARA LA DESINTEGRACIÓN

La vida media física del Itrio-90 es de 64,1 horas. Al preparar la dosis de paciente deben aplicarse factores que ponderen la desintegración radioactiva de modo de poder calcular el valor verdadero de la radioactividad presente.

Tabla 4 – Factores para la desintegración de las microesferas SIR-Spheres



Horas	Factor de desintegración
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

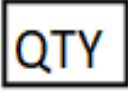



Precaución: La hora de la calibración inicial debe












Horas	Factor de desintegración
convertirse a la hora local del usuario.	










MedEnvoy Switzerland
 Gotthardstrasse 28
 6302 Zug
 Suiza

CH REP

TABLA DE SÍMBOLOS	
SÍMBOLO	DEFINICIÓN DEL SÍMBOLO
	Fabricante
	Fecha de fabricación
	Consulte las instrucciones de uso
	Precaución
	Fecha de caducidad
	Código de lote
	Número de catálogo
	Número de serie

SÍMBOLO	DEFINICIÓN DEL SÍMBOLO
	Cantidad
	Esterilizado por radiación
	Esterilizado por vapor
	Radiación ionizante

	Para un solo uso. Se refiere a un producto sanitario que debe ser utilizado en un solo paciente durante un solo procedimiento
	No reesterilizar
	El producto no está hecho con látex de caucho natural
	No usar si el envase está dañado
	Mantener seco
	Límite de temperatura
	Precaución: La ley federal (EE. UU.) limita la venta de este dispositivo, que debe ser realizada por un médico o por prescripción facultativa
	Importador
SÍMBOLO	DEFINICIÓN DEL SÍMBOLO
	Representante autorizado en Suiza
	Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Marcado CE + número de identificación del organismo notificado

SÍMBOLOS DE LA TARJETA DE IMPLANTE	
SÍMBOLO	DEFINICIÓN DEL SÍMBOLO
	Tarjeta de implante
	Nombre del paciente o ID del paciente
	Fecha de implantación
	Nombre y dirección de la institución sanitaria/médico que realiza el implante
	Sitio web informativo para el paciente
	Nombre del dispositivo
	Número de lote/código de lote
	Identificación única de dispositivo (UDI) en formato apto para la identificación y captura de datos automáticas (AIDC)
	Identificador UDI del dispositivo



SIR-Spheres® Microspheres (อิตเทรียม-90 Microspheres) SIR-Y001

THAI

1. คำอธิบาย

อนุภาค SIR-Spheres ประกอบด้วยอนุภาคที่มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพที่มีธาตุอิตเทรียม-90 อิตเทรียม-90 ซึ่งเป็นไอโซโทปที่ปลดปล่อยอนุภาคเบตามัธยัสถ์พลังงานสูง โดยไม่ปลดปล่อยรังสีอนุภาคแกมมาพื้นฐาน พลังงานสูงสุดของอนุภาคเบตาเท่ากับ 2.27 เมกะอิเล็กตรอนโวลต์ (MeV) โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.93 เมกะอิเล็กตรอนโวลต์ (MeV) มีครึ่งชีวิตเท่ากับ 64.1 ชั่วโมง ช่วงการปลดปล่อยสูงสุดในเนื้อเยื่อเท่ากับ 11 มม. โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.5 มม.

อนุภาค SIR-Spheres จะได้รับการฝังเข้าในเนื้อเยื่อโดยการใส่สายสวนฉีดเข้าไปในเส้นเลือดแดงสาขาตติ อนุภาค SIR-Spheres จะกระจายในต้นแบบไม่สม่ำเสมอ ส่วนใหญ่จะเป็นไปตามลักษณะทางสรีรวิทยาเฉพาะตัวของ การไหลของเส้นเลือดแดงในต้นแบบ อัตราส่วนระหว่างเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงเนื้อเยื่อของเนื้อเยื่อ กิ่งเนื้อเยื่อต้นแบบ และขนาดของเนื้อเยื่อ เนื้อเยื่อที่มีขนาดหนาแน่นของการกระจายอนุภาค SIR-Spheres ต่อก้อนมากกว่าต้นแบบ ความหนาแน่นของอนุภาค SIR-Spheres ในเนื้อเยื่อกลางสูงได้ 5 ถึง 6 เท่าของเนื้อเยื่อต้นแบบ โดยทั่วไปอิตเทรียม-90 ปริมาณ 1 GBq (กิกะเบ็กเคอเรล)/กก. ของเนื้อเยื่อ จะให้ปริมาณกัมมันตรังสีเท่ากับ 49.67 Gy (เกรย์) เมื่ออนุภาค SIR-Spheres ฝังเข้าไปในต้นแบบแล้ว อนุภาคเหล่านี้จะไม่ถูกเผาผลาญหรือขับออกแต่จะอยู่ในต้นแบบอย่างถาวร อนุภาคแต่ละชิ้นสำหรับใช้กับผู้ป่วยคนเดียว

2. วัตถุประสงค์การใช้งาน

อนุภาคเรซิน SIR-Spheres Y-90 มีวัตถุประสงค์เพื่อใช้ฝังเข้าไปในเนื้อเยื่อต้นแบบเส้นเลือดแดงสาขาตติ

3. ข้อบ่งชี้ในการใช้งาน

อนุภาคเรซิน SIR-Spheres Y-90 มีข้อบ่งชี้เพื่อรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้

4. วิธีจัดจำหน่าย

อนุภาค SIR-Spheres จำหน่ายในขวดแก้วพร้อมด้วยน้ำสำหรับฉีด แต่ละขวดแก้วบรรจุ Y⁹⁰ ปริมาณ 3 GBq ± 10% (ในเวลาที่ใช้ปรับเทียบ) ในน้ำสำหรับฉีดรวม 5 ซีซี แต่ละขวดบรรจุอนุภาคที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางระหว่าง 20 ถึง 60 ไมโครเมตร จำนวน 40 – 80 ล้านอนุภาค จะขนส่งขวดแก้วภายในภาชนะตะกั่วที่มีความหนาอย่างน้อย 6.4 มม.

บรรจุภัณฑ์ประกอบด้วยขวดแก้วปิดผนึกใสอนุภาค SIR-Spheres ที่อยู่ภายในภาชนะตะกั่ว และบรรจุภัณฑ์นี้จะใส่ไว้ในบรรจุภัณฑ์ชนิด A

เตรียมคำกัมมันตภาพเฉพาะสำหรับผู้ป่วยตาม *หัวข้อ 11* ขวดแก้วและสิ่งที่บรรจุไว้ภายในควรได้รับการเก็บไว้ในภาชนะที่ใช้ในการขนส่งที่อุณหภูมิห้อง (15-25 °C; 59-77 °F)

วันที่ทำการปรับเทียบ (สำหรับสารที่มีกัมมันตภาพรังสี) และข้อมูลวันหมดอายุพิมพ์ไว้ในฉลากขวดแก้ว อายุใช้งานของอนุภาค SIR-Spheres สิ้นสุดหลังจากทำการปรับเทียบ 24 ชั่วโมง

5. อุปกรณ์เสริม

อุปกรณ์เสริมซึ่งอาจจำเป็นต้องใช้ขณะเตรียมอนุภาคกัมมันตรังสีและหัตถการฝังประกอบด้วย:

- ชุดจ่าย (SIR-D001)
- V-Vial และเข็มขนาด 21 G ที่มีปลอกปิด (SIR-V001)
- อุปกรณ์ยึด V-Vial (SIR-H001)

- กล้องฉาย (SIR-B001)
- เครื่องหุ้มไซริงค์ (SIR-S001)

อุปกรณ์เหล่านี้ได้รับการออกแบบเพื่อป้องกันผู้ใช้ในระหว่างการเตรียมอนุภาคกัมมันตรังสี รวมถึงป้องกันผู้ใช้และผู้ป่วยในระหว่างหัตถการฝังด้วย *หัวข้อ 12-15*

แสดงข้อพึงระวังด้านความปลอดภัยเพิ่มเติมสำหรับผู้ใช้ เพื่อให้แน่ใจว่ามีการสัมผัสรังสีในระดับต่ำที่สุดเท่าที่จะทำได้ (as low as reasonably achievable, ALARA)

6. ข้อห้ามใช้

อนุภาค SIR-Spheres มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่:

- เคยได้รับการรักษาที่ต้นโดยการฝังรังสีจากภายนอกมาก่อน
- มีน้ำในช่องหรือมีอาการทางคลินิกของตับวาย
- ผลการตรวจการทำงานของตับ (LFT) ผิดปกติมาก
- บิลิรูบินรวม > 2.0 มก./ดล. และ/หรือ อัลบูมินรวม < 3.0 ก./ดล.
- ปริมาณรังสีสูงสุดที่ปลอดภัย ≥ 30 Gy จากการประมาณโดยการตรวจอัลบูมินที่เกาะตัวด้วยเทคนิคเชียม-99m (^{99m}Tc MAA) ตั้งที่อธิบายใน *หัวข้อที่ 10*
- การประเมินด้วยการถ่ายภาพรังสีหลอดเลือดก่อนแสดงให้เห็นว่ามีวิถีทางซึ่งมีโอกาสที่อนุภาคจะไปสะสมที่อวัยวะที่ไม่ใช่เป้าหมาย เช่น กระเพาะ ตับอ่อน หรือลำไส้
- ตั้งครรภ์

7. คำเตือน

- **การจ่ายอนุภาค SIR-Spheres ไปยังอวัยวะที่ไม่ใช่เป้าหมาย**
การจ่ายอนุภาค SIR-Spheres ไปยังส่วนอื่น ๆ นอกตับ เช่น กระเพาะ ลำไส้เล็กส่วนอุ้งน่องส่วนล่าง หรือตับอ่อน โดยไม่ตั้งใจ อาจส่งผลให้มีการบาดเจ็บจากกัมมันตภาพรังสีต่อส่วนต่าง ๆ เหล่านี้ ซึ่งประกอบด้วยแต่ไม่จำกัดอยู่เพียง อาการปวดท้องเฉียบพลัน กระเพาะอาหารอักเสบเฉียบพลัน อุ้งน่องอักเสบเฉียบพลัน ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน และโรคแผลในกระเพาะอาหาร จำเป็นต้องใช้เทคนิคในการถ่ายภาพหลอดเลือดเพื่อป้องกันการจ่ายอนุภาค SIR-Spheres ไปยังส่วนอื่น ๆ ที่อยู่นอกตับ
- **โรคตับที่เกิดจากการอุดตันหลอดเลือดแดงด้วยสารกัมมันตรังสี (REILD)**
การจ่ายกัมมันตภาพรังสีไปที่เนื้อตับปกติมากเกินไปอาจส่งผลให้เกิด REILD ความเสี่ยงของ REILD ยังอาจเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีโรคตับอยู่ก่อนแล้ว ที่การฉายรังสีกัมมันตภาพของอนุภาค SIR-Spheres ที่สั่งจ่ายในสภาวะการทางคลินิกต่อไปนี้:
 - การทำงานสำรองของตับลดลงเนื่องจากภาวะไขมันสะสมในตับ
 - ภาวะตับอักเสบจากไขมันสะสม ตับอักเสบ หรือตับแข็ง
 - ระดับบิลิรูบินพื้นฐานสูงขึ้น
 - เคยมีการตัดตับบางส่วนมาก่อน
 - เคยได้รับการรักษาที่ต้นโดยตรงมาก่อน
 - เคยได้รับการรักษาที่ครอบคลุมด้วยการให้เคมีบำบัดทั่วร่างกาย และ/หรือ ชีวภาพบำบัดมาก่อน

