

RADIONUKLIDOVÁ RADIOEMBOLIZACE
JATER
MIKROČÁSTICEMI ⁹⁰Y

Tomáš POKORNÝ – FN Plzeň

TRANSARTERIÁLNÍ RADIOEMBOLIZACE

- × Terapie hepatální neoplázie pomocí radioembolizace mikročasticemi s obsahem ^{90}Y , emitujícího záření β .
- × Prováděna skleněnými mikročasticemi s obsahem ^{90}Y
- × Využívá BRT efektu - vysoká absorbovaná dávka v tkáni v bezprostředním okolí mikročastic s následnou radiační nekrózou nádorové tkáně.
- × Částice do nádorové tkáně aplikovány intraarteriální cestou technikou intervenční radiologie s arteficielní embolizací mikročasticemi.
- × Nejvyšší míra efektivity u nemocných s:
 - hepatocelulárním karcinomem
 - sekundárními nádorovými onemocněními jater u metastatického postižení kolorektálním karcinomem a neuroendokrinními tumory.

TARE

- × v rámci hospitalizace – lůžka BRT
- × podání na angiografickém interv. pracovišti
- × Bezpečnostní opatření:
 - + Neporušené obaly injekční lahvičky s radioaktivním prostředkem (RP) a aplikační soupravy před použitím neporušené
 - + Injekční lahvička, obsahující RP, vyjmuta z distribučního obalu, musí být skladována na stíněném místě
 - + Injekční lahvička - dodávána s akrylovým stíněním a akrylovou krytkou (má zásadní úlohu ve stínění lahvičky). I při použití materiálů o nízké hustotě (jako je akrylový kryt lahvičky) vzniká brzdné záření (D příkon na povrchu akrylátového krytu poměrně vysoký) - nutné dostínění olověným kontejnerem
 - + Manipulace s lahvičkou - nutné použití kleští (uchopení lahvičky prsty není přípustné)
 - + Dozimetrické sledování během aplikace: E u zúčastněného personálu (standardně) + operativní monitorování elektronickými dozimetry s možností nastavení alarmových hodnot pro dávkový příkon
 - + Pokud dojde k úniku aktivního prostředku do prostředí, musí být ihned provedena dekontaminace. Oblast musí být na konci zákroku prověřena z hlediska přetrvávající kontaminace měřičem kontaminace

TARE

× Laboratorní přístrojové a nástrojové vybavení

- + Měřič aktivity RF kalibrovaný pro daný RN: Curiementor 2, Curiementor 4
- + Měřič dávkového příkonu: FH 40G
- + Měřič kontaminace: FHT 111M
- + Přístroje pro dozimetrii: Elektronický osobní dozimetr DMC 2000XB

× Další doplňující vybavení:

