



Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali

Direzione Territoriale del Lavoro
già Direzione Provinciale del Lavoro di Bari
Unità Operativa Vigilanza Tecnica

Corso Trieste, n. 29 tel.0805464111 - fax 0805534735
e-mail dpl-Bari@lavoro.gov.it - DPL.Bari@mailcert.lavoro.gov.it

Verbale di primo accesso ispettivo n. 020/144 del 25/07/2014

Il giorno 25, del mese luglio, dell'anno 2014, i sottoscritti ing. **Andrea DI COSOLA**, e isp. **Tommaso PETRERA**, in qualità di funzionari ispettivi in servizio presso l'intestata sede DPL, allo scopo di verificare l'osservanza delle norme concernenti i rischi da esposizione a radiazioni ionizzanti, di cui al D. Lgs. 17 marzo 1995 n. 230 e s.m.i., del personale addetto all'attività di Radio-diagnostica, hanno provveduto ad effettuare un accesso ispettivo, presso:

SOGGETTO ISPEZIONATO:

Denominazione o ragione sociale: **I.R.C.C.S. ISTITUTO TUMORI "GIOVANNI PAOLO II"**
con sede legale a: BARI (BA) - Viale Orazio Flacco n. 65
e sede operativa a: BARI (BA) - Viale Orazio Flacco n. 65
Tel. 080. 5555053 fax 080. - email:
Responsabile legale: **QUARANTA Antonio**, nato a Bari (BA) il 02/01/1943
domiciliato in Bari (BA) - via Abbrescia, 78/c
Codice Fiscale: **00727270720** - Partita IVA **00727270720**
Matricola INPS _____ - Codice sede _____ Codice cliente INAIL _____ **PAT 3577787**

LIBERO PROFESSIONISTA/CENTRO SERVIZI DELL'ASSOCIAZIONE DI CATEGORIA:

SOGGETTO PRESENTE (PERSONA CUI È CONSEGNATO IL VERBALE):

E' presente la **Dr. ssa Trisorio Liuzzi Maria Pia**, nata a Bari (BA), il 17/12/1958 e ivi/residente in via II trav. via Capruzzi, 5; in qualità di Direttore Sanitario Aziendale/incaricata, che si impegna a consegnare il presente verbale nel più breve tempo possibile, al responsabile legale.

RISULTANZE DELL'ACCESSO ISPETTIVO

Nel corso dell'odierno sopralluogo ispettivo, mirato alla verifica dell'osservanza delle norme concernenti i rischi da esposizione a radiazioni ionizzanti del personale radio esposto e gli ambienti di lavoro, è stata presa visione della documentazione presente presso la struttura Ospedaliera, posta in esercizio in data giugno 2010.

Nel corso dell'accesso ispettivo si è presa visione del Registro di Sorveglianza fisica della protezione (art. 81 D.Lgs. 230/95), all'interno del quale sono presenti, i verbali relativi al controllo periodico di radioprotezione delle apparecchiature fisse di radiodiagnostica (n. 7), e i verbali relativi agli apparecchi portatili (n. 2).

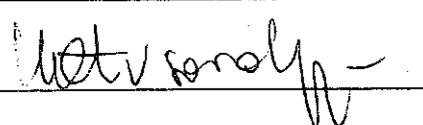
Si è, inoltre, acquisito l'elenco del personale radio-esposto, diviso per categoria e le planimetrie degli ambienti in cui hanno sede gli apparecchi radiologici. Si prende atto del fatto che la struttura ospedaliera è dotata, come sopra accennato, di n. 9 apparecchi per radiologia diagnostica.

Si fa presente che, in occasione del prossimo sopralluogo, che sarà effettuato in data 06/08/2014, si procederà all'espletamento degli ulteriori accertamenti in materia di radioprotezione. In tale data si richiede la presenza dell'Esperto Qualificato **Dr.ssa Enza Carioggia** e del Medico Autorizzato **Dr. Vito Luisi**, al fine di verificare, con il primo, la situazione relativa alla protezione fisica e con il secondo la sorveglianza sanitaria dei lavoratori esposti.

Si chiede al responsabile di codesto Istituto di produrre, in occasione del prossimo sopralluogo, una sintetica relazione riguardante le procedure interventistiche utilizzando l'Itrio 90 e il Tecnezio 99 e descrittiva A) La situazione in atto; B) Le autorizzazioni in possesso dell'Istituto; C) I pericoli ad essi collegati e D) La gestione dei rischi eventualmente derivanti. Detta relazione dovrà essere firmata dal responsabile della struttura, dal R.S.P.P. e dall'Esperto Qualificato.

| Luogo e data | Firma del/i verbalizzante/i | Firma della persona ricevente verbale |
|--------------|-----------------------------|---------------------------------------|
|--------------|-----------------------------|---------------------------------------|

Bari, 25/07/2014

VERBALE N. 2 DEL 18 APRILE 2014

In data 18 aprile 2014 alle ore 12.00 circa si sono riuniti presso la Direzione Generale

- Dott.ssa Maria Pia Trisorio Liuzzi - Direttore Sanitario
- Dott. Cosmo Damiano Gadaleta – Direttore UOC Radiodiagnostica per Immagini e Interventistica
- Ing. Giancarlo Salomone – Direttore AGTP
- Dott.ssa Patrizia Nardulli – Direttore di Farmacia
- Prof. Giuseppe Rubini – Direttore Unità Operativa di Medicina Nucleare - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari
- Dott. Fulvio Fucilli – Fisico Esperto Qualificato - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari
- Dott.ssa Enza Carioggia – Dirigente Medico Resp. U.O.S. Fisica Sanitaria- Esperto Qualificato

Nella riunione si definisce di completare le procedure già individuate con gli ulteriori adempimenti in materia di radioprotezione (D.L.gs. 230/95).

- procedure per la sanificazione degli ambienti dopo trattamento con radiofarmaci (Y-90 – Tc-99);
- procedure per l'eventuale decontaminazione da TC 99 e Itrio 90;
- istituzione del registro di radioprotezione (Dott. Fucilli);
- prima verifica e rilascio del benessere all'inizio della metodica di radioembolizzazione epatica (Dott. Fucilli).

E' stato preso atto dell'elenco degli operatori che hanno seguito il corso di formazione obbligatoria ai sensi dell'art. 61, comma 3, lettera e, art. 68 del D.Lgs. 2340/95 "Radioembolizzazione epatica con Itrio 90" trasmesso dall'Ufficio Formazione.

La dott.ssa Carioggia procederà alla classificazione del personale che sarà poi sottoposto al giudizio del medico autorizzato.

La riunione finisce alle ore 15.00 circa con autoconvocazione per il 12 maggio 2014 ore 13.00.

- Dott. ssa Maria Pia Trisorio Liuzzi



- Dott. Cosmo Damiano Gadaleta



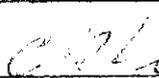
- Ing. Giancarlo Salomone



- Dott. ssa Patrizia Nardulli



- Prof. Giuseppe Rubini



- Dott. Fulvio Fucilli



- Dott. ssa Enza Carioggia



VERBALE N.1 DEL 16 APRILE 2014

In data 16 aprile 2014 alle ore 12.00 circa si sono riuniti presso la Direzione Generale

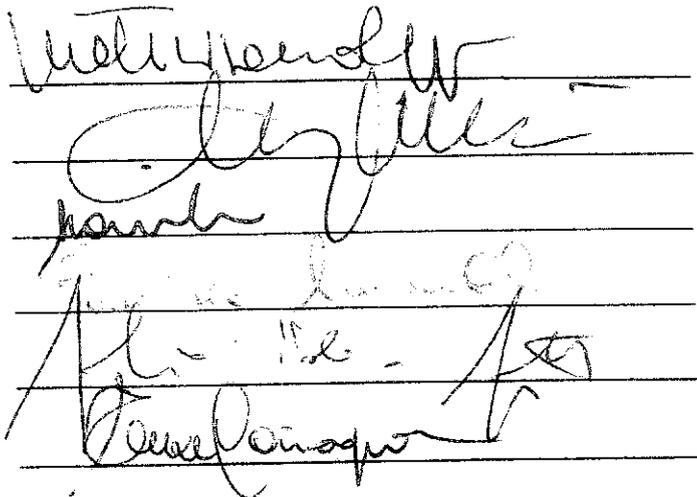
- Dott.ssa Maria Pia Trisorio Liuzzi - Direttore Sanitario
- Dott. Cosmo Damiano Gadaleta - Direttore UOC Radiodiagnostica per Immagini e Interventistica
- Ing. Giancarlo Salomone - Direttore AGTP
- Dott.ssa Patrizia Nardulli - Direttore di Farmacia
- Dott. Fulvio Italo Maria Fucilli - Fisico Esperto Qualificato - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari
- Dott.ssa Enza Carioggia - Dirigente Medico Resp. U.O.S. Fisica Sanitaria - Esperto Qualificato

Nel corso della riunione sono stati individuati i documenti necessari alla stesura del DVR relativo alla attività da implementare tra quelli già in possesso dell'Istituto a quelli da definire:

- la documentazione che è stata trasmessa alla ASL BA dal Direttore Generale della Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari per ottenere il nulla osta;
- il nulla osta della ASL BA n.7/2013;
- la delibera della convenzione tra l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico e l'Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" per le prestazioni di Medicina Nucleare;
- le procedure relative ai percorsi dalla Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico all'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" e viceversa nonché all'interno dell'IRCCS;
- la richiesta di ampliamento del nulla osta della ASL BA n. 7/2013 da inviare al Direttore Generale della l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico;
- le procedure amministrative per la fornitura del radio composto Itrio 90.

Alle ore 14.00 circa la riunione finisce con autoconvocazione per il giorno 18 aprile 2014 alle ore 13.00.

- Dott.ssa Maria Pia Trisorio Liuzzi
- Dott. Cosmo Damiano Gadaleta
- Ing. Giancarlo Salomone
- Dott.ssa Patrizia Nardulli
- Dott. Fulvio Italo Maria Fucilli
- Dott.ssa Enza Carioggia



The image shows five handwritten signatures in black ink, each written on a horizontal line. The signatures are cursive and somewhat stylized. From top to bottom, they correspond to the names listed in the adjacent list: Maria Pia Trisorio Liuzzi, Cosmo Damiano Gadaleta, Giancarlo Salomone, Patrizia Nardulli, and Fulvio Italo Maria Fucilli. The signature of Enza Carioggia is not present on this page.



**IRCCS ISTITUTO TUMORI
GIOVANNI PAOLO II**

Viale Orazio Flacco, 65
70124 Bari

**Il Direttore Sanitario
Dott.ssa Maria Pia Trisorio Liuzzi**

Tel. 080.5555018
segreteria.dsa@oncologico.bari.it
www.oncologico.bari.it

Prot. 8371

Bari, 22 APR. 2014

Dott. Cosmo Damiano Gadaleta
Direttore U.O.C. di Radiodiagnostica per Immagini e Interventistica
Dott.ssa Patrizia Nardulli
Direttore U.O.S.C. Farmacia
Ing. Giancarlo Salomone
Direttore AGTP
Dott.ssa Enza Carioggia
Dirigente Resp. U.O.S. Fisica
Dott. Vittorio Mattioli
Direttore U.O.C. Anestesia e Rianimazione
Prof. Giuseppe Rubini
Direttore Istituto di Medicina Nucleare
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico di Bari
Dott. Fulvio Fucilli
Fisico Esperto Qualificato
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico di Bari

p.c.

Prof. Antonio Quaranta
Direttore Generale
Dott. Gianluca Capochiani
Direttore Amministrativo

Sede

Oggetto: Primi trattamenti di radioembolizzazione arteriosa epatica con Itrio 90. Selezione dei pazienti.
Riscontro nota prot. n. 8088 del 16 aprile 2014.

In riferimento alla nota specificata in oggetto, faccio seguito agli incontri del 16 e 18 aprile u.s. presso la Direzione Generale per confermare la riunione che si terrà il 12 maggio p.v., alle ore 12.00, presso la Direzione Generale, per la validazione delle procedure individuate nelle predette riunioni.

Solo alla conclusione del suddetto iter potrà essere programmata la simulazione del percorso del radio-composto TC 99 dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Consorziale all'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" - sala Angio TAC e la prima sessione interventistica.

Distinti saluti

Il Direttore Sanitario
Dott.ssa Maria Pia Trisorio Liuzzi



IRCCS ISTITUTO TUMORI
GIOVANNI PAOLO II

Viale Orazio Flacco, 65
70124 Bari

Il Direttore Generale
Prof. Antonio Quaranta

Tel. 080.5555053
segreteriaadg@oncologico.bari.it
www.oncologico.bari.it

Prot. n. 8332

Bari, 22 APR 2014

Dott. Vitangelo Dattoli
Direttore Generale A.O.U. Policlinico di
Bari

SEDE

Oggetto. Richiesta di ampliamento del nulla osta di categoria B, n. 07/2013 ASL BA e modifica del nominativo del medico autorizzato.

Con la presente si chiede di ampliare il nulla osta di categoria B per l'itrio 90, n. 07/2013 ASL BA, che si allega, aumentando le quantità detenibili istantanee ed annuali con l'inserimento di ulteriori substrati veicolanti, come da richiesta del dott. Cosimo Damiano Gadaleta, Direttore della U.O.C. di *Radiodiagnostica per Immagini e Interventistica*, nota ns. prot. n.1965, che ad ogni buon conto si allega.

Inoltre si comunica che il nominativo del medico autorizzato che ha sostituito il prof. Nicola L'Abbate è il dott. Vito Luisi.

Molte cordialità.

Il Direttore Generale
Prof. Antonio Quaranta



REGIONE PUGLIA
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA
CONSORZIALE POLICLINICO

Direzione Generale

Prot. n. 81014/2013 del 14 OTT. 2013

Assessorato AF.

- AI Direttore Generale
Chiar.mo Prof. Antonio Quaranta
- AI Direttore Sanitario
Ill.mo Dr. Maria Pia Trisorio Liuzzi
IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"
Viale Orazio Flacco, n. 65 - Bari

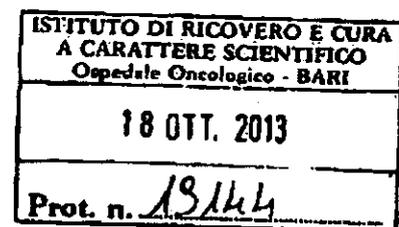
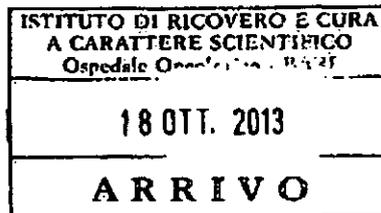
OGGETTO: Nulla Osta attività di Medicina Nucleare (Itrio 90).

Si trasmette in uno alla presente nulla osta della Commissione di Radioprotezione presso l'ASL Bari a detenere ed impiegare microsferi marcate ITTRIO 90 per il trattamento delle lesioni epatiche presso codesto IRCCS, datato 2.7.2013.

Tanto per i successivi adempimenti e per dare corso alle intese convenzionali in essere.

Con i più cordiali saluti

Il Direttore Generale
Dott. Vitangelo Dattoli



ASLBA

Azienda Sanitaria Locale Bari
Lungomare Starita, 6 - 70122 BARI
DIREZIONE GENERALE

Prot. n. 117SPF/1 del 2 LUG. 2013

Nulla osta n. 07/2013

IL DIRETTORE GENERALE ASL BARI

- VISTA** l'istanza di modifica ed integrazione del Nulla Osta di categoria B per la detenzione e l'impiego di sorgenti di radioattive, già detenute dalla U.O.C. di Medicina Nucleare dell'A.O.U. Consorziale Policlinico di Bari, "all'esecuzione della procedura di radioterapia mediante perfusione consistente nella somministrazione di particelle di radioisotopo ITTRIO 90" da detenere ed impiegare presso l'I.R.C.C.S. Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" sito in Bari al Viale Orazio Flacco n.65, come da planimetria allegata, con le modalità e le individuazioni di responsabilità contenute nell'atto di convenzione stipulato tra l'Azienda Ospedaliero Universitaria "Consorziale Policlinico" sito in Bari alla Piazza Giulio Cesare n.11 e l'I.R.C.C.S. Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" sito in Bari al Viale Orazio Flacco n.65, come da Deliberazione n.45 del 23/01/2013, trasmessa in data in data 14/05/2012 con prot. n.0041683/DG.; gli artt. 27 e 29 del D.Lgs. 230/95 e successive modifiche ed integrazioni;
- VISTI** l'art. 3 della L.R. 15 dicembre 2008, n. 33;
- VISTO** la documentazione agli atti;
- ESAMINATA** il precedente nulla osta prot. 12/06/RAD/bis del 30/01/2005;
- VISTO** il parere favorevole della Commissione Tecnica Consultiva ASL BA sec.art.4 L.R.33/08 espresso in data 18/06/2013;
- VISTA** la proposta del Presidente della Commissione Tecnica Consultiva ASL BA sec.art.4 L.R.33/08;

NULLA OSTA

all'impiego di categoria B "all'esecuzione della procedura di radioterapia mediante perfusione consistente nella somministrazione di particelle di radioisotopo ITTRIO 90" da detenere ed impiegare presso l'I.R.C.C.S. Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" sito in Bari al Viale Orazio Flacco n.65, con le modalità e le individuazioni di responsabilità contenute nell'atto di convenzione stipulato tra l'Azienda Ospedaliero Universitaria "Consorziale Policlinico" sito in Bari alla Piazza Giulio Cesare n.11 e l'I.R.C.C.S. Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" sito in Bari al Viale Orazio Flacco n.65, come da Deliberazione n.45 del 23/01/2013 che, unitamente alla planimetria, è parte integrante del presente provvedimento ai sensi degli artt. 27 e 29 del D.Lgs 230/95 e successive modifiche ed integrazioni;

Responsabile all'impiego: Prof. Giuseppe Rubini
Esperto Qualificato II grado A.O.U. Consorziale Policlinico: Dr. Fulvio Italo Maria Ficelli
Sorveglianza Medica A.O.U. Consorziale Policlinico: Dott. Vito Luisi

Esperto Qualificato II grado IRCCS Istituto Tumori: Dr. ssa Enza Caricchia
Sorveglianza Medica IRCCS Istituto Tumori: Prof. Nicola L'Abbate

Tutte le attività dovranno essere svolte nelle condizioni descritte nella documentazione esaminata dalla Commissione Tecnica Consultiva ASL BA sec.art.4 L.R.33/08 nel rispetto delle norme anti-protezionistiche e delle disposizioni di cui al D.Lgs 230/95 e successive modifiche ed integrazioni, con piena attuazione formale e sostanziale dei disposti del D.Lgs 187/00, nel rispetto del Testo Unico sulla salute e sicurezza nei luoghi di lavoro di cui al D.Lgs 81/08 e s.m.i. e nei locali, di cui alla planimetria allegata.

Bari, 2 LUG. 2013

Il Presidente
Commissione Tecnica Consultiva Radiazioni Ionizzanti
Dr. Domenico Longo a mese



Il Direttore Generale ASL BARI
Angelo Domenico Colasanto

Allegati n.1 elaborato grafico
n.1 Deliberazione O.G. n.45 del 23/01/2013

Jim



IRCCS - ISTITUTO TUMORI "GIOVANNI PAOLO II"

70124 Bari - Viale Orazio Flacco, 65 - tel. 080.5555910 fax: 080.5555666
U.O.C. RADIOLOGIA INTERVENTISTICA e ONCOLOGIA MEDICA INTEGRATA
Direttore: Dott. Cosmo Damiano GDALETA

Direzione U.O.C.
R.A.I.-O.M.I.

Bari, 03.02.14

Preg.mi Sigg.ri:

Direttore Generale
Prof. Antonio Quaranta

Direttore Sanitario
Dott.ssa Maria Pia Trisorio Liuzzi

Direttore Amministrativo
Dott. Gianluca Capochiani

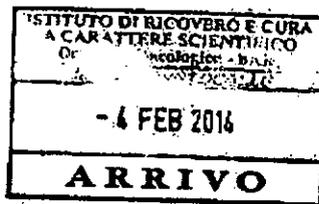
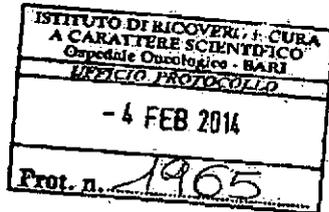
Direttore AGTP
Ing. Giancarlo Salomone

Direttore Fisica Medica
Dott.ssa Enza Carioggia

Direttore inc. Farmacia
Dott.ssa Patrizia Nardulli

Direttore RMN. Policlinico Universitario BA
Prof. Giuseppe Rubini

Loro Sedi



Oggetto: Radioembolizzazione Epatica con Itrio90

Illustrissimi,

come loro ben sanno siamo finalmente giunti all'attuazione clinica del complesso sistema terapeutico in oggetto, rivolto al trattamento delle neoplasie primitive e secondarie epatiche non operabili. Pertanto, dovendo programmare l'acquisto delle dosi/paziente dalle Aziende produttrici, si rendono necessarie alcune precisazioni di carattere tecnico.

Al momento esistono due tipi di devices impiantabili con caratteristiche peculiari distinte legate alla natura del supporto veicolante le particelle (embolo-terapia) emittenti le radiazioni beta:

- Supporto di resina (*SIR-SPHERES, Sirtex medical Inc., Lane Cove, Australia*)
Hanno diametro medio di 40 micron; radioattività per particella supportiva di 50 Bq;
radioattività di dose fino a 6 GBq; itrio adsorbito in superficie;
Hanno effetto embolizzante più prossimale (vasi di maggior calibro).
- Supporto di vetro (*THERASPHERES, MDS Nordion, Kanata, ON, Canada*).

Hanno diametro medio di 30 micron; radioattività per particella supportiva di 2.500 Bq; attività di dose modulabile (al momento dell'ordine) che va da 3 a 20 GBq; ittrio inserito all'interno.

Hanno effetto embolizzante più distale (vasi di minor calibro).

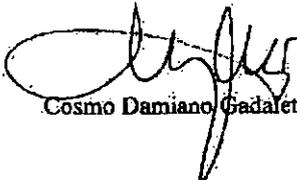
In ragione delle caratteristiche fisiche, uniche nella specie per ogni device, ritengo opportuno approvvigionarsi, di volta in volta, dell'uno o dell'altro tipo a seconda della tipologia vascolare neoplastica neoformata, la quale può essere di grande o piccolo calibro, configurando quadri patologici noti anche come forme, rispettivamente, di tipo "ipervascolare" o "ipovascolare". Frequenti sono le variazioni anatomiche, in termini di "densità vascolare" neoformata, da soggetto a soggetto e da istotipo a istotipo, e sono imprevedibili. Il pattern vascolare patologico può essere chiaramente dimostrato solo con l'angiografia selettiva e ultrasellettiva arteriosa epatica.

Poiché i pazienti candidati all'impianto di Itrio90 saranno "preparati" con la scheletrizzazione dell'asse arterioso celio-gastro-epatico e, quindi, con la perfusione di aggregati macroalbuminici e Tecnezio, sarà sempre possibile discriminare in quali casi potrà essere più opportuno impiegare il supporto in resina o quello in vetro.

Pertanto, chiedo Loro che si proceda all'acquisizione di entrambe le formulazioni di radio-composto disponibili in commercio, avendo preliminarmente effettuato la valutazione strumentale sul paziente (ordine nominativo del prodotto). Considerate le liste di attesa, prevedo di trattare non meno di venti pazienti entro l'anno in corso.

Al fine di porre in essere trattamenti ben calibrati ed efficaci, il Prof. Rubini dovrebbe provvedere a richiedere l'adeguamento per la detenzione giornaliera di Itrio da 3GBq a 10GBq, onde far fronte a tutte le possibili condizioni patologiche afferenti all'Ente.

Saluto Loro con stima e cordialità,



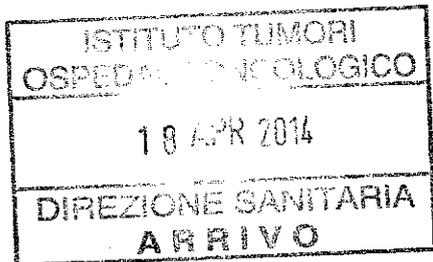
Cosmo Damiano Gadaleta

ISTITUTO TUMORI "GIOVANNI PAOLO II"
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A
CARATTERE SCIENTIFICO

BARI

70126 BARI - Viale O. Flacco, 65 - Tel. 080/5555072/073 - www.oncologico.bari.it

Ufficio Qualità Risk Management & Formazione prot. 8951 del 18 APR 2014



Direttore Sanitario
Dott.ssa M.P. Trisorio Liuzzi
Direttore RSPP
Ing. Giancarlo Salomone

Sede

Oggetto: formazione obbligatoria ai sensi dell'art.61, comma3, lettera e, art.68 del Dlgs.2340/95
"RADIOEMBOLIZZAZIONE EPATICA CON YTTRIO 90" 17 e 18 febbraio 2014

In allegato si invia la documentazione relativa al corso di formazione obbligatoria ai sensi dell'art.61, comma 3, lettera e, art.68 del Dlgs.2340/95, dal titolo "Radioembolizzazione epatica con Ittyo 90", tenutosi il 17 e 18 febbraio 2014 c/o la sede dell'Istituto, in particolare :

- il programma svolto
- l'elenco del personale che ha partecipato alle 2 edizioni del corso
- il materiale didattico distribuito ai partecipanti
- la relazione conclusiva



Il Dirigente Ufficio Qualità
Risk Management & Formazione
Dott.ssa Patrizia Nardulli

CORSO DI FORMAZIONE OBBLIGATORIO
(art. 61, comma 3, lettera e, art. 68 del D.Lgs. 230/95)
"RADIOEMBOLIZZAZIONE
EPATICA CON YTTRIO-90"
17 febbraio 2014 ed.0 (h.13.00/16.00)
18 febbraio 2014 ed.1 (h.14.00/17.00)
Aula Formazione Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"

RELAZIONE CONCLUSIVA

Nei giorni 17 e 18 febbraio 2014 c/o la sede dell'IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II, nell'ambito di un programma finalizzato alla radioprotezione, ai sensi dell'art.61, comma 3, lettera e, art.68 del D.Lgs.2340/95, che disciplina l'applicazione delle norme vigenti in materia di radiazioni ionizzanti, si è svolto il corso di formazione obbligatorio dal titolo "Radioembolizzazione epatica con **Yttrio 90**".

Il corso, organizzato per i dipendenti dell'IRCCS, ha interessato la partecipazione di tutti gli operatori coinvolti nel procedimento terapeutico con Yttrio 90, con l'obiettivo di formare ed informare gli stessi sugli aspetti clinici e protezionistici connessi alla procedura.

Si tratta di una recente e innovativa procedura di radioterapia interna, nello specifico della Radioembolizzazione epatica, di una terapia mini-invasiva endovascolare del distretto epatico.

La metodica, che in Italia è utilizzata solo in pochi centri, è una opzione terapeutica aggiuntiva rispetto alle terapie sistemiche (chemioterapia e farmaci a bersaglio molecolare) ed alle altre metodiche di Radiologia Interventistica.

La procedura consiste nell'infusione diretta nelle arterie epatiche, attraverso un apposito catetere, di microparticelle di vetro (TheraSphere, MDS Nordion) o resina (SIR_Spheres, Sirtex Medical Ltd) impregnate con un isotopo, l'**Yttrio-90**, che le rende radioattive.

La procedura è complessa e richiede un trattamento multidisciplinare, con coinvolgimento dei Clinici Oncologi, dei Radiologi Interventisti, dei Medici Nucleari e dei Fisici Sanitari.

Durante il corso i relatori hanno sviluppato ed evidenziato l'aspetto clinico, i vantaggi e le modalità procedurali del trattamento (Radiologo Intervenista, Dott. C.Gadaleta "Trattamento delle lesioni neoplastiche epatiche mediante Y90 – Descrizione della procedura e aspetti clinici");

fornito nozioni sugli aspetti fisici del radiocomposto, (cos'è un radiocomposto, cos'è un isotopo radioattivo), e nozioni su diversi tipi di radiazioni siano esse elettromagnetiche o corpuscolari, e sul loro potere di penetrazione. (Dott.ssa E. Carioggia, Fisico: "Le radiazioni ionizzanti. Principi fisici.");

descritto le procedure di medicina nucleare, relazionato sui risvolti diagnostici della procedura, sulle indicazioni, sulle controindicazioni e su come comportarsi con i pazienti a cui sono stati iniettati isotopi radioattivi. (Prof. Rubini, medico nucleare, "Aspetti medico -nucleari della radioterapia con microsferre marcate con Y90");

relazionato sugli aspetti radioprotezionistici degli operatori e dei pazienti, quali sono gli accorgimenti e i presidi da adottare, e infine tutte quelle manovre necessarie affinché la procedura venga svolta nella massima sicurezza per evitare spandimento e/o stoccaggio errato di materiale radioattivo. (Dott. F. Fucilli: "Elementi di radioprotezione per il personale e i pazienti")

L'analisi dei questionari di gradimento somministrati ai partecipanti (38) ha evidenziato che mediamente il 90% ha giudicato rilevante l'argomento trattato, buona/eccellente la qualità educativa ed efficace per la Sua formazione continua. Tutti i partecipanti hanno superato il test di valutazione di apprendimento.