การจ่ายกัมมันตภาพรังสีไปที่เนื้อตับปกติมากเกินไปอาจส่งผลให้เกิด REILD ความเสี่ยงของ REILD ยังอาจเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีโรคตับอยู่ก่อนแล้ว ที่การฉายรังสีกัมมันตภาพของอนุภาค SIR-Spheres ที่สั่งจ่ายในสภาวะการทางคลินิกต่อไปนี้:

- การทำงานสำรองของตับลดลงเนื่องจากภาวะไขมันสะสมในตับ
- ภาวะตับอักเสบจากไขมันสะสม ตับอักเสบ หรือตับแข็ง
- ระดับบิลิรูบินพื้นฐานสูงขึ้น
- เคยมีการตัดตับบางส่วนมาก่อน
- เคยได้รับการรักษาที่ต้นโดยตรงมาก่อน
- เคยได้รับการรักษาที่ครอบคลุมด้วยการให้เคมีบำบัดทั่วร่างกาย และ/หรือ ชีวภาพบำบัดมาก่อน

- **ปลอดภัยจากการฉายรังสี**
กัมมันตภาพรังสีที่ฝังอยู่ในระดับสูง และหรือ การมีเลือดล้นไปที่ปอดมากเกินไปอาจทำให้เป็นปลอดภัยจากการฉายรังสีได้ ปริมาณกัมมันตรังสีที่ปลอดภัยจำกัดให้ ≤ 30 Gy ในการฉีดหนึ่งครั้ง และปริมาณสะสมจำกัดให้ ≤ 50 Gy
- **เนื้ออกชนิดอื่น ๆ**

ยังไม่มีความเกี่ยวข้องกับ ความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และลักษณะของประโยชน์/ความเสี่ยง ของการใช้ SIR-Spheres ในการรักษาเนื้ออกชนิดอื่น ๆ นอกเหนือจากใช้ตามข้อบ่งชี้ในการใช้งานนี้

8. ข้อพึงระวัง

- ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิภาพของอุปกรณ์นี้ในสตรีมีครรภ์ สตรีให้นมบุตร หรือเด็ก
- สามารถทำ SPECT หรือ PET สแกนของท้องส่วนบนได้ทันทีหลังจากฝังอนุภาค SIR-Spheres SPECT และ PET สแกนจะตรวจพบกัมมันตภาพรังสีจาก อิตเทรียม-90 เพื่อยืนยันว่าตำแหน่งของอนุภาคอยู่ในตับ
- ผลลัพท์ที่มีกัมมันตภาพรังสี การใช้งานอุปกรณ์นี้มีการควบคุม เมื่อจัดการกับอุปกรณ์นี้ต้องปฏิบัติตามกฎระเบียบของท้องถิ่น
- ควรใช้เทคนิคการป้องกันกัมมันตภาพรังสีซึ่งได้รับการยอมรับเพื่อป้องกันเจ้าหน้าที่ขณะจัดการกับทั้งไอโซโทปและผู้ป่วย
- ผู้ป่วยอาจรู้สึกไม่สบายกระเพาะหลังการรักษาได้ แพทย์อาจให้ยาขับยั้งโปรตอนัม (PPI) หรือยาต้านตัวรับ H2 (สารปิดกั้น H-2) ในวันก่อนฝังอนุภาค SIR-Spheres และให้ยาเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนของกระเพาะตามความจำเป็น
- ผู้ป่วยอาจรู้สึกปวดท้องทันทีหลังการบริหารอนุภาค SIR-Spheres และอาจจำเป็นต้องได้รับยาแก้ปวด
- อนุภาค SIR-Spheres แสดงให้เห็นว่ามีโอกาสเกิดการแพ้ได้เล็กน้อยเมื่อทำการทดสอบในชิ้นผิวหนังในการทดลองในสัตว์

9. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยอนุภาค SIR-Spheres โดยเทคนิคที่เหมาะสม ไม่มีอวัยวะใดได้รับกัมมันตภาพรังสีในปริมาณมากเกินไป คือ ไข้ ไอ โภชนาการลดลงชั่วคราว เกิดเลือดดำชั่วคราว ผลตรวจการทำงานของตับผิดปกติเล็กน้อยถึงปานกลาง (แอลฟาเดต อะมิโนทรานสเฟอเรส, อัลคาไลน์ ฟอสฟาเทส, บิลิรูบินเพิ่มขึ้นเล็กน้อย) ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่อาจเกิดขึ้นได้เนื่องจากกัมมันตภาพรังสีสูง

ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน: ทำให้มีอาการปวดท้องรุนแรงฉับพลัน ตรวจยืนยันด้วย SPECT หรือ PET ของท้องและการตรวจหาอะไมเลสในซีรัม

ปลอดภัยจากการฉายรังสี: ทำให้มีอาการไอมากแบบไม่มีเสมหะ ตรวจยืนยันด้วยการเอกซเรย์หาหลักฐานของภาวะปอดอักเสบ

กระเพาะอาหารอักเสบเฉียบพลัน: ทำให้มีอาการปวดท้อง ตรวจยืนยันด้วยวิธีการมาตรฐานในการวินิจฉัยแผลในกระเพาะอาหาร

อุ้งน่องอักเสบเฉียบพลัน: ทำให้มีอาการปวดท้องด้านบนมาก และอาจจำเป็นต้องการแก้ปัญหาด้วยการผ่าตัดลดน้ำหนักเพื่อ ตรวจยืนยันด้วยการถ่ายภาพวินิจฉัยที่เหมาะสม

โรคตับที่เกิดจากการอุดตันหลอดเลือดแดงด้วยสารกัมมันตรังสี (REILD): REILD เป็นภาวะแทรกซ้อนหลังการบำบัดด้วยกัมมันตภาพรังสีภายในแบบเฉพาะที่ (Selective Internal Radiation Therapy, SIRT) ซึ่งพบได้ยาก REILD มีลักษณะเฉพาะคือกลุ่มการตรวจพบทางคลินิก ไข้เคมี และจุลพยาธิวิทยาที่เกิดขึ้นชั่วคราวและมีขอบเขตที่ชัดเจน โดยทั่วไปจะแสดงอาการประมาณ 4 ถึง 8 สัปดาห์หลังทำ SIRT และมีลักษณะเฉพาะทางคลินิกคือ มีอาการดีขึ้นและมีน้ำในช่องท้องโดยที่เนื้ออกไม่ได้เป็นมากขึ้นหรือไม่มีท่อน้ำดีอุดตัน

ลักษณะทางชีวเคมีโดยทั่วไปของ REILD คือ บิลิรูบิน (> 3 มก./ดล.) เพิ่มขึ้นเกือบทุกราย อัลคาไลน์ ฟอสฟาเทส (ALP) และแกมมา-กลูตาไมล ทรานสเปปติเดส (GGT) เพิ่มขึ้นเกือบทุกราย ร่วมกับทรานสอะมีเนส (AST และ ALT) ที่แทนไม่มีการเปลี่ยนแปลง

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

ถ้าหากมีการตัดสินใจเนื่องจากตัว
ลักษณะทางจุลชีววิทยาที่พบได้โดยทั่วไปคือมีการอุดตัน
ที่ไขว้ของขดซึ่งอาจคล้ายคลึงกับโรคที่มีการอุดตันของ
หลอดเลือดดำ REILD
อาจเกิดขึ้นได้ทั้งในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับแข็งและมีภาวะ
ตับแข็ง

การรักษาแบบป้องกันด้วยเมทิลเพรดนีสโโลนและกรดเออ
รีไซโคลซิคอิลิก โดยเริ่มให้ในวันที่ทำ SIRT
และให้ต่อเนื่องนานสองเดือนอาจช่วยลดอุบัติการณ์ของ
REILD ได้

ในการรักษา REILD

อาจพิจารณาให้ยาพาริน้ำหนักโมเลกุลต่ำได้
แต่ทั้งคอร์ติโคสเตียรอยด์และพารินอาจมีประโยชน์เฉ
พาะเมื่อเริ่มให้ในระยะแรกเริ่มของการดำเนินโรคเท่านั้น
โปรดดูที่หัวข้อ 7 ค่าเตือน

10. การเลือกผู้ป่วยและการทดสอบก่อนการรักษา

เป็นที่เข้าใจกันว่า การบำบัดด้วยกัมมันตภาพรังสีภายใน
แบบเฉพาะที่เพื่อควบคุมโรคที่อยู่ในตับอาจจะเกิดประ
โยชน์ในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของเส้นเลือดในตับและเนื้อ
เยื่อโดยรอบที่เหมาะสม มีการทำงานของตับค่อนข้างดี
หรือมีการทำงานสำรองของตับค่อนข้างดี
มีเลือดคลั่งไปลดน้อย
และมีการสังเคราะห์กัมมันตภาพรังสีที่เหมาะสม

10.1 การทดสอบผู้ป่วยก่อนรักษาด้วยอนุภาค SIR-Spheres

การทดสอบต่อไปนี้จะทำก่อนรักษาเพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วย
เหมาะกับการรักษาด้วย อนุภาคเรซิน SIR-Spheres
Y-90 และเพื่อกำหนดปริมาณรังสีที่เหมาะสมที่จะส่งจ่าย
SIR-Spheres:

- ภาพถ่ายรังสีหลอดเลือดแดงเฮพาทิคเพื่อแสดงลักษณะทางกายวิภาคเส้นเลือดแดงของตับ
- ^{99m}Tc MAA สแกนเพื่อกำหนดเปอร์เซ็นต์การสลายไปของเลือดเพื่อประเมินการสัมพันธ์กับปริมาณกัมมันตภาพรังสีของหลอดเลือด
- การทดสอบทางชีวเคมีเกี่ยวกับการทำงานของตับ
- CT, PET/CT หรือ MRI เพื่อกำหนดขอบเขตของโรค ปอด ปริมาณของเนื้องอกและตับเพื่อคำนวณทางโดซิมิตรี

10.2 เทคนิคในการกำหนดเนื้อเยื่อ MAA สแกนในตับ

เพื่อประเมินเลือดแดงที่ไปเลี้ยงตับและสัดส่วนของตัว
ติดตามสารเภสัชรังสีสำหรับการรักษาที่จะผ่านตับและเข้า
ไปอยู่ในปอด:

ฉีด ^{99m}Tc MAA ประมาณ 150 MBq
เข้าไปในเส้นเลือดแดงเฮพาทิคทางสายสวน

ใช้กล้อง FOV
แกมมาขนาดใหญ่และถ่ายภาพทรวงอกและช่องท้อง
(โดยมีเวลาในการบันทึกภาพเท่ากัน)