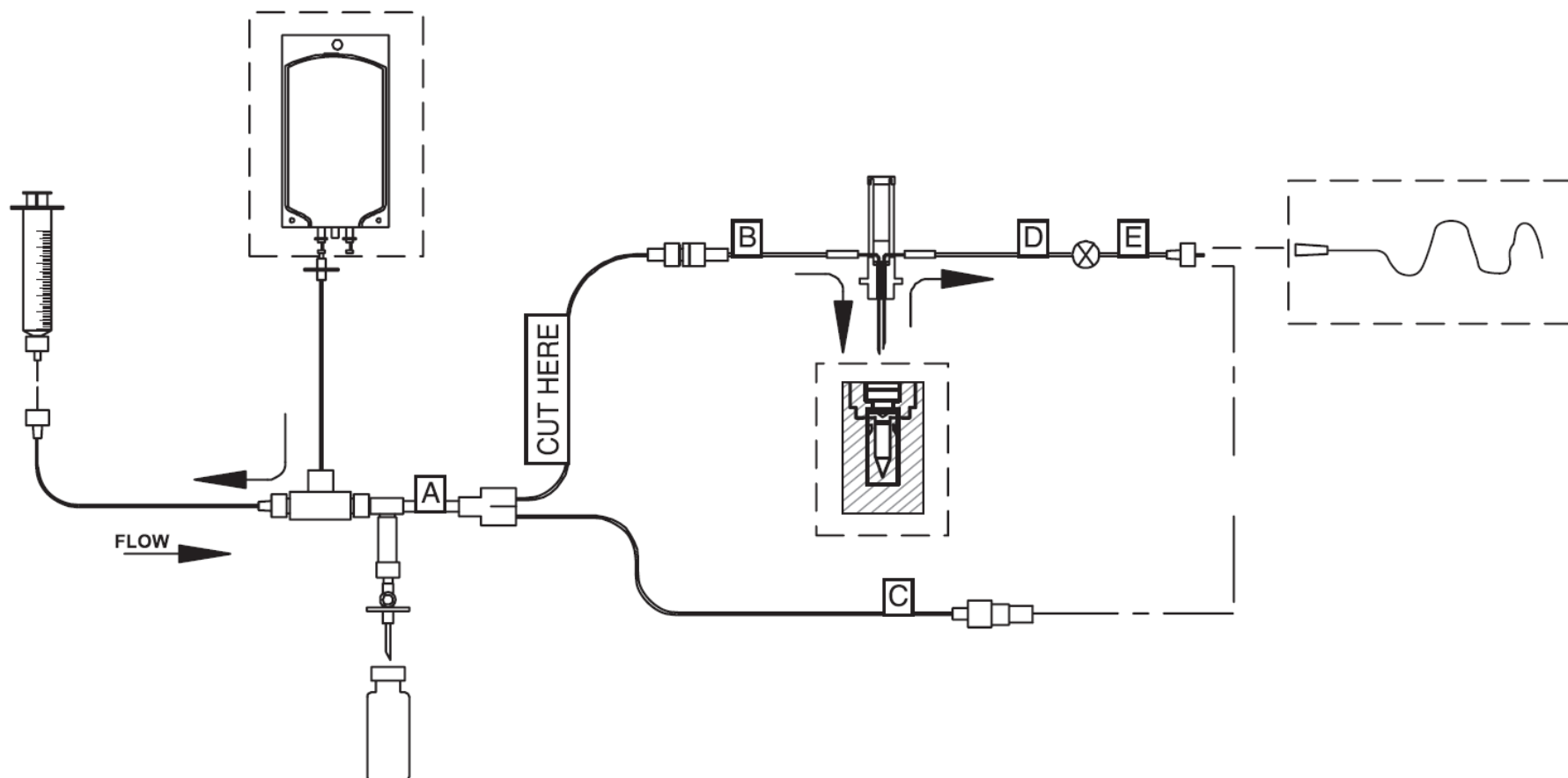
- + standardní prostředky radiační ochrany využívané při intervenčních angiografických výkonech (stínící zástěry, brýle, štíty)
- + přídatný stínící kryt PMMA nebo z materiálu s co nejnižší atomovou hmotností pro operativní použití na vyšetřovně
- + pomůcky k odstínění záření při manipulaci s prostředkem (úchopové kleště, stínící kontejnery atd.)
- + dvojí rouškování pod nemocným a operačního pole
- + dvojí rouškování stolku pro aplikační soupravu a podlahy v okolí stolku.

TARE

Prostředky a příslušenství dodávané s přípravkem:

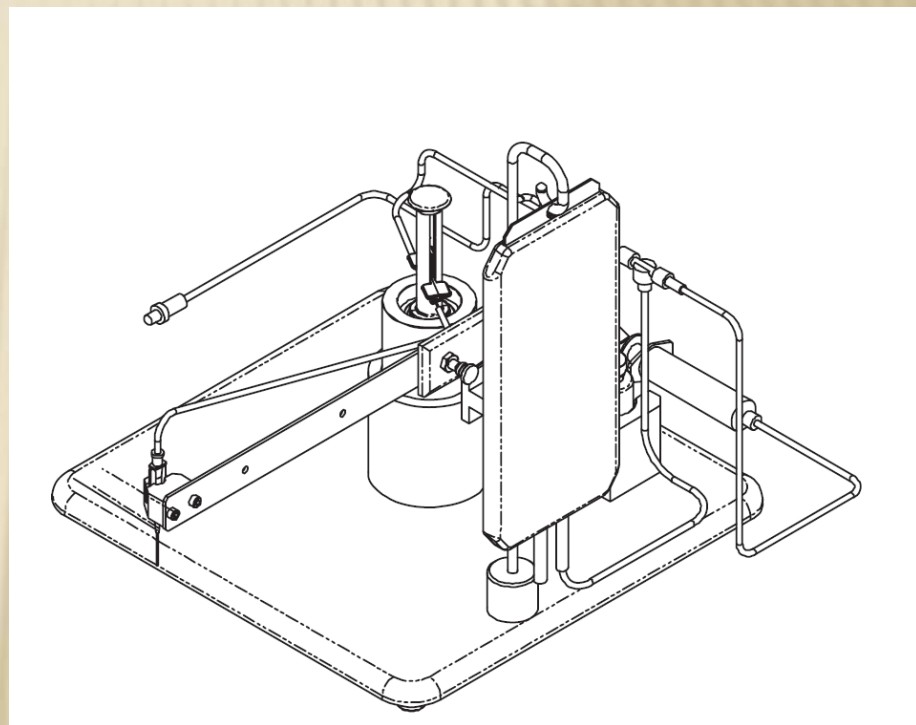
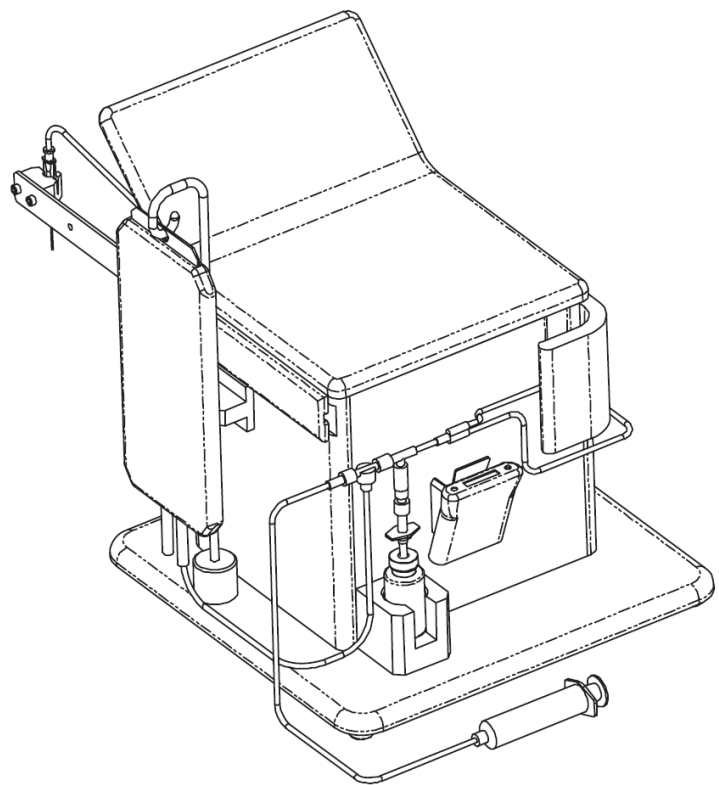
- × **Sterilní aplikační set k jednorázovému použití:**
 - + Obsahuje píst jehly, soupravu hadiček a integrovanou prázdnou 20 ml injekční stříkačku.
 - + Sestaven ze sterilních komponent a je určen pouze pro jedno použití.
- × **Souprava příslušenství k opakovanému použití, nesterilní:**
 - + Obsahuje veškeré potřebné aplikační prostředky používané opakovaně, včetně akrylového základu boxu, krytky, odnímatelné boční krytky a háčku na vak.
 - + Zajišťuje optimální a bezpečné použití sterilního aplikačního setu, injekční lahvičky s aktivním prostředkem a usnadnění sledování infuze a poskytuje stínění proti záření beta.
 - + Měla být umístěna na pevném vozíku nebo stolku, které jsou umístěny vedle pacienta, v blízkosti vstupního konektoru infuzního katétru. Prodlužovací rameno na soupravě usnadňuje zarovnání a umístění aplikačního setu a připojení katétru na pacienta.