Bari, 18.04.2014

IRCCS Istituto Tumori GIOVANNI PAOLO I
VIA SAMUELE F. HAHNEMANN, 10 - Tel. 080 5555111
70126 B A R I
Dipartimento: AREA CRITICA E QUARTIERE OPERATORIO
U.O.C. Radiologia Interventistica
Direttore: Dott. Cosmo Damiano GAIOLETA

CORSO DI FORMAZIONE OBBLIGATORIO
 (art. 61, comma 3, lettera e, art. 68 del D.Lgs. 230/95)

**"RADIOEMBOLIZZAZIONE
 EPATICA CON ITTRIO-90"**

18 febbraio 2014 ed.0 (h.14.00/17.00)

EVENTO FORMATIVO
 2014

EDIZIONE -

STAMPATELLO

L.013.00/16.00

| N° | Cognome | Nome | | |
|-----|-------------|-------------|--------------------|-------------------------------|
| 1. | ALLEGRETTI | LUIGINA | INFERMIERE | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 2. | BALACCO | FRANCO | TSRM | FISICA SANITARIA |
| 3. | BRADASCIO | GRAZIA | INFERMIERE | SALA OPERATORIA |
| 4. | CARELLA | ANNAMARIA | INFERMIERE | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 5. | CASALINO | FABIOLA | INFERMIERE | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 6. | CIANCI | VINCENZO | AUTISTA | |
| 7. | DALUISIO | LUIGI | MEDICO ANESTESISTA | SALA OPERATORIA |
| 8. | DILELLA | ANTONIA | INFERMIERE | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 9. | GIULIANO | MARIAGRAZIA | INFERMIERE | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 10. | LIPPOLIS | MICHELE | AUTISTA | |
| 11. | MATTIOLI | VITTORIO | MEDICO ANESTESISTA | SALA OPERATORIA |
| 12. | VINCIARELLI | GIANLUCA | MEDICO | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 13. | DI MARTINO | PORZIA | INFERMIERE | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 14. | BUONSANTE | CONCETTA | AUSILIARIA | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 15. | SERAFINI | ELEONORA | AUSILIARIA | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 16. | | | | |
| 17. | | | | |
| 18. | | | | |
| 19. | | | | |
| 20. | | | | |
| 21. | | | | |
| 22. | | | | |
| 23. | | | | |
| 24. | | | | |
| 25. | | | | |
| 26. | | | | |

CORSO DI FORMAZIONE OBBLIGATORIO
 (art. 61, comma 3, lettera e, art. 68 del D.Lgs. 230/95)

**"RADIOEMBOLIZZAZIONE
 EPATICA CON ITTRIO-90"**

17 febbraio 2014 ed.0 (h. 13.00/16.00)

EVENTO FORMATIVO
 2014

SCHEDA FIRME DI PRESENZA

EDIZIONE -

STAMPATELLO

h. 13.00/16.00

| N° | Cognome | Nome | | |
|-----|-----------------|---------------|-----------------------|-------------------------------|
| 1. | ACQUAVIVA | DONATA | INFERMIERE | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 2. | ANNOSCIA | ROSA | INFERMIERE | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 3. | ARMENISE | FRANCESCO | MEDICO ANESTESISTA | SALA OPERATORIA |
| 4. | BUSTI | MARIANNA | INFERMIERE | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 5. | CANNIELLO | EUGENIO | MEDICO ANESTESISTA | SALA OPERATORIA |
| 6. | COLALUCE | VINCENZO | INFERMIERE | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 7. | DE FILIPPIS | FRANCESCO | INFERMIERE | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 8. | DE FRANCESCO | DOMENICO | AUTISTA | |
| 9. | DE MATTIA | GIUSEPPE | AUSILIARIO | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 10. | DE TULLIO | ANNA | INFERMIERE | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 11. | FAZIO | VITO | MEDICO | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 12. | LARICCHIA | GIUSEPPE | TSRM | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 13. | LIONETTI | TERESA | INFERMIERE | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 14. | LOPEZ | ANNA | AUSILIARIA | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 15. | MACINA | FRANCESCO | MEDICO | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 16. | MASSAFRA | RAFFAELLA | FISICO | FISICA SANITARIA |
| 17. | MOLINARI | PASQUALE | TSRM | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 18. | RANIERI | GIROLAMO | MEDICO | RADIOLOGIA INTERVENTISTICA |
| 19. | TAMBORRA | PASQUALE | FISICO | FISICA SANITARIA |
| 20. | PERNA | NICOLA | FISICO | FISICA SANITARIA |
| 21. | BERNARDI | ROBERTO MARIA | TECNICO | FISICA SANITARIA |
| 22. | LATTE | ROSANNA | AUSILIARIA | SOCIETA' ESTERNA |
| 23. | | | | |
| 24. | | | | |
| 25. | | | | |

RADIOEMBOLIZZAZIONE ARTERIOSA TRANSCATETERE

CORSO DI FORMAZIONE OBBLIGATORIO
(art. 61, comma 3, lettera e, art. 68 del D.Lgs.
230/95) "RADIOEMBOLIZZAZIONE EPATICA CON ITTRIO-90
"17 febbraio 2014 ed.0) 18 febbraio 2014 ed.1 -
Aula Formazione Istituto Tumori "Giovanni Paolo II

Documento redatto dal dott. Laricchia Giuseppe – TSRM
14 febbraio 2014

Radioembolizzazione Arteriosa Transcatetere: nuova metodica per il trattamento delle Neoplasie Epatiche

La malattia neoplastica del fegato, primitiva e metastatica, interessa un elevato numero di persone, in Italia e nel mondo. L'incidenza del carcinoma epatocellulare è in aumento: i tumori del fegato rappresentano il 6° tumore più frequente nel mondo e la terza causa di morte cancro-correlata (incidenza 3 su 100 000 in Western Countries). La maggior parte dei pazienti, inoltre, si presenta con malattia non più aggredibile chirurgicamente, spesso anche perché l'epatocarcinoma è concomitante a una importante cirrosi.

Le metastasi epatiche (in particolare da tumori del tratto gastroenterico, ma anche mammella e tumori neuroendocrini) sono la più frequente sede di malattia oncologica. L'utilizzo della chemioterapia associata ai farmaci a bersaglio molecolare ha permesso un sostanziale allungamento della sopravvivenza mediana dei pazienti con metastasi da tumori del colon-retto fino a oltre 24 mesi. In particolare, i pazienti con metastasi epatiche, grazie ai nuovi farmaci ed ai progressi della chirurgia epatica, possono essere radicalmente trattati, con potenzialità di guarigione. Purtroppo, però, è ancora elevato il numero dei pazienti che progredisce dopo la chirurgia e durante la terapia medica. Sulla base di questi dati, sono state studiate nuove tecniche di terapia locoregionale per il trattamento dei tumori del fegato, sia primitivi sia secondari.

In questi ultimi anni stiamo assistendo, infatti, allo sviluppo sempre maggiore di quelle che vengono definite "terapie mini-invasive" che, anche nel distretto epatico, stanno assumendo un ruolo sempre più importante per categorie selezionate di pazienti, in eventuale associazione tra loro o con le terapie "tradizionali". Sono procedure effettuate per via percutanea o endovascolare (senza la necessità di intervento chirurgico a cielo aperto), come la termoablazione a radiofrequenze o microonde, che si propone di distruggere il tessuto tumorale utilizzando le alte temperature, o la chemoembolizzazione arteriosa trans-catetere (TACE), che agisce occludendo selettivamente la vascolarizzazione della lesione neoplastica in combinazione con il rilascio, in loco, di farmaci chemioterapici (Fig. 1).

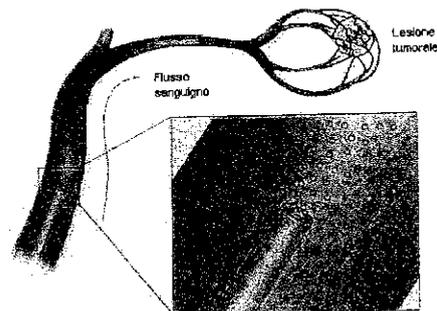
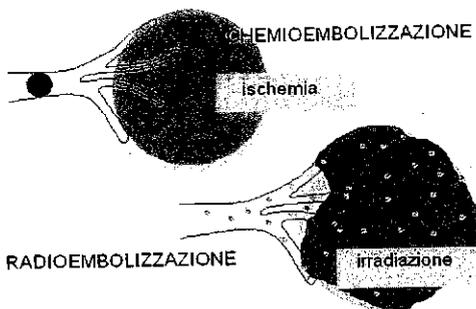


Fig. 1: meccanismi d'azione di chemio e radioembolizzazione. Fig. 2: iniezione intra-arteriosa diretta delle microsferi radioattive.

Una nuova frontiera della terapia miniinvasiva endovascolare nel distretto epatico è rappresentata dalla radioembolizzazione (TARE).

La metodica, che in Italia è utilizzata solo in pochi centri, è una opzione terapeutica aggiuntiva rispetto alle terapie sistemiche (chemioterapia e farmaci a bersaglio molecolare) ed alle altre metodiche di Radiologia Interventistica.

La procedura consiste nell'infusione diretta nelle arterie epatiche, attraverso un apposito catetere, di microparticelle di vetro (TheraSphere, MDS Nordion) o resina (SIR_Spheres, Sirtex Medical Ltd) impregnate con un isotopo, l'Ittrio-90, che le rende radioattive.

Sono particelle piccolissime (15-35 μm di diametro massimo, all'incirca un quarto di un capello) che, una volta iniettate selettivamente nell'arteria epatica, "viaggiano" all'interno del letto vascolare fino ai rami arteriosi più piccoli che irrorano la lesione neoplastica (le arteriole distali), dove restano "intrappolate" (Fig. 2): è a questo livello che le β -emissioni dell'isotopo radioattivo irradiano il tumore, in maniera super-selettiva (Fig. 3 e 4).

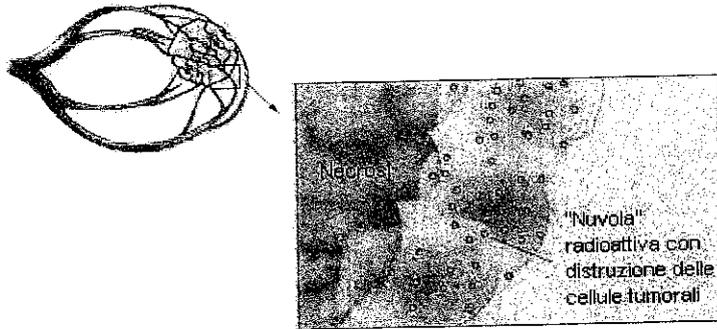


Fig 3: azione delle microparticelle radioattive a livello della lesione tumorale.

Rispetto alla radioterapia tradizionale esterna, in cui l'irradiazione coinvolge anche il tessuto epatico sano e la dose massima è limitata (30-40 Gy) per il rischio di sofferenza epatica radioindotta (epatite post-attinica), con la radioembolizzazione il tessuto tumorale, caratterizzato da una vascularizzazione maggiore rispetto al parenchima epatico sano circostante, è irradiato direttamente grazie al rilascio intra-arterioso delle microsferi e può pertanto ricevere una dose maggiore (120 Gy) con solo minima irradiazione del tessuto sano circostante (la penetrazione media delle radiazioni β all'interno dei tessuti è infatti di soli 2 mm).

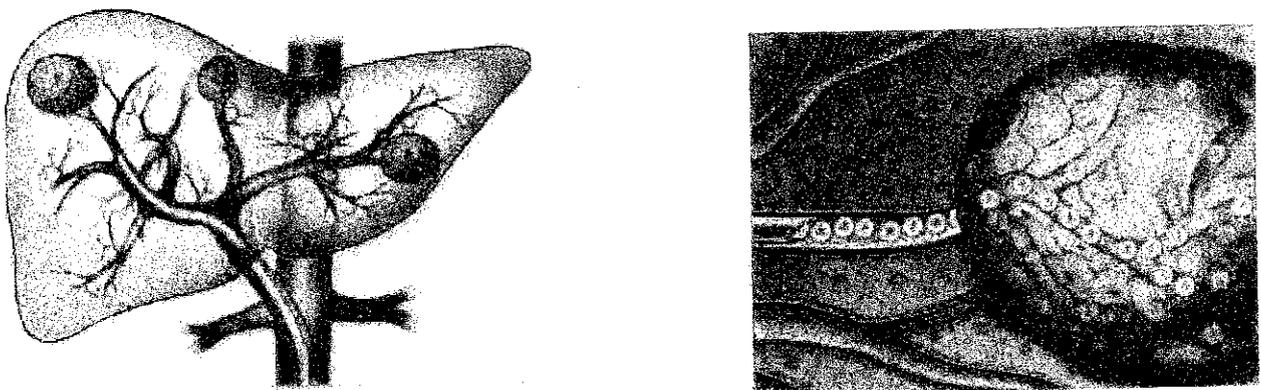


Fig. 4: azione delle microparticelle radiattive a livello della lesione tumorale

L'effetto intratumorale delle radiazioni si protrae nel tempo, in quanto le particelle radioattive restano intrappolate a lungo nei microvasi della lesione, con un incremento della necrosi tissutale

documentabile anche oltre i tre mesi dalla procedura; segue l'organizzazione fibrosa del tessuto tumorale radiotrattato, con formazione di una pseudocapsula attorno all'area di necrosi.



Immagine 1: l'esame TC pre-TARE documenta la presenza di due noduli di HCC, caratterizzati da impregnazione contrasto grafica arteriosa e wash-out tardivo, a livello di IV, VIII e VI segmento.

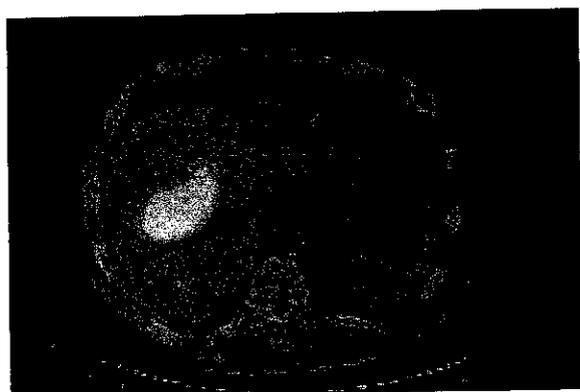


Immagine 2: l'esame angiografico con MAA documenta la buona perfusione della lesione eteroformativa epatica.

Le ridotte dimensioni di queste microparticelle, punto di forza della procedura, sono, tuttavia, anche responsabili delle eventuali complicanze ad essa correlate: esse possono raggiungere, infatti, anche i vasi terminali dei dotti biliari, determinando complicanze specifiche quali stenosi duttali e colecistiti.

A differenza di quanto avviene per le terapie di ablazione locale, la chirurgia e la radioterapia tradizionale, la procedura di radioembolizzazione non è limitata né dal numero, né dalla localizzazione, dalla distribuzione o dal diametro delle lesioni epatiche (a partire da un diametro minimo di 3 mm, fino ad un volume massimo che non ecceda il 70% dell'intero volume epatico): sono candidabili all'intervento tutti quei pazienti non sottoponibili all'intervento chirurgico, che siano in buone condizioni generali e che abbiano un'adeguata riserva funzionale epatica (bilirubina totale < 2.0 mg/dL, albumina > 3.0 mg/dL, piastrine > 50 x 10⁶) e una funzionalità renale accettabile (creatinina < 2.0 mg/dL).

Controindicano l'intervento la presenza di shunts arteriosi (una comunicazione tra le reti vascolari arteriose dei due distretti corporei) epato-polmonare o con il tratto gastro-intestinale, che non possano essere corretti con un'embolizzazione selettiva (per il rischio di irradiazione accidentale di questi organi con conseguenti complicanze "a distanza" quali polmoniti od ulcere gastrointestinali). In particolare, quando la presenza di shunt polmonare è elevata e l'irradiazione polmonare supererebbe i 30 Gy, controindicando la procedura, può essere proposto un trattamento preventivo antiangiogenico con un farmaco chiamato Sorafenib, che si è dimostrato in grado di normalizzare il circolo patologico permettendo l'esecuzione della radioembolizzazione dopo una terapia di 12 settimane.

La procedura è complessa e richiede un trattamento multidisciplinare, con coinvolgimento dei Clinici Oncologi, dei Radiologi Interventisti, dei Medici Nucleari e dei Fisici Sanitari.

I pazienti candidati alla TARE vengono preventivamente sottoposti ad uno studio angiografico effettuato dal Radiologo Interventista in sala angiografica che prevede l'introduzione di un catetere nell'arteria femorale e, attraverso di essa, nell'arteria epatica con la somministrazione di mezzo di contrasto; in questo modo è possibile identificare i vasi sanguigni che alimentano il tumore, inserire piccole spirali per embolizzare definitivamente eventuali vasi anomali che irrorano lo stomaco e l'intestino al fine di evitare che la successiva TARE possa determinare un danno a queste strutture. Inoltre, sempre attraverso il catetere, sarà possibile somministrare una piccola quantità di sostanza radioattiva (i macroaggregati di albumina umana marcati con ^{99m}Tc).

I macroaggregati, avendo dimensioni del tutto sovrapponibili alle sfere di Y-90, mimano la distribuzione del successivo trattamento e consentono di documentare un passaggio di attività dal fegato al polmone per la presenza di shunt all'interno del tumore o di attività a livello della parete gastrica o intestinale per la presenza di circoli venosi che non sono stati identificati dall'angiografia; la presenza di attività in sede extraepatica generalmente controindica il trattamento con Y-90.

Dopo avere iniettato i macroaggregati in sala angiografica il paziente sarà accompagnato in Medicina Nucleare per effettuare la scintigrafia che consente di ottenere immagini che rappresentano la distribuzione del radiofarmaco nel fegato e documentare la eventuale presenza di attività in sede extraepatica e nel polmone.

Questa valutazione preliminare richiede il ricovero giornaliero del paziente. Se non esistono controindicazioni, l'intervento di radioembolizzazione vero e proprio viene effettuato dopo circa due settimane dalla valutazione preliminare.

Prima di procedere al trattamento, è necessario valutare la dose di Y-90 che si intende somministrare in modo da ottenere un vantaggio terapeutico salvaguardando il più possibile il fegato non interessato dalla malattia. Questa valutazione è effettuata dal Fisico Medico e tiene prevalentemente conto del volume del tumore ma anche della sua perfusione valutata attraverso i macroaggregati di albumina umana.

La procedura terapeutica si svolge sotto guida fluoroscopica digitale, in sala Angio-CT (Immagine 6): l'apposito catetere è introdotto all'interno dell'arteria epatica per via transfemorale, in anestesia locale e/o generale, dal Radiologo Interventista; in presenza del Medico Nucleare e del Fisico Sanitario vengono iniettate le particelle radioattive.

Dopo 1-3 ore dalla somministrazione del Y-90 verrà effettuata in Medicina Nucleare una nuova scintigrafia che consentirà di valutare la distribuzione della radiofarmaco iniettato e quindi la bontà del trattamento.

Dopo la procedura, il paziente, ricoverato, viene tenuto in osservazione qualche giorno, quindi viene dimesso. Gli effetti collaterali sono di modesta entità: il paziente può sperimentare una sensazione di stanchezza ed affaticamento (che si verifica dopo il 50% circa delle procedure), nausea o vago dolore addominale (20% circa).

Complicanze più importanti come ulcere gastrointestinali sono evenienze più rare (4% circa delle procedure). In meno del 20% dei casi possono verificarsi, poi, alterazioni biochimiche, quali incremento dell'iperbilirubinemia o dei valori AST.

Il paziente viene quindi invitato a seguire uno specifico follow-up (sottoponendosi a un esame TC a distanza di 3, 6 e 12 mesi dalla procedura) per il controllo nel tempo dell'efficacia del trattamento e dell'evoluzione della malattia di base (Immagini 1-5).

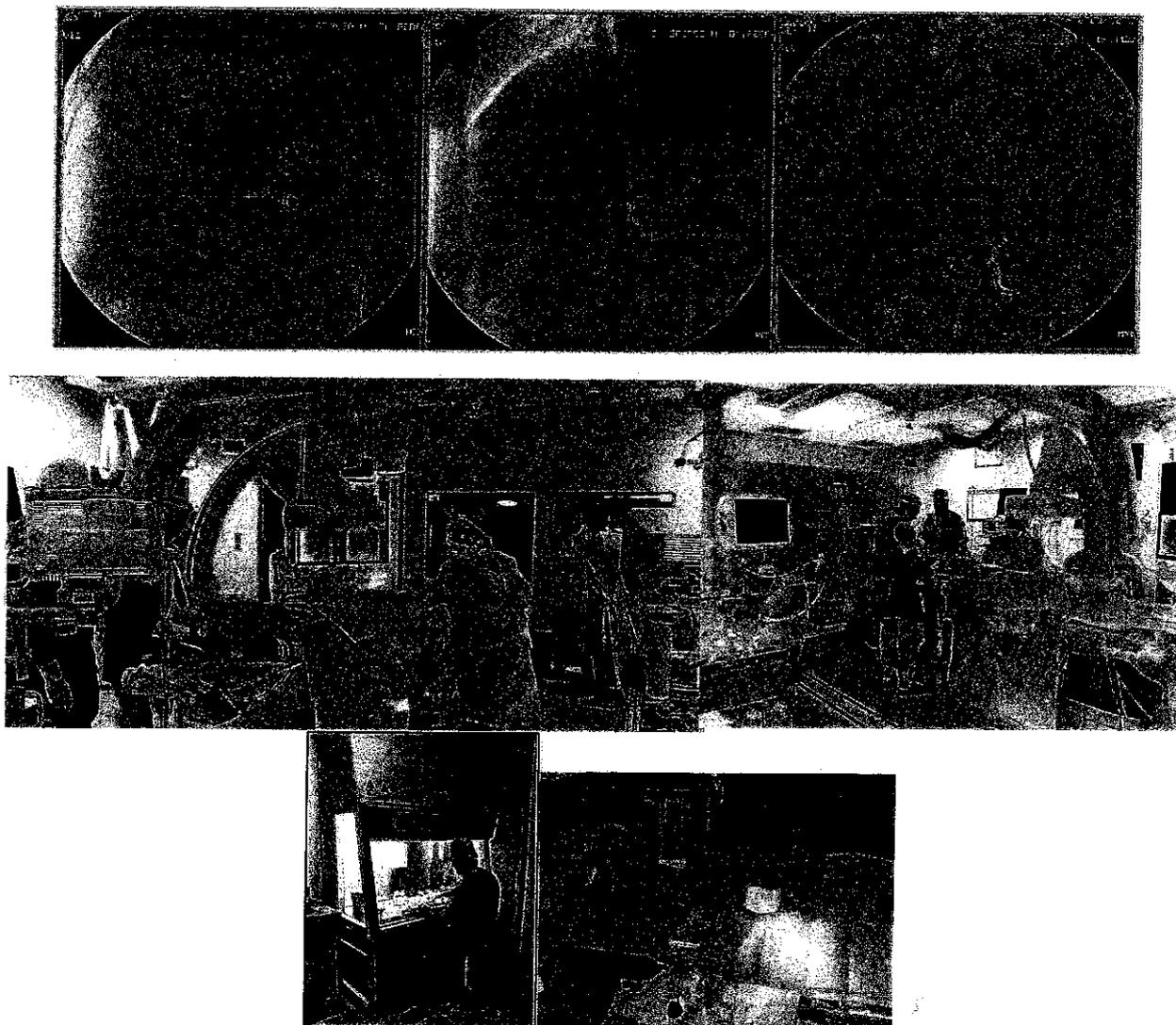


Immagine 6: Procedura di Radioembolizzazione effettuata in sala angiografica.

ISTITUTO TUMORI "GIOVANNI PAOLO II"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

CORSO DI FORMAZIONE OBBLIGATORIO
(art. 61, comma 3, lettera e, art. 68 del D.Lgs. 230/95)

**"RADIOEMBOLIZZAZIONE
EPATICA CON ITTRIO-90"**

17 febbraio 2014 ed.0 (h. 13.00/16.00)

18 febbraio 2014 ed.1 (h. 14.00/17.00)

Aula Formazione Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"

Direttori del Corso

Cosmo Gadaleta, Direttore U.O.C. Radiologia Interventistica
IRCCS - Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" - BARI

Giuseppe Rubini, Direttore centro di Medicina Nucleare -
A.O.U. "CONSORZIALE" Policlinico - BARI

h.13.00

Introduzione

Dott.ssa Maria Pia Trisorio Liuzzi

h.13.30/14.00

Cosmo Gadaleta

**Trattamento delle lesioni neoplastiche
epatiche mediante Y90 - Descrizione della procedura e aspetti clinici**

h.14.00/14.30

Enza Carioggia

Le radiazioni ionizzanti. Principi fisici.

h.14.30/15.00

Giuseppe Rubini

Aspetti medico-nucleari della radioterapia con microsfere marcate con Y90

h.15.00/15.30

Fulvio Fucilli

Elementi di radioprotezione per il personale e i pazienti

h.15.30/16.00

Focus

Trattamenti locoregionali delle patologie neoplastiche epatiche

Il corso è obbligatorio ai sensi degli artt. 61, comma 3, lettera e 68 del D.Lgs. 230/95, per tutti gli operatori coinvolti nelle pratiche di radioembolizzazione epatica con Ittrio-90 .

La Radioembolizzazione per la cura del tumore primitivo del fegato è una procedura di Radiologia Interventistica eseguita in sala Angio-TC. Si tratta di una radioterapia intra-arteriosa, che si esegue con accesso dalla arteria femorale, portando un catetere all'interno dell'albero vascolare navigando fino all'arteria epatica, dove vengono iniettate microscopiche particelle (0/30 nano micron) caricate con ittrio 90 (Beta emittenti) mirati selettivamente a colpire i tumori epatici ipervascolarizzati. E' indicata per la terapia dell'epatocarcinoma complicato dalla trombosi della vena porta e per metastasi epatiche derivanti da tumori neuroendocrini. La metodica, che in Italia è utilizzata solo in pochi centri non è mai stata eseguita nel Ns Istituto. E' innovativa perché consente di praticare una radioterapia loco regionale intra arteriosa del tumore, in casi ben selezionati. Si tratta quindi di una opzione terapeutica aggiuntiva rispetto alle terapie sistemiche (chemioterapia e farmaci neo-angiogenetici) e alle metodiche di radiologia interventistica come l'alcolizzazione, la termo ablazione, la chemio-embolizzazione (iniezione di farmaco e chiusura dell'arteria). La metodica è complessa poiché prevede uno studio preliminare, con una CT ad alta definizione e uno studio angiografico che consenta di pianificare l'eventuale chiusura di shunt arteriosi (es. stomaco, pancreas, intestino o polmone) per evitare complicanze post attiniche. **All'intervento di radio-embolizzazione,** partecipa uno staff multidisciplinare e interdipartimentale che comprende, oltre allo staff della Radiologia Interventistica, anche i medici della Medicina nucleare, cui compete l'utilizzo delle particelle caricate con ittrio, e i fisici della Fisica sanitaria, che gestiscono invece il calcolo della dose e le problematiche di radioprotezione. I pazienti destinati alla radioembolizzazione sono in carico al reparto di Radiologia Interventistica ed Oncologia Medica Integrata. **Obiettivo del corso** è di informare e formare tutto il personale coinvolto nel procedimento terapeutico con YTTRIO 90 ai sensi del dlgs.230/95 (art.61 comma 3 lett.e, art.68), nell'ambito di un programma finalizzato alla radioprotezione.

Per i dipendenti dell'IRCCS Oncologico di Bari la partecipazione a questo evento è considerata formazione obbligatoria (digitare codice 3 area comparto, codice 04 area dirigenza).

Dott.ssa Maria Pia Trisorio Liuzzi

Direttore Sanitario

IRCCS - Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" - BARI

Cosmo Gadaleta

Direttore U.O.C. Radiologia Interventistica

IRCCS - Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" - BARI

Enza Carioglia

Direttore U.O.C. Fisica Sanitaria

IRCCS - Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" - BARI

Giuseppe Rubini

Direttore Centro di Medicina Nucleare -

A.O.U. "Consorziale" Policlinico - BARI

Fulvio Fucilli

Dirigente Fisico U.O. Fisica Sanitaria

Esperto Qualificato in Radioprotezione

A.O.U. "Consorziale" Policlinico - BARI

Segreteria organizzativa :

Ufficio Formazione IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II, Bari - P. Nardulli, M. Longo, A. Quaranta

Tel/fax 080.5555073/072 Email: m.longo@oncologico.bari.it

IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II Bari

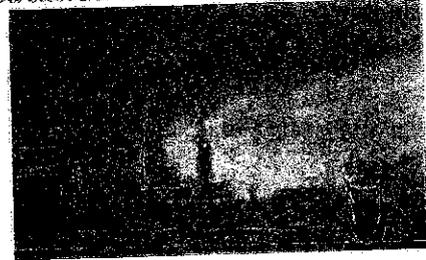
CORSO DI FORMAZIONE OBBLIGATORIO (art. 61, comma 3, lettera e, art. 68 del

D.Lgs. 230/95) "RADIOEMBOLIZZAZIONE EPATICA CON ITTRIO-90 "

17 febbraio 2014 ed.0 (h.13.00/16.00)

18 febbraio 2014 ed.1 (h.14.00/17.00)

U.O.C. RADIOLOGIA INTERVENTISTICA
ed ONCOLOGIA MEDICA INTEGRATA
Direttore Dott. Cosmao Domenico Cristofolini



GUIDA PER IL Paziente

**Radioterapia Interna Selettiva (SIRT)
nei tumori epatici con microsfere**

14/02/2014 **A cura di:**

TSRM: Dott. Peppino Laricchia

Inf: Dott.ssa Tonia Dilella

Introduzione

Il presente opuscolo illustrativo è stato realizzato per i pazienti ai quali è stata proposta o per i quali viene presa in considerazione la Radioterapia Interna Selettiva (SIRT, anche nota come radioembolizzazione) con microsferi. E' destinato a fornire informazioni sulle microsferi, sul trattamento SIRT e sui possibili effetti collaterali, è di rispondere ad alcune delle domande su questo trattamento innovativo. Per ulteriori domande sul trattamento SIRT è necessario rivolgersi al proprio medico curante o all'infermiera, che potranno indirizzare eventuali preoccupazioni specifiche associate alla vostra condizione clinica.

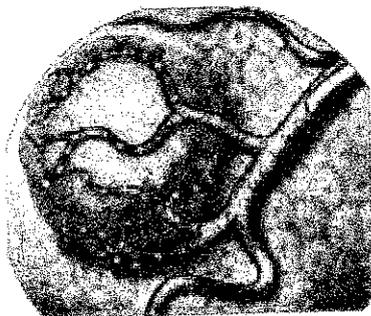
Che cosa è la sirt e cosa sono le microsferi?

SIRT è un trattamento mirato dei tumori epatici che somministra milioni di minuscole microsferi radioattive direttamente nei tumori epatici. Le prime microsferi sono state sviluppate in Australia negli anni 80. Negli Stati Uniti e in Europa il prodotto è stato approvato nel 2002. Migliaia di pazienti sono già stati sottoposti al trattamento presso centri di eccellenza di tutto il mondo.

Le microsferi sono approvate per il trattamento dei tumori epatici che non possono essere rimossi chirurgicamente.

Questi possono essere tumori che hanno origine nel fegato (conosciuti anche come tumori epatici primitivi), o possono essere tumori che si sono diffusi al fegato da altre parti del corpo (conosciuti anche come tumori epatici secondari o metastasi).

Per quali pazienti è indicata la SIRT ?



La SIRT è adatta solo a pazienti affetti da tumori epatici con malattia localizzata solo o prevalentemente nel fegato. SIRT non ha alcun effetto sui tumori al di fuori del fegato. Prima di proporre al paziente questo tipo di trattamento, occorre prendere in considerazione una serie di altri fattori. Il più importante è che il paziente abbia sufficiente fegato sano con una funzionalità soddisfacente. Ciò si determina solitamente tramite una semplice analisi del sangue.

Da chi viene praticata la procedura sirt?

Questa procedura viene condotta da una équipe medica che comprende uno specialista chiamato Radiologo Interventista e altri specialisti qualificati per le tecniche che comportano l'impiego di radiazioni.