วาดบริเวณที่สนใจ (Region of Interest, ROI) รอบ ๆ
ตับทั้งหมดและปอดทั้งหมด
และดูค่าการนับรวมสำหรับปอดและตับ

10.3 ขั้นตอนการคำนวณเลือดที่ลัดไปปอด

คำนวณส่วนที่เลือดที่ลัดไปปอด (L)
โดยใช้สูตรต่อไปนี้:

$$L = \left(\frac{\text{การนับที่ปอด}}{\text{การนับที่ตับ} + \text{การนับที่ปอด}} \right)$$

สมการ 1

เพื่อที่จะทำให้ความเสี่ยงเป็นประโยชน์ในระดับที่เหมาะสม
สำหรับผู้ป่วยซึ่งได้รับอนุภาค SIR-Spheres
จำเป็นต้องมีการจำกัดการสัมพันธ์ของปอดให้ ≤ 30 Gy
การคำนวณการสัมพันธ์กับกัมมันตภาพรังสีของปอดโดยประ
มาณสามารถทำได้ด้วยสูตรต่อไปนี้:

ค่ากัมมันตภาพที่มีโอกาสไปถึงปอดได้:

$$A_{lung} = A_{total} \times L$$

สมการ 2

โดยที่:
 A_{lung} = ค่ากัมมันตภาพที่ปอด [GBq]
 A_{total} = ค่ากัมมันตภาพรวมทั้งที่ส่งจ่าย [GBq]
 L = ส่วนของเลือดที่ลัดไปปอด

ปริมาณรังสีที่ปอดที่ได้รับ

เป็นปริมาณค่ากัมมันตภาพที่ลัดจากตับไปยังปอด

$$D_{lung} = \frac{49670 \times A_{lung}}{M_{lung}}$$

สมการ 3

โดยที่:

D_{lung} = ปริมาณรังสีปอด [Gy]
 A_{lung} = ค่ากัมมันตภาพที่ปอด [GBq]
 M_{lung} = มวลของปอด [g]

11. การคำนวณปริมาณรังสีแต่ละ

วิธีการคำนวณปริมาณกัมมันตรังสีที่มีสองวิธี
คือ รูปแบบที่ใช้พื้นที่ผิวของร่างกาย (Body Surface
Area, BSA) และรูปแบบที่มีการแบ่งส่วน

11.1 วิธีใช้พื้นที่ผิวของร่างกาย (BSA)

วิธี BSA จะเปลี่ยนแปลงค่ากัมมันตภาพของอวัยวะ
อวัยวะ-90

ตามขนาดร่างกายของผู้ป่วยและขนาดของเนื้องอกที่อยู่
ภายในตับ วิธี BSA
สามารถใช้ในการรักษาปริมาณของตับใกล้เคียงเช่นเดียวกับ
การรักษาด้วยทั้งหมด

การรักษาด้วยอนุภาค SIR-Spheres
เฉพาะกัมมันตภาพหรือการรักษาด้วยทั้งหมดขึ้นอยู่กับเนื้องอกที่
เห็นในภาพ CT หรือ MR ก่อนการรักษา
ถ้าเห็นเนื้องอกในตับใกล้เคียงเท่านั้น
ควรเลือกให้อนุภาค SIR-Spheres กับกัมมันตภาพนั้น
เพื่อป้องกันตับใกล้เคียงที่ไม่ใช่พยาธิสภาพจากกัมมันตภาพรัง
สีภายในโดยไม่จำเป็น

อันดับแรกต้องกำหนด BSA
โดยการคำนวณด้วยสมการต่อไปนี้:

$$BSA = 0.20247 \times H^{0.725} \times W^{0.425}$$

สมการ 4

โดยที่:

BSA = พื้นที่ผิวของร่างกาย
 H = ความสูงหน่วยเป็นเมตร
 W = น้ำหนักหน่วยเป็นกิโลกรัม

11.1.1 BSA

จะแนะนำค่ากัมมันตภาพที่คำนวณสำหรับระดับ
ทั้งหมด/การรักษาแบบสองข้อ

$$A_{Admin} = (BSA - 0.2) + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Tumor} + V_{Normal\ liver}} \right)$$

สมการ 5

โดยที่:

A_{Admin} = ค่ากัมมันตภาพเพื่อส่งของ SIR-Spheres [GBq]
 V_{Tumor} = ปริมาณเนื้องอก
 $V_{Normal\ Liver}$ = ปริมาณเนื้อเยื่อซึ่งไม่ใช่เนื้องอกในปริมาณเนื้อเยื่อที่จะรักษา

11.1.2 BSA

จะแนะนำค่ากัมมันตภาพที่คำนวณสำหรับระดับ
เป็นกัมมันตภาพหรือการรักษาที่มีความจำเพาะสูงมาก

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย อนุภาค SIR-Spheres
เป็นกัมมันตภาพหรือเป็นส่วน
ต้องลดค่ากัมมันตภาพที่ส่งจ่ายตามขนาดของสัดส่วนของ
ตับที่ได้รับการรักษา

$$A_{Admin} = \left[BSA - 0.2 + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Treated}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{Treated}}{V_{Liver}} \right]$$

สมการ 6

โดยที่:

A_{Admin} = ค่ากัมมันตภาพเพื่อส่งของ SIR-Spheres [GBq]
 V_{Tumor} = ปริมาณเนื้องอกในปริมาณเนื้อเยื่อที่จะรักษา (นั่นคือ กัมมันตภาพ)
 $V_{Treated}$ = ปริมาณเนื้อเยื่อที่ไม่ใช่เนื้องอกในปริมาณที่จะรักษา (นั่นคือ กัมมันตภาพ)
 V_{Liver} = ปริมาณรวมของตับทั้งหมด รวมทั้งเนื้องอก
 BSA = พื้นที่ผิวของร่างกายตามสมการที่ 5

11.2 รูปแบบแบ่งส่วน

วิธีนี้เกี่ยวข้องกับการเลือกปริมาณกัมมันตรังสีที่ปอดกับ
ยดอต้นและปอดปกติ
และการฝังค่ากัมมันตภาพสูงซึ่งไม่เกินขีดจำกัดเหล่านี้
นี้ ปริมาณรังสีที่เนื้องอกได้รับไม่มีขีดจำกัดสูง

รูปแบบแบ่งส่วนควรใช้เมื่อมวลของเนื้องอกนั้นอยู่ในบริเวณ
ที่แยกได้โดยชัดเจนจากเนื้อเยื่อในตับ
ซึ่งจำเป็นต้องใช้เทคนิคในการวัดสองแบบ คือ:

1. การวัดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงเนื้องอกและตับปกติซึ่งกำหนดได้จาก CT หรือ MR สแกน
2. การวัดสัดส่วนของค่ากัมมันตภาพ ^{99m}Tc MAA ที่เข้าไปอยู่ในเนื้องอกต้นและปอดที่มีเลือดไปเลี้ยงตามปกติซึ่งกำหนดได้จากภาพถ่าย

เพราะฉะนั้นในการคำนวณค่ากัมมันตภาพที่จะส่ง
จึงจำเป็นต้อง:

- กำหนดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงตับปกติและเนื้องอกแล้วแปลงปริมาณนี้แต่ละค่าไปเป็นมวล²
- กำหนดปริมาณเลือดแล้วแปลงไปเป็นมวล³
- ใช้ ^{99m}Tc MAA สแกนในการกำหนดค่ากัมมันตภาพในปอด เนื้องอกและตับปกติที่เลือดไปเลี้ยง
- กำหนดอัตราส่วนเนื้องอกต่อค่ากัมมันตภาพปกติ (Tumor to Normal Activity Ratio, TNR) ที่คำนวณเป็นค่ากัมมันตภาพต่อหน่วยมวลของอวัยวะหรือเนื้อเยื่อโดยใช้สมการต่อไปนี้:

$$TNR = \frac{A_{Tumor}/M_{Tumor}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$

$$= \frac{\text{การนับเฉลี่ยหรือค่ากัมมันตภาพในเนื้องอก}}{\text{การนับเฉลี่ยหรือค่ากัมมันตภาพในตับปกติที่มีเลือดไปเลี้ยง}}$$

สมการ 7

โดยที่:

A_{Tumor} = ค่ากัมมันตภาพในเนื้องอก
 M_{Tumor} = มวลของเนื้องอก
 A_{PNL} = ค่ากัมมันตภาพของตับปกติที่เลือดไปเลี้ยง
 M_{PNL} = มวลของตับปกติที่เลือดไปเลี้ยง

เพื่อคำนวณค่ากัมมันตภาพรวมที่จะฝัง
ให้ใช้สมการต่อไปนี้ ค่ากัมมันตภาพที่ต้องการ
ควรคำนวณเพื่อปรับให้เข้ากับปริมาณรังสีของปอดและ
เนื้อเยื่อปกติซึ่งเป็นปัจจัยที่เป็นข้อจำกัด

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{Tumor} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

สมการ 8

โดยที่:

A_{Admin} = ค่ากัมมันตภาพเพื่อส่งของ SIR-Spheres [GBq]
 D_{PNL} = ปริมาณรังสีดูดกลืนเฉลี่ยต่อตับปกติที่เลือดไปเลี้ยง [Gy]
 M_{Tumor} = มวลของเนื้องอก [g]
 M_{PNL} = มวลของตับปกติที่เลือดไปเลี้ยง [g]
 L = ส่วนของเลือดที่ลัดไปปอด

และ

$$D_{Tumor} = TNR * D_{PNL}$$

สมการ 9

โดยที่:

D_{Tumor} = ปริมาณรังสีดูดกลืนที่ต้องการต่อเนื้องอก [Gy]

12. หักการเตรียมอนุภาคกัมมันตรังสี

12.1 อุปกรณ์เสริมที่ Sirtex จำกัด:

- V-Vial และเข็มขนาด 21 G ที่มีปลอกปิด (SIR-V001)
- อุปกรณ์ยึด V-Vial (SIR-H001)
- เกาะหุ้มไซริงค์ (SIR-S001)

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

12.2 วัสดุเพิ่มเติมที่จำเป็น:

- นำปราศจากเชื้อสำหรับฉีด
- เข็มระบายเบอร์ 25 G พร้อมตัวกรองสองอัน
- กระบอกลดฉีด 5 มล.
- สำลีสบูแอลกอฮอล์
- ปากคีม
- เครื่องวัดปริมาณรังสี (ไอออนแอมป์เบอร์)
- เครื่องสำรวจกัมมันตภาพรังสี
- ชุดทำความสะอาดกัมมันตภาพรังสี