Zapojení infuzního setu TheraSphere



Komponenty v čárkovaných rámech nejsou dodávány v rámci infuzního setu

Přídavná aplikační souprava TheraSphere
(na obrázku sestavena s infúzním setem)



KONTRAIKDIKACE

- × pokud perfúzní jaterní scintigrafie pomocí Tc-99m značeného makroagregovaného albuminu (MAA) ukazuje ukládání do GIT, které není možné korigovat pomocí angiografické intervenční techniky
- × přítomen průtokový zkrat krve do plic, který by mohl vést k distribuci aktivity větší než 610 MBq ^{90}Y do plic. (výskyt radiační pneumonitidy pozorován, pokud $H_{\text{Tplíce}} > 30 \text{ Gy}$)
- × kontraindikace katetrizace jaterní tepny, např. u pacientů s cévními abnormalitami nebo s dispozicí ke krvácení
- × závažná jaterní dysfunkce nebo plicní nedostatečnost
- × těhotenství

VYSOCE RIZIKOVÉ FAKTORY

- a) infiltrativní typ nádoru
- b) „objemný tumor“ (objem nádoru > 70 % cílového objemu jater nebo mnohočetná nádorová ložiska)
- c) AST nebo ALT > 5-ti násobek horní hranice normálních hodnot
- d) bilirubin > 34,2 $\mu\text{mol/l}$
- e) objem nádoru > 50 % v kombinaci s hladinou albuminu < 30 g/l

Komplikace

- × Použití prostředku vede k ozáření jak nádorové, tak normální jaterní tkáně.
- × **Zvýšené riziko poruchy jaterních funkcí** - pacienti **s nemocemi ohrožujícími funkcí** nenádorové jaterní tkáně nebo **s velmi malými** roztroušenými **lézemi**
- × **Nežádoucími účinky** - chronická bolest, ulcerace a krvácení, edém a ireverzibilní plicní fibróza

RADIOFARMAKUM

- × Z hlediska legislativy o zdravotnických prostředcích má statut aktivního implantabilního zdravotnického prostředku (**AIZP**).
- × Z hlediska legislativy atomového zákona se jedná se o **jednoduchý ORZ** obsahující radionuklid yttrium-90, určený k jednorázovému použití.
- × Fyzicky AIZP představován sterilními skleněnými mikrokuličkami o průměru 20–30 μ m v počtu 22 000 až 73 000 ks /mg dávky, rozptýlených v 0,6 ml apyrogenní vody, obsahujícími radionuklid ^{90}Y .
- × Z hlediska aktivity radionuklidu AIZP distribuován v 6 standardních velikostech balení: 3, 5, 7, 10, 15 a 20 GBq, případně i balení s možností volby aktivity s přesností 0,5 GBq v rozmezí 3 - 20 GBq (tj. 3,5; 4,0; 4,5; 5,0; 5,5 ... GBq).
- × Dodáváno v 1 ml lahvičkách se dnem ve tvaru „V“, stíněných akrylátovým krytem.

YTTRIUM ⁹⁰Y

- × čistý β -zářič
- × fyzikální $T_{1/2} = 2,67$ dne (64,1 h) (produkt: zirkon-90)
- × vzhledem k formě biologický $T_{1/2}$ neuvažujeme
- × střední energie 936,7 keV (max energie 2280 keV)
- × střední dosah v tkáni 2,5 mm
- × specifická aktivita $1,99 \cdot 10^{16}$ Bq/g

YTTRIUM ⁹⁰Y

Rozpad yttria 90 Poločas rozpadu 64,1 hod

Hodin	Zbývající aktivita	Hodin	Zbývající aktivita	Hodin	Zbývající aktivita
-4	1.044	30	0.723	64	0.501
-2	1.022	32	0.707	66	0.490
0*	1.000	34	0.692	68	0.479
2	0.979	36	0.678	70	0.469
4	0.958	38	0.663	72 (3 dny)	0.459
6	0.937	40	0.649	96 (4 dny)	0.354
8	0.917	42	0.635	120 (5 dní)	0.273
10	0.898	44	0.621	144 (6 dní)	0.211
12	0.878	46	0.608	168 (7 dní)	0.163
14	0.860	48 (2 dny)	0.595	192 (8 dní)	0.125
16	0.841	50	0.582	216 (9 dní)	0.097
18	0.823	52	0.570	240 (10 dní)	0.075
20	0.806	54	0.558	264 (11 dní)	0.058
22	0.788	56	0.546	288 (12 dní)	0.044
24 (1 den)	0.771	58	0.534		
26	0.755	60	0.523		
28	0.739	62	0.511		