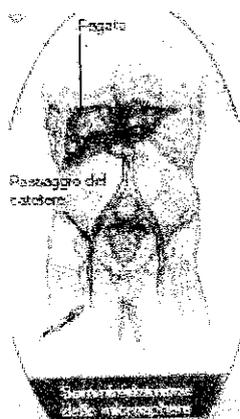
Che cosa farà l'équipe responsabile del trattamento prima di somministrare la SIRT ?

L'équipe incaricata del trattamento dovrà conoscere la precedente anamnesi oncologica del paziente ed essere al corrente di tutte le altre condizioni cliniche. Sarà quindi effettuata tutta una serie di test iniziali per accertare che questi possa ricevere il trattamento in tutta sicurezza. Normalmente i pazienti vengono sottoposti a due procedure sotto sedazione profonda e/o anestesia generale. Entrambe comprendono una procedura radiologica chiamata angiografia. Lo scopo dell'angiografia o mappatura è quello di preparare il fegato al trattamento SIRT.

Durante la procedura di mappatura, il radiologo interventista occlude (embolizza) i vasi per minimizzare la possibilità di migrazione delle microsferine verso aree esterne al fegato (ad esempio stomaco o intestino). Questa tecnica prevede inoltre la somministrazione di un piccolo quantitativo di microsferine radioattive per controllare la quantità di sangue che dal fegato giunge ai polmoni.

Nel caso i risultati dei test iniziali siano accettabili, dovrà essere determinata la dose di microsferine. Le Microsferine saranno quindi somministrate nel corso di una seconda procedura che solitamente viene praticata una o due settimane dopo i test iniziali.

Come si somministrano le microsferine?



Il radiologo interventista pratica una piccola puntura, solitamente nell'arteria femorale in prossimità dell'inguine. Un piccolo tubo flessibile, chiamato catetere, viene quindi guidato attraverso l'arteria all'interno del fegato.

Le microsferine vengono somministrate tramite questo catetere. L'intera procedura può richiedere circa 90 minuti. Durante la procedura il paziente sarà assennato ma in grado di comunicare con il medico che effettua il trattamento e con la sua équipe.

Come funzionano le microsferine

Il trattamento SIRT consente di indirizzare le radiazioni – spesso utilizzate per la cura del cancro – direttamente all'interno dei tumori del fegato tramite l'afflusso di sangue al tumore. Il normale tessuto epatico riceve circa il 90% del sangue dalla vena porta che proviene dall'intestino, mentre i tumori del fegato ricevono circa il 90% del sangue dall'arteria epatica.

Le microsferine vengono somministrate direttamente ai tumori del fegato tramite l'arteria epatica, risulta quindi minimizzata l'esposizione dei restanti tessuti epatici sani. La maggior parte delle microsferine ha un diametro di circa 32 micron (con un range 20-60 micron), circa un terzo dello spessore di un capello umano. Le microsferine sono sufficientemente piccole per passare attraverso le arterie epatiche, ma sono troppo grandi per attraversare i vasi sanguigni di piccole dimensioni all'interno del tumore nella cui sede vanno a posizionarsi permanentemente.

Le microsferine contengono l'elemento radioattivo ittrio-90 che diffonde radiazioni beta a una distanza relativamente piccola: una media di 2,0 mm nel tessuto umano. L'ittrio-90 ha un tempo di dimezzamento di circa due giorni e mezzo, pertanto la maggior parte della radiazione (più del 97%) viene applicata al tumore nelle prime due settimane successive al trattamento.

Dal momento che le microsferine vengono somministrate direttamente ai tumori, ciò consente di impiantare localmente una dose maggiore di radiazioni di quanto non sia possibile con la radioterapia convenzionale a fasci esterni.

Quali sono i potenziali benefici delle microsfere SIR-Spheres?

I dati clinici evidenziano che, quando utilizzate in combinazione con la chemioterapia, le microsfere possono ridurre le metastasi epatiche da cancro del colon-retto nel paziente più di quanto non avvenga con la sola chemioterapia, migliorando la qualità e le aspettative di vita del paziente. Per un numero più ridotto di pazienti, il trattamento può causare una riduzione del tumore al fegato sufficiente da permetterne la successiva asportazione chirurgica.

Nei soggetti affetti da metastasi epatiche da cancro del colon-retto che non rispondono più alla chemioterapia, sono state utilizzate con successo le microsfere per ridurre tali metastasi e prolungare la sopravvivenza dei pazienti. Nella letteratura scientifica sono presenti molte pubblicazioni sull'uso delle microsfere per il trattamento di pazienti con metastasi epatiche o carcinoma primitivo del fegato.

Dovrò sospendere i trattamenti di chemioterapia per essere sottoposto alla SIRT ?

Generalmente, la chemioterapia viene sospesa nella maggior parte dei pazienti, due settimane prima e due settimane dopo il trattamento SIRT. Tuttavia, sarà l'oncologo a stabilire se è necessario sospendere la chemioterapia.

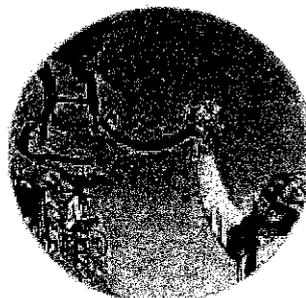
Cosa succederà dopo il trattamento SIRT ?

Subito dopo il trattamento SIRT potrebbe essere effettuata una scansione per accertare che le microsfere siano state infuse all'interno del fegato. Nelle ore successive al trattamento verranno effettuati controlli per consentire all'équipe medica di verificare che non siano subentrati effetti collaterali o complicanze che richiedano ulteriori cure. Dal momento che avrete ricevuto un trattamento radioattivo, vi saranno alcune semplici precauzioni da prendere durante le prime 24 ore successive alla procedura SIRT. Tali precauzioni comprendono: un accurato lavaggio delle mani ogni volta che sarà andato in bagno; la pulizia di eventuali perdite di sangue, urina o feci e smaltimento dei medesimi nel WC.

Ulteriori informazioni sulle precauzioni da adottare saranno fornite dall'équipe incaricata del trattamento. Quest'ultima avrà anche cura di monitorare i Suoi progressi mediante analisi del sangue e radiografie effettuate ad intervalli periodici

Dopo quanto tempo potrò tornare a casa dopo la SIRT ?

Questo dipende dalle normative locali. Il Suo medico potrà tenerLa in ospedale per due o più notti per escludere l'insorgenza di complicanze successive al trattamento. Solitamente i pazienti che sono stati sottoposti alla procedura SIRT possono essere dimessi tre o quattro giorni dopo il trattamento e possono riprendere molto presto le rispettive attività quotidiane.



Quali effetti collaterali sono associati alle microsfele?

Quasi tutti i trattamenti e i farmaci possono provocare effetti collaterali indesiderati. Alcuni effetti collaterali possono essere di scarso rilievo e creare qualche disagio al paziente, ma, in un numero molto limitato di casi, possono insorgere problemi gravi.

Le reazioni al trattamento sono diverse in relazione al paziente. Molti pazienti avvertono dolori addominali e/o nausea che normalmente scompaiono in poco tempo e/o con farmaci di routine. Molti pazienti sviluppano anche un lieve aumento della temperatura che può durare sino ad una settimana e uno stato di affaticamento che può persistere diverse settimane.

A titolo precauzionale, si possono somministrare farmaci addizionali, come analgesici, antinfiammatori, antinausea e antiulcera allo scopo di prevenire o minimizzare tali effetti collaterali.

Quali sono le potenziali complicazioni del trattamento con microsfele?

In rari casi e anche quando il trattamento viene somministrato da persone esperte, un piccolo numero di microsfele potrebbe inavvertitamente raggiungere altri organi, come la cistifellea, lo stomaco, l'intestino o il pancreas. Se le microsfele raggiungono questi organi, possono causare infiammazioni della cistifellea (colecistite), dello stomaco (gastrite) o dell'intestino (duodenite).

Queste complicanze sono rare, ma nel caso una di queste dovesse manifestarsi, normalmente richiederà un ulteriore trattamento. Il personale sanitario addetto al trattamento è addestrato in modo specifico per minimizzare tali rischi e prevenirne l'insorgenza.

Cosa dovrei fare al manifestarsi di un effetto collaterale?

È importante contattare il proprio medico curante o la propria infermiera all'insorgere di effetti collaterali. Il medico potrà prescrivere dei farmaci per alleviare il disagio. Sebbene gli effetti collaterali che comportano un rischio per la vita del paziente siano rari, è importante informare il proprio medico riguardo a qualsiasi reazione indesiderata.

Perderò i capelli?

Non sono stati riferiti casi di caduta dei capelli (alopecia) successiva al trattamento con le microsfele. Un eventuale trattamento chemioterapico concomitante può causare la perdita dei capelli, ma le microsfele non peggioreranno le cose.

C'è qualcosa che debbo evitare?

Non possono assolutamente sottoporsi al trattamento SIRT le donne in gravidanza e non si deve rimanere in stato interessante nei due mesi successivi al trattamento, poiché ciò potrebbe causare danni irreversibili al feto.

È pertanto necessario provvedere sempre a un'efficace contraccezione in questo periodo. Non si deve allattare al seno durante le prime due settimane successive al trattamento, e non si deve utilizzare il latte materno prodotto in questo periodo per l'allattamento del neonato con il biberon.

Dovrò cambiare ciò che mangio o bevo?

No. Può e deve continuare a mangiare e bere normalmente. Quantità adeguate di cibo e, in particolare, di liquidi la aiuteranno a ritornare alle abituali attività quotidiane. Il medico curante è la persona che meglio la potrà consigliare in merito al consumo di alcool.

La radioembolizzazione per la cura dei tumori avanzati del fegato - 17 E 18 FEBBRAIO 2014



La radioembolizzazione per la cura del tumore primitivo del fegato è una procedura di Radiologia Interventistica. Si tratta di una radioterapia intra-arteriosa, che si esegue con accesso dalla arteria femorale, portando un catetere all'interno dell'albero vascolare navigando fino all'arteria epatica, dove vengono iniettate microscopiche particelle (**20/30 nano micron**) caricate con ittrio 90 (**Beta emittenti**) mirati selettivamente a colpire i tumori epatici ipervascolarizzati.

E' indicata per la terapia dell'epatocarcinoma complicato dalla trombosi della vena porta e per metastasi epatiche derivanti da tumori neuroendocrini.

La metodica, che in Italia è utilizzata solo in pochi centri non è mai stata eseguita nel Ns Istituto.

E' una tecnica innovativa perché consente di **praticare una radioterapia loco regionale intra arteriosa** del tumore in casi ben selezionati. Si tratta quindi di una opzione terapeutica aggiuntiva rispetto alle terapie sistemiche (chemioterapia e farmaci neo-angiogenetici) e alle metodiche di radiologia interventistica come l'alcolizzazione, la termo ablazione, la chemioembolizzazione (iniezione di farmaco e chiusura dell'arteria).

La radioembolizzazione riesce a ottenere spesso una remissione parziale, **maggior controllo** della malattia **in prospettiva anche del trapianto di fegato (interventi ponte)**, con allungamento dell'aspettativa **e la qualità di vita**. La metodica è complessa **poiché** prevede uno **studio**

preliminare, con una tomografia computerizzata ad alta definizione e uno studio angiografico che consenta di pianificare l'eventuale chiusura di shunt arteriosi (es. stomaco, pancreas, intestino o polmone) per evitare complicanze post attiniche.

Per avere quindi la certezza che non ci siano fughe di particelle caricate con ittrio in sede extraepatica occorre embolizzare (ossia chiudere) le arterie visibili con spirali metalliche e iniettare dei macroaggregati (albumina marcata con Tecnezio), per il controllo del letto vascolare, il calcolo dosimetrico ed infine per simulare quella che sarà la redistribuzione/somministrazione dell' Y90 in corso del trattamento. Successivamente il paziente dalla sala Angiografica viene inviato in medicina nucleare, dove viene

eseguita una CT-Spect per verificare che i macroaggregati si siano concentrati esclusivamente nell'area tumorale, senza fughe verso altri organi, dove potrebbero determinare gravi complicanze. Successivamente in fisica sanitaria si procede a calcolare, in base al volume del tumore, la quantità di particelle radio-embolizzanti che occorrono, in modo da colpire le cellule cancerose con la dose giusta, limitando l'esposizione del fegato sano. Le particelle radio-embolizzanti utilizzate per questa metodica vengono caricate in Canada e inviate a Bari in un apposito contenitore il giorno precedente stabilito per l'intervento. Occorre rispettare l'orario previsto della somministrazione poiché la dose viene ordinata in relazione al decadimento e l'intervento verrà eseguito in radiologia interventistica come per una normale TACE (chemio-embolizzazione), all'incirca in tre quarti d'ora, il tutto praticando al paziente una anestesia generale.

All'intervento di radio-embolizzazione, che viene eseguito nella sala Angio-CT, partecipa uno staff multidisciplinare e interdipartimentale che comprende, oltre allo staff della Radiologia interventistica, anche i medici della Medicina nucleare, cui compete l'utilizzo delle particelle caricate con ittrio, e i fisici della Fisica sanitaria, che gestiscono invece il calcolo della dose e le problematiche di radioprotezione. I pazienti destinati alla radioembolizzazione sono in carico al reparto di Radiologia Interventistica ed Oncologia Medica Integrata dove dopo il trattamento rimangono in osservazione mediamente 3-4 giorni.

Considerazioni generali sulla sicurezza in presenza di radiazioni

Manipolazione di quantità terapeutiche di microsfere contenenti

Yttrio-90:

Le microsfere con Y-90 emettono radiazioni β , pertanto il rischio principale è l'esposizione di occhi, cute e mani. Le emissioni β delle microsfere contenenti Y-90 possono viaggiare per circa un metro in linea aerea, ma vengono bloccate da uno spessore di 1 centimetro di materiale acrilico. La fiala contenente la dose è schermata dall'acrilico.

SIRT (SELECTIVE INTERNAL RADIATION THERAPY):RAZIONALE

- Somministrazione locale intra-arteriosa di microsfere caricate con Ittrio 90.
- Isotopo che emette raggi beta puri di alta energia senza emissioni di raggi gamma primari.
- Energia media è di 0.9367 MeV.
- Il percorso di questi raggi nei tessuti è mediamente di 2,5 mm (massimo 11 mm).
- **Massima azione a livello della massa tumorale, bassa esposizione dei tessuti vicini.**
- Maggiore concentrazione delle microsfere radioisotopiche nelle sedi coinvolte da Malat



SIR-Spheres® Microspheres
(Yttrium-90 Microspheres)



1. DESCRIPTION

SIR-Spheres microspheres consist of biocompatible microspheres containing yttrium-90 with a size between 20 and 60 microns in diameter. Yttrium-90 is a high-energy 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 maximum range of emissions in tissue is 11mm with a mean of 2.5mm. The half-life is 64.1 hours in therapeutic use, requiring the isotope to decay to infinity, 94% of the radiation is delivered in 11 days. SIR-Spheres microspheres are a permanent implant. Each device is moist heat sterilised and for single use only.

SIR-Spheres microspheres are provided in a vial with water for injection. Each vial contains 30Bq of yttrium-90 (at the time of calibration) to a total of 5ml water for injection. The vial is shipped in a 6.4mm thick, lead pot. The package consists of a crimp-sealed SIR-Spheres microspheres glass vial within the lead pot, and a package insert within Type A packaging bucket.

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 expiry information are on the vial label. SIR-Spheres microspheres are usable up to 24 hours from the time of calibration.

SIR-Spheres microspheres are implanted into hepatic tumours by delivery via either the common hepatic artery or the right or left hepatic artery using a catheter or implanted port. SIR-Spheres microspheres distribute non-uniformly in the liver due to the physiology of hepatic arterial flow, the tumour to normal liver ratio of the tissue vascularity, and tumour size. The rim of the tumour gets higher density per unit distribution of SIR-Spheres microspheres than the normal liver. Once SIR-Spheres microspheres are implanted into the liver, it is not metabolised or excreted and it stays permanently in the liver.

2. INTENDED USE

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

3. INDICATIONS FOR USE

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

4. ACCESSORIES

Accessories that may be used for the implant procedure include:

- SIR-Spheres Delivery Set and Satev V-vial
- Delivery Box and V-vial Holder
- Syringe Shield

5. INSTRUCTIONS FOR USE

5.1 PATIENT SELECTION AND PRE-TREATMENT TESTING

Patients with non-resectable tumours may be considered for treatment with SIR-Spheres microspheres. Patient selection for treatment with SIR-Spheres microspheres requires a medical opinion that control of tumour within the liver will result in patient benefit.

Patient Tests before Treatment with SIR-Spheres Microspheres

- The following tests are recommended before treatment:
- A hepatic angiogram should be performed to establish arterial anatomy of the liver.
 - A nuclear medicine break-through scan (Intrahepatic Technetium MAA Scan) to determine the percent lung shunting. This is performed through the hepatic artery catheter or implanted port.
 - Serologic tests of liver function should be performed to determine the extent of liver function damage.

*SIR-Spheres is a Registered Trademark of Sirtex/SIR-Spheres Pty Ltd

Other imaging studies, such as chest x-ray, CT scan of chest and abdomen, abdominal ultrasound and a bone scan are recommended to determine the extent of disease.

5.2 RADIATION DOSIMETRY

The radiation dosimetry of the SIR-Spheres microspheres can be a complex and difficult task due to the non-uniform distribution of the microspheres in the normal liver and the tumour. In general, 1 GBq (27 mCi) of Yttrium-90 of tissue provides the equivalent of 50 Gy of radiation dose.¹ However, because of the non-uniform distribution of the dose between the tumour and the normal liver tissue, a proportionally larger amount of radiation will be delivered to the tumour tissue.

Example, a patient has a 1500g liver with a 4cm size tumour in the right lobe, and a 3cm size nodule in the left lobe. The technetium-99m scan shows a 5:1 density ratio per unit volume between the tumour and the liver. The patient receives 2 GBq of SIR-Spheres microspheres. The radiation dose to the tumour is 294 Gy and to the liver tissue is 58.5 Gy.

The radiation dose for other organs would be minimal or negligible, except for the organs adjacent to the liver, such as the stomach, large intestine and gallbladder, and the lung. The radiation dose may increase significantly when there is shunting of the arterial blood to the lung, or if SIR-Spheres microspheres are inadvertently delivered to other organs such as the stomach or pancreas.

5.3 TECHNIQUE FOR PERFORMING THE INTRA-HEPATIC TECHNETIUM MAA SCAN

Technetium-99m MAA (Macro-Aggregated Albumin) (50MBq (4mCi)) is injected via the hepatic artery catheter or implanted port to assess the fraction that passes through the liver to the lungs and the relative distribution of MAA (and hence SIR-Spheres microspheres) between tumour and normal liver. The patient is placed supine. Anterior and posterior images of the abdomen and thorax, and right lateral images of the abdomen are taken. Regions of interest are drawn around the whole of lung fields and the whole of liver field.

The percent lung shunting = $\frac{\text{counts of total lung}}{\text{counts of total lung plus counts of liver}} \times 100$

This scan technique can be used to calculate the relative distribution of MAA (and hence SIR-Spheres microspheres) between tumour and normal liver. This is only possible when clearly defined tumour and normal liver areas-of-interest can be determined on the MAA scan.

If percent lung shunting is >10% then there is need for dose reduction of SIR-Spheres microspheres (see Table 1 below)

Table 1 - Dose Reduction Recommendations

| Percent Lung Shunting | Activity of SIR-Spheres |
|-----------------------|-------------------------------------|
| < 10% | Deliver full amount of SIR-Spheres |
| 10% to 15% | Reduce amount of SIR-Spheres by 20% |
| 15% to 20% | Reduce amount of SIR-Spheres by 40% |
| > 20% | Do not give SIR-Spheres |

SIR-Spheres microspheres

5.4 CALCULATION OF INDIVIDUAL DOSE

There are three accepted methods for calculating the patient radiation dose, these being the empirical model, the BSA model and the partition model.

Empirical

The empirical model accepts the safety margins of the doses known from the previously published clinical data and can be determined according to Table 2.

Table 2 - The Recommended Patient Dose

| The % Involvement by the Tumour in the Liver | Recommended Y-90 Dose* |
|--|------------------------|
| > 50 % | 3.0 GBq |
| 25 % - 50 % | 2.5 GBq |
| < 25 % | 2.0 GBq |

*When there is 10 % or more lung shunting, the patient dose should be reduced according to Table 1.

BSA

The BSA method varies yttrium-90 activity according to the size of the patient and the size of the tumour within the liver and is the most widely used method.

¹ Russell, Carden, Horgan. 'Dosimetry Calculations of Yttrium-90 used in the treatment of liver cancer.' Endocrine in the rapidly changing Oncology 1988;4:171-186

The BSA method uses the patient's Body Surface Area (BSA) (calculated from the patient's weight and height) and the percentage of the liver (by volume) that is replaced with tumour (calculated from the CT scan). Most patients will receive between 1.3-2.5 GBq of yttrium-90 if the whole liver is to be treated. Activity of SIR-Spheres microspheres in GBq

$$= (BSA - 0.2) \times \frac{\% \text{ tumour involvement}}{100}$$

Body Surface Area (BSA) is calculated from weight/height chart

$$\% \text{ tumour involvement} = \frac{\text{volume of tumour} \times 100}{\text{volume of tumour} + \text{liver}}$$

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 radiation dose to the normal liver parenchyma should not exceed 80Gy in patients with normal liver and 70Gy in patients with cirrhosis. The dose to the lung should not exceed 25Gy and preferably be less than 20Gy. The dose received by the tumour has no upper limit.

- The technique requires two measurements to be made:
- Measurement of the volume of tumour and normal liver determined from CAT scan
 - Measurement of the proportions of technetium-99m labelled MAA activity that lodges in the tumour, normal liver and lungs as determined from gamma scan.

As the lung is largely filled with air, the CAT scan cannot be used to measure the volume of the lung parenchyma, and hence an estimation of 1000cc is made. For the purpose of calculating tissue mass, all tissue densities are all estimated at 1g/cc.

Equation 1 is used to calculate the radiation dose received by an organ after SIR-Spheres microspheres has been delivered to that organ.

Equation 1:
 Tissue Radiation Dose (Gy) = $\frac{49670 \times \text{Total yttrium-90 activity in the organ or tissue (in GBq)}}{\text{Mass of the organ or tissue (in grams)}}$

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

- from the liver CT scan, calculate the volumes of the normal liver and tumour
- convert each volume to mass on the basis of 1g/cc
- from a lung CT scan, determine the volume of the lung and convert to mass (or estimate it as 1000g)
- from the nuclear medicine break-through scan, determine the activity in the lung, tumour and liver
- determine the T/N activity ratio (calculated as activity per unit mass of organ or tissue) using Equation 2
- determine the percentage shunted to the lungs using Equation 3.

To determine the T/N ratio, the following equation should be used.

Equation 2: $T/N = r = \frac{A_{\text{tumour}}/M_{\text{tumour}}}{A_{\text{liver}}/M_{\text{liver}}}$
 Where:
 T/N (r) is the tissue/normal ratio of the activity in the tumour and normal liver per unit mass of each of these compartments.
 A_{tumour} is the activity in tumour
 M_{tumour} is the mass of tumour
 A_{liver} is the activity in the normal liver
 M_{liver} is the mass of the normal liver

Equation 3: $\text{Lung Activity } (A_{\text{lung}}) = A_{\text{total}} \times \frac{L}{100}$
 Where A_{total} is the total activity implanted for the nuclear medicine break-through scan, and L is the percentage lung shunting.

Percent lung shunting = $100 \times \frac{A_{\text{lung}}}{(A_{\text{lung}} + A_{\text{liver}} + A_{\text{tumour}})}$
 To calculate the total activity to be implanted, use the following equations. The activity required should be calculated using the lung dose as the limiting factor, and then again using the normal liver dose as the limiting factor. The lower of the two activities calculated should be used.

To determine the activity implanted to accommodate a limiting lung dose:

Equation 4: $A_{\text{total}} = \frac{D_{\text{lung}} M_{\text{lung}} 100L}{49670}$
 Where:
 D_{lung} is the dose to the lung
 M_{lung} is the mass of the lung
 A_{total} is the activity to the lung
 A_{total} is the total activity
 L = the percentage lung shunting

To determine the activity implanted to accommodate a limiting normal liver dose:

$$\text{Equation 5: } A_{\text{total}} = \frac{[D_{\text{max}} \cdot ((1/N) M_{\text{normal}}) + M_{\text{tumor}}]}{[49670 (1-L/100)]}$$

The partition model can only be used where the tumour mass is a discrete area within the liver. This is more likely patients with Primary Hepatocellular Carcinoma (HCC) where there is often a large single tumour mass. Patients with metastatic disease usually have multiple areas of metastatic spread that precludes defining the tumour and normal parenchymal compartments.

5.5 DOSE PREPARATION PROCEDURE

- Unpack SIR-Spheres microspheres, leaving shipping vial in lead pot.
- Place on the bench top in a lead or acrylic shielded box if available.
- Remove the centre of aluminium seal from sterile vial with forceps, and clean the septum with an alcohol swab.
- Place the vial in an empty lead pot (10 cm x 6 cm) for stability and shielding.
- Insert a short 25 gauge needle through the septum of the vial until it just pierces the septum to create a vent.
- Remove the SIR-Spheres microspheres shipping vial from the lead pot and shake vigorously to disperse the SIR-Spheres microspheres.
- Using a dose calibrator, determine the activity in the shipping vial and return it to the lead pot.
- Determine the volume to be withdrawn to provide the required patient radiation dose.
- Partially remove the aluminium seal of the SIR-Spheres microspheres shipping vial, clean with alcohol swab.
- Insert a 25 gauge needle through the septum of the shipping vial to create a vent, ensuring the needle is well clear of the contents in the shipping vial.
- Use a shielded 5ml syringe with a 20-22 gauge spiral needle at least 70mm 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.
- Quickly withdraw the pre-calculated patient radiation dose, and transfer into the vented vial in the other lead pot. Withdraw the required amount quickly before the contents of the shipping vial start to settle.
- Verify the patient dose in the vial by re-measuring the activity in the shipping vial with the dose calibrator, and correct, if necessary.
- Put the vial containing the confirmed patient dose into the dedicated acrylic shield.

The patient dose is now ready for transport to the SIR-Spheres implantation room.

5.6 IMPLANT PROCEDURE

[Doctors must refer to the Sirtex Medical Limited User's Manual for delivering SIR-Spheres microspheres before attempting to implant this device.]

SIR-Spheres microspheres can be implanted via the hepatic artery using an implanted catheter with port or transfemoral.

Hepatic Artery Port Implantation

This method is generally used if the port is being used for other treatment, such as regional hepatic perfusion chemotherapy. A surgeon who is totally familiar with this technique must undertake insertion of the hepatic artery port. Attention to small surgical details can have a dramatic effect on the success or complications of the procedure.

Several additional factors are to be noted if SIR-Spheres microspheres are to be implanted through the port. These include:

- The hepatic artery catheter should be placed into the arterial supply of the liver so that all the liver is perfused by the catheter.
- There are frequently small arteries that pass from the common hepatic artery (and sometimes even from the right or left hepatic arteries) to the stomach and duodenum that must be ligated at the time of inserting the port/pump. Failure to ligate these vessels may result in SIR-Spheres microspheres lodging in the stomach and duodenum at the time of implant and this may result in severe complications.
- The catheter is usually placed into the hepatic artery by inserting it through the gastro-duodenal artery, but may need to be placed into another artery.
- The catheter should be at least 0.8mm internal diameter. If smaller diameter catheters are used, they may block during the delivery of SIR-Spheres microspheres.
- The gall bladder should always be removed to prevent SIR-Spheres microspheres causing radiation necrosis of the gall bladder in conjunction with HAC.
- The patient must recover from any surgical operations before being treated with SIR-Spheres microspheres.
- It is important to deliver the SIR-Spheres microspheres slowly into the hepatic artery to prevent the microspheres refluxing back down the hepatic artery and lodging in the pancreas, stomach or other organs. The catheter should be

flushed at regular intervals during the delivery procedure to ensure the microspheres do not block the catheter. If a pump has been inserted, SIR-Spheres microspheres are delivered through the side port of the pump. In some types of pumps the side port can only be accessed with a gauge 24 or smaller needle. While SIR-Spheres microspheres can be delivered through this small needle, there is an increased risk of the spheres clogging the needle. Therefore, the operator should deliver a very dilute suspension of SIR-Spheres microspheres to prevent clogging of the needle. If the pump does not have a separate side port, then it cannot be used to deliver SIR-Spheres microspheres.

Transfemoral Implantation

The hepatic artery catheter is inserted via the femoral artery under X-ray guidance. If this is the preferred method of implantation, a trained Interventional Radiologist must perform the procedure.

This method allows complete control of exactly where the catheter is placed and allows routine checking of the catheter position throughout the implant procedure. A transfemoral catheter can also be inserted further into the liver and helps avoid the possibility of reflux of SIR-Spheres microspheres into small arteries supplying the gut. This is not possible with implanted catheters attached to port/pumps.

The procedure for delivering the SIR-Spheres microspheres is similar to using a port/pump once the catheter has been correctly sited and the end of the catheter is connected to the SIR-Spheres Delivery Set. 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 left hand port of the SIR-Spheres Delivery Set during the delivery of SIR-Spheres microspheres.

SIR-Spheres microspheres must be delivered slowly at a rate of no more than 5ml per minute as rapid delivery may cause reflux back down the hepatic artery and into other organs. At the conclusion of the procedure, the catheter is removed.

Radiological Placement of Catheter

The radiologist must be familiar with the frequent arterial abnormalities in the blood supply to the liver and from the liver to the gut. Every attempt should be made to deliver the SIR-Spheres microspheres into the main hepatic artery so that radiation is distributed to both lobes of the liver. If the tumours are limited to one lobe, the catheter can be selectively inserted into the lobar artery supplying only that lobe, thus sparing the normal lobe.

It is essential that SIR-Spheres microspheres not be delivered to other organs, in particular the pancreas, stomach or duodenum. The catheter must be placed well distal to the gastro-duodenal artery (GDA) and any other artery that is supplying blood to the gut in order to prevent SIR-Spheres microspheres going to the duodenum and stomach. If there is any possibility of SIR-Spheres microspheres passing down the GDA then the implantation must not proceed. It may be preferable to block the GDA with an intraluminal coil or other agent to prevent SIR-Spheres microspheres from flowing to the duodenum. No harm will occur if the gastro-duodenal artery is blocked.

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 apparatus can all be assembled on a steel tray and placed at the side of the patient. Directions for the use of the SIR-Spheres Delivery Set are included with the device. These directions should be read in their entirety prior to use.

6. RADIATION SAFETY

Regulatory and local radiation usage guidelines should be followed concerning implantation and post-implantation care.