12.3 ขั้นตอนการเตรียมอนุภาคกัมมันตรังสี

- เปิดห่ออนุภาค SIR-Spheres โดยให้ขวดแก้วสำหรับขนส่งอยู่ในภาชนะตะกั่ว แล้ววางไว้บนเครื่องวัดรังสีแบบห่อ
- ใช้ปากคีมแกะส่วนกลางของฝักอกลูมิเนียมออกจากขวด V-Vial ปราศจากเชื้อ และเช็ดแผ่นกันด้วยสำลีสบูแอลกอฮอล์
- วางขวด V-Vial ไว้ในอุปกรณ์ยึด V-Vial
- แทงเข็มเบอร์ 25 สั้นที่มีตัวกรองผ่านแผ่นกันของขวด V-Vial แคพอทะลุส่วนกันเพื่อให้มีการระบาย
- ปล่อยขวดแก้วที่ใช้ในการขนส่งอนุภาค SIR-Spheres ไว้ในภาชนะตะกั่วและเขย่าเพื่อให้อนุภาค SIR-Spheres กลับมาแขวนลอยอีกครั้ง การกลับมาแขวนลอยของอนุภาคทำให้มั่นใจได้ว่าการเตรียมอนุภาคกัมมันตรังสีจะปลอดภัยและเป็นเนื้อเดียวกัน
- เปิดภาชนะตะกั่วและนำขวดแก้วสำหรับขนส่งออกมาโดยใช้ปากคีม
- กำหนดค่ากัมมันตภาพรวมของอนุภาค SIR-Spheres ในขวดแก้วสำหรับขนส่งโดยใช้เครื่องวัดปริมาณรังสี แล้วนำขวดแก้วสำหรับขนส่งใส่กลับลงในภาชนะตะกั่ว
- กำหนดปริมาตรที่ต้องการดูดออกมาเพื่อให้ได้ค่ากัมมันตภาพที่เฉพาะเจาะจงสำหรับผู้ป่วยตามต้องการ
- ใช้ปากคีมแกะส่วนกลางของฝักอกลูมิเนียมออกจากขวดแก้วสำหรับขนส่งอนุภาค SIR-Spheres ออก และเช็ดแผ่นกันด้วยสำลีสบูแอลกอฮอล์
- แทงเข็มเบอร์ 25 ที่มีตัวกรองผ่านแผ่นกันของขวดแก้วสำหรับขนส่งเพื่อสร้างทางระบาย ตรวจสอบให้แน่ใจว่าเข็มไม่สัมผัสกับสิ่งที่อยู่ภายในขวดแก้วสำหรับขนส่ง
- ใช้หลอดฉีดยาที่มีกระเปาะพร้อมด้วยเข็มเบอร์ 21 ยาวอย่างน้อย 70 มม. เพื่อแทงแผ่นกันของขวดแก้วสำหรับขนส่งอนุภาค SIR-Spheres แล้วดูดและดันกลับอย่างรวดเร็วหลาย ๆ ครั้งเพื่อผสมอนุภาค SIR-Spheres ให้เข้ากันดี
- ดูดออกมาในปริมาณที่ได้คำนวณไว้แล้ว
- ตรวจสอบความถูกต้องของปริมาณรังสีของผู้ป่วยใน V-Vial โดยการวัดค่ากัมมันตภาพในขวดแก้วสำหรับขนส่งด้วยเครื่องวัดปริมาณรังสีซ้ำอีกครั้ง และแก้ไขให้ถูกต้องถ้าจำเป็น
- ถ่ายค่ากัมมันตภาพที่เฉพาะเจาะจงสำหรับผู้ป่วยลงในขวด V-Vial
- ที่มีการระบายซึ่งอยู่ในอุปกรณ์ยึด V-Vial
- นำเข็มระบายอากาศออกแล้วจึงใส่จุกดัดลงในช่องเปิดให้แน่นหนา

ขณะนี้ค่ากัมมันตภาพที่เฉพาะเจาะจงสำหรับผู้ป่วยพร้อมที่จะขนย้ายไปยังห้องสำหรับทำการฝังอนุภาค SIR-Spheres แล้ว

13. ขั้นตอนการฝัง

แพทย์ต้องอ่านคู่มือกรรมการจ่ายอนุภาคเรซิน SIR-Spheres ของบริษัท Sirtex Medical Pty Ltd ก่อนทำการฝังอนุภาคนี้

13.1 อุปกรณ์เสริมที่ Sirtex แนะนำ:

- ชุดจ่าย (SIR-D001)
- กล่องจ่าย (SIR-B001)
- V-Vial (SIR-V001)
- อุปกรณ์ยึด V-Vial (SIR-H001)

13.2 วัสดุเพิ่มเติมที่จำเป็น:

- หลอดฉีดยาหัวล็อกที่ไม่มีเข็ม 20 มล. ที่มีสารละลายไม่มีไอออนบรรจุเต็มสองหลอด (อาจจะเป็น 5% กลูโคส/เด็คโตรอส หรือน้ำสำหรับฉีดก็ได้)
 - อย่าใช้น้ำเกลือ
 - ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานควรได้รับการเผ่าะรังสีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงใส่ 5% กลูโคส/เด็คโตรอส ในการฝัง SIR-Spheres
- หลอดฉีดยาหัวล็อกที่ไม่มีเข็ม 20 มล. ที่มีสารที่บ่งแสงไม่มีไอออนบรรจุเต็มหลอดหนึ่งหลอด
- สายสวนขนาดเล็ก
 - สายสวนขนาดเล็กควรมีเส้นผ่านศูนย์กลางภายใน 0.021 นิ้ว และมีปลายทวนมุม 45° สำหรับหลอดเลือดที่มีมุมที่จุดเริ่มต้น 90°
- วัสดุดูดปราศจากเชื้อเพื่อป้องกันชุดสำหรับตรวจวินิจฉัยหูดหลอดเลือด
- สำลีสบูแอลกอฮอล์
- ปากคีมหรือคีมห้ามเลือด
- เครื่องสำรวจกัมมันตภาพรังสี
- ชุดทำความสะอาดกัมมันตภาพรังสี

13.3 ขั้นตอนการฝัง

รังสีแพทย์หรือรังสีรักษาซึ่งได้รับการฝึกอบรมสอดสายสวนเส้นเลือดแดงเซฟาติกโดยใช้เอกซเรย์นำทางวิธีการนี้ช่วยให้สามารถควบคุมการวางตำแหน่งสายสวนให้ถูกต้องได้อย่างสมบูรณ์ และยังช่วยให้ตรวจตำแหน่งสายสวนตลอดขั้นตอนการฝังให้ได้อย่างสม่ำเสมอ

การไม่จ่ายอนุภาค SIR-Spheres ไปยังอวัยวะอื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ตับอ่อน กระเพาะ หรือลำไส้เล็กส่วนไดโอดินัม เป็นเรื่องสำคัญ หากมีความเป็นไปได้ที่อนุภาค SIR-Spheres จะผ่านลงไปยังเส้นเลือดแดงแกสโตรดูโอดินัม (Gastroduodenal artery, GDA) ห้ามดำเนินการฝังต่อ การดูดเส้นเลือดซึ่งเป็นทางลัดของเลือดด้วยขวดลดภายในหลอดเลือดหรือสารอื่นเพื่อป้องกันไม่ให้อนุภาค SIR-Spheres

ไหลไปยังอวัยวะที่ไม่ใช่เป้าหมายอาจจะดีกว่า

หมายเหตุ: ที่จริงแล้วภาวะแทรกซ้อนทั้งหมดจากอนุภาค SIR-Spheres เกิดจากการจ่ายอนุภาค SIR-Spheres ไปยังเส้นเลือดเล็ก ๆ ที่ไปต่อบริเวณ กระเพาะ หรือลำไส้เล็กส่วนไดโอดินัมโดยไม่ตั้งใจ

รังสีแพทย์ต้องตรวจสอบตำแหน่งสายสวนระหว่างขั้นตอนการซ้ำ ๆ เพื่อให้แน่ใจว่าสายสวนยังอยู่ในจุดที่ต้องการ และอนุภาค SIR-Spheres ไม่ไหลย้อนเข้าไปในอวัยวะอื่น ซึ่งทำได้โดยการฉีดสารทึบรังสีผ่านชุดจ่าย SIR-Spheres ทางของสาย B ในระหว่างการจ่ายอนุภาค SIR-Spheres ต้องไม่ฉีดสารทึบรังสีทางของสาย D

การจ่ายอนุภาค SIR-Spheres ต้องทำซ้ำ ๆ ด้วยอัตราไม่เกิน 5 มล. ต่อวันที่ การจ่ายเร็วอาจส่งผลให้ SIR-Spheres มีความเข้มข้นของสารแขวนลอยสูงกว่าซึ่งสามารถทำให้สายสวนขนาดเล็กตันได้ หรือทำให้มีการไหลย้อนกลับเข้าไปในเส้นเลือดแดงเซฟาติก และไปยังอวัยวะอื่น ๆ เมื่อสิ้นสุดขั้นตอนการให้น้ำสายสวนออก

14. การถอดประกอบ

- เมื่อการให้ยาทางหลอดเลือดเสร็จสมบูรณ์ให้นำฝาปิดออกจากกล่องจ่าย
- อย่าถอดสายสวนของผู้ป่วยออกจากชุดห่อจ่าย ขณะที่ยังคงอยู่กับชุดจ่าย ถอดและหยิบจับสายสวนด้วยความระมัดระวังเนื่องจากสายสวนอาจปนเปื้อนกัมมันตภาพรังสี ม้วนสายสวนและห่อด้วยผ้าห่อปราศจากเชื้อ
- ไม่ถอดปลั๊กส่วนไดโอดินัม ใช้คีมห้ามเลือดดันเข็มลงใน V-Vial ที่มีกระเปาะแล้วทั้งในภาชนะซึ่งระบุไว้หรือรับรังสีที่มีกัมมันตภาพรังสี (พร้อมกัมมันตภาพเสริมในหัตถการที่มีโอกาสปนเปื้อน)
- วัสดุที่มีกัมมันตภาพรังสีต้องได้รับการจัดเก็บตามกฎระเบียบของท้องถิ่นที่ควบคุมเกี่ยวกับการเก็บรักษาวัสดุที่มีกัมมันตภาพรังสี

15. การทำความสะอาดและการกำจัดของเสีย

- ปฏิบัติตามการเตรียมอนุภาคกัมมันตรังสีและการจ่าย สารวุ้นหรือเม็ดและคนโดยใช้เครื่องสำรวจกัมมันตภาพรังสีที่เหมาะสม เพื่อให้แน่ใจว่ามีการจำกัดการปนเปื้อนใด ๆ ที่มี
- ถ้าอุปกรณ์เสริมที่สามารถใช้ซ้ำได้ (นั่นคือ กระดาษห่อหลอดฉีดยา หรือกล่องจ่าย) มีสิ่งสกปรกที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า ให้ทำความสะอาดพื้นผิวโดยการสเปรย์ด้วยน้ำยาทำความสะอาด (0.5% โซเดียมไฮโปคลอไรต์, NaOCl) จนกระทั่งเปียกทั่ว ทั้งในวัน 1 นาที เช็ดด้วยผ้านุ่ม ๆ จนกระทั่งสิ่งสกปรกที่เห็นได้ด้วยตาเปล่าหลุดออก
- เพื่อฆ่าเชื้อ ให้สเปรย์พื้นผิวทั้งหมดด้วยสารละลาย NaOCl เข้มข้น 0.5% ที่ระยะห่าง 6-8 นิ้ว จนกระทั่งเปียกทั่ว ทั้งในวันอย่างน้อย 1 นาที แล้วเช็ดด้วยผ้านุ่ม ๆ เพื่อเช็ดคราบที่มีออก
- อย่าใช้สารทำความสะอาดที่มีแอลกอฮอล์ หรือมีสารกัดกร่อนบนอุปกรณ์เสริมที่สามารถใช้ซ้ำได้
- อย่าพยายามทำให้อุปกรณ์เสริมที่สามารถใช้ซ้ำได้ปราศจากเชื้อด้วยความร้อน
- วัสดุที่ปนเปื้อนด้วยวัสดุที่มีกัมมันตภาพรังสีต้องทิ้งตามกฎระเบียบของท้องถิ่นที่ควบคุมเกี่ยวกับการทิ้งวัสดุที่มีกัมมันตภาพรังสี