* Čas kalibrace

SLOŽENÍ TÝMU

- × Intervenční radiolog
- × Lékař NM
- × **Radiologický fyzik (RDG + NM + RT)**
- × Radiologický asistent + sestra

- × Lékař RDG
- × Chirurg
- × Onkolog

CESTA PACIENTA

- × Vyšetření PET/CT
- × CT angiografie – zobrazení cévního zásobení jater
- × Diagnostická arteriografie + příprava embolizací systémových kolaterál
- × SPECT/CT (^{99m}Tc -MAA) – vyloučení extrahepatické depozice do plic a GIT → kalkulace zkratu do plic
- × Indikační komise
- × Aplikace ^{90}Y
- × SPECT/CT – kontrola depozice (zobrazením brzdného záření)
- × Hospitalizace – kontrola klinického stavu

RADIAČNÍ ZÁTĚŽ PACIENTA

- × Výpočet dávky na základě volumetrie
+ doporučená dávka pro játra 80-150 Gy

$$\text{Potřebná aktivita (GBq)} = \frac{[\text{Potřebná dávka (Gy)}] [\text{Hmotnost jater (kg)}]}{50}$$

- × objem a hmotnost jater určena z USG nebo CT (0,9 – 7 kg)
- × Dávka dodaná do jater:

$$Dávka (Gy) = \frac{50 [\text{Aplik. aktivita (GBq)}] [1 - F]}{Hm. jater (kg)}$$

kde **F** = frakce injekčně aplikované radioaktivity lokalizované v plicích (měřena pomocí ^{99m}Tc MAA scintigrafie.

Horní hranice injekčně aplikované aktivity přesunutá do plic je $F \times A = 0,61$ GBq.

STANOVENÍ PODANÉ DÁVKY

- × Procento podané dávky přípravku pacientovi je stanoveno výpočtem pomocí následujícího vzorce:

$$\text{Procento podané dávky (\%)} = \left[1 - \frac{\text{Měření odpadu po podání}}{\text{Měření lahvičky před podáním}} \right] \times 100$$

- × hodnoty „Měření ...“ představují střední kermový příkon ve vzdálenosti 30 cm od lahvičky / kontejneru Nalgene 2l
- × hodnota „*Měření lahvičky před podáním*“ se koriguje na radioaktivní přeměnu ^{90}Y do doby, kdy se provede „*Měření odpadu po podání*“, pokud toto bylo provedeno s významným časovým zpožděním od měření lahvičky.

POSTUP PRO INFUZI PŘÍPRAVKU

- × Pacientovi se z bezpečnostních důvodů a minimalizace množství radioaktivního odpadu podává **vždy celý obsah** injekční lahvičky prostředku!!!
- × Požadované dávky (aplikované aktivity) se dosahuje pouze **volbou vhodné doby aplikace** celého objemu dodané aktivity, která vychází z konkrétního referenčního času výroby přípravku a poločasu přeměny radionuklidu, nikoliv aplikací variabilního oddělovaného objemového množství přípravku v libovolném čase!!!
- × Pro optimalizaci podání vypočtené dávky musí být dodržovány instrukce pro aplikaci



PÉČE O PACIENTA PO APLIKACI - RO

- × prvních 7 dní – jednolůžkový pokoj v režimu SP, není nutné dozimetrické sledování a ochrana stíněním personálu
- × radionuklid vázán mechanicky v kuličkách v tkáni
→ pacient radionuklid nevylučuje, nejsou nutná žádná opatření z hlediska radiační ochrany ve věci biologických odpadů od pacienta
- × před propuštěním z hospitalizace podány informace „Pokyny při propuštění pacienta po aplikaci přípravku TheraSphere“