Personal Exposure (Thermoluminescent dosimetry - TLD)

Table 3 - Typical Exposure Dose Per Patient for Implant Preparation (Technologist) for a 3GBq Device (30 minutes)

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

Table 4 - Typical Exposure Dose Per Patient for Implant Procedure (Physician) for a 2GBq Implant (20 minutes)

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

Post-Implant Exposure Exposure from patients implanted with an average of 2.1GBq approximately 5-6 hours post implantation at various distances from the patient's abdomen:
(1mSv = 100 mrem)

| | |
|-------|-------------|
| 0.25m | 18.8 µSv/hr |
| 0.5m | 9.2 µSv/hr |
| 1m | 1.5 µSv/hr |
| 2m | 0.4 µSv/hr |
| 4m | <0.1 µSv/hr |

7. ADVERSE EVENTS

The common adverse events after receiving the SIR-Spheres microspheres result from a mild post-embolisation syndrome and include fever, mild to moderate abnormality of liver function tests (mild increase in SGOT, 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 gamma camera imaging of the abdomen and test for serum amylase.
- Radiation Pneumonitis --- causes excessive unproductive cough. Verify by X-ray evidence of pneumonitis.
- Acute Gastritis --- causes abdominal pain. Verify by standard methods to diagnose gastritis/ulceration.
- Radiation Hepatitis --- causes unexplained progressive deterioration of liver function. Verify by exclusion of other causes and core biopsy of the liver.
- Acute cholecystitis --- causes significant pain and may require cholecystectomy for resolution.

8. WARNINGS

- Inadvertent delivery of SIR-Spheres microspheres to the gastrointestinal tract or pancreas will cause acute abdominal pain, acute pancreatitis or peptic ulceration. This may occur with greater frequency if SIR-Spheres microspheres are delivered via an implanted hepatic artery port where there is less control over catheter placement.
- High levels of implanted radiation and/or excessive stenting of the lung may lead to radiation pneumonitis.
- Excessive radiation to the normal liver parenchyma may result in radiation hepatitis.
- Inadvertent delivery of SIR-Spheres microspheres to the gall bladder may result in abdominal pain and cholecystitis that may require a cholecystectomy for resolution.

9. 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 synthetic and excretory liver function tests (LFTs);
- greater than 20% long stenting of the hepatic artery blood flow determined by Technetium MAA scan;
- pre-assessment angiogram that demonstrates abnormal vascular anatomy that would result in significant reflux of hepatic arterial blood to the stomach, pancreas or bowel;
- been treated with cyclophosphamide within the two previous months, or who will be treated with cyclophosphamide at any time following treatment with SIR-Spheres microspheres.

10. PRECAUTIONS

- Safety and effectiveness of this device in pregnant women, nursing mothers or children have not been established.
- A SPECT scan of the upper abdomen may be performed immediately after implantation of SIR-Spheres microspheres. The SPECT scan will detect the Bremsstrahlung radiation from the yttrium-90 to confirm placement of the microspheres in the liver.
- This product is radioactive. Local regulations must be followed when handling this device.
- Some patients may develop gastritis following treatment. Gastric acid blocking drugs may be used the day before implantation of SIR-Spheres microspheres and continued as needed to reduce gastric complications.
- Many 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.

SIR-Spheres® Mikrosphären
(Yttrium-90 Mikrosphären)



1. BESCHREIBUNG

SIR-Spheres mikrosphären besteht aus biokompatiblen mikrosphären, die Yttrium-90 enthalten und einen Durchmesser von zwischen 20 und 60 Mikrometern haben. Yttrium-90 ist ein Isotop mit hoher Energie, das Betastrahlung und keine primäre Gammastrahlung abgibt. Die maximale Energie der Betastrahlung liegt bei 2,27 MeV, wobei der Durchschrittwert bei 0,93 MeV liegt. Der maximale Strahlungsbereich in Gewebe beträgt 11 mm, wobei der Durchschrittwert bei 2,5 mm liegt. Die Halbwertszeit beträgt 64,1 Stunden in der therapeutischen Anwendung, bei der das Isotop bis zur Unmöglichkeit zerfallen muss, werden 94% der Strahlung in 11 Tagen abgegeben. SIR-Spheres mikrosphären ist ein permanentes Implantat. Jede Vorrichtung wurde mit hochreiner Hitze sterilisiert, und ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen.

SIR-Spheres mikrosphären wird in einem Fläschchen mit Wasser zur Injektion geliefert. Jedes Fläschchen enthält 3 GBq Yttrium-90 (zum Zeitpunkt des Kalibrierens) auf insgesamt 5 ml Wasser zur Injektion. Das Fläschchen wird in einem 6,4 mm dicken Bleiobehälter verpackt. Das Paket umfasst einen verpackten Behälter, in dem sich ein Glasfläschchen mit SIR-Spheres mikrosphären befindet, und eine Packungseinheit in einem Typ A Verpackungsbefehälter.

Das Fläschchen und deren Inhalt sollten im Transportbehälter auf Raumtemperatur (15-25°C, 59-77°F) gelagert werden.

Das Kalibrierungsdatum (für radioaktive Inhalte) und das Ablaufdatum stehen auf dem Fläschchenetikett. SIR-Spheres mikrosphären ist ab dem Zeitpunkt des Kalibrierens bis zu 24 Stunden verwendbar.

SIR-Spheres mikrosphären wird in hepatische Tumore durch Einbringung in entweder die Arteria hepatica communis oder die rechte bzw. linke Arteria hepatica mittels eines Katheters oder eines implantierten Ports implantiert. SIR-Spheres mikrosphären verteilt sich aufgrund der Physik des Blutflusses der Arteria hepatica, des Verhältnisses des Tumors zur normalen Leber und der Tumorgroße nicht gleichmäßig in der Leber. Der Tumordruck erhält eine höhere Dosis pro Verteilungszeit als SIR-Spheres mikrosphären als die normale Leber. Würde SIR-Spheres mikrosphären in die Leber implantiert, wird es nicht metabolisiert oder exkretiert, und verbleibt permanent in der Leber.

2. BESTIMMUNGSZWECK

SIR-Spheres mikrosphären sind für die Implantation in hepatische Tumore durch die Arteria hepatica bestimmt.

3. GEBRAUCHSHINWEISE

SIR-Spheres mikrosphären sind für den Gebrauch bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resektierbarem Leberkrebs indiziert.

4. ZUEHÖR

Zuehör für die Implantationsverfahren kann folgende Teile umfassen:

- SIR-Spheres Verabreichungssatz und Sirtex V-Fläschchen
- Verabreichungsbefehälter und V-Fläschchenhalter
- Spritzenabdeckung

5. GEBRAUCHSANLEITUNG

5.1 PATIENTENAUSWAHL UND TESTS VOR DER BEHANDLUNG

Eine Behandlung mit SIR-Spheres mikrosphären ist für Patienten mit nicht resektierbarem Tumoren geeignet. Die Patientenauswahl für eine Behandlung mit SIR-Spheres mikrosphären hängt von der Meinung eines Arztes ab, um zu entscheiden, ob die Kontrolle des Tumors in der Leber für den Patienten vorzuziehen ist.

Patiententests vor der Behandlung mit SIR-Spheres mikrosphären

- Folgende Tests werden vor der Behandlung empfohlen:
 - Ein hepatisches Angiogramme erstellt werden, um die arterielle Anatomie der Leber festzustellen.
 - Es sollte eine nuklearmedizinische Durchdringungsszintigraphie (Intrahepatische Szintigraphie mit Technetium-99m MAA) durchgeführt werden.

- werden, um den prozentualen Anteil des Lungenstrahls zu bestimmen. Das wird entweder mittels eines Katheters in der Arteria hepatica oder einem implantierten Port durchgeführt.
- Serologische Leberfunktions-tests sollten durchgeführt werden, um das Ausmaß der Leberfunktions-schädigung festzustellen.

Andere Imaging-tests, wie Röntgenaufnahmen der Brust, ein CT-Scan der Brust und des Abdomens, eine Abdominal-Ultraschalluntersuchung und ein Knochen-Scan werden empfohlen, um das Ausmaß der Erkrankung festzustellen.

5.2 STRAHLENDOSIMETRIE

Die Strahlendosis in SIR-Spheres mikrosphären ist aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Mikrosphären in der normalen Leber und den Tumoren eine komplexe und schwierige Aufgabe. Allerdings liefert 1 GBq (27 mCi) Yttrium-90 pro kg Gewebe eine Strahlendosis von 50 Gy. Allerdings wird wegen der ungleichmäßigen Verteilung der Dosis auf den Tumor und die normale Leber eine proportionale größere Menge der Strahlung zum Tumorgewebe geliefert.

Beispiel Ein Patient hat eine 1.500 g schwere Leber mit einem 4 cm großen Tumor im rechten Lobus und einem 3 cm großen Knötchen im linken Lobus. Das Technetium-99m Szintigraphie zeigt ein 5:1 Dosisverhältnis pro Volumeninhalt zwischen dem Tumor und der Leber. Der Patient erhält 2 GBq SIR-Spheres mikrosphären. Die Strahlendosis zum Tumor ist 294 Gy und zum Lebergewebe 58,5 Gy.

Die Strahlendosis an andere Organe ist minimal oder unbedeutend, mit Ausnahme der Nachbarorgane der Leber, wie Magen, Dickdarm, Gallenblase und Lunge. Die Strahlendosis kann sich bedeutsam erhöhen, wenn ein Strahl des arteriellen Blutes zur Lunge strömt, oder die SIR-Spheres mikrosphären unbeabsichtigt in andere Organe, wie dem Milgen oder das Pankreas, eingetrückt werden.

5.3 TECHNIK ZUR DURCHFÜHRUNG EINER INTRAHEPATISCHEN SZINTIGRAPHIE MIT TECHNETIUM MAA

Technetium-99m MAA (markiertes Albumin) 150 MBq (4 mCi) wird durch einen Katheter in der Arteria hepatica oder einem implantierten Port injiziert, um den Anteil der Leber in die Lungen gehenden Bruchteil und die relative Verteilung des MAA (und damit von SIR-Spheres mikrosphären) zwischen dem Tumor und der normalen Leber abzuschätzen. Der Patient befindet sich in Rückenlage. Anteriore und posteriore Bilder des Abdomens, des Thorax und des rechten lateralen Abdomens werden aufgenommen. Interessierende Bereiche (ROI) werden um die gesamten Lungenfelder und das gesunde Leberfeld gezeichnet.

Der Prozentsatz des Lungenstrahls = $\frac{\text{Counts der gesamten Lunge}}{\text{Counts der gesamten Lunge plus Counts der Leber}} \times 100$

Die gleiche Technik kann zur Kalkulation der relativen Verteilung des MAA (und damit von SIR-Spheres mikrosphären) zwischen dem Tumor und der normalen Leber verwendet werden. Das ist nur möglich, wenn die interessierenden Bereiche des Tumors und der normalen Leber auf der Szintigraphie mit MAA klar bestimmt werden können. Falls der prozentuale Anteil der Lungenstrahlung >10% ist, dann muss die Dosis an SIR-Spheres mikrosphären reduziert werden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 - Empfehlungen zur Dosisreduzierung

| Lungenstrahlung in Prozent | Aktivität der SIR-Spheres |
|----------------------------|--|
| < 10% | Verabreichung der Gesamtdosis an SIR-Spheres |
| 10% bis 15% | Menge an SIR-Spheres um 20% reduzieren |
| 15% bis 20% | Menge an SIR-Spheres um 40% reduzieren |
| > 20% | SIR-Spheres nicht verabreichen |

5.4 BERECHNUNG DER INDIVIDUELLEN DOSIS

Es gibt drei anerkannte Methoden zur Berechnung der Strahlendosis für den Patienten ein empirisches Modell, ein KO-Modell und ein Verteilungsmodell.

Empirisches Modell

Beim empirischen Modell werden die Sicherheitspunkte der Dosen übernommen, die aufgrund bereits veröffentlichter klinischer Daten bekannt sind. Sie können gemäß Tabelle 2 festgelegt werden.

Tabelle 2 - Die empfohlene Patientendosis

| Der Prozentanteil des Tumors in der Leber | Empfohlene Y-90 Dosis* |
|---|------------------------|
| > 50 % | 3,0 GBq |
| 25 % - 50 % | 2,5 GBq |
| < 25 % | 2,0 GBq |

* Falls der Lungenstrahl bei 10% oder mehr liegt, sollte die Patientendosis gemäß der Tabelle 1 reduziert werden.

KO

Bei der KO-Methode variiert die Aktivität des Yttrium-90 je nach Größe des Patienten und Größe des Tumors in der Leber. Dies ist die am weitesten verwendete Methode.

Bei der KO-Methode wird mit der Körperoberfläche (KO) des Patienten (berechnet aus seinem Gewicht und seiner Größe) und dem prozentualen Anteil der Leber (nach Volumen) und dem durch den Tumor ersetzt wurde (berechnet aufgrund des CT-Scans), gerechnet. Die meisten Patienten werden zwischen 1,3 und 2,5 GBq des Yttrium-90 erhalten, wenn die gesamte Leber behandelt werden soll.

SIR-Spheres mikrosphären-Aktivität in GBq

$$= (KO - 0,2) + \left(\frac{\text{Tumorananteil in \%}}{100} \right)$$

Die Körperoberfläche (KO) wird mittels einer Gewichts-/Größenkurve berechnet. Tumorananteil in Prozent = $\frac{\text{Tumorgroße} \times 100}{\text{Tumorgroße} + \text{Leber}}$

Verteilungsmodell

Diese Methode umfasst ein Selektieren sicherer Strahlendosen an die normale Leber und die Lunge und das Implantieren der maximalen Aktivität, die diese Grenzen nicht überschreitet. Die Strahlendosis an das normale Lebergewebe sollte bei Patienten mit einer normalen Leber 80 Gy und bei Patienten mit Zirkose 70 Gy nicht überschreiten. Die an die Lunge gehende Dosis sollte 25 Gy nicht überschreiten und möglichst unter 20 Gy liegen. Bei der vom Tumor aufgenommenen Dosis besteht keine Obergrenze.

- 1. Messung der Größe des Tumors und der Leber, die nach einem CAT-Scan bestimmt wurden
- 2. Messung der Proportionen der mit Technetium-99m markierten MAA-Aktivität, die im Tumor, der normalen Leber und der Lunge liegt und aufgrund eines Scans mit einer Gamma-Kamera bestimmt wurde

Die die Lunge zugehörige Teil mit Luft gefüllt ist, kann der CAT-Scan nicht zur Messung der Größe des Lungenvolumens verwendet werden, und daher wird ein Lungenvolumen von 1.000 cm³ vorausgesetzt. Zur Berechnung der Gewebemasse werden alle Gewebedichten auf 1 g/cm³ gesetzt.

Die Gleichung 1 wird zur Berechnung der Strahlendosis benutzt, die ein Organ nach Einbringen von SIR-Spheres mikrosphären in dieses Organ erhält.

Gleichung 1:
Strahlendosis im Gewebe (Gy) = $\frac{19270 \times \text{aktive Yttrium-90 Aktivität im Organ oder Gewebe (in GBq)}}{\text{Masse des Organs oder Gewebes (in Gramm)}}$

Daher ist Folgendes zur Berechnung der implantierten Aktivität erforderlich:

- 1. Berechnung des Volumens der normalen Leber und des Tumors aufgrund des CT-Scans der Leber
- 2. Umrechnung jedes Volumens zur Masse auf der Basis von 1 g/cm³
- 3. Bestimmung des Volumens der Lunge und Umrechnung auf Masse (oder mit einer Schätzung von 1.000 g ablesen) aufgrund eines CT-Scans der Lunge.
- 4. Festlegung der Aktivität in der Lunge, dem Tumor und der Leber aufgrund der nuklearmedizinischen Durchdringungsszintigraphie.
- 5. Bestimmung des T/N-Aktivitätsverhältnisses (berechnet als Aktivität pro Masseanteil des Organs bzw. des Gewebes) bei Verwendung der Gleichung 2.
- 6. Bestimmung des prozentualen Anteils des Lungenstrahls unter Verwendung der Gleichung 3.

Zur Bestimmung des T/N-Verhältnisses sollte die folgende Gleichung nicht verwendet werden:

Russell, Carlton, Herron. "Dosimetry Calculations of Yttrium-90 used in the treatment of liver cancer". Enclosure to the reply to the Hon. Member, 1988, 4171-186

Gleichung 2: $T/N = V = (A_{Tumor}/M_{Tumor}) / (A_{Leber}/M_{Leber})$
Wobei:
T/N (V) das Gewebe/normale Verhältnis der Aktivität im Tumor
und der normalen Leber pro Masseinheit einer dieser
Gruppen ist.

A_{Tumor} ist die Aktivität im Tumor
 M_{Tumor} ist die Masse des Tumors
 A_{Leber} ist die Aktivität in der normalen Leber
 M_{Leber} ist die Masse der normalen Leber
Gleichung 3: $Lungenaktivität (A_{Lung}) = A_{Tumor} \times L$
100

Wobei A_{Tumor} die gesamte für die nuklearmedizinische
Durchführungsgesamtaktivität im Tumor und L der
prozentuale Anteil des Lungenshunts ist.

Prozentuale Anteil des Lungenshunts = $100 \times \frac{A_{Lung}}{A_{Leber} + A_{Lung}}$

Zur Berechnung der gesamten zu implantierenden Aktivität
verwenden Sie die folgenden Gleichungen. Die erforderliche
Aktivität sollte unter Berücksichtigung der Lungenaktivität als
korrigierender Faktor berechnet werden, und dann sollte wieder die
Dosis an die normale Leber als limitierender Faktor gebraucht
werden. Von diesen zwei kalkulierten Aktivitäten sollte die
niedrigere verwendet werden.

Zur Bestimmung der implantierten Aktivität unter
Berücksichtigung einer limitierten Lungenaktivität dient folgende
Gleichung:

Gleichung 4: $A_{Tumor} = D_{Lung} \frac{M_{Tumor}}{49670} 100L$

Wobei:
 D_{Lung} die Dosis an die Lunge ist
 M_{Tumor} die Masse der Lunge ist
 A_{Lung} die Aktivität zur Lunge ist
 A_{Tumor} die gesamte Aktivität ist
 L = der prozentuale Anteil des Lungenshunts ist

Zur Bestimmung der implantierten Aktivität unter
Berücksichtigung einer limitierten normalen Leberaktivität dient
folgende Gleichung:

Gleichung 5: $A_{Tumor} = LD_{Leber} \frac{(T/N M_{Tumor}) + M_{Leber}}{49670 (1-L/100)}$

Das Verteilungsmodell kann nur benutzt werden, wenn die
Tumormasse in einem separaten Bereich innerhalb der Leber ist.
Dies ist bei Patienten mit primärem Leberzellkarzinom
wahrscheinlicher, wo häufig eine große einzelne Tumormasse
vorhanden ist. Patienten mit einer Metastase haben gewöhnlich
mehrere Bereiche, auf die sich die Metastase ausbreitet, wodurch ein
Bestimmen des Tumors und der normalen Parenchymgruppen
ausgeschlossen wird.

5.5 DOSISVORBEREITUNG

- Packen Sie die SIR-Spheres mikrosphären aus und lassen Sie sie das Versandfläschchen anbleiben.
- Platzieren Sie es auf der Arbeitsfläche in einem Bleitopf oder einem abgeschirmten Behälter aus Acryl, falls vorhanden.
- Entfernen Sie die Mitte der Aluminiumverpackung mit einer Passzange vom oberen V-Fläschchen und reinigen Sie das Septum mit einem alkoholgetränkten Tupfer.
- Platzieren Sie das V-Fläschchen zur Stabilisierung und Abschirmung in einem Behälter (10 cm x 6 cm).
- Führen Sie eine kurze, 0,20 mm dicke Nadel (25 Gauge) durch das Septum des V-Fläschchens, bis das Septumsoeben durchstoßen wird, um ein Luftloch zu schaffen.
- Nehmen Sie das SIR-Spheres mikrosphären Versandfläschchen aus dem Bleitopf und schützen Sie es zur Verteilung von SIR-Spheres mikrosphären gut.
- Bestimmen Sie mit einem Dosiszählgerät die Aktivität im Versandfläschchen und stellen Sie es wieder in den Bleitopf.
- Bestimmen Sie das zu entziehende Volumen, um die erforderliche Strahlendosis für den Patienten zu erhalten.
- Entfernen Sie teilweise die Aluminiumverpackung des SIR-Spheres Versandfläschchens. Reinigen Sie sie mit einem alkoholgetränkten Tupfer.
- Führen Sie eine 0,20 mm dicke Nadel (25 Gauge) durch das Septum des Versandfläschchens ein, um ein Luftloch zu schaffen. Stellen Sie dabei sicher, dass die Nadel weit genug vorwärts des Versandfläschchens entfernt ist.
- Benutzen Sie eine abgeschirmte 5 ml Spritze mit einer 0,65 bis 0,40 mm dicken Spinnadel (20 - 22 Gauge), die mindestens 70 mm lang ist, um das Septum des SIR-Spheres mikrosphären Versandfläschchens zu durchstechen. Ziehen Sie sie einige Male auf und drücken sie wieder herunter, um SIR-Spheres mikrosphären gründlich zu mischen.
- Entzerren Sie schnell die zuvor kalkulierten Strahlendosis für den Patienten und geben Sie sie in das befüllte V-Fläschchen in anderen Behälter. Entzerren Sie die benötigte Menge schnell bevor sich der Inhalt des Versandfläschchens wieder absetzen kann.

- Überprüfen Sie die Patientendosis im V-Fläschchen durch erneutes Messen der Aktivität im Versandfläschchen mit dem Dosiszählgerät und korrigieren Sie sie bei Bedarf.
- Tun Sie das V-Fläschchen mit der bestätigten Patientendosis in die dafür vorgesehene Acrylbeschümmung.

Die Patientendosis kann jetzt zum Implantationsraum für die SIR-Spheres mikrosphären transportiert werden.

5.6 IMPLANTATIONSVERFAHREN
[Bevor eine Implantation dieser Vorrichtung unternommen wird, haben Ärzte die Gebrauchsanweisung von Sirtex Medical Limited zur Verabreichung von SIR-Spheres mikrosphären einzusehen.]

SIR-Spheres mikrosphären kann über die Arteria hepatica injiziert werden, und zwar mittels eines implantierten Katheters mit Port oder transvenös.

Portimplantation für die Arteria hepatica
Im Allgemeinen wird dieses Verfahren eingesetzt, wenn der Port auch für eine andere Behandlung benutzt wird, wie beispielsweise einer regionalen hepatischen Chemotherapie mittels Perfusion. Ein Chirurg, der mit dieser Technik vollkommen vertraut ist, hat die Einführung des Ports für die Arteria hepatica auszuführen. Ein Beachten kleiner chirurgischer Details kann entscheidende Auswirkungen auf den Erfolg oder auf Komplikationen des Verfahrens haben.

Für das Implantieren von SIR-Spheres mikrosphären über den Port sind einige weitere Faktoren zu beachten:

- Der Katheter der Arteria hepatica sollte in die arterielle Blutversorgung der Leber platziert werden, so dass die gesamte Leber vom Katheter durchströmt wird.
- Es gibt häufig kleine Arterien, die von der Arteria hepatica communis (und manchmal sogar von der rechten oder linken Arteria hepatica) zum Magen und Duodenum verlaufen. Sie müssen zum Zeitpunkt der Einführung des Ports bzw. der Pumpe abgehoben werden. Werden diese Gefäße nicht abgehoben, können sich SIR-Spheres mikrosphären zum Zeitpunkt der Implantation im Magen und Duodenum absetzen, was ernste Komplikationen zur Folge haben kann.
- Der Katheter wird normalerweise durch Einführen durch die gastroduodenale Arterie in die Arteria hepatica gegibt, muss aber eventuelle andere Arterien gegibt werden.
- Der Katheter sollte einen Innendurchmesser von mindestens 0,8 mm haben. Werden Katheter mit kleinerem Durchmesser verwendet, können sie während der Verabreichung von SIR-Spheres mikrosphären blockieren.
- Die Gallenblase sollte immer entfernt werden, damit SIR-Spheres mikrosphären in Verbindung mit einer Chemotherapie über die Arteria hepatica keine Strahlenschäden der Gallenblase verursacht.
- Der Patient muss sich von chirurgischen Eingriffen erholt haben, ehe er mit SIR-Spheres mikrosphären behandelt wird.
- Es ist zu beachten, dass SIR-Spheres mikrosphären langsam in die Arteria hepatica eingebracht wird, um einen Reflux der Mikrosphären in die Arteria hepatica und deren Absetzen in das Pankreas, den Magen oder andere Organe zu verhindern. Der Katheter sollte während des Verabreichungsverfahrens regelmäßig durchgespült werden, um sicherzustellen, dass die Mikrosphären den Katheter nicht blockieren.
- Würde eine Pumpe eingeführt, wird SIR-Spheres mikrosphären durch den Seitenport der Pumpe injiziert. Bei manuellen Pumpentypen ist der Seitenport nur mit einer Nadeln von 0,25 mm Größe (Gauge 24) oder kleiner zugänglich. Es ist möglich, SIR-Spheres mikrosphären durch diese kleinere Nadeln zu injizieren, allerdings besteht ein erhöhtes Risiko, dass die Sphären die Nadel blockieren. Daher sollte die verabreichende Person eine stark verdünnte Suspension an SIR-Spheres mikrosphären einbringen, um ein Blockieren der Nadel zu vermeiden.
- Sollte die Pumpe keinen separaten Seitenport haben, kann sie nicht zur Injektion von SIR-Spheres mikrosphären verwendet werden.

Transvenöse Implantation
Der Katheter für die Arteria hepatica wird mit Hilfe von Röntgenaufnahmen über die Arteria femoralis eingeführt. Wird dieses Implantationsverfahren bevorzugt, muss das Verfahren von einem geschulten interventionellen Radiologen durchgeführt werden.

Durch dieses Verfahren kann genau kontrolliert werden, wo der Katheter gegibt wird. Zudem ist eine Routekontrolle der Katheterposition im Verlauf des Implantationsverfahrens möglich. Ein transvenöser Katheter kann ebenfalls weiter in die Leber eingeführt werden und sorgt dafür, dass es nicht zu einem Reflux von SIR-Spheres mikrosphären in die kleinere Arterien kommt, die den Darm versorgen. Das ist nicht möglich, wenn implantierter Katheter mit einem Port bzw. Pumpe verbunden sind.

Das Verfahren zur Verabreichung von SIR-Spheres mikrosphären ähnelt der Verwendung eines Ports oder einer Pumpe, wenn der Katheter korrekt gelegt wurde und das Ende des Katheters mit dem SIR-Spheres mikrosphären Verabreichungssatz verbunden ist.

Der Radiologe muss die Position des Katheters während des Verfahrens wiederholt prüfen, um sicherzustellen, dass er noch korrekt gelegt ist und es nicht zu einem Reflux von SIR-Spheres mikrosphären in andere Organe kommt. Dies geschieht durch Injizieren eines Kontrastmittels durch den linken Port des Verabreichungssatzes während der Einbringung von SIR-Spheres mikrosphären.

SIR-Spheres mikrosphären muss langsam verabreicht werden. Es sollten nicht mehr als 5 ml pro Minute eingebracht werden, da eine rasche Verabreichung einen Reflux in die Arteria hepatica und in andere Organe zur Folge haben kann. Am Ende des Verfahrens wird der Katheter entfernt.

Radiologische Platzierung des Katheters
Der Radiologe muss mit den häufig vorkommenden arteriellen Abweichungen in der Blutversorgung zur Leber und von der Leber zum Darm vertraut sein. Es sollte auf jeden Fall versucht werden, SIR-Spheres mikrosphären in die Arteria hepatica propria einzubringen, so dass die Strahlung auf beide Lobi der Leber verteilt wird. Wenn sich die Tumore auf einem Lobus beschränken, kann der Katheter gezielt in die klobäre Arterie eingeführt werden, die allen diesen Lobus versorgt. Dabei bleibt der normale Lobus frei.

Es ist sehr wichtig, dass SIR-Spheres mikrosphären nicht in andere Organe eingebracht wird, insbesondere nicht in das Pankreas, den Magen und das Duodenum. Der Katheter muss gut distal in die Arteria gastroduodenalis und in andere Arterien, die den Darm mit Blut versorgen, platziert werden, um ein Einbringen von SIR-Spheres mikrosphären in das Duodenum und den Magen zu verhindern. Wenn die Möglichkeit besteht, dass SIR-Spheres mikrosphären in die Arteria gastroduodenalis gegibt, darf die Implantation nicht stattfinden. Es kann besser sein, die Arteria gastroduodenalis mit einer intraluminalen Spange oder einem anderen Agens zu blockieren, um ein Einbringen von SIR-Spheres mikrosphären in das Duodenum zu verhindern. Es entsteht kein Schaden, falls die Arteria gastroduodenalis blockiert ist.

Hinweis: Praktisch alle durch SIR-Spheres mikrosphären entstehende Komplikationen beruhen auf einem unabsichtlichen Einbringen von SIR-Spheres mikrosphären in die kleinen Blutgefäße, die zum Pankreas, Magen oder Duodenum verlaufen.
Die gesamte Vorrichtung kann auf einem Stahlblech aufgebaut und neben dem Patienten gestellt werden. Die Gebrauchsanweisung für das Verabreichungssatz wird mit der Vorrichtung geliefert. Diese Anweisungen sollten vor der Verwendung vollständig durchgelesen werden.

6. STRAHLENSICHERHEIT

Regelungsvorschriften und örtliche Richtlinien zum Umgang mit Strahlung sind hinsichtlich der Implantation und der Betreuung nach der Implantation zu beachten.

Bestrahlung des Personals (Thermonukleares-Dosimeter, TLD)

Table 3 - Typische Bestrahlungsdosis pro Patient für die Implantationsvorbereitung (Technologie) für eine 3 GBq Vorrichtung (30 Minuten)

| | Rumpf mSv (mrem) | Augenlinse mSv (mrem) | Hände mSv (mrem) |
|----------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| Oberflächendosis (0,07 mm) | 0,027 (2,7) | 0,026 (2,6) | 0,35 (35) |
| Tiefendosis (10 mm) | 0,003 (0,3) | 0,004 (0,4) | |

Table 4 - Typische Bestrahlungsdosis pro Patient für das Implantationsverfahren (Arzt) für ein 2 GBq Implantat (20 Minuten)

| | Rumpf mSv (mrem) | Augenlinse mSv (mrem) | Hände mSv (mrem) |
|----------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| Oberflächendosis (0,07 mm) | 0,038 (3,8) | 0,12 (12) | 0,32 (32) |
| Tiefendosis (10 mm) | 0,004 (0,4) | 0,054 (5,4) | |

Bestrahlung nach der Implantation Bestrahlungswerte von Patienten, die ein Implantat mit durchschnittlich 2,1 GBq besitzen, etwa 5 bis 65 Stunden nach der Implantation und bei verschiedenen Abständen vom Abdomen des Patienten: (1 mSv = 100 mrem)

| | |
|--------|------------|
| 0,25 m | 18,8 µSv/h |
| 0,5 m | 9,2 µSv/h |
| 1 m | 1,5 µSv/h |
| 2 m | 0,4 µSv/h |
| 4 m | <0,1 µSv/h |

7. UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Die gewöhnlichen unerwünschten Ereignisse nach Erhalt von SIR-Spheres mikrosphären entstehen aufgrund eines leichten Syndroms nach der Embolisation und umfassen Fieber, leichte bis mäßige Anomalie des Leberfunktions tests (leichte Erhöhung der SGOT, alkalische Phosphatase, Bilirubin), Lebeschmerzen, Nausea, Erbrechen und Diarrhöe.

Mögliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgrund hoher Strahlung

- **Akute Pancreatitis:** verursacht schürfligen akuten Lebeschmerz. Durch Aufnahme des Abstroms mit einer Gallenkanalstenose und einem Test der Sekretanalyse nachweisen.
- **Strahlungsneumonitis:** verursacht übermäßigen, nicht produktiven Husten. Durch Röntgenaufnahmebeurteilung auf Pneumonitis nachweisen.
- **Akute Gastritis:** verursacht Lebeschmerz. Durch Standardverfahren für Gastritis/Ülkeralzösendiagnose nachweisen.
- **Strahlungshepatitis:** verursacht unerklärliche, progressive Verschlechterung der Leberfunktion. Durch Ausschuss anderer Ursachen und Biopsie der inneren Leber nachweisen.
- **Akute Cholezystitis:** verursacht schiebende Schmerzen und kann zur Resolution oder Entzündung der Gallenblase erforderlich machen.

8. WARNHINWEISE

- Urheblichste Einbringen von SIR-Spheres mikrosphären in den Gastrointestinaltrakt oder des Pankreas verursachen akuten Lebeschmerz, akute Pancreatitis oder peptische Ulzera. Dies kann häufiger vorkommen, wenn SIR-Spheres mikrosphären über einen implantierten Port für die Arterie hepatica eingeführt wird, bei dem weniger Kontrolle bei der Katheterlegung möglich ist.
- Hohe Werte der implantierten Strahlung und/oder übermäßige Strahlung zur Lunge können zu einer Strahlungsneumonitis führen.
- Übermäßige Strahlung an das normale Leberparenchym kann zu einer Strahlungshepatitis führen.
- Urheblichste an die Gallenblase abgegebene SIR-Spheres mikrosphären können Lebeschmerzen sowie eine Cholezystitis verursachen, die zur Resolution oder Entzündung der Gallenblase erforderlich machen.

9. KONTRAINDIKATIONEN

- SIR-Spheres mikrosphäre ist kontraindiziert bei Patienten,
- die bereits eine externe Strahlentherapie der Leber erhalten haben,
 - die unter Aszites leiden oder klinisches Leberrheing haben,
 - die deutlich abnormale synthetische und exkretorische Leberfunktionsparameter aufweisen,
 - bei denen ein Lungenschaden von über 20% des Blutflusses der Arteria hepatica vorliegt, der durch eine Szintigraphie mit Technetium-99m MAA bestimmt wird,
 - bei denen ein Angiogramm zur Vorbereitung eine abnormale Gefäßanomalie aufweist, die zu einem bedeutenden Reflux an Blut der Arteria hepatica zum Magen, Pankreas oder Darm führen würde,
 - die innerhalb der vorangegangenen Monate mit Capécitabine behandelt wurden oder zu einem Zeitpunkt nach der Behandlung mit SIR-Spheres mikrosphären mit Capécitabine behandelt werden.

10. VORSICHTSMASSNAHMEN

- Ein sicherer Gebrauch und die Wirksamkeit dieser Vorrichtung bei Schwangeren, Stillenden oder Kindern wurden nicht erwiesen.
- Ein SPECT Scan des Oberbauchs kann sofort nach der Implantation von SIR-Spheres mikrosphären durchgeführt werden. Durch den SPECT Scan wird die Bestrahlung des Yttrium-90 festgelegt, um die Platzierung der Mikrosphären in der Leber zu bestätigen. Dieses Produkt ist radioaktiv. Beim Umgang mit dieser Vorrichtung müssen die örtlichen Richtlinien befolgt werden.
- Bei einigen Patienten kann es nach der Behandlung zu einer Gastritis kommen. Magenulzera können am Tag vor der Implantation von SIR-Spheres mikrosphären eingesetzt und nach Bedarf weiterhin zur Einschränkung gastrischer Komplikationen genommen werden.
- Bei vielen Patienten treten direkt nach der Verabreichung von SIR-Spheres mikrosphären Lebeschmerzen auf, die eventuelle Schmerzen lindern erforderlich machen.
- SIR-Spheres mikrosphären weisen ein schwaches Potenzial zur Allergenierung bei Patienten an Tiermodellen auf.

SIR-Spheres® Microspheres (Microspheres d'Yttrium-90)



1. DESCRIPTION

SIR-Spheres mikrosphären sind eine Mischung aus zwei Arten von mikrosphären: 20 µm und 60 µm. Die mikrosphären sind kompatibel mit dem Yttrium-90. Yttrium-90 ist ein Isotop mit hoher Energie, das Beta-Strahlung emittiert, ohne Gamma-Strahlung zu erzeugen. Die maximale Energie der Beta-Strahlung beträgt 2,27 MeV, die durchschnittliche Energie 0,93 MeV. Der durchschnittliche Weg der Partikel beträgt 11 mm im Weichteilgewebe und 2,5 mm im Knochen. Die Halbwertszeit des Yttrium-90 beträgt 64,1 Stunden. Bei Verwendung der mikrosphären beträgt die Dosisleistung 1 GBq (27 mCi) d'Yttrium-90 pro 90 mg Gewebe. Die Dosisleistung ist gleichmäßig über den Tumor verteilt. Die Dosisleistung im Tumor beträgt 294 Gy und 58,5 Gy im Weichteilgewebe.

Das Flakon und sein Inhalt werden in einem Behälter mit Wasser für die Injektion geliefert. Jedes Flakon enthält 1 GBq d'Yttrium-90 zu dem Zeitpunkt der Herstellung in 5 ml Wasser für die Injektion. Das Flakon ist in einem Behälter mit einer Dicke von 6,4 mm d'Aluminium verpackt, der in einem Behälter mit einer Dicke von 1,5 mm verpackt ist. Die mikrosphären sind in einem Behälter mit einer Dicke von 1,5 mm verpackt, der in einem Behälter mit einer Dicke von 1,5 mm verpackt ist.

Das Flakon und sein Inhalt werden in einem Behälter mit Wasser für die Injektion geliefert. Jedes Flakon enthält 1 GBq d'Yttrium-90 zu dem Zeitpunkt der Herstellung in 5 ml Wasser für die Injektion. Das Flakon ist in einem Behälter mit einer Dicke von 6,4 mm d'Aluminium verpackt, der in einem Behälter mit einer Dicke von 1,5 mm verpackt ist.

Die Daten der Kalibration (für die radioaktive Aktivität) und die Informationen zum Zeitpunkt der Herstellung sind auf dem Etikett des Flakons angegeben. SIR-Spheres mikrosphären sind zu verwenden innerhalb von 24 Stunden nach der Kalibration.

Die mikrosphären von SIR-Spheres mikrosphären sind in die Leberarterien implantiert und sind über die Leberarterien in die Leber verteilt. Die mikrosphären sind in die Leberarterien implantiert und sind über die Leberarterien in die Leber verteilt. Die mikrosphären sind in die Leberarterien implantiert und sind über die Leberarterien in die Leber verteilt.

2. EMPLOI PRÉVU

SIR-Spheres mikrosphären sind für die Implantation in die Leberarterien bei Lebertumoren vorgesehen.

3. INDICATIONS D'EMPLOI

SIR-Spheres mikrosphären sind für die Behandlung von Lebertumoren vorgesehen, die nicht operabel sind.

4. ACCESSOIRES

Die erforderlichen Zubehörteile für die Implantation sind:

- Die Set d'administration SIR-Spheres et le flacon d'administration
- La boîte d'injection et le support de la flacon d'administration
- La seringue biphase

5. MODE D'EMPLOI

5.1 SÉLECTION DES PATIENTS ET TESTS DE PRÉ-TRAITEMENT

Les patients souffrant de tumeurs non-résécables peuvent être sélectionnés pour un traitement par SIR-Spheres mikrosphères. La sélection des patients pour un traitement par SIR-Spheres mikrosphères nécessite un avis médical assurant que le traitement de la tumeur intra-hépatique sera bénéfique pour ces patients.

Évaluation du patient avant traitement par SIR-Spheres mikrosphères

Il est recommandé d'effectuer les tests suivants avant de commencer le traitement:

- Une angiographie hépatique doit établir l'anatomie artérielle du foie.

- Une scintigraphie hépatique interprétée de perfusion hépatique (scintigraphie hépatique utilisant des macro-agrégats d'albumine marqués au technétium-99) doit déterminer le pourcentage de shunt pulmonaire. Ceci s'effectue grâce à un cathéter se trouvant dans l'artère hépatique ou à un connecteur implanté.
- Des tests sérologiques de la fonction hépatique doivent être réalisés afin de déterminer le niveau de détérioration de la fonction hépatique.

D'autres examens d'imagerie, tels que radiographie pulmonaire, scanner du thorax et de l'abdomen, scintigraphie osseuse et scintigraphie osseuse sont également recommandés; ils permettent de déterminer l'étendue de la maladie.

5.2 DOSIMÉTRIE DU RAYONNEMENT

Le calcul de la dosimétrie du rayonnement de SIR-Spheres mikrosphères peut s'avérer complexe et difficile à cause de la distribution non-uniforme des microsphères dans le foie normal et les tumeurs. Habituellement, 1 GBq (27 mCi) d'Yttrium-90 de tissu fournit une dose de rayonnement équivalente à 50 Gy. Cependant, à cause de la distribution non-uniforme de la dose entre la tumeur et le foie normal, une proportion relativement importante du rayonnement sera distribuée au tissu normal.

Prenez l'exemple d'un patient ayant un foie de 1 500 g affecté d'une tumeur de 4 cm dans le lobe droit et d'un nodule de 2 cm dans le lobe gauche. La scintigraphie utilisant du technétium-99 révèle un rapport de densité de 5:1 par unité de volume entre la tumeur et le foie. Le patient reçoit 2 GBq de SIR-Spheres mikrosphères. La dose de rayonnement à la tumeur est de 294 Gy et de 58,5 Gy au tissu hépatique.

La dose de rayonnement pour les autres organes sera moindre voire négligeable, hormis pour les organes à proximité du foie tels que l'estomac, le gros intestin, la vésicule biliaire ou les poumons. La dose de rayonnement peut augmenter de façon significative quand il y a un shunt de sang artériel vers les poumons ou si les microsphères de SIR-Spheres mikrosphères sont distribués par accident dans d'autres organes tels que l'estomac ou le pancréas.

5.3 TECHNIQUE POUR EFFECTUER UNE CINTIGRAPHIE INTRA-HÉPATIQUE UTILISANT LES MAA MARQUÉS AU TECHNETIUM-99

Les MAA marqués au technétium-99 (Macro-Agrégats d'Albumine: 150 MBq (4 mCi)) sont injectés via un cathéter dans l'artère hépatique ou via le connecteur implanté afin d'évaluer la fraction traversant le foie pour arriver jusqu'aux poumons ainsi que la distribution relative de MAA (et donc des microsphères de SIR-Spheres mikrosphères) entre la tumeur et le foie normal. Le patient est placé en décubitus dorsal. Des images antérieures et postérieures de l'abdomen et du thorax ainsi que des images en profil droit de l'abdomen sont prises. Des zones d'intérêt sont dessinées tout autour des champs pulmonaires et de la zone hépatique.

$$\text{Le pourcentage de shunt pulmonaire} = \frac{\text{Activité totale des poumons}}{\text{Activité totale des poumons plus activité du foie}} \times 100$$

La même technique peut être utilisée pour calculer la distribution relative de MAA (et donc de SIR-Spheres mikrosphères) entre la tumeur et le foie normal. Ceci n'est possible que lorsque des « zones d'intérêt » clairement définies peuvent être déterminées sur une scintigraphie utilisant les MAA.

Si le pourcentage de shunt pulmonaire est >10%, il faut réduire la dose de SIR-Spheres mikrosphères (voir Tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : Recommandations de réduction de dose

| Pourcentage de shunt pulmonaire | Activité de SIR-Spheres |
|---------------------------------|---|
| < 10% | Injecter toute la dose de SIR-Spheres |
| 10% à 15% | Réduire la quantité de SIR-Spheres de 20% |
| 15% à 20% | Réduire la quantité de SIR-Spheres de 40% |
| > 20% | Ne pas administrer de SIR-Spheres |

5.4 CALCUL DE LA DOSE INDIVIDUELLE

Il existe trois méthodes acceptées de calcul de la dose de rayonnement: le modèle empirique, le modèle SC et le modèle de partition.

Russell, Carden, Heron: Dosimetry Calculations of Yttrium-90 used in the treatment of liver cancer. Encouragé par le <http://www.hyperthermia.com> 1988; 4:171-186

Empirique

Le modèle empirique accepte les marges de sécurité des doses, connues à partir des données cliniques publiées précédemment et pouvant être déterminées à partir du Tableau 2.

Tableau 2 : Dose recommandée par patient

| Le % d'atteinte tumorale du foie | Dose d'Y-90 Dose* recommandée |
|----------------------------------|-------------------------------|
| > 50 % | 3,0 GBq |
| 25 % - 50 % | 2,5 GBq |
| < 25 % | 2,0 GBq |

* Lorsque il y a 75 % ou plus de shunt pulmonaire, la dose du patient devait être réduite conformément au Tableau 1.

SC

La méthode SC permet d'adapter l'activité d'yttrium-90 par rapport à la taille du patient et à celle de la tumeur hépatique. C'est la méthode la plus couramment utilisée.

La méthode (SC) utilise la Surface Corporelle du patient (calculé à partir du poids et de la taille du patient) et le pourcentage de foie (en volume) remplacé par la tumeur (calculé sur la tomographie). Le plupart des patients recevront entre 1,3 et 2,5 GBq d'yttrium-90 si tout le foie doit être traité.

Activité de SIR-Spheres microsphères en GBq

$$= (SC - 0,2) + \left(\frac{\% \text{ atteinte tumorale}}{100} \right)$$

La Surface Corporelle (SC) est calculée à partir du tableau de poids et de taille.

$$\% \text{ d'atteinte tumorale} = \frac{\text{volume de la tumeur} \times 100}{\text{volume de la tumeur} + \text{foie}}$$

Modèle de partition

Cette méthode implique la détermination de doses maximales de rayonnement sur le foie normal et les poumons, ainsi que l'administration d'une activité maximale qui ne dépassera pas ces limites. La dose de rayonnement sur le parenchyme hépatique normal ne devrait pas excéder 80 Gy chez les patients ayant un foie normal et 70 Gy chez les patients souffrant d'une cirrhose. La dose délivrée aux poumons doit être inférieure à 25 Gy, de préférence inférieure à 20 Gy. La dose reçue par la tumeur n'est pas limitée.

La technique requiert la mesure :

1. du volume de la tumeur et du foie normal déterminés à partir de la tomographie.
2. des proportions de l'activité de Y-90 marquées au technétium-99 se logent dans la tumeur, dans le foie normal et dans les poumons déterminées par la tomographie gamma.

Étant donné que les poumons sont largement remplis d'air, la tomographie gamma ne peut pas être utilisée pour le calcul du volume du parenchyme pulmonaire. C'est pour cette raison qu'on estime celui-ci à 1 000 cc. Pour le calcul des masses tissulaires, l'ensemble des densités tissulaires est estimé à 1 gm/cc.

L'Equation 1 est utilisée pour calculer la dose de rayonnement reçue par un organe ayant reçu des microsphères de SIR-Spheres microsphères.

Equation 1 :
Dose de rayonnement des tissus (Gy) = $\frac{A_{\text{foie}} \times M_{\text{foie}}}{M_{\text{organe}}} \times \left(\frac{A_{\text{foie}}}{M_{\text{foie}}} \right) \times \left(\frac{M_{\text{foie}}}{M_{\text{organe}}} \right)$
Masse de l'organe ou des tissus (en grammes)

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

1. calculer les volumes de foie normal et tumoral, à partir du tomographie gamma
2. convertir chaque volume en masse sur une base de 1g/cc à partir du tomographie gamma, déterminer le volume pulmonaire et convertir celui-ci en masse (on l'estime à 1 000 g)
3. à partir de la scintigraphie nucléaire de perfusion hépatique de médecine nucléaire, déterminer l'activité pulmonaire, tumorale et hépatique.
4. déterminer le rapport d'activité T/N (calculé en activité par unité de masse d'organe ou de tissu) avec l'Equation 2
5. déterminer le pourcentage shunt dans les poumons en utilisant l'Equation 3.

Pour déterminer le rapport T/N, l'équation suivante doit être utilisée.

Equation 2 : $T/N = r = \left(\frac{A_{\text{tumeur}}/M_{\text{tumeur}}}{A_{\text{foie}}/M_{\text{foie}}} \right)$

où :

T/N (r) est le rapport tissu tumoral/ tissu normal. L'activité dans la tumeur et le foie normal par unité de masse de chacun de ces compartiments.

A_{tumeur} est l'activité dans la tumeur

M_{tumeur} est la masse de la tumeur

A_{foie} est l'activité dans le foie normal

M_{foie} est la masse du foie normal

Equation 3 : $A_{\text{poumon}} = A_{\text{foie}} \times \left(\frac{L}{100} \right)$

où A_{poumon} est l'activité totale administrée pour la scintigraphie nucléaire de perfusion hépatique en médecine nucléaire et L est le pourcentage de shunt pulmonaire.

Le pourcentage de shunt pulmonaire = $100 \times \left(\frac{A_{\text{poumon}}}{A_{\text{foie}} + A_{\text{poumon}}} \right)$

Pour calculer l'activité totale à administrer, utilisez les équations suivantes. L'activité requise doit être calculée en utilisant la dose pulmonaire comme facteur limitant, ainsi qu'en utilisant la dose au foie normal comme facteur limitant. Le plus faible de ces deux activités calculées doit être utilisée.

Pour déterminer l'activité administrée afin de ne pas dépasser la dose pulmonaire limite :

Equation 4 : $A_{\text{foie}} = \frac{D_{\text{poumon}} \times M_{\text{poumon}} \times 100}{L \times 49670}$

où :

D_{poumon} est la dose administrée aux poumons

M_{poumon} est la masse pulmonaire

A_{foie} est l'activité pulmonaire

L est le pourcentage de shunt pulmonaire

A_{foie} est l'activité totale

L est le pourcentage de shunt pulmonaire

Afin de déterminer l'activité à administrer pour s'adapter à la dose maximale au foie normal :

Equation 5 : $A_{\text{foie}} = \frac{LD_{\text{foie}} \left(\frac{GMN_{\text{foie}}}{49670} \right) + M_{\text{foie}}}{\left(\frac{GMN_{\text{foie}}}{49670} \right) + 1}$

Le modèle de partition ne peut être utilisé que lorsque la masse tumorale occupe une zone discrète dans la foie. C'est souvent le cas chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) primaire possédant une large masse tumorale unique. Les patients souffrant d'une maladie métastatique ont généralement des zones multiples de métastases qui empêchent de définir la tumeur et les compartiments de parenchyme normal.

5.5 PROCÉDURE DE PRÉPARATION DE LA DOSE

- Déballer SIR-Spheres microsphères en laissant le flacon de transport dans le pot en plomb.
- Placez-le sur le plan de travail dans la boîte en acier blindé ou en acrylique, si vous en avez une disponible.
- Enlevez le couvercle en aluminium de la bague de sertissage de la fiole à scintillation avec l'aide de pinces et nettoyez le bouchon en caoutchouc avec un chiffon imbibé d'alcool.
- Placez la fiole à scintillation dans un pot en plomb vide (10 cm x 6 cm) pour obtenir un environnement stable et protégé.
- Insérez une aiguille courte de 0,5 mm (25 G) dans le bouchon de la fiole à scintillation de façon à ce qu'elle se perce et crée un passage pour l'air.
- Enlevez le flacon de transport de SIR-Spheres microsphères du pot en plomb et secouez vigoureusement afin de disperser les microsphères.
- En utilisant un compteur de radiation, déterminez l'activité du flacon de transport et replacez-le dans le pot en plomb.
- Déterminez le volume à retirer afin de fournir la dose de rayonnement dont le patient a besoin.
- Ouvrez partiellement la bague de sertissage en utilisant un flacon de transport de SIR-Spheres microsphères et nettoyez l'aide d'un chiffon imbibé d'alcool.
- Insérez l'aiguille de 0,5 mm (25 G) dans le bouchon de la fiole à scintillation de façon à ce qu'elle se perce et crée un passage pour l'air, assurez-vous que l'aiguille, dans le flacon de transport, au-dessus du niveau de la solution de microsphères.
- Utilisez une seringue biphase de 5 ml avec une aiguille à ponction lombaire de 0,31 à 0,64 mm (26 à 22 G) d'un moins 70 mm de long pour percer le bouchon du flacon de transport de SIR-Spheres microsphères et secouez le rapidement à plusieurs reprises afin de bien mélanger SIR-Spheres microsphères.
- Prélevez rapidement la dose pré-calculée pour le patient et transférez-la dans la fiole à scintillation déjà percée se trouvant dans l'autre pot en plomb. Aspirez rapidement la dose requise avant que le contenu du flacon de transport ne retombe au fond.
- Vérifiez la dose du patient, dans la fiole à scintillation en remeasurant l'activité dans le flacon de transport à l'aide du compteur de radiation, corrigez si nécessaire.
- Placez la fiole à scintillation contenant la dose du patient vérifiée, dans la boîte de protection en acrylique. La dose du patient est maintenant prête à être transportée dans la salle d'administration des microsphères de SIR-Spheres microsphères.

5.6 PROCÉDURE D'IMPLANTATION

(Les médecins doivent se référer au manuel d'utilisation de Sirtex Medical Limited concernant la distribution de SIR-Spheres microsphères avant de commencer l'implantation.)

SIR-Spheres microsphères peut être implanté via l'artère hépatique en utilisant un cathéter imprégné avec connecteur ou un cathéter imprégné par voie fémorale.

Implantation via un connecteur pour artère hépatique

Cette méthode est habituellement utilisée si le connecteur sert à un autre traitement telle que la perfusion régionale hépatique de chimiothérapie. Un chirurgien expérimenté effectuera cette technique de l'insertion du connecteur implanté dans l'artère hépatique. Il est essentiel que le chirurgien fasse attention aux petits détails chirurgicaux car ils peuvent avoir une grande influence sur la réussite ou les complications de la procédure.

Plusieurs facteurs supplémentaires doivent être pris en compte si SIR-Spheres microsphères doit être implanté dans un connecteur :

- Le cathéter implanté dans l'artère hépatique doit être placé dans le flux artériel du foie pour que tout le foie soit perfusé par le cathéter.
- Il y a fréquemment des petites artères partant de l'artère hépatique principale (et parfois même des artères hépatiques droite et gauche) vers l'estomac et le duodénum. Ces petites artères doivent être ligaturées au moment de l'insertion du connecteur de la pompe. Si ces vaisseaux n'étaient pas ligaturés, SIR-Spheres microsphères pourraient se loger dans l'estomac et le duodénum lors de l'implantation et pourraient engendrer de graves complications.
- Le cathéter est habituellement placé dans l'artère hépatique. Il est inséré dans l'artère gastro-duodénale, mais peut être placé dans une autre artère.
- Le cathéter doit avoir un diamètre plus petit qu'un diamètre de 0,6 mm. Si des cathéters d'un diamètre plus petit étaient utilisés, ils risqueraient de se boucher au moment de la distribution de SIR-Spheres microsphères.
- La vésicule biliaire doit toujours être enlevée afin d'éviter que les microsphères de SIR-Spheres microsphères associées à une chimiothérapie administrée via l'artère hépatique ne causent une radiécécrose de la vésicule biliaire.
- Le patient doit avoir récupéré de toute opération chirurgicale avant d'être traité avec SIR-Spheres microsphères.
- Il est important de distribuer SIR-Spheres microsphères lentement dans l'artère hépatique pour empêcher les microsphères de redresser à contre courant dans l'artère hépatique et de se loger dans la pancréas, l'estomac ou dans d'autres organes. Le cathéter doit être rincé à intervalles réguliers durant la procédure de distribution afin de s'assurer que les microsphères ne bloquent pas le cathéter.
- Si une pompe a été insérée, SIR-Spheres microsphères doit être injecté via la partie latérale du connecteur de la pompe. Sur certains types de pompes, on ne peut accéder au connecteur latéral qu'à l'aide d'une aiguille de 0,31 mm (24 G) ou d'une aiguille plus petite. Même si SIR-Spheres microsphères peut être injecté par cette petite aiguille, il existe un risque important d'obstruction de la seringue. Dans ce cas, l'opérateur doit distribuer une suspension très diluée de SIR-Spheres microsphères afin de prévenir l'obstruction de la seringue.
- Si la pompe n'a pas de connecteur latéral séparé, elle ne peut être utilisée pour l'injection de SIR-Spheres microsphères.

Implantation trans-fémorale

Le cathéter placé dans l'artère hépatique est inséré via l'artère fémorale sous contrôle radiologique. Si cette méthode est choisie pour l'implantation, un radiologue interventionnel formé doit s'occuper de la procédure.

Cette méthode permet d'avoir un contrôle total sur l'emplacement exact du cathéter et de permettre de vérifier en routine la position du cathéter tout au long de la procédure d'implantation. Un cathéter trans-fémoral peut également être inséré ailleurs dans le foie pour éviter un éventuel reflux de SIR-Spheres microsphères dans les petites artères approvisionnant les intestins. Ceci n'est pas possible avec les cathéters implantés rattachés aux connecteurs / pompes.

La procédure de distribution de SIR-Spheres microsphères est semblable à l'utilisation d'un "connecteur" pompe une fois que le cathéter a été correctement placé dans l'artère hépatique et que l'extrémité du cathéter est reliée au set d'administration de SIR-Spheres microsphères. Le radiologue doit vérifier à plusieurs reprises la position du cathéter pendant l'administration de SIR-Spheres microsphères afin de s'assurer qu'il est maintenu en place et qu'il n'y a aucun reflux de SIR-Spheres microsphères dans d'autres organes. Il est possible de procéder à cette vérification en injectant du liquide de contraste dans le connecteur gauche du set d'administration lors de l'administration de SIR-Spheres microsphères.

SIR-Spheres microsphères doit être distribué lentement, à un taux inférieur à 5 ml par minute car une distribution plus rapide pourrait causer un reflux au bas de l'artère hépatique et dans d'autres organes. À la fin de la procédure, le cathéter doit être retiré.

Implantation radiologique du cathéter

Le radiologue doit connaître les fréquentes anomalies artérielles de l'irrigation du foie et du foie vers les intestins. Toutes les mesures nécessaires doivent être prises pour que SIR-Spheres microsphères soit distribué dans la principale artère hépatique afin que le rayonnement soit distribué dans les deux lobes hépatiques à la fois. Si les tumeurs sont limitées à un lobe, le cathéter peut être sélectivement inséré dans l'artère latérale qui n'alimente que le lobe atteint pour épargner le lobe sain.

Il est important que SIR-Spheres microsphères ne soit pas distribué dans d'autres organes, notamment dans le pancréas, l'estomac ou le duodénum. Le cathéter doit être placé à distance de l'artère gastro-duodénale (GDA) et de toute autre artère approvisionnant les intestins en sang, afin d'empêcher SIR-Spheres microsphères d'aller dans le duodénum et l'estomac. Si il existe un risque que SIR-Spheres microsphères descende dans l'artère GD, alors SIR-Spheres microsphères ne doit pas être administré. Il est peut être préférable de bloquer l'artère GD à l'aide d'une spirale intra-utérine et/ou d'éponge de platine ou d'un autre agent afin d'empêcher SIR-Spheres microsphères de parvenir au duodénum. Le blocage de l'artère gastro-duodénale ne cause aucun dommage.

Remarque : quasiment toutes les complications causées par SIR-Spheres microsphères sont dues à la distribution accidentelle de SIR-Spheres microsphères dans de petits vaisseaux qui mènent à l'œsophage, l'estomac ou le duodénum. Si toutes les précautions sont prises pour empêcher que cela ne se produise, alors la procédure d'implantation de SIR-Spheres microsphères ne présente aucun danger.

L'appareil doit être assemblé sur un plateau en acier et placé à côté du patient. Le mode d'emploi du set d'administration est fourni avec le dispositif. Ces instructions doivent être les entièrement avant utilisation.

6. SÉCURITÉ CONTRE LE RAYONNEMENT

Les réglementations et les normes locales concernant l'utilisation de rayonnement pour l'implantation et la post-implantation doivent être respectées.

Exposition personnelle (Dose limite Thermo humaine adulte : DTU)

Tableau 3 - Dose d'exposition typique par patient pour la préparation de l'implant (technologie) pour un dispositif de 3 GBq (30 minutes)

| | Trois mSv (mmet) | Les milles de l'œil mSv (mmet) | Mains mSv (mmet) |
|---------------------------------|---------------------|--------------------------------------|------------------------|
| Dose superficielle (0,07 mm) | 0,027 (2,7) | 0,026 (2,6) | 0,35 (35) |
| Dose en profondeur (10 mm) | 0,003 (0,3) | 0,004 (0,4) | |

Tableau 4 - Dose d'exposition typique par patient pour la préparation de l'implant (médécine) pour un implant de 2 GBq (20 minutes)

| | Trois mSv (mmet) | Les milles de l'œil mSv (mmet) | Mains mSv (mmet) |
|---------------------------------|---------------------|--------------------------------------|------------------------|
| Dose superficielle (0,07 mm) | 0,038 (3,8) | 0,12 (12) | 0,32 (32) |
| Dose en profondeur (10 mm) | 0,004 (0,4) | 0,054 (5,4) | |

Exposition post-implantatoire : exposition émanant des patients qui ont reçu moyennement 2,1 GBq, approximativement 5 à 6 heures après l'implantation à diverses distances de l'abdomen du patient : (1 mSv = 100 mrem)

| | |
|--------|-------------|
| 0,25 m | 18,8 µSv/hr |
| 0,5 m | 9,2 µSv/hr |
| 1 m | 1,5 µSv/hr |
| 2 m | 0,4 µSv/hr |
| 4 m | <0,1 µSv/hr |

7. EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus courants constatés après l'administration de SIR-Spheres microsphères résultent d'un syndrome post-embolisation et peuvent consister en de la fièvre, une anorexie moyenne à modérée des tests de la fonction hépatique (légère augmentation du SGOT, de la phosphatase alcaline, bilirubine), douleurs abdominales, nausée, vomissements et diarrhée.