16. ความปลอดภัยทางรังสี

การฝังและการดูแลหลังการฝังควรปฏิบัติตามการควบคุมและแนวทางการใช้งานสารกัมมันตภาพรังสีในท้องถิ่นเมื่อจัดการกับ SIR-Spheres ต้องมีเครื่องสำรวจกัมมันตภาพรังสีที่ได้รับการปรับเทียบอย่างถูกต้องไว้ใช้เพื่อระบุและควบคุมโอกาสเกิดความเสียหายในการปนเปื้อนกับกัมมันตภาพรังสีเสมอ

ตัวอย่างการสัมผัสของบุคลากรที่วัดโดยเทอร์โมลูมิเนสเซนซ์ โดซิมิเตอร์ (TLD) มีดังต่อไปนี้

ตารางที่ 1 –

ปริมาณรังสีที่สัมผัสต่อผู้ป่วยหนึ่งคนในการเตรียมการฝัง (นักเทคนิคการแพทย์)

	ลำตัว mSv (mrem)	กระดูก mSv (mrem)	มือ mSv (mrem)
ปริมาณรังสีต้น (0.07 มม.)	0.027 (2.7)	0.026 (2.6)	0.35 (35)
ปริมาณรังสีลึก (10 มม.)	0.003 (0.3)	0.004 (0.4)	

อนุมาณว่าจัดการอุปกรณ์ที่มีปริมาณรังสี 3 GBq และเวลาในการเตรียมอนุภาคกัมมันตรังสีคือ 30 นาที ใส่ TLD ไว้ใกล้กับเชิงกราน ปกเลือดบนหน้า และบนนิ้วที่ใช้ทำงาน

ตารางที่ 2 –

ปริมาณรังสีที่สัมผัสต่อผู้ป่วยหนึ่งคนในหัตถการใส่ (แพทย์)

	ลำตัว mSv (mrem)	กระดูก mSv (mrem)	มือ mSv (mrem)
ปริมาณรังสีต้น (0.07 มม.)	0.038 (3.8)	0.12 (12)	0.32 (32)
ปริมาณรังสีลึก (10 มม.)	0.004 (0.4)	0.054 (5.4)	

อนุมาณว่าปริมาณรังสีของผู้ป่วยโดยเฉลี่ยคือประมาณ 2 GBq และเวลาในการฉีดอนุภาคกัมมันตรังสีนาน 20 นาที ข้อมูลการสัมผัสจากผู้ป่วยที่ฝังโดยมีปริมาณรังสีโดยเฉลี่ยประมาณ 2.1 GBq หลังการฝังประมาณ 5-6 ชั่วโมงโดยมีระยะห่างจากห้องของผู้ป่วยดังต่อไปนี้:

ตารางที่ 3 – ปริมาณรังสีหลังการใส่

ระยะห่าง	ปริมาณรังสี
0.25 ม.	18.8 mSv/hr
0.5 ม.	9.2 mSv/hr
1.0 ม.	1.5 mSv/hr
2.0 ม.	0.4 mSv/hr
4.0 ม.	< 0.1 mSv/hr

17. การแก้ไขสำหรับการสลายตัว

ค่าครึ่งชีวิตทางกายภาพของอิตเทรียม-90 เท่ากับ 64.1 ชั่วโมง

ควรใช้ปัจจัยในการสลายตัวของกัมมันตภาพรังสีในเวลาเตรียมอนุภาคกัมมันตรังสีสำหรับผู้ป่วยในการคำนวณค่าที่แท้จริงของกัมมันตภาพรังสีปัจจุบัน

ตารางที่ 4 – ปัจจัยการสลายตัวอนุภาค SIR-Spheres

ชั่วโมง	ปัจจัยการสลายตัว
0.5	0.995
1	0.989
2	0.979
3	0.968
4	0.956
5	0.947
6	0.937
7	0.927
8	0.917
9	0.907
10	0.898
11	0.888
12	0.878
24	0.772

ข้อควรระวัง:
ต้องเปลี่ยนเวลาในการเปรียบเทียบเบื้องต้นให้เป็นเวลาที่ถึงของผู้ใช้

MedEnvoy
Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Switzerland



ตารางสัญลักษณ์	
สัญลักษณ์	ความหมายของสัญลักษณ์
	ผู้ผลิต
	วันที่ผลิต
	อ่านคู่มือก่อนใช้งาน
	ข้อควรระวัง
	ใช้ก่อนวันที่
	รหัสล็อตหรือรุ่นการผลิต
	หมายเลขแค็ตตาล็อก
	หมายเลขประจำอุปกรณ์

	ปริมาณ
	ทำให้ปลอดเชื้อด้วยการฉายรังสี
	ทำให้ปลอดเชื้อด้วยไอน้ำ
	รังสีที่ทำให้เกิดการแตกตัว
	ใช้ครั้งเดียวเท่านั้น ปังชี้ว่าอุปกรณ์ทางการแพทย์นี้มุ่งหมายเพื่อใช้กับผู้ป่วยคนเดียวในระหว่างการบำบัดการครั้งเดียว
	ห้ามทำให้ปลอดเชื้อซ้ำ
	ความหมายของสัญลักษณ์
	ผลิตภัณฑ์ไม่ได้ผลิตจากน้ำยางธรรมชาติ
	อย่าใช้งานหากบรรจุภัณฑ์เสียหาย
	เก็บในที่แห้ง
	การจำกัดอุณหภูมิ
	ข้อควรระวัง: ระบุบัญญัตินี้ (สหรัฐอเมริกา) จำกัดให้จำหน่ายอุปกรณ์นี้ได้โดยหรือตามคำสั่งของแพทย์หรือผู้ประกอบวิชาชีพด้านการแพทย์ที่มีใบอนุญาตเท่านั้น ผู้นำเข้า
	ผู้นำเข้า
	ตัวแทนที่ได้รับอนุญาตในสวิตเซอร์แลนด์

	ตัวแทนที่ได้รับอนุญาตในประชาคมยุโรป
	เครื่องหมาย CE + หมายเลขระบุตัวตนของหน่วยงานตรวจสอบอิสระ

สัญลักษณ์บนบัตรผู้ฝังอุปกรณ์	
สัญลักษณ์	ความหมายของสัญลักษณ์
	บัตรผู้ฝังอุปกรณ์
	ชื่อผู้ป่วยหรือรหัสระบุตัวผู้ป่วย
	วันที่ฝังอุปกรณ์
	ชื่อและที่อยู่ของสถาบันสุขภาพ/ผู้ที่ทำการฝัง
	ข้อมูลเว็บไซต์สำหรับผู้ป่วย
	ชื่ออุปกรณ์
	หมายเลขล็อต/รหัสรุ่นการผลิต
	หมายเลขเฉพาะระบุอุปกรณ์ (UDI) เป็นการระบุอัตโนมัติและรูปแบบการเก็บข้อมูล (AIDC)
	หมายเลขระบุอุปกรณ์ UDI



Vi cầu SIR-Spheres®

(Vi cầu Yttrium-90)

SIR-Y001

VIETNAMESE

1. MÔ TẢ

Vi cầu SIR-Spheres gồm các vi cầu tương thích sinh học có chứa yttrium-90. Yttrium-90 là một đồng vị tinh khiết cao năng phát xạ beta và không phát xạ gamma cơ bản. Năng lượng cực đại của hạt beta là 2,27 MeV với giá trị trung bình là 0,93 MeV. Chu kỳ bán rã là 64,1 giờ. Phạm vi phát xạ tối đa trong mô là 11 mm với giá trị trung bình là 2,5 mm.

Các vi cầu SIR-Spheres được cấy vào các khối u gan bằng cách tiêm qua ống thông vào động mạch gan. Các vi cầu SIR-Spheres phân bố không đồng đều trong gan, chủ yếu là do các đặc điểm sinh lý riêng biệt của dòng chảy động mạch gan, tỷ lệ khối u trên phần gan bình thường của hệ mạch mô và kích cỡ của khối u. Khối u thường có mật độ phân bố vi cầu SIR-Spheres trên một đơn vị cao hơn so với gan bình thường. Mật độ vi cầu SIR-Spheres trong khối u có thể cao gấp 5 đến 6 lần mật độ trong mô gan bình thường. Nhìn chung, 1 GBq yttrium 90/kg mô cung cấp 49,67 Gy liều phóng xạ. Khi các vi cầu SIR-Spheres được cấy ghép vào gan, chúng không bị chuyển hóa hay bài tiết và chúng sẽ ở lại vĩnh viễn trong gan. Mỗi thiết bị chỉ dùng cho một bệnh nhân duy nhất.

2. MỤC ĐÍCH SỬ DỤNG

Vi cầu nhựa SIR-Spheres Y-90 được thiết kế để cấy ghép vào các khối u gan qua động mạch gan.

3. CHỈ ĐỊNH SỬ DỤNG

Vi cầu nhựa SIR-Spheres Y-90 được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ung thư gan tiến triển không thể phẫu thuật.

4. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vi cầu SIR-Spheres được cung cấp trong một lọ có nước để tiêm. Mỗi lọ chứa 3 GBq of $Y^{90} \pm 10\%$ (tại thời điểm hiệu chuẩn) trong tổng cộng 5 cc nước để tiêm. Mỗi lọ có chứa 40 – 80 triệu vi cầu có đường kính từ 20 đến 60 micromet. Lọ được vận chuyển trong một hộp chì có độ dày tối thiểu 6,4 mm. Bao bì đóng gói có một lọ thủy tinh vi cầu SIR-Spheres được uốn kín đặt trong một bình chì và một tờ thông tin đính kèm sản phẩm trong bao bì Loại A.

Các hoạt động cụ thể cho bệnh nhân được chuẩn bị theo Mục 11.

Lọ và các thành phần trong lọ cần được bảo quản bên trong hộp chứa để vận chuyển ở nhiệt độ phòng (15-25 °C; 59-77 °F).

Ngày hiệu chuẩn (đối với thành phần phóng xạ) và thông tin về ngày hết hạn được in trên nhãn lọ. Thời gian sử dụng hữu ích của vi cầu SIR-Spheres kết thúc sau thời điểm hiệu chuẩn 24 giờ.