PÉČE BEZPROSTŘEDNĚ PO APLIKACI

- transport k provedení SPECT/CT nebo PET/CT ke kontrole rozložení přípravku po aplikaci
- kontrola klinického stavu pacienta lékařem RT oddělení
- převzetí pacienta na brachyterapeutickém lůžkovém oddělení v rámci hospitalizace
- ✘ Po dobu hospitalizace pacienta na lůžku jednolůžkového pokoje RT oddělení – v prvních 7 dnech **zavedení režimu sledovaného pásma a označení vstupních dveří.**
- ✘ **Při kontrolách pacienta užívání stínících pomůcek a dozimetrické sledování lékaře a zdravotního personálu RT oddělení není nutné.**
- ✘ Doporučený režim dle výrobce: **jeden týden dodržovat vzdálenost minimálně 100 cm od osoby s aplikovaným AIZP TheraSphere.**
- ✘ RN vázán mechanicky v kuličkách v jaterní tkáni → neúčastní se běžných metabolických procesů a vylučování → **nejsou nutná žádná opatření z hlediska RO** ve věci biologických odpadů od pacienta.

NÁSLEDNÁ KONTROLA TERAP. EFEKTU

- × **1. den** po aplikaci - zobrazení depozice mikrokuliček s obsahem ^{90}Y zobrazením brzdného záření akvizicí SPECT/CT
- × **7. den** po aplikaci - ambulantní kontrola klinického stavu
- × **4 týdny** od výkonu - PET/CT vyšetření
- × **8 týdnů** od výkonu - CT vyšetření
- × **12 týdnů** od výkonu - PET/CT vyšetření.

UKONČENÍ HOSPITALIZACE PACIENTA

- × Před propuštěním je pacientovi podána informace o terapii a způsobu, jak minimalizovat radiační zátěž členů rodiny a ostatní veřejnosti dodržování hygienického režimu - je nutné podat jak v ústní vysvětlení, tak v písemné formě jako „**POKYNY PŘI PROPUŠTĚNÍ PACIENTA po aplikaci přípravku TheraSphere**“.

RADIAČNÍ OCHRANA PŘI NEODKLADNÝCH CHIRURGICKÝCH ZÁKROCÍCH NEBO ÚMRTÍ

- × Chirurgické zákroky do cca 15-ti dnů po terapii:
 - + zákrok musí být časově zkrácen na nezbytné minimum
 - + rouškování jater vrstvou mokrých bavlněných roušek ve vrstvě 2 cm, personál vybaven RTG ochrannou zástěrou, krční ochranou a osobním dosimetrem
 - + případnou jaterní tkáň vyjmutou do cca 7 dnů po aplikaci přípravku je nutno manipulovat pouze za pomoci nástrojů.
 - + vyjmutou jaterní tkáň je nutno neprodleně v ochranném obalu transportovat z operačního sálu a uložit v mrazícím zařízení jako radioaktivní odpad na dobu cca 30-ti dnů od provedení terapie, až po této době může být likvidována.
 - + v prvních cca 14-ti dnech po terapii by měl být zamezen přístup osob bez ochranných stínících prostředků do mrazicího zařízení.

RADIAČNÍ OCHRANA PŘI NEODKLADNÝCH CHIRURGICKÝCH ZÁKROCÍCH NEBO ÚMRTÍ

- × Chirurgické zákroky po cca 15-ti dnech po terapii:
 - + zákrok musí být časově optimalizován
 - + rouškování jater vrstvou mokrých bavlněných roušek ve vrstvě 1 cm, personál vybaven RTG ochrannou zástěrou, krční ochranou a osobním dosimetrem.
- × Úmrtí pacienta s aplikovaným přípravkem TheraSphere:
 - + manipulaci se zemřelým řešit operativně po vyhodnocení konkrétní radiační situace radiologickým fyzikem
 - + pitevní výkony provádět s co největším možným časovým odstupem od aplikace
 - + pohřeb žehem odložit na co nejpozdější dobu po aplikaci, alespoň 15 dnů od provedení terapie.