Éventuels effets indésirables provoqués par un fort rayonnement

- Pancréatite aiguë :** provoque d'immenses douleurs abdominales. Vérifiez l'abdomen par imagerie à la gamma-caméra et effectuez des tests du taux de l'amylasémie sérique.
- Pneumonie 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 gastrite ou d'une ulcération.
- Hépatite radique :** provoque une détérioration progressive et inexplicable de la fonction hépatique. Vérifiez par exclusion de toute autre cause et effectuer une biopsie au tractus du foie.
- Cholestyite aiguë :** entraîne des douleurs importantes pouvant nécessiter une cholecystectomie pour résolution.

8. MISE EN GARDE

- La distribution accidentelle de SIR-Spheres microsphères dans le tractus gastro-intestinal ou le pancréas causera des douleurs abdominales aiguës, une pancréatite aiguë ou une ulcération peptique. Cela peut se produire plus fréquemment si SIR-Spheres microsphères est délivré via un connecteur implanté dans l'artère hépatique ou l'implacement du cathéter n'est pas bien contrôlé.
- Des doses élevées de rayonnement administré et/ou un sinistrement pulmonaire excessif pourraient entraîner une pneumonie radique.
- Un rayonnement excessif dans une partie du parenchyme hépatique normal pourrait causer une hépatite radique.
- L'administration accidentelle de SIR-Spheres microsphères dans la vésicule biliaire peut causer des douleurs abdominales et une cholestyite pouvant nécessiter une cholecystectomie pour résolution.

9. CONTRE-INDICATIONS

SIR-Spheres microsphères est contre-indiqué dans le cas de patients ayant :

- Eu précédemment une radiothérapie externe du foie ;
- De l'ascite ou une insuffisance hépatique clinique ;
- Des tests des fonctions hépatiques synthétiques et excrétoires nettement anormaux ;
- Un statut pulmonaire supérieur à 20% déterminé par une scintigraphie utilisant les micro-agrégats d'aluminium marqués au technétium ;
- Une angiographie de pré-évaluation faisant état d'une anatomie vasculaire anormale qui résulterait en un reflux significatif du sang de l'artère hépatique vers l'estomac, le pancréas ou les intestins ;
- Suivi un traitement à la capécitabine dans les deux mois ayant précédé le traitement ou devant suivre un traitement à la capécitabine à n'importe quel moment après le traitement avec SIR-Spheres microsphères.

10. PRÉCAUTIONS

- La sécurité et l'efficacité de ce dispositif sur les femmes enceintes, les mères allaitant ou les enfants n'ont pas été établies.
- La tomographie gamma de la partie supérieure de l'abdomen peut être effectuée immédiatement après l'implantation de SIR-Spheres microsphères. La tomographie gamma détectera le rayonnement de dosage déposé par l'yttrium-90 pour confirmer l'implantation des microsphères dans le foie.
- Ce produit est radioactif. Les bis bouches doivent être respectés lors de la manipulation de ce dispositif.
- Certains patients pourraient développer une gastrite suite au traitement. Les antécédents gastriques peuvent être utilisés le jour précédent l'implantation de SIR-Spheres microsphères et après autant que nécessaire pour réduire les complications gastriques.
- Certains patients peuvent ressentir des douleurs abdominales immédiatement après l'administration de SIR-Spheres microsphères. Dans ce cas, des anti-douleurs peuvent s'avérer nécessaires.
- SIR-Spheres microsphères a présenté un léger potentiel de sensibilisation lorsqu'il a été testé dermatologiquement sur des chiens.

SIR-Spheres® Microspheres (Microspheres de yttrium-90)



1. DESCRIPCIÓN

SIR-Spheres microsféras se compone de microsféras biocompatibles que contienen yttrio-90 con un diámetro de entre 20 y 60 micras. El yttrio-90 es un isótopo de alta energía emisor beta sin emisión gamma primaria. La energía máxima de los rayos beta es 2,27 MeV con una media de 0,93 MeV. El rango máximo de emisiones en el tejido es de 11mm con una media de 2,5mm. La vida media es de 64,1 horas. En el uso terapéutico, que requiere una desintegración del isótopo al infinito, el 94% de la radiación se administra en 11 días. El SIR-Spheres microsféras es un implante porfirrico. Cada dispositivo, de un solo uso, es esterilizado por vapor de agua.

El SIR-Spheres microsféras se entrega dentro de un frasco con agua para la inyección. Cada frasco contiene 30 GBq de yttrio-90 (en el momento de calibración) hasta un total de 5ml de agua para la inyección. El frasco se expone en un recipiente de plomo de 6,4mm de grosor. El embalaje se compone de un frasco de vidrio SIR-Spheres microsféras cerrado por un anillo de engatillado que se encuentra dentro de un recipiente de plomo, y de un paquete insertado dentro de un contenedor de tipo A.

El frasco y su contenido deberán ser almacenados dentro de un contenedor de transporte a temperatura ambiente. (15-25°C, 59-77°F).

La ficha de calibración (para el contenido radioactivo) y la información sobre la fecha límite de utilización figuran en la etiqueta del frasco. El SIR-Spheres microsféras puede usarse hasta 24 horas después de la calibración.

El SIR-Spheres microsféras se implanta en las tumores hepáticos y se distribuye por medio de la artéria hepática común o la artéria hepática izquierda o derecha usando un catéter o un conector implantado. El SIR-Spheres microsféras se distribuye de manera no uniforme en el hígado debido a la fisiología del flujo arterial hepático, a la ratio tumor-hígado normal de vascularización de los tejidos, y al tamaño del tumor. El borde de tumor obtiene mayor densidad por unidad de distribución de SIR-Spheres microsféras que el hígado normal. Una vez implantado en el hígado, el SIR-Spheres microsféras no es metabolizado o excretado y se queda en el hígado permanentemente.

2. USO PREVISTO

El SIR-Spheres microsféras están concebido para su implantación en tumores hepáticos vía la artéria hepática.

3. INDICACIONES DE USO

El SIR-Spheres microsféras están indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de hígado avanzado no operable.

4. ACCESORIOS

Entre los accesorios que pueden usarse para el procedimiento de implante se encuentran:

- El set de administración SIR-Spheres y el val de ceramilo Sirtex
- La caja de administración y el soporte del val de ceramilo
- La jeringa biliarida

5. INSTRUCCIONES PARA EL USO

5.1 SELECCIÓN DE PACIENTES Y PRUEBAS DE PRETRATAMIENTO

Los pacientes con tumores no resecables pueden ser considerados para el tratamiento con SIR-Spheres microsféras. La selección de pacientes para el tratamiento con SIR-Spheres microsféras requiere una opinión médica que asegure que el control del tumor dentro del hígado será beneficioso para el paciente.

Pruebas del paciente antes de iniciar el tratamiento con SIR-Spheres microsféras:

Se recomienda realizar las siguientes pruebas antes del tratamiento:

- Deberá realizarse una angiografía hepática para establecer la anatomía arterial del hígado.
- Una gammagrafía interperitoneal hepática de medicina nuclear (gammagrafía intrahéptica 99mTc-MAA) para determinar el porcentaje de shunt pulmonar. Se efectúa a través de un catéter en la artéria hepática o un conector implantado.

Deberán realizarse pruebas serológicas de función hepática para determinar el nivel de deterioro de la función hepática.

Otros estudios por imágenes, como la radiografía pulmonar, la tomografía computarizada de pecho y abdomen, los ultrasonidos abdominales y la gammagrafía ósea son recomendados para determinar el avance de la enfermedad.

5.2 DOSIMETRÍA DE LA RADIACIÓN

La dosimetría de la radiación del SIR-Spheres microesferas puede ser una labor compleja y difícil debido a la distribución no uniforme de las microesferas en el hígado normal y en los tumores. En general, 1 GBq (27 mCi) de Ir-90Ag de tejido pulmonar es equivalente a una dosis de radiación de 50 Gy. Sin embargo, debido a la distribución no uniforme de la dosis en el tumor y el tejido del hígado normal, el tejido tumoral recibirá una cantidad proporcionalmente más grande de radiación.

Ejemplo, un paciente tiene un hígado de 1500g con un tumor de 4cm en el lóbulo derecho. La gammagrafía con tecnecio-99 muestra una ratio de densidad de 5:1 por unidad de volumen entre el tumor y el hígado. El paciente recibe 2 GBq de SIR-Spheres microesferas. La dosis de radiación al tumor es de 294 Gy y al tejido hepático de 58,5 Gy.

La dosis de radiación para otros órganos sería mínima o sin importancia, excepto para los órganos cercanos al hígado, como el estómago, el intestino grueso o la vesícula biliar, y el pulmón. La dosis de radiación puede aumentar significativamente cuando existe shunt de sangre arterial al pulmón, o si el SIR-Spheres microesferas se accidentalmente distribuido a otros órganos como el estómago o el páncreas.

5.3 TÉCNICA PARA REALIZAR LA GAMMAGRAFÍA INTRAHEPÁTICA 99mTc-MAA

Los MAA (macroagregados de aluminio) marcados con Tecnecio-99 150MBq (4mCi) se inyectan a través del catéter en la arteria hepática o del conector implantado para volutar la función que pasa a través del hígado ligero hasta los pulmones y la distribución relativa de los MAA (y por lo tanto, del SIR-Spheres microesferas) entre el tumor y el hígado normal. El paciente debe estar en posición supina. Se toman imágenes anteriores y posteriores del abdomen y el tórax, e imágenes laterales derechos del abdomen. Las zonas de interés se sitúan alrededor de todo el cuerpo pulmonar y todo el zona hepática.

El porcentaje de shunt pulmonar = $\frac{\text{recuento total de los pulmones}}{\text{recuento total de los pulmones más recuento del hígado}} \times 100$

Esta misma técnica puede usarse para calcular la distribución relativa de MAA (y por lo tanto, de SIR-Spheres microesferas) entre el tumor y el hígado normal. Esto solo es posible cuando en la gammagrafía con MAA pueden determinarse claramente definidas las zonas de interés, el tumor y el hígado normal.

Si el porcentaje de shunt pulmonar es >10%, entonces es necesario reducir la dosis de SIR-Spheres microesferas (ver Tabla 1 inferior).

Tabla 1 - Recomendaciones de reducción de dosis

| Porcentaje de shunt pulmonar | Actividad del SIR-Spheres |
|------------------------------|---|
| < 10% | Distribuir toda la dosis de SIR-Spheres |
| 10% a 15% | Reducir la dosis de SIR-Spheres en 20% |
| 15% a 20% | Reducir la dosis de SIR-Spheres en 40% |
| > 20% | No administrar SIR-Spheres |

5.4 CÁLCULO DE LA DOSIS INDIVIDUAL

Existen tres métodos aceptados para calcular la dosis de radiación para el paciente: el modelo empírico, el modelo de superficie corporal y el modelo de partición.

Empírico
El modelo empírico acepta los márgenes de seguridad de las dosis conocidas a partir de datos clínicos previamente establecidos y puede determinarse de acuerdo a la Tabla 2.

Tabla 2 - Dosis recomendada para el paciente

| % de tejido tumoral en el hígado | Dosis recomendada a de Ir-90* |
|----------------------------------|-------------------------------|
| > 50 % | 3.0 GBq |
| 25 % - 50 % | 2.5 GBq |
| < 25 % | 2.0 GBq |

Russell, Gordon, Harner: 'Dosimetry Calculations of Yttrium-90 used in the treatment of liver cancer'. Endocrinotherapy/Hyperthermia 1988;4:171-186

*Cuando hay un 10 % o más de shunt pulmonar, la dosis debería reducirse según la Tabla 1.

Superficie Corporal

El método de superficie corporal varía la actividad del Ir-90 de acuerdo al tamaño del paciente y al tamaño del tumor dentro del hígado y es el método usado más comúnmente.

El método de superficie corporal usa la Superficie Corporal del paciente (SC) (calculada a partir del peso y altura del paciente) y el porcentaje de hígado (por volumen) reemplazado por el tumor (calculado a partir de la TC). La mayoría de pacientes recibirán entre 1,3 y 2,5 GBq de Ir-90 en caso de que deba tratarse todo el hígado.

Actividad de SIR-Spheres microesferas en GBq = $(SC - 0,2) + \left(\frac{\% \text{ tejido tumoral}}{100} \right)$

La Superficie Corporal (SC) se calcula a partir de un cuadro de peso/altura
% de tejido tumoral = $\frac{\text{volumen del tumor} \times 100}{\text{volumen del tumor} + \text{hígado}}$

Modelo de Partición

Este método implica la selección de dosis de radiación seguras para el hígado normal y el pulmón y la implantación de la actividad máxima sin exceder esos límites. La dosis de radiación al pericirugía hepática normal no debería superar los 80Gy en pacientes con hígado normal y los 70Gy en pacientes con cirrosis.

La dosis suministrada a los pulmones no debería exceder los 25Gy y preferiblemente debería ser inferior a 20Gy. La dosis recibida por el tumor no tiene ningún límite.

- La técnica requiere que se hagan dos mediciones:
- Medición del volumen del tumor e hígado normal determinada por tomografía computarizada
 - Medición de las proporciones de actividad de los MAA marcados con tecnecio-99 que se afijan en el tumor, hígado normal y pulmones, determinadas por la gammagrafía.

Como los pulmones se llenan ampliamente de aire, la tomografía computarizada no puede ser usada para medir el volumen de la pericirugía pulmonar, y por lo tanto se hace una estimación de 1000cc. Para el cálculo de la masa tisular, todas las densidades tisulares son estimadas a 1gr/cc.

La ecuación 1 se usa para calcular la dosis de radiación recibida por un órgano después de haber suministrado SIR-Spheres microesferas a ese órgano.

Ecuación 1:
Dosis de radiación de los tejidos (Gy) = $\frac{49670 \times \text{actividad total del Ir-90 en el órgano o tejido (en GBq)}}{\text{Masa del órgano o tejido (en gramos)}}$

Por lo tanto, para calcular la actividad que debe implantarse es necesario:

- Calcular los volúmenes del hígado normal y tumor a partir de una TC
- Convertir los volúmenes en masa sobre la base de 1g/cc de densidad y pasarlos a masa (o estimarlos en 1000g) a partir de una TC
- Determinar la actividad en pulmones, tumor e hígado a partir de una gammagrafía interpretada de medicina nuclear
- Determinar la ratio de actividad T/N (calculada como la actividad por unidad de masa de órgano o tejido) usando la Ecuación 2
- Determinar el porcentaje propulsado dentro de los pulmones usando la Ecuación 3.

Para determinar la ratio T/N debe usarse la siguiente ecuación.

Ecuación 2: $T/N = r = \frac{(A_{\text{tumor}}/M_{\text{tumor}})(M_{\text{hígado normal}}/M_{\text{pulmón}})}{\text{donde:}}$
T/N (r) es la ratio tejido tumoral/tejido normal de la actividad en el tumor e hígado normal por unidad de masa de cada uno de estos compartimientos.

A_{tumor} es la actividad en el tumor
 M_{tumor} es la masa de tumor
 $A_{\text{hígado normal}}$ es la actividad en el hígado normal
 $M_{\text{hígado normal}}$ es la masa del hígado normal

Ecuación 3: Actividad pulmonar ($A_{\text{pulmón}}$) = $A_{\text{total}} \times P$
donde A_{total} es la actividad total implantada por la gammagrafía interpretada de medicina nuclear y P es el porcentaje de shunt pulmonar.
Porcentaje de shunt pulmonar = $100 \times \frac{A_{\text{pulmón}}}{A_{\text{pulmón}} + A_{\text{hígado normal}}}$

Para calcular la actividad total que debe implantarse, use las siguientes ecuaciones. La actividad requerida deberá calcularse usando la dosis pulmonar como factor limitante, y usando una vez más la dosis del hígado normal como factor limitante. Debería usarse la menor de las dos actividades calculadas.

Para determinar la actividad implantada a fin de bajar la dosis pulmonar límite:

Ecuación 4: $A_{\text{total}} = \frac{D_{\text{pulmón}} \times M_{\text{pulmón}} \times 100/P}{49670}$
donde:
 $D_{\text{pulmón}}$ es la dosis administrada a los pulmones
 $M_{\text{pulmón}}$ es la masa de los pulmones
 $A_{\text{pulmón}}$ es la actividad en los pulmones
 A_{total} es la actividad total
P = porcentaje de shunt pulmonar

Para determinar la actividad implantada a fin de bajar la dosis límite en el hígado normal:

Ecuación 5: $A_{\text{total}} = \frac{1, D_{\text{hígado normal}} \times (T/N \times M_{\text{pulmón}} + M_{\text{hígado normal}})}{49670 \times (1 - P/100)}$

El modo de partición sólo puede usarse cuando la masa tumoral ocupa un área específica del hígado. Esto es más probable en pacientes con Carcinoma Hepatocelular Primario (CHC), que frecuentemente presentan una única gran masa tumoral. Los pacientes con enfermedad metastásica generalmente presentan múltiples zonas de metástasis que impiden definir el tumor y los compartimientos del parénquima normal.

5.5 PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE LA DOSIS

- Desempaque el SIR-Spheres microesferas, dejando el frasco de transporte en el recipiente de plomo.
- Coloque sobre la mesa de trabajo en un recipiente acrílico o de plomo blindado, si tiene uno disponible.
- Retire el centro de aluminio de la tapa de espaldar del vial de ceratillo estéril con forceps y limpie el septo con un paño empapado en alcohol.
- Coloque el vial de ceratillo en un recipiente de plomo vacío (10 cm x 6 cm) para obtener un entorno estéril y protegido.
- Inserte una aguja corta de calibre 25 en el septo del vial de ceratillo hasta que penetre el septo creando una salida de aire.
- Seque el frasco de transporte del SIR-Spheres microesferas del recipiente de plomo y agite vigorosamente para dispersar el SIR-Spheres microesferas.
- Usando un calibrador de dosis, determine la actividad en el frasco de transporte y desvíelo al recipiente de plomo.
- Determine el volumen que debe ser retirado para administrar al paciente la dosis de radiación necesaria.
- Retire para inyectar el sedo de aluminio del frasco de transporte de SIR-Spheres microesferas, limpie b con un trapo empapado en alcohol.
- Inserte una aguja de calibre 25 a través del septo del frasco de transporte para crear un orificio de centrifugación, asegúrese de que la aguja, dentro del frasco, está completamente vacía.
- Use un jeringa blindada de 5ml con una aguja espinal de calibre 20-22 de al menos 70mm de longitud para perforar el septo del frasco de transporte de SIR-Spheres microesferas y agite rápidamente a fin de mezclar completamente el SIR-Spheres microesferas.
- Retire rápidamente la dosis precalculada de radiación para el paciente, y transfiera al vial de ceratillo ya perfundado que se encuentra en el otro recipiente de plomo. Retire la cantidad necesaria con rapidez antes de que los contenidos del frasco de transporte empiecen a asentarse.
- Verifique la dosis del paciente en el vial de ceratillo volviendo a medir la actividad dentro del frasco de transporte con el calibrador de dosis, y corrija si es necesario.
- Perfeccione el vial de ceratillo con la dosis para el paciente verificada dentro del recipiente acrílico blindado.
- La dosis del paciente está ahora preparada para ser trasladada a la sala de implantación de SIR-Spheres microesferas.

5.6 PROCEDIMIENTO DE IMPLANTEACIÓN

[Los doctores deben remitirse al Manual del Usuario de Sirtex Medical Limited relativo a la administración de SIR-Spheres microesferas antes de proceder a la implantación de este dispositivo].

El SIR-Spheres microesferas puede implantarse vía la arteria hepática usando un catéter implantado con conector o transferrón libre.

Implantación de un conector para la arteria hepática

Este método se usa generalmente si el conector está siendo usado para otro tratamiento, por ejemplo a quimioterapia de perfusión regional de la páncreas. Un cirujano que está totalmente familiarizado con esta técnica debe encargarse de la inserción del conector de la arteria hepática. Es esencial que el cirujano preste atención a las pequeñas arterias que van de los vasos que estos pueden tener una importante influencia en el éxito o complicaciones del procedimiento.

Deben tenerse en cuenta algunos factores adicionales en el caso de que el SIR-Spheres microesferas deba ser implantado por medio del conector. Entre ellos:

- El catéter de la arteria hepática deberá colocarse dentro del flujo arterial del hígado de modo que todo el hígado sea perfundido por el catéter.
- Frecuentemente existen pequeñas arterias que van de la arteria hepática común (y a veces incluso de las arterias hepáticas derecha o izquierda) al estómago y duodeno que deben ser ligadas en el momento de insertar el conector. Si no se ligaran estos vasos, el SIR-Spheres microesferas puede alojarse en el estómago y duodeno en el momento del implante y esto puede ocasionar complicaciones serias.
- El catéter se coloca generalmente en la arteria hepática insertando a través de la arteria gastroduodenal pero puede ser necesario situarlo en otra arteria.
- El catéter deberá tener un diámetro interno de al menos 0,8mm. Si se usan catéteres de diámetro más pequeño, pueden bloquearse durante la administración del SIR-Spheres microesferas.
- Deberá retirarse siempre a la vez el biliar para evitar que el SIR-Spheres microesferas en combinación con la quimioterapia administrada vía la arteria hepática cause necrosis por radiación de la vesícula biliar.
- El paciente debe recuperarse de cualquier operación quirúrgica antes de ser tratado con SIR-Spheres microesferas.
- Es importante administrar el SIR-Spheres microesferas lentamente en la arteria hepática para evitar que las microesferas sufran refugio hacia la arteria hepática y se alojen en el páncreas, estómago u otros órganos. El catéter debe ser enjuagado a intervalos regulares durante el procedimiento de administración para asegurar que las microesferas no bloquean el catéter.
- Si se ha insertado una bomba, el SIR-Spheres microesferas se administra a través del conector lateral de la bomba. En algunos tipos de bomba, sólo se puede acceder al conector lateral con una aguja de calibre 24 o inferior. Aunque el SIR-Spheres microesferas puede ser administrado a través de una aguja tan pequeña, existe un mayor riesgo de que las esferas obstruyan la aguja. Por lo tanto, el operador deberá administrar una suspensión muy diluida de SIR-Spheres microesferas para evitar la obstrucción de la aguja.
- Si la bomba no tiene un conector lateral separado, no puede ser utilizada para administrar el SIR-Spheres microesferas.

Implantación transfemoral

El catéter de la arteria hepática se inserta vía la arteria femoral bajo control radiográfico. Si este es el método de implantación preferido, un radiólogo intervencional cualificado debe llevar a cabo este procedimiento.

Este método permite tener un control completo del punto exacto en el que se coloca el catéter y permite la comprobación rutinaria de la posición del catéter durante todo el procedimiento de implantación. Un catéter transfemoral también puede insertarse más dentro del hígado y ayuda a evitar la posibilidad de refugio del SIR-Spheres microesferas a las pequeñas arterias que dan riego al intestino. Esto no es posible con catéteres implantados, acoplados a conectores/bombas.

El procedimiento de administración de SIR-Spheres microesferas es similar al uso de un conector/bomba una vez el catéter ha sido correctamente situado y el extremo del catéter ha sido conectado al set de administración del SIR-Spheres microesferas. El radiólogo debe comprobar repetidamente la posición del catéter durante el procedimiento para asegurarse de que permanece colocado correctamente y que no se produce refugio del SIR-Spheres microesferas a otros órganos. Esto se consigue restando un medio de contraste en el conector izquierdo del set de administración durante la administración del SIR-Spheres microesferas.

El SIR-Spheres microesferas debe ser administrado lentamente a una velocidad de no más de 5ml por minuto, pues la administración rápida puede causar refugio hacia la arteria hepática y otros órganos. Tras la conclusión del procedimiento, debe retirarse el catéter.

Implantación radiológica del catéter

El radiólogo debe estar familiarizado con las frecuentes anomalías arteriales de irrigación al hígado y del hígado al intestino. Deben tomarse todas las medidas necesarias para administrar el SIR-Spheres microesferas en la principal arteria hepática de modo que la radiación sea administrada a ambos lóbulos del hígado. Si los tumores están limitados a un lóbulo, el catéter puede ser insertado selectivamente en la arteria que da riego a ese lóbulo, para ahorrarse el lóbulo sano.

Es esencial que el SIR-Spheres microesferas no sea administrado a otros órganos, en particular al páncreas, estómago y duodeno. El catéter debe ser colocado distalmente a la arteria gastroduodenal (AGD) y a toda otra arteria que dé riego al intestino con tal de evitar que el SIR-Spheres microesferas vaya al duodeno y al estómago. Si existe alguna posibilidad de que el SIR-Spheres microesferas descienda dentro de la AGD, no debe procederse a la implantación. Puede ser preferible bloquear la AGD con un espiral intraluminal o un agente diferente para evitar que el SIR-Spheres microesferas fluya hasta el duodeno. El bloqueo de la arteria gastroduodenal no causará ningún daño.

Nota: Casi todas las complicaciones del SIR-Spheres microesferas derivan de la administración accidental del SIR-Spheres microesferas en pequeños vasos sanguíneos que van hasta el páncreas, estómago o duodeno.

El aparato puede armarse sobre una bandeja de acero y colocarse al lado del paciente. Las instrucciones para el uso del set de administración vienen incluidas con el dispositivo. Antes de su utilización deben leerse las instrucciones en su totalidad.

6. SEGURIDAD CONTRA LA RADIACIÓN

Las regulaciones y normas locales relativas al uso de la radiación para la implantación y post-implantación deben ser respetadas.

Exposición personal (dosimetría termoluminiscente - TLD)

Tabla 3 - Dosis de exposición típica por paciente para la reparación del implante (tecnología) para un dispositivo de 3GBq (30 minutos)

| | Tórax mSv (mrem) | Lente de ojo mSv (mrem) | Mamas mSv (mrem) |
|------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| Dosis superficial (0,07mm) | 0,027 (2,7) | 0,026 (2,6) | 0,35 (35) |
| Dosis en profundidad (10 mm) | 0,003 (0,3) | 0,004 (0,4) | |

Tabla 4 - Dosis de exposición típica por paciente para el procedimiento de implante (médico) para un implante de 2GBq (20 minutos)

| | Tórax mSv (mrem) | Lente de ojo mSv (mrem) | Mamas mSv (mrem) |
|------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| Dosis superficial (0,07mm) | 0,038 (3,8) | 0,12 (12) | 0,32 (32) |
| Dosis en profundidad (10 mm) | 0,004 (0,4) | 0,054 (5,4) | |

Exposición post-implante: Exposición que errara de las partículas implantadas con una tasa de 2,1GBq aproximadamente entre 3 y 6 horas después de la implantación a varias distancias del abdomen del paciente: (1 mSv = 100 mrem)

| | |
|-------|-------------|
| 0,25m | 18,8 µSv/hr |
| 0,5m | 9,2 µSv/hr |
| 1m | 3,5 µSv/hr |
| 2m | 0,4 µSv/hr |
| 4m | <0,1 µSv/hr |

7. EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos comunes después de recibir el SIR-Spheres microesferas son resultado de un ligero síndrome post-radiación e incluyen fiebre, anomalía de menor a moderada en las pruebas de función hepática (ligero aumento en SGOT de fosfatasa alcalina, bilirrubina), dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea.

Posibles efectos adversos serios debidos a la alta radiación

- Pancreatitis aguda** --- causa dolor abdominal severo inmediato. Verifique mediante imagen de cámara gamma y haga una prueba de amilasa sérica.
- Neumonitis por radiación** --- causa una tos no productiva excesiva. Verifique mediante rayos X la existencia de neumonitis.
- Gastritis aguda** --- causa dolor abdominal. Verifique mediante los métodos estándar el diagnóstico de gastritis aguda.
- Hepatitis por radiación** --- causa un deterioro progresivo e inexplicable de la función hepática. Verifique por exclusión de otras causas y mediante una biopsia del hígado.
- Colecistitis aguda** --- causa dolor significativo y puede ser necesaria una colecistectomía para su solución.

8. ADVERTENCIAS

- La administración accidental de SIR-Spheres microesferas en el tracto gastrointestinal o el páncreas causará dolor abdominal agudo, pancreatitis aguda o ulceración péptica. Esto puede darse con más frecuencia si el SIR-Spheres microesferas es administrado vía un conector implantado en la arteria hepática, pues existe un menor control de la posición del catéter.
- Nótese que los de radiación implantada y/o shut pulmonar excesivo pueden provocar una neumonitis por radiación.
- La radiación excesiva del parénquima hepático normal puede provocar una hepatitis por radiación.
- La administración accidental del SIR-Spheres microesferas en la vesícula biliar puede resultar en dolor abdominal y colecistitis, pudiendo ser necesaria una colecistectomía para su solución.

9. CONTRAINDICACIONES

- SIR-Spheres microesferas está contraindicado en pacientes con:
 - terapia previa de radiación directa externa del hígado;
 - análisis o insuficiencia hepática clínica;
 - resultados seriamente anormales en los tests de función hepática sintética y excretora (TFF);
 - más de 20% de shut pulmonar del hijo sanguíneo de la arteria hepática determinado por una gammagrafía con tecnecio MAA;
 - angiografía de pre-evaluación que muestre una anomalía vascular anormal que podría resultar en un refugio significativo de la sangre arterial hepática al estómago, páncreas o intestinos;
 - tratamiento con anticoagulantes en los dos meses previos, o que serán tratados con anticoagulantes en cualquier momento después del tratamiento con SIR-Spheres microesferas.

10. PRECAUCIONES

- La seguridad y efectividad de este dispositivo en mujeres embarazadas, madres lactantes o niños no ha sido establecida.
- Un SPECT de la parte superior del abdomen puede ser realizado inmediatamente después de la implantación de SIR-Spheres microesferas. El SPECT detectará la radiación de fondo del Tl-99 para confirmar la posición de las microesferas en el hígado.
- Este producto es radiactivo. Deben respetarse las regulaciones locales cuando se maneje este dispositivo.
- Algunos pacientes pueden desarrollar gastritis después de tratamiento. Los medicamentos de bloqueo del ácido gástrico pueden ser usados el día antes de la implantación de SIR-Spheres microesferas y después si es necesario para reducir las complicaciones gástricas.
- Muchos pacientes pueden experimentar dolor abdominal inmediatamente después de la administración de SIR-Spheres microesferas y puede ser necesario administrar un medicamento que alivie el dolor.
- El SIR-Spheres microesferas ha demostrado un ligero potencial de sensibilización al ser testado controladamente en un modelo animal.



Istituto Tumori
GIOVANNI PAOLO II
Istituto di Ricovero e Cura
a Carattere Scientifico
BARI

Viale Orazio Fiacco, 65
70124 Bari (Italy)

T +39.080.5555.23

F +39.080.5555.23

g.salomone@oncologico.bari.it

www.oncologico.bari.it



Prot.n. 7947 del 15 APR 2014

Gent.me

Direttore di Farmacia

Dott.ssa Patrizia Nardulli

Direttore U.O. di Fisica Sanitaria

Dr.ssa Enza Carioggia

Direttore Sanitario Aziendale

Dr.ssa Maria Pia Trisorio Liuzzi

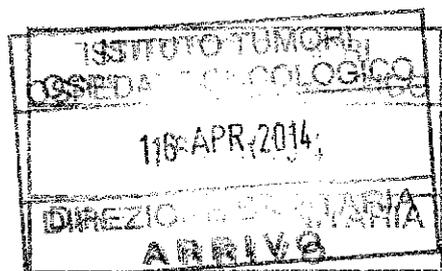
Preg.mo

Direttore Amministrativo

Dr. Gianluca Capochiani

Sede

e.p.c.