5. PHỤ KIỆN

Các phụ kiện có thể cần sử dụng để điều chế liều dùng và thủ thuật cấy ghép bao gồm:

- Bộ phân phối (SIR-D001)
- Lọ hình chữ V và kim tiêm 21 G đóng nắp (SIR-V001)
- Giá đựng lọ hình chữ V (SIR-H001)
- Hộp phân phối (SIR-B001)
- Tấm chắn ống tiêm (SIR-S001)

Những phụ kiện này được thiết kế để che chắn cho người dùng trong quá trình điều chế liều dùng cũng như che chắn cho người dùng và bệnh nhân trong khi thực hiện thủ thuật cấy

ghép. Mục 12 - 15 cung cấp cho người dùng các biện pháp thận trọng bổ sung để đảm bảo mức độ phơi nhiễm phóng xạ được giữ ở mức thấp nhất có thể đạt được một cách hợp lý (as low as reasonably achievable, ALARA).

6. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng vi cầu SIR-Spheres ở những bệnh nhân:

- Trước đó đã từng điều trị bằng tia xạ bên ngoài cho gan
- Viêm gan cổ trướng hoặc đang trong tình trạng suy gan lâm sàng
- Kết quả xét nghiệm chức năng gan (liver function test, LFT) bất thường rõ rệt
- Bilirubin toàn phần > 2,0 mg/dL và/hoặc Albumin < 3,0 g/dL
- Liều bức xạ hấp thụ ≥ 30 Gy vào phổi, theo ước tính bằng xạ hình tưới máu phổi Technetium-99m macroaggregated-albumin (^{99m}Tc MAA) được mô tả trong Mục 10
- Chụp ảnh mạch đánh giá trước cho thấy có các con đường có khả năng gây lắng đọng vi cầu đến các cơ quan phi mục tiêu như dạ dày, tuyến tụy hoặc ruột
- Đang mang thai

7. CẢNH BÁO

- Vi cầu SIR-Spheres phân phối đến các cơ quan phi mục tiêu**
Việc vi cầu SIR-Spheres vô tình phân phối đến các cấu trúc ngoài gan như dạ dày, tá tràng, túi mật hoặc tuyến tụy có thể dẫn đến tổn thương phóng xạ cho các cấu trúc này, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở đau bụng cấp tính, viêm dạ dày cấp tính, viêm túi mật cấp tính, viêm tụy cấp tính và loét dạ dày tá tràng. Phải sử dụng kỹ thuật chụp ảnh mạch để ngăn chặn vi cầu SIR-Spheres phân phối đến cơ quan phi mục tiêu tới bất kỳ cấu trúc ngoài gan nào.

- Bệnh gan gây ra do tắc mạch phóng xạ (Radioembolization Induced Liver Disease, REILD)**

Việc phân phối quá mức phóng xạ đến nhu mô gan bình thường có thể dẫn đến REILD. Bệnh nhân có sẵn bệnh lý nền về gan cũng có thể tăng nguy cơ mắc REILD. Cần cân nhắc kê toa giảm liều hoạt tính phóng xạ vi cầu SIR-Spheres trong các điều kiện lâm sàng sau¹:

- Giảm bảo tồn chức năng gan do nhiễm mỡ, viêm gan nhiễm mỡ, viêm gan hoặc xơ gan
- Nồng độ bilirubin ban đầu tăng cao
- Trước đó, đã từng phẫu thuật gan trước đó
- Trước đó, đã từng dùng liệu pháp điều trị tại gan
- Trước đó, đã từng điều trị rộng rãi bằng hóa trị liệu và/hoặc các liệu pháp sinh học toàn thân
- Viêm phổi do phóng xạ**
Nồng độ phóng xạ được cấy ghép cao và/hoặc chuyển hướng quá mức tới phổi có thể dẫn đến viêm phổi do phóng xạ. Liều phóng xạ tới phổi phải được giới hạn ở ≤ 30 Gy cho mỗi một phiên điều trị và liều tích lũy ≤ 50 Gy.
- Các loại khối u khác**
Độ an toàn, hiệu quả và lợi ích/nguy cơ của SIR-Spheres trong điều trị các loại khối u cụ thể ngoài chỉ định sử dụng vẫn chưa được thiết lập.

8. BIỆN PHÁP PHÒNG

- Độ an toàn và hiệu quả của thiết bị này ở phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú hoặc trẻ em vẫn chưa được thiết lập.

- Thực hiện chụp SPECT hoặc PET vùng bụng trên ngay sau khi cấy ghép vi cầu SIR-Spheres. Việc chụp SPECT hoặc PET sẽ phát hiện được phóng xạ từ yttrium-90 để xác nhận vị trí các vi cầu ở gan.
- Sản phẩm này có tính phóng xạ. Việc sử dụng thiết bị này được pháp luật quy định và phải tuân theo các quy định của địa phương khi xử lý thiết bị này.
- Cần sử dụng các kỹ thuật bảo vệ khỏi phóng xạ được chấp nhận để bảo vệ nhân viên khi xử lý cả chất đồng vị và bệnh nhân.
- Bệnh nhân có thể gặp các vấn đề về dạ dày sau khi điều trị, nhưng để giảm các biến chứng về dạ dày, có thể sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) hoặc thuốc đối kháng thụ thể histamine H2 (thuốc chẹn H-2) một ngày trước khi cấy ghép vi cầu SIR-Spheres và tiếp tục khi cần thiết.
- Bệnh nhân có thể bị đau bụng ngay lập tức sau khi truyền vi cầu SIR-Spheres và có thể cần dùng thuốc giảm đau.
- Vi cầu SIR-Spheres đã cho thấy có khả năng gây mất cảm nhẹ khi được thử nghiệm trên da ở một mô hình động vật.

9. BIẾN CỐ BẤT LỢI

Khi bệnh nhân được điều trị đúng kỹ thuật, không có lượng phóng xạ quá mức đến bất kỳ cơ quan nào, các biến cố bất lợi thường gặp sau khi dùng vi cầu SIR-Spheres là sốt, giảm hemoglobin thoáng qua, giảm tiểu cầu thoáng qua, xét nghiệm chức năng gan có kết quả bất thường từ nhẹ đến trung bình (tăng nhẹ aspartate aminotransferase, phosphatase kiềm, bilirubin), đau bụng, buồn nôn, nôn và tiêu chảy.

Biến cố bất lợi nghiêm trọng tiềm ẩn do liều phóng xạ cao

Viêm tụy cấp: gây đau bụng dữ dội ngay lập tức. Xác minh bằng cách chụp SPECT hoặc PET vùng bụng và xét nghiệm enzym amylase trong huyết thanh.

Viêm phổi do phóng xạ: gây ho khan không đờm quá mức. Xác minh bằng hình chụp X-quang có bằng chứng viêm phổi.

Viêm dạ dày cấp: gây đau bụng. Xác minh bằng các phương pháp tiêu chuẩn để chẩn đoán loét dạ dày.

Viêm túi mật cấp: gây đau bụng trên đáng kể và có thể phải phẫu thuật cắt bỏ túi mật để điều trị. Xác minh bằng cách kiểm tra chụp ảnh thích hợp.

Bệnh gan gây ra do tắc mạch phóng xạ (REILD): REILD là một biến chứng hiếm gặp sau khi dùng Xạ trị chiếu trong chọn lọc (Selective Internal Radiation Therapy, SIRT). REILD có đặc trưng bởi một cụm các phát hiện được xác định rõ ràng về thời gian, lâm sàng, sinh hóa và mô bệnh học. Bệnh thường biểu hiện khoảng 4 đến 8 tuần sau SIRT và có đặc trưng lâm sàng là vàng da và cổ trướng, không có khối u tiến triển hoặc tắc nghẽn ống mật.

Các thông số sinh hóa điển hình của REILD là tăng bilirubin (> 3 mg/dL) trong hầu hết các trường hợp, tăng alkaline phosphatase (ALP) và gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) trong đa số các trường hợp, kèm theo đó là thông số đo transaminase (AST và ALT) hầu như không thay đổi. Nếu có thực hiện sinh thiết gan, biểu hiện mô học điển hình là tắc nghẽn hình sin có thể giống với bệnh tắc tĩnh mạch. REILD có thể xảy ra ở cả bệnh nhân xơ gan và không xơ gan.

Có thể làm giảm tỷ lệ mắc REILD bằng biện pháp điều trị dự phòng với methylprednisolone và axit ursodeoxycholic bắt đầu vào ngày thực hiện SIRT và tiếp tục dùng trong hai tháng.

Có thể cân nhắc sử dụng heparin khối lượng phân tử thấp để điều trị REILD, nhưng cả corticosteroid và heparin đều chỉ có thể có ích nếu được bắt đầu dùng rất sớm khi phát bệnh. Xem thêm Mục 7 Cảnh báo.

¹ Gil-Alzugaray và cộng sự. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

10. CHỌN LỌC BỆNH NHÂN VÀ KIỂM TRA TRƯỚC KHI ĐIỀU TRỊ

Lợi ích tiềm năng của biện pháp xạ trị chiếu trong chọn lọc để kiểm soát bệnh trong gan được nhận thấy ở những bệnh nhân có hình thái giải phẫu mạch máu gan và mô xung quanh phù hợp, chức năng gan hoặc bảo tồn chức năng gan còn tương đối tốt, chuyển hướng đến phổi thấp và có toa liều hoạt tính phóng xạ thích hợp.

10.1 Kiểm tra bệnh nhân trước khi điều trị bằng vi cầu SIR-Spheres

Các bài kiểm tra sau đây được thực hiện trước khi điều trị để đảm bảo bệnh nhân phù hợp với biện pháp điều trị bằng vi cầu nhựa Y-90 SIR-Spheres và để xác định liều kê toa SIR-Spheres phù hợp:

- Chụp ảnh mạch gan để thiết lập hình thái giải phẫu động mạch của gan
- Chụp ^{99m}Tc MAA để xác định phần trăm chuyển hướng đến phổi để đánh giá độ phơi nhiễm liều phóng xạ phổi
- Xét nghiệm sinh hóa chức năng gan
- Chụp CT, PET/CT hoặc MRI để xác định mức độ của bệnh, phổi, khối u và gan để tính toán định liều

10.2 Kỹ thuật thực hiện chụp Technetium MAA trong gan

Để đánh giá độ tưới máu động mạch của gan và phần chất đánh dấu được phóng xạ sẽ đi qua khối gan và lưu lại trong phổi:

Tiêm khoảng 150 MBq ^{99m}Tc MAA vào động mạch gan qua ống thông.

Sử dụng một máy quay phim gammy FOV cỡ lớn và chụp ảnh lồng ngực và ổ bụng (chụp cùng một thời điểm).

Vẽ Vùng quan tâm (Region of Interest, ROI) xung quanh toàn bộ gan và toàn bộ phổi và lấy tổng số lượng cho phổi và gan.