XOFIGO

- × **Indikace:** k léčbě dospělých mužů s kastračně rezistentním karcinomem prostaty, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz
- × **Radiofarmakum:** $^{223}\text{radium dichlorid}$ (1MBq/ml)
 - + Napodobuje vápník a je selektivně cílené na kost, konkrétně na oblasti kostních metastáz tím, že tvoří komplexy s kostním minerálem hydroxyapatitem.
 - + Alfa částice z radia-223 je menší než 100 μm (méně než 10 průměrů buňky) → minimalizace poškození zdravé sousední tkáně.
- × **Dávkování:** 50 kBq/kg tělesné hmotnosti pacienta
- × **Aplikace:** celkem v 6 injekcích po 4 týdnech **na pracovišti NM**
- × **Podání:** pomalou iv injekcí (obvykle do 1 minuty) - (iv kanyla před a po aplikaci propláchnuta isotonickým roztokem 0,9% NaCl)

XOFIGO

- × **Kontraindikace** - neexistují žádné známé kontraindikace. Vysoce rizikové faktory nebyly studii zjištěny.
- × **Inkompatibilita** - studie kompatibility přípravku s ostatními léčivými přípravky nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.
- × **Komplikace** - velmi časté (mohou postihnout > 1 osobu z 10] jsou:
 - + průjem, nevolnost, zvracení
 - + **trombocytopenie** (snížení počtu krevních destiček)
 - + **leukopenie** (snížení počtu bílých krvinek)
 - + neutropenie (snížení počtu neutrofilů, typu bílých krvinek)
 - + pancytopenie (snížení počtu červených a bílých krvinek a krevních destiček)
 - + reakce v místě aplikace injekce (např. zarudnutí kůže, bolest a otok)
- × přípravek (v závislosti na podaném množství) může obsahovat až **54 µg Na** v 1 dávce → nutno vzít v úvahu

XOFIGO

× Distribuce po aplikaci:

+ po 15 minutách:

- × po 10 minutách je již aktivita pozorována v kostech a ve střevě
- × v krvi zůstává cca 20 % podané aktivity

+ po 4 hodinách:

- × je 44 až 77 % (~ 60%) aktivity vázáno v kostech
- × v krvi zůstává cca 4% aktivity
- × po této době nebylo pozorováno žádné významné vychytávání v jiných orgánech, jako jsou srdce, játra, ledviny, močový měchýř a slezina.

+ po za 24 hodinách:

- × v krvi je méně než 1% aplikované aktivity.

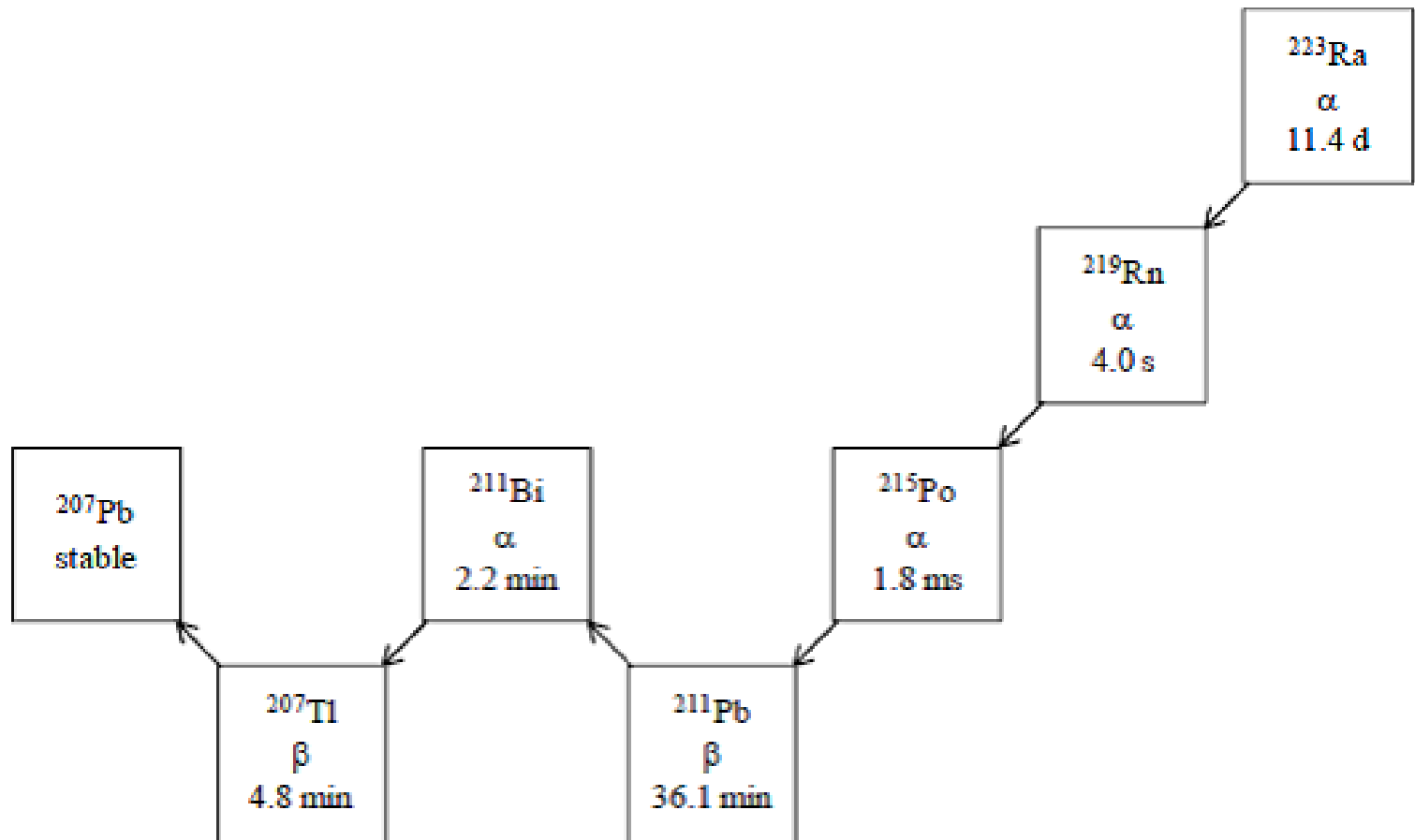
× Bezpečnostní hledisko:

- + **Hlavní cestou eliminace** RF z těla pacienta je **stolice** (76 %), asi 5 % je vylučováno močí, neexistuje žádný důkaz vylučování hepatobiliární cestou.
 - při nevhodné manipulaci pro ostatní osoby *riziko zevního ozáření nebo kontaminace močí, stolicí, zvratky apod.*

²²³RADIUM

- × Izotop, který se přeměňuje a **není metabolizován**
- × Emituje převážně α -částice.
- × Rozložení emitované energie:
 - + 95.3% α -částice (5,0-7,5 MeV)
 - + 3.6% β -částice (0,445 MeV a 0,492 MeV)
 - + 1.1% γ -záření nebo X-rays (0,01-1,27 MeV) → **měření**
- × Fyzikální $T_{1/2} = 11,4$ dní (za $10 \times T_{1/2}$ je aktivita $< 0.1\%$ $A_{\text{počáteční}}$)
- × Cílový neaktivní přeměnový produkt: ²⁰⁷Pb
- × $A_{\text{specifická}} = 1,9$ MBq/ng

^{223}Ra RADIUM



KALIBRACE MĚŘIČE AKTIVITY CURIEMENTOR 3

- + zvolen radionuklid Cs-137
- + vložena lahvička s obsahem 6 ml do ionizační komory přístroje
- + provedení 3 měření a výpočet průměrné hodnoty P_h
- + změřená průměrná hodnota je 1,17051 krát vyšší než skutečná aktivita Ra-223, tedy:

$$A_{\text{Ra-223}} = P_h / 1,17051 = P_h * 0,85433 \quad (\text{MBq})$$

- + Pokles naměřené hodnoty, způsobený jinou geometrií při měření přípravku v injekční stříkačce, byl po korekci na zbytek v lahvičce zjištěn méně než 2%.

RADIAČNÍ OCHRANA PŘI NEODKLADNÝCH CHIRURGICKÝCH ZÁKROCÍCH NEBO ÚMRTÍ

- × **Řešit vždy operativně po vyhodnocení konkrétní radiační situace radiologickým fyzikem.**
- × **Obečný doporučený režim kontaktu s aplikovanou osobou – dle pokynů vydávaných pro pacienta.**
- × **Doporučení při úmrtí pacienta:**
 - + **manipulaci se zemřelým řešit operativně po vyhodnocení konkrétní radiační situace radiologickým fyzikem**
 - + **pitevní výkony provádět s co největším možným časovým odstupem od aplikace**
 - + **pohřeb žehem odložit na co nejpozdější dobu po aplikaci, alespoň 15 dnů od provedení terapie.**

DĚKUJI ZA POZORNOST