Oggetto: attivazione procedure di radioembolizzazione epatica con Itrio 90.

Al fine di dare seguito alla attivazione delle procedure in oggetto, risulta necessario procedere con le acquisizioni che, in conseguenza della convenzione sottoscritta con la A.O. Policlinico, competono a questo Istituto.

Il Dottor Gadaleta, con propria nota del 3 febbraio 2014, ha indicato la esistenza di due tipi di devices impiantabili, diversi tra loro ed entrambi indispensabili per la attivazione delle procedure.

Per consentire allo scrivente di elaborare i necessari atti, si chiede:

- 1) alla Direttrice della Farmacia, di individuare la specifica tecnica necessaria per raccogliere le opportune offerte, indicando le ditte di riferimento laddove le medesime risultassero uniche operatrici in grado di offrire i due devices;
- 2) al Direttore di Fisica Sanitaria, di indicare eventuali specifiche tecniche, da inserire anch'esse nella richiesta di offerta alle ditte, circa il trasporto, i tempi del medesimo (con riferimento al dimezzamento della radioattività), le specifiche di sicurezza e qualsiasi altro onere tecnico, di competenza del medesimo ufficio, che sarà opportuno precisare nel contratto da sottoscrivere con le ditte.

Distinti saluti

Ing. Giancarlo Salomone

AREA TECNICA, HTA, ICT, SPP

AREA PATRIMONIO

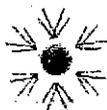
DIRETTORE ING. GIANCARLO SALOMONE

140414 attivazione procedure radioembolizzazione

NARDULLI CARIOGGIA LIUZZI CAPOCHIANI

14/04/2014

Lucia Cusmai



IRCCS - ISTITUTO TUMORI "GIOVANNI PAOLO II"

70124 Bari - Viale Orazio Flacco, 65 - tel. 080.5555910 fax: 080.5555666

U.O.C. RADIOLOGIA DIAGNOSTICA, INTERVENTISTICA
e ONCOLOGIA MEDICA INTEGRATA

Direttore: Dott. Cosmo Damiano GADALETA

Direzione U.O.C.
R.A.D.I.-O.M.I.

Bari, 15.04.14

Chiar.mo Prof. Antonio Quaranta
Direttore Generale
SEDE

e p.c.: Dott.ssa Maria Pia Trisorio Liuzzi
Direttore Sanitario

Dott. Gianluca Capochiani
Direttore Amministrativo

Dott.ssa Patrizia Nardulli
Direttore inc. U.O. di Farmacia

Ing. Giancarlo Salomone
Direttore AGTP

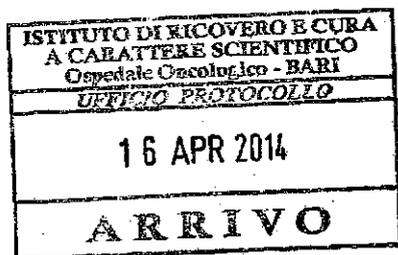
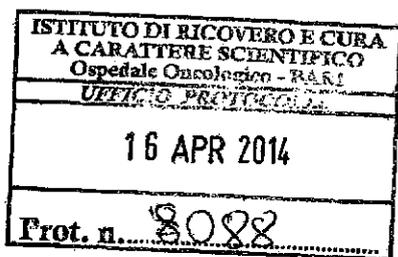
Dott.ssa Enza Carioggia
Dirigente Responsabile U.O.S. Fisica

Dott. Vittorio Mattioli
Direttore U.O. Anestesia e Rianimazione

SEDE

Prof. Giuseppe Rubini
Direttore Istituto di Medicina Nucleare
AZ. Ospedaliero-Universitaria
Policlinico di Bari

Sua Sede, BARI



Oggetto: Primi trattamenti di radioembolizzazione arteriosa epatica con Itrio 90. Selezione dei Pazienti.

In data 14.04.14 si è tenuta, alle ore 13.30, nella stanza di direzione della scrivente U.O., una riunione di 'work-up' clinico per la selezione dei primi pazienti candidati all'impianto intra-arterioso di Itrio 90.

Tra i medici, si segnala la presenza del Prof. Giuseppe Rubini, Dott. Vittorio Mattioli, Dott. Francesco Armenise, Dott. Girolamo Ranieri, oltre al sottoscritto.

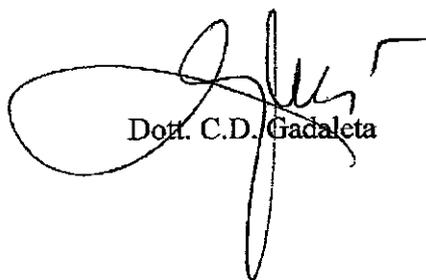
Sono risultati eleggibili per il trattamento i sigg.:

- Boccasini Giuseppe (metastasi epatiche da CRC)
- Vannini Verino (HCC in cirrosi)

Si prevedono:

- per il giorno 28.04.14 una simulazione del percorso del radio-composto (TC 99) dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari a codesto Ente, fino alla sala Angio-TAC, allocata al piano 4°;
- per il giorno 29.04.14 la prima sessione interventistica (per il paziente B.G.) con l'impianto dei macroaggregati albuminici (Tc) e la successiva scintigrafia del paziente presso la gamma-camera della Medicina Nucleare del Policlinico di Bari;
- per il giorno 30.04.14 si dovrà provvedere a formulare l'ordine del radio-composto (Itrio) nella dose che sarà desunta conseguentemente alla valutazione topografica e metabolica intraepatica del Tecnezio somministrato.

Nel congratularmi con tutti Loro per il raggiungimento di un obiettivo tanto ambito quanto prezioso per il bene della collettività, ringrazio e saluto con viva cordialità.



Dott. C.D. Gadaleta



REGIONE PUGLIA
AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA
CONSORZIALE POLICLINICO

Direzione Generale

Prot. n. 81077/A. e. del - 4 OTT. 2013

Flaccio Flacco, A.R.

Al Direttore Generale
Chiar.mo Prof. Antonio Quaranta

→ Al Direttore Sanitario
Ill.mo Dr. Maria Pia Trisorio Liuzzi
IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"
Viale Orazio Flacco, n. 65 - Bari

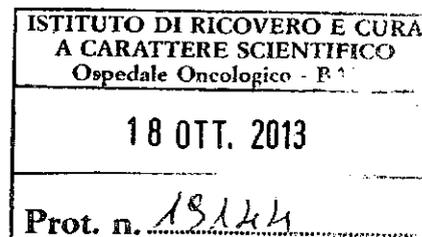
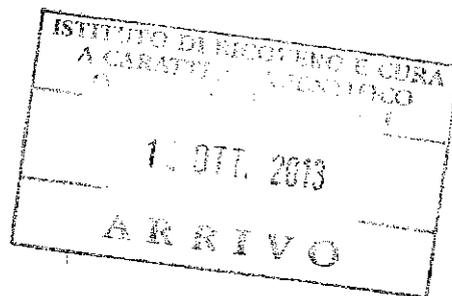
OGGETTO: Nulla Osta attività di Medicina Nucleare (Itrio 90).

Si trasmette in uno alla presente nulla osta della Commissione di Radioprotezione presso l'ASL Bari a detenere ed impiegare microsferi marcate ITTRIO 90 per il trattamento delle lesioni epatiche presso codesto IRCCS, datato 2.7.2013.

Tanto per i successivi adempimenti e per dare corso alle intese convenzionali in essere.

Con i più cordiali saluti

Il Direttore Generale
Dott. Vitangelo Dattoli



ASLBA

Azienda Sanitaria Locale Bari
Lungomare Starita, 6 - 70122 BARI
DIREZIONE GENERALE

Prot. n. 117SPF/1 del 2 LUG. 2013

Nulla osta n. 07/2013

IL DIRETTORE GENERALE ASL BARI

VISTA

l'istanza di modifica ed integrazione del Nulla Osta di categoria B per la detenzione e l'impiego di sorgenti di radioattive, già detenute dalla U.O.C. di Medicina Nucleare dell'A.O.U. Consorziato Policlinico di Bari, **"all'esecuzione della procedura di radioterapia mediante perfusione consistente nella somministrazione di particelle di radioisotopo ITTRIO 90" da detenere ed impiegare presso l'I.R.C.C.S. Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" sito in Bari al Viale Orazio Flacco n.65**, come da planimetria allegata, con le modalità e le individuazioni di responsabilità contenute nell'atto di convenzione stipulato tra l'Azienda Ospedaliero Universitaria "Consorzio Policlinico" sito in Bari alla Piazza Giulio Cesare n.11 e l'I.R.C.C.S. Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" sito in Bari al Viale Orazio Flacco n.65, come da Deliberazione n.45 del 23/01/2013, trasmessa in data in data 14/05/2012 con prot. n.0041643/DG.; gli artt. 27 e 29 del D.Lgs. 230/95 e successive modifiche ed integrazioni;

VISTI

VISTO

ESAMINATA

VISTO

VISTO

VISTA

l'art. 3 della L.R. 15 dicembre 2008, n. 33;
la documentazione agli atti;
il precedente nulla osta prot. 12/06/RAD/bis del 30/01/2005;
il parere favorevole della Commissione Tecnica Consultiva ASL BA sec.art.4 L.R.33/08 espresso in data **18/06/2013**;
la proposta del Presidente della Commissione Tecnica Consultiva ASL BA sec.art.4 L.R.33/08.

NULLA OSTA

all'impiego di categoria B **"all'esecuzione della procedura di radioterapia mediante perfusione consistente nella somministrazione di particelle di radioisotopo ITTRIO 90" da detenere ed impiegare presso l'I.R.C.C.S. Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" sito in Bari al Viale Orazio Flacco n.65**, con le modalità e le individuazioni di responsabilità contenute nell'atto di convenzione stipulato tra l'Azienda Ospedaliero Universitaria "Consorzio Policlinico" sito in Bari alla Piazza Giulio Cesare n.11 e l'I.R.C.C.S. Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" sito in Bari al Viale Orazio Flacco n.65, come da Deliberazione n.45 del 23/01/2013 che, unitamente alla planimetria, è parte integrante del presente provvedimento ai sensi degli artt. 27 e 29 del D.Lgs 230/95 e successive modifiche ed integrazioni.

Responsabile all'impiego: Prof. Giuseppe Rubini

Esperto Qualificato II grado A.O.U. Consorziato Policlinico: Dr. Fulvio Italo Maria Fucilli

Sorveglianza Medica A.O.U. Consorziato Policlinico: Dott. Vito Luisi

Esperto Qualificato II grado IRCCS Istituto Tumori: Dr.ssa Enza Carrioglia

Sorveglianza Medica IRCCS Istituto Tumori: Prof. Nicola L'Abbate

Tutte le attività dovranno essere svolte nelle condizioni descritte nella documentazione esaminata dalla Commissione Tecnica Consultiva ASL BA sec.art.4 L.R.33/08 nel rispetto delle norme radioprotezionistiche e delle disposizioni di cui al D.Lgs 230/95 e successive modifiche ed integrazioni, con piena attrazione formale e sostanziale dei disposti del D.Lgs 187/00, nel rispetto del Testo Unico sulla salute e sicurezza nei luoghi di lavoro di cui al D.Lgs 81/08 e s.m.i. e nei locali, di cui alla planimetria allegata.

Bari, **2 LUG. 2013**

Il Presidente
Commissione Tecnica Consultiva Radiazioni Ionizzanti
Dr. Domenico Lagravinese



Il Direttore Generale ASL BARI
Angela Donnemio Colasanto

[Handwritten signature]

Allegati n. 1 elaborato grafico
n. 1 Deliberazione D.C. n.45 del 23/01/2013

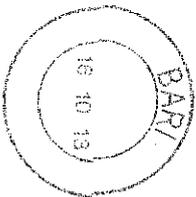


REGIONE PUGLIA
 AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA
 CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI
 Piazza Giulio Cesare, 11 - 70124 BARI

Prof. no 81077/1 DG



REGIONE PUGLIA
 AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA
 CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI
 Piazza Giulio Cesare, 11 - 70124 BARI



RACCOMANDATA

Mod. 00
 Mod. 04204 (E. W8210)
 EP0804/EP0456 - 9r. (IH) **R**



14725169181-5

**ISTITUTO DI RICOVERO E CURA
 CARATTERE SCIENTIFICO
 Ospedale Policlinico di Bari**
 12 OTT. 2013
 ARPIVO
 Edizioni sas Napoli

ISTITUTO TUMORI " Giovanni Paolo II"
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A
CARATTERE SCIENTIFICO

BARI

Via O.Flacco n. 65 – 70124 Bari

Deliberazione del Direttore Generale

n. 65 del registro

OGGETTO: Convenzione con l'Azienda Ospedaliero universitaria Policlinico di Bari per prestazioni di Medicina Nucleare.

Sottoscrizione nuovo atto di convenzione.

L'anno **2013**, il giorno **VENTIDUE** del mese di **FEBBRAIO** in Bari, nella sede dell'Istituto Tumori " Giovanni Paolo II", già Ospedale Oncologico,

IL DIRETTORE GENERALE

Visto il D.Lgs. 30.12.1992 n. 502 e successive integrazioni e modificazioni;

Visto il D.Lgs. 16.10.2003 n. 288 così come modificato dalla sentenza della Corte Costituzionale n. 270 del 23.6.2005;

Vista la deliberazione della Giunta Regionale n. 1308 del 26.06.2012;

Vista la deliberazione del Consiglio di Indirizzo e Verifica n. 1 del 01.08.2012,

Sulla base dell'istruttoria della Area Affari Generali e Legali

HA ADOTTATO

il seguente provvedimento.

Premesso che:

- con deliberazione n.93 del 24.02.2012, questo Istituto ha preso atto della sottoscrizione della Convenzione stipulata fra lo stesso Istituto e l'Azienda Ospedaliero universitaria Policlinico di Bari per prestazioni di Medicina Nucleare, tenuto conto della assenza nell'Istituto di una U.O. di Medicina Nucleare o di Medici Specialisti della stessa disciplina;
- che detta convenzione ha durata biennale, a decorrere dal 6.02.2012, data di sottoscrizione della stessa;

- che con detta convenzione è possibile avvalersi di personale, strutture e apparecchiature tecnologicamente avanzate del Policlinico di Bari per poter portare a compimento l'intera procedura di una metodica di radioterapia oncologica per lesioni epatiche messa a punto dall'UOC di Radiologia Interventistica di questo Istituto, per la cui attuazione si rende necessario eseguire sui pazienti bisognosissimi la scintigrafia epatica con macroaggregati di albumina marcati con ^{99m}Tc somministrati per via angiografica e successive valutazioni scintigrafiche di controllo;

Ritenuto di apportare alcune modifiche a suddetto atto di convenzione sottoscritto in data 06.02.2012 e, quindi, di sostituirlo con un nuovo schema che preveda la possibilità di avvalersi delle prestazioni di Medicina Nucleare anche per altre U.O. dell'Istituto al fine di assicurare al paziente oncologico le terapie e procedure mediche non altrimenti disponibili e che contenga anche integrazioni circa le norme relative alle modalità di svolgimento, di costi e di corrispettivi;

Visto l'art.58 CCNL Dirigenza medica 1998-2001 che detta norme per le attività di consulenza fornite dalle aziende sanitarie a favore di soggetti terzi;

Visto l'art.15 della legge 241 del 7.8.1990 che prevede la possibilità delle pubbliche amministrazioni di concludere tra loro accordi di collaborazione per attività di interesse comune;

Visto il nuovo atto convenzionale, trasmesso dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico con nota prot.n.9774 dell'1.02.2013 allegato alla presente deliberazione quale parte integrante alla stessa;

Visto il tariffario di cui all'allegato I del nuovo atto di convenzione relativo alle attività a pagamento gestite dal Policlinico di Bari, quale parte integrante e sostanziale della Convenzione stessa;

Sentito il parere favorevole del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario e del Direttore Scientifico;

D E L I B E R A

per tutti i motivi espressi in narrativa:

La premessa è parte integrante del presente atto deliberativo

1. di sottoscrivere il nuovo atto di Convenzione fra questo Istituto e l'Azienda ospedaliero universitaria Policlinico di Bari per prestazioni di Medicina Nucleare:
 - per l'esecuzione dell'intera procedura di "scintigrafia epatica con macroaggregati di albumina marcati con ^{99m}Tc somministrati per via angiografica e successive valutazioni scintigrafiche di controllo", in favore dei pazienti di questo Istituto facenti capo all'U.O. di Radiologia Interventistica;
 - per prestazioni di Medicina Nucleare da effettuarsi sulla base di esigenze anche di altre Unità Operative dell'Istituto al fine di assicurare al paziente oncologico le terapie e procedure mediche non altrimenti disponibili;
2. la presente convenzione annulla e sostituisce l'atto sottoscritto in data 6.2.2012 che cessa la propria efficacia dalla data della nuova sottoscrizione dell'atto convenzionale di cui alla presente deliberazione, con durata biennale, prorogabile o rinnovabile con atto scritto, e che qui si allega quale parte integrante della stessa;
3. prendere atto dell'allegato n.1 alla detta Convenzione relativo al tariffario delle attività a pagamento gestite dal Policlinico di Bari;
4. di imputare il costo di competenza al conto economico aziendale n.706.137.00005 di Bilancio anni 2013/2014 denominato "Consulenze sanitarie e socio sanitarie da Aziende Sanitarie pubbliche della Regione, quantificabile in € 60.000,00 annuali, salvo incremento in rapporto ad un aumento di richieste di intervento per le prestazioni di che trattasi.

5. di corrispondere all'Azienda ospedaliero universitaria Policlinico di Bari, per le prestazioni dalla stessa erogate, gli importi di cui al tariffario allegato n.1 alla Convenzione e con i costi, i corrispettivi e le modalità procedurali previsti dalla stessa Convenzione, previa presentazione di fattura vistata "per eseguita attività" dal Direttore dell'U.O. di Radiologia Interventistica di questo IRCCS e dai Direttori delle altre U.O. dell'Istituto;
6. pubblicare il presente provvedimento nel sito Web dell'Istituto e contestualmente trasmetterlo alla Direzione Sanitaria, all'UOC di Radiologia Interventistica, all'Area Gestione Risorse Economiche e al Collegio Sindacale.

Il responsabile del procedimento
l'Assistente Amministrativo
f.to: dr.ssa Maria Carella

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
f.to: Dr. Gianluca Capochiani

Letto, approvato e sottoscritto

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
f.to: Dott. Gianluca Capochiani

IL DIRETTORE SANITARIO
f.to: Dott.ssa Maria Pia Trisorio Liuzzi

IL DIRETTORE SCIENTIFICO F.F.
f.to: Dott. Angelo Paradiso

IL DIRETTORE GENERALE
f.to: Prof. Antonio Quaranta

Per copia conforme all'originale per uso amministrativo composta da n° _____ pagine e n° _____ fogli .

Il Segretario

Bari, _____

ANNOTAZIONI CONTABILI

VISTO
22.02.2013
Il Dirigente
f.to: Dr.ssa Tiziana Dimatteo

ATTESTAZIONE DI AVVENUTA PUBBLICAZIONE

Si certifica che il presente provvedimento è stato pubblicato all'Albo dell'Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"

Dal **25.02.2013** al **in corso**

Bari, **25.02.2013**

Il Responsabile del Procedimento
L'Assistente Amministrativo
f.to: Francesco Lopotolo

Atto di n. 65 del 27/12/2013
4/66

CONVENZIONE

tra

Azienda Ospedaliero Universitaria CONSORZIALE POLICLINICO di Bari

e

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico ISTITUTO TUMORI "GIOVANNI PAOLO II" di Bari

per

PRESTAZIONI DI MEDICINA NUCLEARE

L'Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari (C.F. 04846410720), nel prosieguo del presente atto denominata semplicemente "Azienda", nella persona del Direttore Generale e legale rappresentante Dott. Vitangelo Dattoli, nato il 21.12.1958, a Triggiano (Ba), domiciliato per la carica presso la sede dell'Azienda, in Bari, alla Piazza Giulio Cesare n.11.

e

L'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" (C.F. 00727270720), nel prosieguo del presente atto denominato semplicemente "IRCCS", nella persona del Direttore Generale e legale rappresentante Prof. Antonio Quaranta, nato il 02/01/1943, a Bari, domiciliato per la carica presso la sede dell'IRCCS, in Bari, al Viale Orazio Flacco, n.65

nel prosieguo del presente atto denominati anche singolarmente "Parte" ovvero congiuntamente "Parti"

PREMESSO

CHE

- l'IRCCS ha la finalità istituzionale di fornire in campo oncologico il livello di assistenza più appropriato in rapporto allo stato delle conoscenze mediche, secondo "standards di eccellenza" e che ha, altresì, l'obiettivo di sviluppare ricerca scientifica d'avanguardia, prevalentemente di immediata trasposizione clinica nell'ambito delle discipline biomedico-oncologiche, avvalendosi anche di rapporti di collaborazione con altre strutture scientifiche ed assistenziali del Servizio Sanitario Nazionale (art.3 Regolamento dell'Istituto);
- l'Azienda, in quanto azienda di riferimento ex art. 2, § 4, Decreto Legislativo n.517 del 21.12.99, nello svolgimento delle proprie attività assistenziali assegnate dalla programmazione sanitaria nazionale e regionale persegue, altresì, obiettivi di didattica e di ricerca in «efficace e sinergica integrazione con le funzioni istituzionali dell'Università, sulla base dei principi e delle modalità proprie dell'attività assistenziale del servizio sanitario nazionale...» (§ 6);
- tra l'IRCCS e l'Azienda sono stati instaurati proficui rapporti di cooperazione didattico-scientifica e assistenziale nell'ambito della comune appartenenza al Servizio Sanitario Regionale e nell'osservanza del Documento di Indirizzo economico Funzionale - DIEF - 2010 che impegna il Policlinico e l'IRCCS a porre in essere azioni comuni e combinate, tese a realizzare, attraverso convenzioni e accordi... adeguate sinergie tra l'elevata qualificazione del personale delle rispettive Aziende e l'elevato livello tecnologico e strutturale dell'IRCCS (Deliberazione di Giunta Regionale 20.12.2010, n. 2866, punto 4.3.10);
- in coerenza con quanto sopra evidenziato, in data 10.10.2012 è stato sottoscritto un protocollo d'intesa tra l'Azienda e l'IRCCS finalizzato a reciproca collaborazione in ordine all'attivazione di modalità organizzative e operative intese all'ottimizzazione della produttività e della performance, sia in ambito amministrativo che nei settori dell'assistenza e della ricerca sanitarie;



- l'IRCCS e per esso l'Unità Operativa di Radiologia Interventistica afferente al Dipartimento di Area Critica e Quartiere Operatorio ha messo a punto un'efficace metodica di radioterapia oncologica per lesioni epatiche;
- la suddetta metodica di radioterapia interna presuppone, in via preliminare, l'esecuzione di scintigrafia epatica con macroaggregati di albumina marcati con Tc99m somministrati per via angiografica;
- soltanto in base all'esito della scintigrafia epatica con macroaggregati di albumina marcati con Tc99m il paziente potrà, nel caso ve ne siano le indicazioni, essere sottoposto al trattamento radioterapico mediante la perfusione intra-arteriosa, consistente nella somministrazione di particelle di Itrio 90;
- anche dopo il trattamento radioterapico deve essere eseguita una valutazione scintigrafica di controllo;
- per l'esecuzione di scintigrafie epatiche con macroaggregati di albumina marcati con Tc99m è necessario un medico specialista in Medicina Nucleare, di elevata competenza specifica e motivazione alla ricerca clinica e che operi in unità operative con apparecchiature tecnologicamente avanzate;
- attualmente, presso l'IRCCS non esiste una unità operativa di medicina nucleare, né medici specialisti in detta disciplina e, pertanto, non è possibile, solamente con il personale, le strutture e le apparecchiature proprie, portare a compimento l'intera procedura;
- è interesse comune dell'IRCCS e dell'Azienda collaborare alla suddetta procedura, specie al fine di mettere a disposizione dei pazienti portatori di patologie neoplastiche dell'uno e dell'altra un ulteriore avanzato rimedio nel ventaglio delle tecniche di Radiologia Interventistica;
- a motivo dei rapporti di collaborazione scientifica ed assistenziale di cui sopra è cenno, l'Unità Operativa Complessa Medicina Nucleare a direzione universitaria dell'Azienda ha particolare interesse nell'eseguire le scintigrafie di controllo previste nel protocollo citato, al fine di testare e monitorare l'efficacia clinica dei trattamenti;
- in considerazione della già ricordata mancanza presso l'IRCCS di reparti e specialisti di medicina nucleare, l'IRCCS e l'Azienda convengono che con il presente atto possa prevedersi che l'Azienda si renda disponibile a effettuare, su richiesta di qualunque unità operativa dell'IRCCS, altre prestazioni di medicina nucleare in aggiunta alla collaborazione nella esecuzione del trattamento radioterapico con Itrio 90, ovvero che l'IRCCS si renda disponibile a effettuare, su richiesta dell'Azienda, prestazioni di radiologia interventistica da questa non altrimenti eseguibili;

TUTTO CIO' PREMESSO, CONVENGONO QUANTO SEGUE:

ART. 1 FINALITÀ DELLA CONVENZIONE

La finalità della presente convenzione è individuata nella volontà delle parti di cooperare mediante il reciproco apporto e scambio di competenze, esperienze e prestazioni nei settori della Medicina Nucleare e della Radiologia Interventistica.

La cooperazione dovrà immediatamente comprendere le seguenti prestazioni:

- a) esecuzione della procedura di radioterapia mediante perfusione consistente nella somministrazione di particelle di radioisotopo Itrio 90, così come descritta nelle premesse che qui si intendono integralmente riportate e condivise;
- b) esecuzione delle altre prestazioni di medicina nucleare richieste da qualunque unità operativa dell'IRCCS all'Azienda.

La presente Convenzione, quale *modello di sinergie*, offre l'opportunità di estendere successivamente il rapporto convenzionale tra le parti anche a ulteriori trattamenti oncologici specialistici di tipo diagnostico e di tipo terapeutico erogati dall'Unità Operativa Complessa Radiologia Interventistica dell'IRCCS.

ART. 2 OGGETTO DELLA CONVENZIONE

Oggetto della presente convenzione sono le prestazioni sotto specificate:

- Esecuzione di scintigrafie epatiche con somministrazione di macroaggregati di albumina marcati con Tc99m per la valutazione preliminare e per il follow-up dei pazienti che rispettivamente presentano indicazione e/o sono stati sottoposti a radioterapia con particelle di Itrio 90.
- Collaborazione fra medico nucleare e medico radiologo interventista nell'esecuzione della somministrazione di particelle di Itrio 90 durante la procedura di radioembolizzazione.



L'iter di esecuzione delle indagini si svolgerà con le modalità seguenti.

Le dosi di macroaggregati di albumina marcati con Tc^{99m} ed i tempi per l'esecuzione delle scintigrafie epatiche saranno concordate dal Direttore dell'Unità Operativa Complessa Radiologia Interventistica dell'IRCCS con il Direttore dell'Unità Operativa Complessa Medicina Nucleare dell'Azienda.

Le dosi di macroaggregati di albumina marcati con Tc^{99m} per la esecuzione delle scintigrafie epatiche con somministrazione sotto guida angiografica saranno approntate presso l'Unità Operativa Complessa Medicina Nucleare dell'Azienda e trasportate tramite impresa autorizzata a norma di legge presso la Unità Operativa Complessa Radiologia Interventistica dell'IRCCS.

Tale somministrazione dei macroaggregati di albumina marcati con Tc^{99m} verrà eseguita da specialista in Medicina Nucleare dell'Unità Operativa Complessa Medicina Nucleare dell'Azienda presso l'Unità Operativa Complessa Radiologia Interventistica dell'IRCCS in collaborazione con il personale locale.

Il paziente perfuso sarà trasferito presso la Unità Operativa Complessa Medicina Nucleare dell'Azienda dove sarà sottoposto alla scintigrafia epatica.

Per quanto concerne la somministrazione di particelle di Itrio 90, la dose precalibrata arriverà dall'aeroporto, tramite vettore autorizzato a norma di legge, presso la Unità Operativa Complessa di Radiologia Interventistica dell'IRCCS. Uno specialista in Medicina Nucleare dell'Azienda Policlinico provvederà alla verifica della dose radioterapica ed alla conseguente somministrazione del radiofarmaco in collaborazione con il personale dell'IRCCS.

- Esecuzione delle altre prestazioni di medicina nucleare elencate nell'allegato I alla presente convenzione, di cui forma parte integrante e sostanziale, su richiesta di qualunque unità operativa dell'IRCCS all'Unità Operativa Complessa Medicina Nucleare dell'Azienda.

Le Parti concordano, altresì, che la presente Convenzione potrà essere aggiornata quanto alle prestazioni di medicina nucleare offerte dall'Azienda all'IRCCS di cui all'allegato n. I, ovvero per prevedere l'offerta dell'IRCCS all'Azienda di prestazioni di radiologia interventistica da questa non altrimenti eseguibili.

ART. 3 MODALITÀ DI SVOLGIMENTO DELLE PRESTAZIONI

Le prestazioni oggetto della Convenzione saranno svolte in aggiunta e oltre il normale orario di servizio e concordate con il Direttore dell'Unità Operativa Complessa Medicina Nucleare dell'Azienda. I criteri di prenotazione saranno uguali a quelli adottati per le prenotazioni dei pazienti ricoverati o ambulatoriali dell'Azienda.

ART. 4 ADEMPIMENTI IN MATERIA DI RADIOPROTEZIONE E DI SICUREZZA DEGLI AMBIENTI DI LAVORO

Gli adempimenti e le procedure in materia di radioprotezione saranno curati da parte degli esperti qualificati dei due enti, secondo quanto di seguito dettagliato.

L'IRCCS, con la finalità del controllo del rischio sanitario, organizzerà e sarà responsabile, tramite il proprio esperto qualificato, sia del trasporto dei macroaggregati di albumina marcata con Tc^{99m} approntata presso l'Azienda, sia dei trasferimenti dei pazienti necessari per l'esecuzione dei trattamenti oggetto della presente convenzione; l'IRCCS provvederà, altresì, a che tutti i predetti trasporti avvengano tramite mezzi idonei e imprese autorizzate.