10.3 Quy trình tính độ chuyển hướng đến phổi

Tính phần chuyển hướng đến phổi (L) sử dụng công thức sau đây:

$$L = \left(\frac{\text{Số lượng ở phổi}}{\text{Số lượng ở gan} + \text{Số lượng ở phổi}} \right)$$

Phương trình 1

Để tối ưu hóa nguy cơ so với lợi ích cho bệnh nhân dùng vi cầu SIR-Spheres, cần hạn chế độ phơi nhiễm phóng xạ đến phổi ở mức ≤ 30 Gy. Việc tính toán độ phơi nhiễm phóng xạ ước tính đến phổi được thực hiện theo công thức sau:

Hoạt tính phóng xạ có khả năng đến phổi:

$$A_{\text{phổi}} = A_{\text{tổng cộng}} \times L$$

Phương trình 2

Trong đó:

$A_{\text{phổi}}$ = hoạt tính phóng xạ đến phổi [GBq]

$A_{\text{tổng cộng}}$ = tổng hoạt tính phóng xạ được kê toa [GBq]

L = phần chuyển hướng đến phổi

Liều phóng xạ đến phổi tính được, cho rằng một lượng hoạt tính phóng xạ nhất định sẽ chuyển hướng từ gan sang phổi:

$$D_{\text{phổi}} = \frac{49670 \times A_{\text{phổi}}}{M_{\text{phổi}}}$$

Phương trình 3

Trong đó:

$D_{\text{phổi}}$ = liều phóng xạ đến phổi [Gy]

$A_{\text{phổi}}$ = hoạt tính phóng xạ đến phổi [GBq]

$M_{\text{phổi}}$ = khối lượng phổi [g]

11. TÍNH LIỀU CHO TỪNG BỆNH NHÂN

Có hai phương pháp được chấp nhận để tính toán liều phóng xạ của bệnh nhân, đó là mô hình Diện tích bề mặt cơ thể (Body Surface Area, BSA) và mô hình phân vùng.

11.1 Phương pháp diện tích bề mặt cơ thể (BSA)

Phương pháp BSA thay đổi liều hoạt tính phóng xạ của yttrium-90 tùy theo kích cỡ của bệnh nhân

và kích thước của khối u trong gan. Phương pháp BSA có thể được sử dụng khi điều trị phần thể tích của một thực thể được điều trị đơn lẻ, cũng như của toàn bộ gan.

Phương pháp điều trị trên từng thùy gan so với điều trị toàn bộ gan bằng vi cầu SIR-Spheres dựa trên sự hiện diện của các khối u có thể nhìn thấy trên hình chụp CT hoặc MR trước khi điều trị. Nếu khối u gan chỉ nhìn thấy được ở một thùy gan, thì chỉ nên sử dụng vi cầu SIR-Spheres ở thùy đó, nhờ đó thùy gan bên kia không bị phơi nhiễm phóng xạ bên trong không cần thiết.

BSA phải được xác định và được tính từ phương trình sau đây:

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Phương trình 4

Trong đó:

BSA = diện tích bề mặt cơ thể

H = chiều cao tính theo mét

W = cân nặng tính theo kilogram

11.1.1 Tính liều hoạt tính phóng xạ kê toa theo BSA để điều trị toàn bộ gan / hai thùy gan

$$A_{\text{chung}} = (BSA - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{khối u}}}{V_{\text{khối u}} + V_{\text{gan bình thường}}} \right)$$

Phương trình 5

Trong đó:

A_{chung} = hoạt tính phóng xạ SIR-Spheres để cấy ghép [GBq]

$V_{\text{khối u}}$ = thể tích khối u

$V_{\text{gan bình thường}}$ = thể tích mô không phải khối u

trong thể tích được điều trị

11.1.2 Tính liều phóng xạ kê toa theo BSA để điều trị phân thùy hoặc siêu chọn lọc

Ở những bệnh nhân được điều trị phân thùy hoặc phân đoạn bằng vi cầu SIR-Spheres, liều phóng xạ kê toa phải giảm theo kích thước của phần gan đang được điều trị.

$$A_{\text{chung}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{khối u}}}{V_{\text{Được điều trị}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{Được điều trị}}}{V_{\text{Gan}}} \right]$$

Phương trình 6

Trong đó:

A_{chung} = hoạt tính phóng xạ SIR-Spheres để cấy ghép [GBq]

$V_{\text{khối u}}$ = thể tích của khối u trong thể tích được điều trị (tức là thùy gan)

$V_{\text{Được điều trị}}$ = thể tích mô không phải khối u trong thể tích được điều trị (tức là thùy gan)

V_{gan} = tổng thể tích của toàn bộ gan, bao gồm khối u

BSA = diện tích bề mặt cơ thể theo Phương trình 5

11.2 Mô hình phân vùng

Phương pháp bao gồm việc lựa chọn các liều phóng xạ an toàn cho gan và phổi bình thường và cấy ghép liều đạt hoạt tính phóng xạ tối đa mà không vượt quá những giới hạn này. Liều khối u nhận được không có giới hạn trên.

Mô hình phân vùng nên được sử dụng khi khối u là một vùng riêng biệt nằm trong gan. Kỹ thuật này yêu cầu phải thực hiện hai phép đo:

1. Chụp CT hoặc MR để đo thể tích khối u và phần gan được tưới máu bình thường.

2. Đo tỷ lệ hoạt tính phóng xạ ^{99m}Tc MAA ở khối u, phần gan được tưới máu bình thường và phổi như được xác định từ ảnh chụp.

Vi vậy, để tính được hoạt tính phóng xạ cần được cấy ghép, cần phải:

- Xác định thể tích của khối u và phần gan được tưới máu bình thường và chuyển đổi từ thể tích thành khối lượng²
- Determine the volume of the lung and convert to mass³
- Bảng cách chụp ^{99m}Tc MAA, xác định hoạt tính phóng xạ trong phổi, khối u và phần gan được tưới máu bình thường
- Xác định Tỷ lệ hoạt tính khối u so với gan bình thường (TNR) được tính bằng hoạt tính phóng xạ trên một đơn vị khối lượng của cơ

quan hoặc mô bằng cách sử dụng phương trình sau:

$$TNR = \frac{A_{\text{khối u}} / M_{\text{khối u}}}{A_{\text{PNL}} / M_{\text{PNL}}}$$

= $\frac{\text{số lượng trung bình hoặc hoạt tính trong khối u}}{\text{số lượng trung bình hoặc hoạt tính trong phần gan được tưới máu bình thường}}$
Phương trình 7

Trong đó:

$A_{\text{khối u}}$ = Hoạt tính trong khối u

$M_{\text{khối u}}$ = Khối lượng của khối u

A_{PNL} = Hoạt tính trong phần gan được tưới máu bình thường

M_{PNL} = Khối lượng của phần gan được tưới máu bình thường

Để tính hoạt tính phóng xạ tổng cộng cần được cấy ghép, sử dụng phương trình sau đây. Cần tính hoạt tính phóng xạ để bù trừ cho liều phóng xạ vào phổi và mô bình thường như là các yếu tố giới hạn.

$$A_{\text{chung}} = \frac{D_{\text{PNL}} (TNR * M_{\text{khối u}} + M_{\text{PNL}})}{49670 * (1 - L)}$$

Phương trình 8

Trong đó:

A_{chung} = Hoạt tính phóng xạ SIR-Spheres để cấy ghép [GBq]

D_{PNL} = Liều hấp thụ trung bình đến phần gan được tưới máu bình thường [Gy]

$M_{\text{khối u}}$ = Khối lượng của khối u [g]

M_{PNL} = Khối lượng của phần gan được tưới máu bình thường [g]

L = Phần chuyển hướng đến phổi

và

$$D_{\text{khối u}} = TNR * D_{\text{PNL}}$$

Phương trình 9

Trong đó:

$D_{\text{khối u}}$ = Liều hấp thụ mong muốn đến khối u [Gy]

12. QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ LIỀU DÙNG

12.1 Các phụ kiện được Sirtex cung cấp:

- Lọ hình chữ V và kim tiêm 21 G đóng nắp (SIR-V001)
- Giá đựng lọ hình chữ V (SIR-H001)
- Tám chắn ống tiêm (SIR-S001)

12.2 Các vật tư cần thiết bổ sung:

- Nước tiệt trùng để tiêm
- Hai kim thông hơi 25 G có bộ lọc
- Ống tiêm 5 mL
- Bông gạc tẩm cồn
- Kẹp
- Thiết bị hiệu chuẩn liều dùng (buồng ion)
- Máy đo phóng xạ
- Bộ dụng cụ ứng cứu rò rỉ phóng xạ

12.3 Quy trình điều chế liều dùng

- Mở bao bì vi cầu SIR-Spheres, để nguyên lọ thủy tinh vận chuyển trong hộp chì và đặt trên mặt bàn.
- Loại bỏ vùng tâm của miếng bịt nhôm khỏi lọ hình chữ V tiệt trùng và lau vách ngăn bằng bông gạc tẩm cồn.
- Đặt lọ hình chữ V vào giá đỡ lọ hình chữ V.
- Đặt một kim tiêm 25 gauge có bộ lọc qua vách ngăn của lọ hình chữ V cho đến khi kim vừa xuyên qua vách ngăn để tạo lỗ thông.
- Để nguyên lọ vận chuyển vi cầu SIR-Spheres trong hộp chì và lắc để trộn đều lại các vi cầu SIR-Spheres. Việc trộn đều lại đảm bảo điều chế liều dùng thành một dung dịch thuần nhất.
- Mở hộp chì và dùng kẹp lấy lọ vận chuyển ra.

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

- g. Xác định hoạt tính phóng xạ tổng cộng của vi cầu SIR-Spheres trong lọ vận chuyển bằng thiết bị hiệu chuẩn liều dùng, sau đó trả lọ vận chuyển trở lại hộp chì.
- h. Xác định thể tích cần rút ra để đạt được hoạt tính phóng xạ cụ thể cho bệnh nhân dự kiến.
- i. Loại bỏ vùng tâm của miếng bịt nhôm khỏi lọ vận chuyển vi cầu SIR-Spheres, lau vách ngăn bằng bông gạc tẩm cồn.
- j. Đặt một kim tiêm 25 gauge có bộ lọc qua vách ngăn của lọ vận chuyển để tạo một lỗ thông, đảm bảo rằng kim tiêm hút cách xa các thành phần trong lọ vận chuyển.
- k. Sử dụng một ống tiêm được che chắn có kim 21 gauge dài ít nhất 70 mm để chọc thủng vách ngăn của lọ vận chuyển vi cầu SIR-Spheres và nhanh chóng rút qua lại nhiều lần để trộn đều các vi cầu SIR-Spheres.
- l. Rút ra thể tích đã được tính trước đó.
- m. Xác minh liều dùng của bệnh nhân trên lọ hình chữ V bằng cách đo lại hoạt tính phóng xạ trong lọ vận chuyển bằng thiết bị hiệu chuẩn liều dùng và chỉnh sửa nếu cần.
- n. Chuyển hoạt tính phóng xạ cụ thể cho bệnh nhân vào lọ hình chữ V đã có lỗ thông trên giá đỡ lọ hình chữ V.
- o. Tháo lỗ thông và đặt nút màu đen một cách chắc chắn vào lỗ.

Lúc này, liều hoạt tính phóng xạ cụ thể cho bệnh nhân đã sẵn sàng để chuyển đến phòng cấy ghép vi cầu SIR-Spheres.

13. QUY TRÌNH CÂY GHÉP

Bác sĩ phải tham khảo Hướng dẫn tập huấn của Sirtex Medical Pty Ltd về sử dụng vi cầu nhựa SIR-Spheres trước khi cố gắng cấy ghép thiết bị.

13.1 Các phụ kiện được Sirtex cung cấp:

- Bộ phân phối (SIR-D001)
- Hộp phân phối (SIR-B001)
- Lọ hình chữ V (SIR-V001)
- Giá đỡ lọ hình chữ V (SIR-H001)

13.2 Các vật tư cần thiết bổ sung:

- Hai Ống tiêm có khóa Luer 20 mL chứa dung dịch không có ion (glucose/dextrose 5% hoặc nước để tiêm)
 - Không được dùng nước muối sinh lý
 - Bệnh nhân đái tháo đường cần được theo dõi tình trạng tăng đường huyết nếu dùng dextrose/glucose 5% để cấy ghép SIR-Spheres
- Một Ống tiêm có khóa Luer 20 mL chứa chất cản quang không có ion
- Ống thông siêu nhỏ
 - Ống thông siêu nhỏ cần có đường kính trong ít nhất là 0,021 inch và có hình thể đầu tip nghiêng 45° đối với các mạch máu có góc ban đầu 90°
- Vật liệu thấm hút tiết trùng để bảo vệ thiết bị chụp mạch
- Bông gạc tẩm cồn
- Kẹp hoặc kéo phẫu thuật
- Máy đo phóng xạ
- Bộ dụng cụ ứng cứu rò rỉ phóng xạ

13.3 Quy trình cấy ghép

Một bác sĩ xạ trị được đào tạo sẽ đặt ống thông động mạch gan theo hướng dẫn của hình ảnh X-quang. Phương pháp này cho phép kiểm soát hoàn toàn chính xác vị trí đặt ống thông và cho phép kiểm tra thường xuyên vị trí ống thông trong suốt quy trình cấy ghép.

Điều thiết yếu là vi cầu SIR-Spheres không được đưa đến các cơ quan khác, đặc biệt là tuyến tụy, dạ dày hoặc tá tràng. Nếu có bất kỳ khả năng nào cho thấy vi cầu SIR-Spheres đi xuống Động mạch tá tràng (Gastroduodenal artery, GDA) thì không được tiến hành cấy ghép. Có thể ưu tiên chặn các mạch gây chuyển hướng bằng một cuộn dây bên trong lòng mạch hoặc tác nhân khác để ngăn các vi cầu SIR-Spheres trôi chảy đến các cơ quan phi mục tiêu.

Lưu ý: Hầu như tất cả các biến chứng từ vi cầu SIR-Spheres đều phát sinh từ việc vi cầu SIR-Spheres vô tình chuyển vào các mạch máu nhỏ đi đến tuyến tụy, dạ dày hoặc tá tràng.

Bác sĩ xạ trị phải liên tục kiểm tra vị trí của ống thông trong suốt quy trình để đảm bảo ống thông vẫn nằm đúng vị trí và không xảy ra hiện tượng chảy ngược vi cầu SIR-Spheres vào các cơ quan khác. Điều này được thực hiện bằng cách tiêm môi trường cản quang qua cổng đường B của Bộ phân phối SIR-Spheres trong quá trình phân phối vi cầu SIR-Spheres. Phải tiêm chất cản quang qua cổng đường D.

Phải phân phối chậm rãi vi cầu SIR-Spheres ở tốc độ không vượt quá 5 mL mỗi phút. Việc phân phối nhanh có thể dẫn đến việc SIR-Spheres lắng đọng đậm đặc hơn, có thể gây tắc nghẽn trong ống thông siêu nhỏ hoặc chảy ngược trở lại động mạch gan và vào các cơ quan khác. Ống thông được tháo bỏ khi kết thúc quy trình.

14. THẢO RỜI

- Khi hoàn tất tiêm truyền, tháo nắp khỏi hộp phân phối.
- Không rút ống thông của bệnh nhân ra khỏi bệnh nhân.
- Cần tháo bỏ ống thông khỏi bệnh nhân trong khi vẫn gắn liền với Bộ phân phối. Cần thận khi tháo rời và xử lý ống thông vì ống thông có thể nhiễm phóng xạ. Cuộn ống thông và quấn trong một chiếc khăn tiệt trùng.
- Để mọi thứ còn gắn nguyên vẹn, sử dụng kéo phẫu thuật để đẩy kim tiêm xuống vào trong Lọ hình chữ V có miếng chắn và đặt lọ (cùng với tất cả các phụ kiện dùng trong quy trình có khả năng bị nhiễm bẩn) vào thùng chứa vật liệu phóng xạ được chỉ định.
- Vật liệu phóng xạ phải được bảo quản theo quy định của địa phương về bảo quản vật liệu phóng xạ.

15. VỆ SINH VÀ XỬ LÝ RÁC THẢI

- Sau khi điều chế và phân phối liều, thiết bị đo và người sử dụng máy đo bức xạ thích hợp để đảm bảo ngăn chặn bất kỳ trường hợp bị nhiễm phóng xạ nào.
- Nếu nhìn thấy các phụ kiện có thể tái sử dụng (ví dụ: Tắm chắn ống tiêm hoặc Hộp phân phối) bị bẩn, hãy làm sạch bề mặt bằng cách phun dung dịch tẩy rửa (natri hypochlorit 0,5%, NaOCl) cho đến khi ẩm ướt hoàn toàn. Để phụ kiện thấm ướt trong 1 phút. Lau sạch bằng vải mềm cho đến khi không còn nhìn thấy chỗ bẩn.
- Để khử trùng, phun tất cả các bề mặt bằng dung dịch NaOCl 0,5% ở khoảng cách 6-8 inch cho đến khi ẩm ướt hoàn toàn. Để phụ kiện thấm ướt trong 1 phút. Sau đó lau sạch bằng vải mềm để loại bỏ bất kỳ chất bẩn gì còn lại.
- Không được sử dụng chất tẩy rửa có cồn hoặc chất mài mòn trên các phụ kiện có thể tái sử dụng.
- Không được cố gắng tiệt trùng các phụ kiện có thể tái sử dụng bằng nhiệt.
- Vật liệu bị nhiễm phóng xạ phải được thải bỏ theo quy định của địa phương về việc thải bỏ vật liệu phóng xạ.

16. AN TOÀN PHÓNG XẠ

Cần tuân thủ các hướng dẫn sử dụng phóng xạ của địa phương và pháp quy khi cấy ghép và chăm sóc sau cấy ghép. Phải luôn luôn có sẵn một máy đo phóng xạ đã được hiệu chuẩn đúng cách khi xử lý SIR-Spheres để phát hiện và kiểm soát nguy cơ nhiễm phóng xạ tiềm ẩn.

Sau đây là mẫu độ phơi nhiễm liều phát quang nhiệt (thermoluminescent dosimetry) đã đo của nhân viên.

Bảng 1 – Liều phơi nhiễm trên mỗi bệnh nhân đối với việc điều chế liều dùng để cấy ghép (Ký thuật viên)

	Thân minh mSv (mrem)	Thấu kính mắt mSv (mrem)	Tay mSv (mrem)
Liều phơi nhiễm nông (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Liều phơi nhiễm sâu (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Giả sử thời gian xử lý thiết bị 3 GBq và điều chế liều dùng là 30 phút. TLD được đeo gần xương chậu, trên cổ bé của áo sơ mi và trên ngón tay đang làm việc.

Bảng 2 – Liều phơi nhiễm trên mỗi bệnh nhân đối với quy trình cấy ghép (Bác sĩ)

	Thân minh mSv (mrem)	Thấu kính mắt mSv (mrem)	Tay mSv (mrem)
Liều phơi nhiễm nông (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Liều phơi nhiễm sâu (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Giả sử liều trung bình của bệnh nhân là khoảng 2 GBq và thời gian tiêm là 20 phút.

Dữ liệu về độ phơi nhiễm từ những bệnh nhân được cấy ghép với trung bình là 2,1 GBq ở thời điểm 5-6 giờ sau khi cấy ghép ở các khoảng cách sau đây tính từ bụng bệnh nhân:

Bảng 3 – Phơi nhiễm sau cấy ghép

Khoảng cách	Độ phơi nhiễm
0,25 m	18,8 mSv/giờ
0,5 m	9,2 mSv/giờ
1,0 m	1,5 mSv/giờ
2,0 m	0,4 mSv/giờ
4,0 m	< 0,1 mSv/giờ

17. ĐIỀU CHỈNH CHO PHÓNG HÓA

Thời gian bán rã vật lý của yttrium-90 là 64,1 giờ. Cần áp dụng các yếu tố phóng xạ vào thời điểm điều chế liều dùng cho bệnh nhân nhằm tính giá trị thực của hoạt tính phóng xạ.











Bảng 4 – Các yếu tố phóng xạ của vi cầu SIR-Spheres

Giờ	Yếu tố phóng xạ
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772


Thận trọng: Phải chuyển đổi thời gian hiệu chuẩn ban đầu sang giờ địa phương của người dùng.









CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Thụy Sĩ

BẢNG KÝ HIỆU	
KÝ HIỆU	ĐỊNH NGHĨA KÝ HIỆU
	Nhà sản xuất
	Ngày sản xuất
	Tham khảo hướng dẫn sử dụng
	Thận trọng
	Hạn sử dụng
	Mã lô hoặc mẻ sản xuất
	Số catalog
	Số sê-ri
	Số lượng
	Tiệt trùng bằng chiếu xạ

KÝ HIỆU	ĐỊNH NGHĨA KÝ HIỆU
	Tiệt trùng bằng hơi nước
	Phóng xạ ion hóa
	Chỉ sử dụng một lần duy nhất. Cho biết một thiết bị y tế được thiết kế để sử dụng cho duy nhất một bệnh nhân trong duy nhất một thủ thuật
	Không được tái tiệt trùng
	Sản phẩm không được làm bằng mủ cao su tự nhiên
	Không sử dụng nếu gói sản phẩm bị hư hỏng
	Giữ cho sản phẩm khô ráo
	Giới hạn nhiệt độ 15°C - 25°C
	Thận trọng: Luật pháp liên bang (Hoa Kỳ) giới hạn chỉ bác sĩ hoặc nhân viên y tế hành nghề được cấp phép mới được phép bán hoặc chỉ định thiết bị này
	Nhà nhập khẩu
	Đại diện được ủy quyền tại Thụy Sĩ
	Đại diện được ủy quyền tại Cộng đồng châu Âu

KÝ HIỆU	ĐỊNH NGHĨA KÝ HIỆU
	Dấu CE + Số nhận dạng cơ quan được thông báo

CÁC KÝ HIỆU TRÊN THẺ CÂY GHEP	
KÝ HIỆU	ĐỊNH NGHĨA KÝ HIỆU
	Thẻ cây ghép
	Tên bệnh nhân hoặc ID của bệnh nhân
	Ngày cấy ghép
	Tên và địa chỉ của cơ sở/nhân viên y tế thực hiện cấy ghép
	Trang web thông tin cho bệnh nhân
	Tên thiết bị
	Số lô/Mã mẻ sản xuất
	Số nhận dạng thiết bị không trùng lặp (Unique Device Identifier, UDI) theo định dạng Thu thập dữ liệu và nhận dạng tự động (Automatic identification and data capture, AIDC)
	Số nhận dạng thiết bị UDI