Le attività di Radioprotezione stabilite dall'art. 79, commi 1 e 7, (sorveglianza ambientale) del Decreto Legislativo 17.3.1995, n. 230 e s.m.i. all'interno dei locali dell'IRCCS saranno effettuate dal dr. Fulvio Fucilli, Esperto Qualificato dell'Azienda in considerazione del fatto che i locali in cui si svolgeranno le attività di radioembolizzazione saranno, limitatamente a tali attività, in uso ed affidamento alla Azienda.

Ai fini della presente convenzione, l'IRCCS e l'Azienda, prima dell'inizio delle attività previste, disporranno opportuno sopralluogo a cura dei rispettivi uffici tecnici al fine di accertare e attestare l'idoneità e sicurezza dei luoghi.



Le attività di sorveglianza fisica della radioprotezione per i lavoratori (art.79 commi 2, 3,4,5,6 del Decreto ultimo citato) saranno svolte dall'Esperto Qualificato nominato dalla Azienda per il proprio personale e dall'Esperto Qualificato nominato dall'IRCCS per il personale di tale Ente.

L'IRCCS, inoltre, con la finalità del controllo del rischio sanitario, organizzerà e sarà responsabile sia del trasporto dei macroaggregati di albumina marcata con Tc99m approntata presso l'Azienda, sia dei trasferimenti dei pazienti necessari per l'esecuzione dei trattamenti oggetto della presente convenzione; l'IRCCS provvederà, altresì, a che tutti i predetti trasporti avvengano tramite mezzi idonei e imprese autorizzate.

L'Azienda, secondo le disposizioni in tal senso impartite dal Dipartimento di Prevenzione della competente ASL Bari, provvederà a nominare il Responsabile del Servizio di Prevenzione titolare dei compiti assegnati dal d.lgs 81/2008 in ordine alla sicurezza degli ambienti oggetto della convenzione che, pur collocati presso l'IRCCS, afferiscono alla responsabilità della Azienda stessa durante la esecuzione delle attività di Medicina Nucleare.

ART. 5 COSTI DELLA CONVENZIONE

Le Parti sosterranno come di seguito specificato le spese relative all'approvvigionamento, all'utilizzo e al trasporto mediante impresa specializzata dei radioisotopi utilizzati, nonché dei pazienti;

1) Spese a totale carico dell'IRCCS:

- Approvvigionamento e somministrazione dell'IITRIO 90 in loco;
- Trasporto dei macroaggregati di albumina marcata con Tc99m già approntata presso l'Azienda tramite impresa autorizzata a norma di legge e consegna alla Unità Operativa Complessa Radiologia Interventistica dell'IRCCS;
- Trasferimento del paziente perfuso con idoneo mezzo mobile e, eventualmente, con scorta sanitaria, da e verso l'Azienda.

2) Spese a totale carico dell'Azienda:

- Approvvigionamento e approntamento delle quantità di macroaggregati di albumina marcati con Tc99m necessari per l'esecuzione delle scintigrafie epatiche

ART. 6 CORRISPETTIVI DELLA CONVENZIONE

L'IRCCS corrisponderà all'Azienda la tariffa di € 202,82 (euro duecentodue e ottantadue centesimi) per ciascuna delle seguenti prestazioni svolte da personale dell'Azienda - medico specialista in Medicina Nucleare, Esperto Qualificato, fisico specialista in Fisica Sanitaria - presso lo stesso IRCCS:

- prestazione professionale di somministrazione per via angiografica dei macroaggregati di albumina marcati con Tc99m;
- attività di consulenza su procedure medico nucleari;
- prestazioni professionali di qualsiasi altra natura a qualunque titolo richieste per lo svolgimento delle attività diagnostiche o terapeutiche di medicina nucleare o di radioterapia con particelle di Itrio 90;
- contributo specialistico alla predisposizione e svolgimento di protocolli di ricerca clinica realizzati dall'IRCCS;
- prestazioni specialistiche di Fisica Sanitaria;
- prestazioni di sorveglianza ambientale e di sorveglianza fisica dei lavoratori per radioprotezione.

Tutte le predette prestazioni nonché le ulteriori prestazioni di Medicina Nucleare offerte dall'Azienda all'IRCCS e le relative tariffe, con evidenza dei costi di produzione, sono elencate nell'allegato n. 1, che è parte integrante e sostanziale della presente convenzione.

ART. 7 MODALITÀ DI PAGAMENTO

Con frequenza mensile, l'Azienda addebiterà all'IRCCS con specifica fattura e sulla base delle tariffe previste dalla presente convenzione, tutte le prestazioni, dettagliatamente indicate, fornite nel mese precedente a quello di fatturazione. Il pagamento sarà assicurato nel termine di trenta giorni dal ricevimento della fattura.



ART. 8 DURATA E RISOLUZIONE DELLA CONVENZIONE

Il termine iniziale della presente convenzione coincide con la data dell'ultima sottoscrizione. La presente convenzione avrà durata biennale, prorogabile e/o rinnovabile con atto scritto. Le Aziende sottoscrittrici possono recedere dando alla controparte un preavviso di tre mesi. In caso di inadempimenti ovvero gravi ritardi le Parti si riservano la facoltà di sospendere in tutto o in parte ovvero di risolvere unilateralmente la presente convenzione dandone comunicazione alla controparte con preavviso di quindici giorni. Ai fini di tutela dei pazienti, è fatta salva pur nel caso di sospensione o di risoluzione anticipata della convenzione l'effettuazione delle prestazioni già prenotate e il diritto della parte che le ha svolte a pretendere il corrispettivo.

La presente convenzione annulla e sostituisce ogni altra analoga convenzione in precedenza sottoscritta.

ART. 9 DISPOSIZIONI FINALI

Per tutto quanto non previsto nel presente atto, si fa espresso rinvio alle disposizioni normative e regolamentari in materia sanitaria e radio protezionistica, nonché alle disposizioni del codice civile.

ART. 10 FORO COMPETENTE E REGISTRAZIONE

Le parti si impegnano a risolvere in forma stragiudiziale tutte le controversie che dovessero comunque insorgere tra di loro in dipendenza della presente convenzione. Per qualunque controversia in ordine all'interpretazione e/o esecuzione della presente convenzione che non potesse essere risolta in forma stragiudiziale è competente il Foro di Bari.

La presente convenzione, composta da n. 10 (dieci) articoli, redatta in duplice copia, una per ciascuna parte sottoscrittrice, sarà registrata solo in caso d'uso. In tale eventualità le spese di bollo e di registrazione saranno a carico della parte richiedente.

Bari, li

Bari, li 23 GEN. 2013

IRCCS Istituto Tumori
"Giovanni Paolo II"

IL DIRETTORE GENERALE
Prof. Antonio Quaranta

Azienda Ospedaliero Universitaria
Conorziale Policlinico

IL DIRETTORE GENERALE
Dot. Vitogeto Dattoli





Regione Puglia

Azienda Ospedaliera Universitaria "Conсорziale Policlinico"

Piazza Giulio Cesare 11 - 70124 BARI
Partita IVA e Codice Fiscale 04846410720

0001643
Prot. N. / DG

Bari,

14 MAG 2012

Sig. Direttore Generale ASL BA
Lungomare Starita 6 - 70123 Bari

Oggetto : Modifica ed integrazione del Nulla Osta di categoria B per la detenzione e l'impiego di sorgenti radioattive già detenuto dalla U.O.C. di Medicina Nucleare dell' Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziiale Policlinico di Bari sita in Piazza Giulio Cesare n.1 (ai sensi degli artt. 27, 29, 30, 105, 115-ter, 154 del D.Lgs.230/95 e ss.mm.ii. e secondo quanto disposto all'art. 2 della L.R. 15 Dicembre 2008 n.33)

Il sottoscritto Dr. Vitangelo Dattoli, nato a Triggiano (BA) il 21/12/1958, Direttore Generale dell' "Azienda Ospedaliero Universitaria" Consorziiale Policlinico" con sede legale e sede di lavoro in Bari - Piazza Giulio Cesare n.11, Codice Fiscale/Partita Iva 04846410720, in qualità di rappresentante legale dell' "Azienda Ospedaliero Universitaria" Consorziiale Policlinico" di Bari

PREMESSO CHE

-In data 2 febbraio 2012 è stata stipulata una convenzione fra l' Azienda Ospedaliero Universitaria "Conсорziale Policlinico" e l'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" la cui finalità è individuata nella volontà delle parti di cooperare mediante il reciproco apporto e scambio di competenze, esperienze e prestazioni finalizzate all' esecuzione della procedura di radioterapia mediante perfusione consistente nella somministrazione di particelle di radioisotopo ittrio-90;

- che è in avanzato corso di perfezionamento la richiesta del nulla osta di cat. B per la detenzione e l' impiego di sorgenti radiogene per il nuovo reparto della U.O. di Medicina Nucleare nel quale saranno ricomprese le attività già in corso e quelle da porre in essere della U.O. di Medicina Nucleare;

-che l' Azienda Ospedaliero Universitaria "Conсорziale Policlinico", nelle more dell'ottenimento del nulla osta di cui al precedente punto, deve richiedere una modifica ed integrazione del Nulla Osta di cat.B di cui all'oggetto (allegato 1) al fine di poter impiegare il Tecnezio 99m presso l'IRCCS e detenere ed impiegare l'ittrio 90 presso l'IRCCS, fino all'ottenimento del nuovo Nulla Osta;

CHIEDE

ai sensi degli artt. riportati in oggetto la modifica e l'integrazione del Nulla Osta di categoria B per la detenzione e l'impiego delle sorgenti radioattive, così come riportate in tabella 1 e 2

All'uopo specifica che:

- il **Tecnezio 99m (^{99m}Tc)** per il quale l'Azienda Ospedaliero Universitaria "Conсорziale Policlinico" è già autorizzata alla detenzione ed all'impiego presso i locali della U.O. di Medicina Nucleare, sarà impiegato presso l'IRCCS Istituto Tumori così come indicato nelle relazioni del dr. Cosimo Gadaleta, Direttore della UOC di Radiologia Interventistica dell'IRCCS (allegato 2) e degli Esperti Qualificati dei due enti dr.ssa Enza Carioggia per l'IRCCS e dr. Fulvio I.M. Fucilli per la AOU "Conсорziale Policlinico" (allegato 3)
- l'**Ittrio-90 (^{90}Y)** sarà detenuto ed impiegato presso l'IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" così come indicato nelle relazioni del dr. Cosimo Gadaleta, Direttore della UOC di Radiologia Interventistica dell'IRCCS (allegato 2) e degli Esperti Qualificati dei due enti dr.ssa Enza Carioggia per l'IRCCS e dr. Fulvio I.M. Fucilli per la AOU "Conсорziale Policlinico" (allegato 3)

Tabella 1: Impiego per Diagnostica

| ISOTOPO | Attività Pervenuta(*) | | NOTE |
|-------------------|-----------------------|------------------|---|
| | Annua (GBq) | Istantanea (GBq) | |
| ^{99m}Tc | 15,6 | 0,26 | Si richiede la modifica e l'integrazione del nulla osta già esistente per l'impiego del radioisotopo presso l'IRCCS Istituto Tumori. |

(*) attività pervenuta presso l'IRCCS Istituto Tumori

Tabella 2: Impiego per Terapia

| ISOTOPO | Attività Pervenuta(*) | | NOTE |
|-----------------|-----------------------|------------------|--|
| | Annua (GBq) | Istantanea (GBq) | |
| ^{90}Y | 60,0 | 3,0 | Si richiede la modifica e l'integrazione del nulla osta già esistente per la detenzione e l'impiego del radioisotopo presso l'IRCCS Istituto Tumori |

(*) attività pervenuta presso l'IRCCS Istituto Tumori

Le quantità di radioisotopi previste sono tali che l'attività totale pervenuta presso l'IRCCS Istituto Tumori in ragione di anno solare non è superiore ai valori previsti nel punto 2.1.a).1 dell'allegato IX del decreto di cui sopra.

Conformemente a quanto previsto dall'allegato IX del D. L.vo 230/95 e s.m.i., si forniscono le seguenti notizie:

Tipo di pratica che si intende svolgere: attività di Diagnostica e Terapia con le sorgenti radioattive in forma "non sigillata" nelle quantità indicate nelle Tabelle 1 e 2 così come riportato nell'Allegato 2

Ubicazione dei locali e delle aree destinati alla pratica che si intende svolgere:

I due radio farmaci sosterranno per meno di 1 ora nella saletta preparazione farmaci (41-06-a in planimetria) e verranno impiegati nella sala operatoria "ANGIOTAC" (41-09 in planimetria) vedasi (Allegato 4 PARTICOLARE)

Per ciò che concerne i **rifiuti radioattivi** connessi alla pratica si precisa che:

- a) I rifiuti solidi (tamponi, garze e quant'altro) riveniente dalle operazioni di utilizzo del ^{99m}Tc e del ^{90}Y , verranno stoccati in appositi fusti schermati nella *saletta 42-14* (vedi Allegato 4 saletta evidenziata) situata al termine del percorso del materiale sporco. I fusti saranno conferiti a ditta autorizzata o smaltiti come rifiuti ordinari solo se, a seguito di controllo radiometrico da parte dell'Esperto Qualificato dell'Istituto Tumori, risulteranno completamente decaduti.
- b) I pazienti trattati con ittrio-90 saranno opportunamente cateterizzati durante il ricovero e le urine radioattive, raccolte in sacche, saranno stoccate come rifiuti solidi.
- c) I pazienti sottoposti all'indagine diagnostica con Tecnezio 99m, dopo l'esame rientrano presso l'IRCCS dove sostano, per non meno di 48 ore prima della dimissione, soggiornando in una stanza del reparto con annesso WC con scarichi convogliati attraverso condotte opportunamente schermate in apposita vasca di contenimento al piano interrato. Si calcola di poter scaricare in esenzione (con azione di radioattivo inferiore ad 1 Bq/gr.) i liquami dopo 66 ore dal ricovero del paziente (vedasi relazione Esperti Qualificati allegato 3)

Considerando i criteri progettuali, le scelte tecnologiche ed i mezzi di radioprotezione posti in atto, illustrati nella relazione tecnica allegata, si valuta che i rifiuti smaltiti connessi alla pratica **non comportano rischi di rilevanza radiologica** per la popolazione e per l'ambiente.

La presente pratica non comporta produzione di neutroni, né è previsto il riciclo o riutilizzo di materiali radioattivi.

Nella relazione tecnica allegata (allegato 3) sono inoltre riportate:

- a) **le valutazioni preventive della distribuzione spaziale e temporale delle materie radioattive disperse o rilasciate;**
- b) **le valutazioni relative alle esposizioni potenziali** dei lavoratori e dei gruppi di riferimento della popolazione nei possibili casi di emergenza radiologica.

Da tali valutazioni si evince che anche nei casi di emergenza non sussistono rischi di rilevanza radiologica per la popolazione e per l'ambiente.

La direzione della UO di Medicina Nucleare è affidata al **Prof. Giuseppe Rubini**.

La **sorveglianza medica** del personale della AOU "Conсорziale Policlinico" è affidata al **Dott. Vito Luisi (Medico autorizzato)**.

La **sorveglianza fisica** del personale della AOU "Conсорziale Policlinico" è affidata al **Dr. Fulvio Italo Maria Fucilli (Esperto Qualificato in Radioprotezione II grado)**.

La **sorveglianza medica** del personale dell'IRCCS Istituto Tumori è affidata al **Prof. Nicola L'Abbate (Medico autorizzato)**.

La **sorveglianza fisica** del personale dell'IRCCS Istituto Tumori è affidata alla **Dr.ssa Enza Carioggia (Esperto Qualificato in Radioprotezione II grado)**.

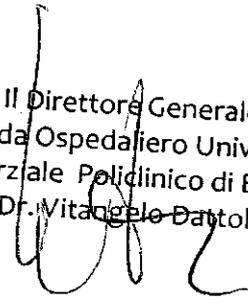
Le modalità di impiego e valutazione del rischio, i mezzi di protezione posti in atto e tutti gli altri elementi richiesti al punto 3 dell'Allegato IX del D.Lgs.230/95 e successive modifiche e

integrazioni sono riportate nell'allegato 3, con il benestare preventivo degli Esperti Qualificati.

La presente domanda è corredata dalla documentazione prescritta, firmata dall'Esperto Qualificato della AOU "Conorziale Policlinico" per la parte di propria competenza.

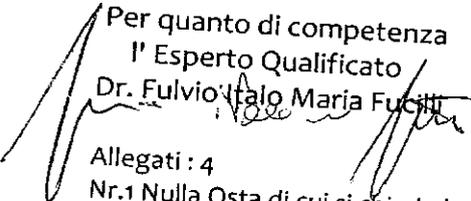
Dott. Fulvio Italo Maria Fucilli
Specialista in Fisica Sanitaria
Esperto Qualificato II grado

Il Direttore Generale
dell'Azienda Ospedaliero Universitaria
Conorziale Policlinico di Bari
Dr. Vitangelo Dattoli



Per quanto di competenza
l'Esperto Qualificato

Dr. Fulvio Italo Maria Fucilli



Allegati : 4

- Nr.1 Nulla Osta di cui si chiede la modifica e l'integrazione
- Nr. 2 relazione del Direttore della UOC di Radiologia Interventistica dell' IRCCS Istituto Tumori per la giustificazione della pratica
- Nr.3 Relazione degli esperti Qualificati della AUO "Conorziale Policlinico" e dell' IRCCS Istituto Tumori ex art. 79 D.Lgs.vo 230/95 e s.m.i.
- Nr. 4 Planimetria in scala 1 :200 dell'intero quarto piano e PARTICOLARE delle sale Angio Tc e Preparazione Radiofarmaci
- Nr. 5 Tabella ex Allegato IX Appendice I al d. L.gs. 230/95 e s.m.i.

ALLEGATO 1



2005-12/06 (R.A. 1/5)



IL SINDACO

LETTA

l'istanza del 11.07.2005 con la quale il Dr. Pompeo Traversi, Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera "Policlinico Consorziiale" con sede in Bari Piazza G. Cesare n.11, ha chiesto il nulla osta all'impiego di categoria B di sostanze radioattive presso l'U.O. di Medicina Nucleare con la modifica dei radionuclidi autorizzati e del nominativo del responsabile della Unità Operativa stessa;

ESAMINATA

la documentazione pervenuta dalla quale risulta che il responsabile all'impiego è il Prof. Giuseppe Rubini, Medico Nucleare, mentre la sorveglianza fisica della radioprotezione è affidata all'Esperto Qualificato Dott. Piero Talpo, iscritto nell'elenco nominativo degli esperti qualificati di 2° grado, e la sorveglianza medica è affidata al medico autorizzato dott. Giuseppe Marinelli;

VISTO

il parere tecnico favorevole dell'ARPA - PUGLIA, redatto dal Dott. Luigi Vitucci in data 31/10/2005, all'impiego delle seguenti sostanze radioattive a scopo diagnostico mediante apparecchiature a gamma camera da impiegare c/o l'U.O. di Medicina Nucleare, che di seguito si riportano:

| sostanze radioattive non sigillate | Att. Max in qualsiasi momento (M B q) |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| - 51 Cr | 37 |
| - 67 Ga | 370 |
| - 99 mTc | 24.000 |
| - 111.In | 111 |
| - 123 I | 74 |
| - 131 I | 1110 |
| - 201 TI | 370 |

VISTA

la L. R. 20/7/1984 n.36;

VISTI

il D.Lgs 230/95 e il D.Lgs. 241/2000;

SU PROPOSTA

del Servizio Igiene e Sanità Pubblica della A.USL.BA/4;

DICHIARA

che nulla osta alla detenzione, presso l'U.O. di Medicina Nucleare dell'Azienda Ospedaliera "Policlinico Consorziiale" di Bari P.zza G. Cesare n. 11, di dette sostanze radioattive non sigillate: 51Cr, 67 Ga, 99mTc, 111 In, 123 I, 131 I, 201 TI;

AUTORIZZA

Il Dr. Pompeo Traversi, Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, all'impiego presso l'U.O. di Medicina Nucleare della stessa Azienda Ospedaliera di dette sostanze radioattive non sigillate a scopi di diagnostica medica "in vivo" sotto la direzione tecnica del Dott. Giuseppe Rubini e a condizione che vengano scrupolosamente osservate tutte le norme in materia di radioprotezione di cui al D.L n.230 del 17.3.95 e n. 241 del 26/05/2000.

Esperto Qualificato è il Dott. Piero Talpo, responsabile della Sorveglianza Fisica per la radioprotezione.

Medico Autorizzato è il Dott. Giuseppe Marinelli, responsabile della Sorveglianza Medica per la radioprotezione.

Bari, li 30 OTT 2005

IL DIRETTORE

Servizio Igiene e Sanità Pubblica ASL BA/4

Dott. Giuseppe FANUZZI

A.U.S.L. BA/4

Servizio Igiene e Sanità Pubblica

Dirigente Medico Responsabile

U.O.S. "Igiene Urbana ed Ambientale"

Dott. Davide MONTRONE

IL SINDACO

IL VICE SINDACO

Dott. Francesco...

ALLEGATO 2

ISTITUTO TUMORI "GIOVANNI PAOLO II"

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO
70126 Bari - Via S. F. Hahnemann, 10 tel.: 080/5555323, fax: 5555677

U.O.C.: RADIOLOGIA INTERVENTISTICA

Direttore inc.: Dott. Cosmo Damiano GADALETA

Bari 03.04.08

Ill.mi Sigg.ri:

Direttore Generale

Dott. Nicola Pansini

Direttore Scientifico

Dott. Angelo Paradiso

Direttore Sanitario aziendale

Dott. Giuseppe Pastoressa

Sede

Oggetto: RADIO-EMBOLIZZAZIONE CON ITRIO-90
(SIRT, Selective Internal Radio-Therapy)

Illustrissimi Direttori,

nella prospettiva ormai prossima di trasferimento dell'Ente nella restauranda nuova sede, sono stati messi a fuoco nuovi obiettivi di assistenza e ricerca medica da porre in essere nel beneficio comune dei cittadini, richiedenti una qualificata assistenza e cura alla propria condizione morbosa e, parallelamente, nella soddisfazione di tutti gli operatori di codesto Istituto che hanno fatto di questa *mission* una delle principali ragioni della propria esistenza.

Tra i nuovi obiettivi si annovera la possibilità di offrire ai pazienti con tumori maligni epatici in fase avanzata e in progressione resistente alle terapie consolidate una nuova "terapia di salvataggio", consistente nella c.d. *radioterapia interna o radioembolizzazione epatica*, eseguita perfondendo direttamente nel letto arterioso epatico l'isotopo radioattivo Itrio-90. Ciò consente di effettuare una radioterapia dell'organo con intensità ed efficacia pari a 100 volte quella della radioterapia esterna convenzionale.

Da un anno circa stiamo lavorando, in collaborazione con la Medicina Nucleare dell'Università di Bari, al fine di costituire una convenzione tra il citato Istituto e il nostro Ente, al momento privo di una tale specialità, divenuta così importante nella diagnosi e terapia dei tumori.

Riporto di seguito, in modo sintetico, i tempi e le modalità di svolgimento dell'intero percorso terapeutico, nell'augurio reciproco di poter avviare quanto prima il nuovo prestigioso sistema di terapia dei tumori epatici.

Terminologia

La Radio-Embolizzazione (RE) o Terapia Radiante Interna Selettiva (SIRT) è una procedura mini-invasiva percutanea basata sulla perfusione endo-arteriosa di sostanze radioattive per la terapia di tumori epatici primitivi e secondari. La sua efficacia è provata persino quando la chirurgia non è indicata e/o abbia fallito la chemioterapia sistemica. SIRT viene somministrata congiuntamente dal radiologo interventista e dal medico nucleare per mezzo del sistema radiologico agiografico.

Meccanismo d'azione

Con la RE viene somministrata nel fegato una dose molto alta di radiazioni senza danneggiare gli altri organi. Micro-sfere con diametro di 20-40 micron, contenenti un isotopo radioattivo, sono perfuse direttamente nell'arteria epatica per mezzo di un catetere inserito per via percutanea attraverso l'arteria femorale comune. Queste sfere si stipano a mutuo contatto nel letto capillare del fegato, embolizzandolo, determinando ischemia ed emettendo radiazioni nel territorio immediatamente circostante. Il radioisotopo emette radiazioni *beta* che hanno una penetrazione spaziale limitata a 1 cm nei tessuti molli. Ciò riduce grandemente la possibilità di danneggiare i tessuti circostanti il focolaio perfuso.

Selezione dei pazienti

E' indispensabile preliminarmente uno studio anatomico tomografico con mezzo di contrasto con CEUS, con TC e/o RM. La PET-TC è pure necessaria per escludere altre sedi di malattia extraepatica e come riferimento per il follow up. Sono richiesti i parametri sierologici della funzionalità epatica. E' altresì indispensabile mettere in evidenza e quantificare la presenza di anastomosi vascolari tra il fegato e il filtro polmonare (shunts artero-venosi epato-polmonari).

Indicazioni

- Tumori epatici primitivi (epatocarcinoma, HCC, e colangiocarcinoma, CCC)
- Tumori epatici metastatici (da: colon-retto, mammella, melanoma, carcinoide, ecc...)

Deve essere stata esclusa l'opzione chirurgica (per motivi tecnici o per co-morbidità coesistenti) e, inoltre, la chemioterapia sistemica, già adottata in più linee, deve aver mostrato un fallimento parziale o totale (progressione di malattia in corso di terapia). Devono essere anche rispettati i seguenti criteri:

- Non precedente radioterapia epatica percutanea
- Non evidenza di ascite
- Funzionalità epatica conservata
- *Shunt ematico* epato-polmonare inferiore al 20%
- Nessuna evidenza angiografica di reflusso dall'arteria epatica (preparata angiograficamente con legature endoluminali) in altri organi (stomaco, colecisti, duodeno, pancreas)
- Non localizzazione tumorale extraepatica
- Nessun trattamento con Capecitabina due mesi prima o dopo la RE
- Non trombosi del tronco venoso portale

Controindicazioni

1. Relative

- Evidenza di metastasi ossee "stabilizzate"
- *Shunt ematico* epato-polmonare tra il 10% e il 20% (riduzione della dose somministrata)
- Trombosi parziale della vena porta (rami intraepatici)

2. Assolute

- Precedente radioterapia epatica esterna
- Ascite
- Riduzione della funzionalità epatica
- *Shunt* epato-polmonare superiore a 20%
- Localizzazioni tumorali extraepatiche
- Terapia con Capecitabina due mesi prima o immediatamente dopo RE
- Trombosi completa del tronco portale o flusso portale invertito
- Impedimenti tecnici limitanti il sicuro posizionamento del catetere intrarterioso

Per una corretta indicazione è necessario eseguire un'angiografia delle arterie dell'addome superiore due settimane prima del trattamento. Nella circostanza si esegue uno studio attento dell'apporto ematico arterioso al fegato, identificando, ed eventualmente eliminando, vasi anomali e shunts A-V macroscopici. Quindi, alla presenza del medico nucleare, viene perfuso il macroaggregato albuminico contenente tecnezio 99, e avviato il paziente ad una SPECT. L'esito della scintigrafia con tecnezio predice lo stesso comportamento che si manifesterà successivamente, dopo 15 giorni, con la perfusione di Itrio 90 incluso nelle particelle embolizzanti, di vetro o di resina. Pertanto, dopo l'angiografia perfusionale con tecnezio 99 e dopo quella con ittrio 90 sono previsti due accessi in Medicina Nucleare per effettuare la SPECT, a distanza di 15 giorni. Le procedure vengono eseguite nel corso di due ricoveri ravvicinati, in regime ordinario.

Nel corso del primo ricovero vengono rilevate, registrate e comparate le emissioni radianti (tecnezio 99) dal fegato e dal polmone. Ciò consente di rilevare e quantificare l'entità dello shunt ematico tra fegato e polmone, che non deve superare il 20%. Dai dati così ottenuti, unitamente alle caratteristiche somatiche e patologiche del paziente, il fisico medico calcola la dose efficace di ittrio 90 da richiedere nominativamente. La dose di Itrio viene allestita dalla Azienda produttrice e confezionata in modo da poter viaggiare in condizioni di assoluta sicurezza. Giunta all'aeroporto di Bari, la dose viene rilevata da un'agenzia specializzata nel trasferimento a norma di legge delle sostanze radioattive, e trasferita nel nostro Istituto.

Metodologia

Prima del trattamento, il paziente viene informato ed invitato a formulare il suo consenso. Un team multidisciplinare onco-radio-interventistico esamina tutti i dati di laboratorio e i riscontri strumentali d'immagine, arruolando o meno il paziente nella coorte da trattare con RE. La procedura viene eseguita da un esperto radiologo interventista in collaborazione con un medico nucleare. Il paziente, assistito dal medico anestesista, viene addormentato con sedazione profonda in maschera. Quindi si procede con la metodologia per il cateterismo percutaneo arterioso femoro-ilio-aortico. Viene incannolato il tripode celiaco e l'arteria epatica comune. Successivamente si procede all'identificazione e chiusura permanente con spirali endoluminali delle arterie gastroduodenale, cistica, gastrica destra, ed eventuali rami aberranti pancreatici o gastro-enterici emergenti dal tronco gastro-epatico. Vengono quindi infilate superselettivamente, con microcatetere (modalità coassiale con il catetere portante diagnostico), le arterie epatiche del lobo destro e sinistro, separatamente, e viene finalmente eseguita la perfusione di tecnezio (prima seduta) o di ittrio (seduta successiva, dopo 15 giorni). E' fondamentale accertarsi con l'acquisizione di immagini angiografiche dinamiche che non ci sia alcun riflusso di perfusato in organi diversi dal fegato. Le particelle perfuse contenenti ittrio 90 si stipano nel letto capillare e arteriolare tumorale e peritumorale, raggiunto superselettivamente dal microcatetere, e qui emettono radiazioni fino al decadimento completo della loro attività. Dopo la perfusione il paziente viene condotto, secondo le norme di assistenza per barellati, in Medicina Nucleare. Immediatamente dopo la SPECT rientra nella Sede di provenienza per la degenza post-interventistica.

Può comparire, dopo minuti o ore la "sindrome post-embolizzazione", con dolore addominale di intensità variabile, nausea, vomito, febbre. Sussistono anche i rischi generici di sanguinamento legati all'approccio percutaneo-vascolare. La sindrome post-embolizzazione è generalmente ben controllabile farmacologicamente. Eccezionalmente può prolungarsi oltre una settimana.

Complicanze ed effetti collaterali

La tecnica di RE è molto sicura in mani esperte. La complicanza più seria consiste nell'errato impianto di microsferi, per esempio nella colecisti o nello stomaco o nel duodeno o nel pancreas, dove possono produrre ulcere e/o necrosi emorragiche.

Nei casi di grave compromissione della funzionalità epatica può instaurarsi un'epatite attinica.

La fuga di particelle attraverso gli shunts epato-polmonari può determinare una polmonite attinica.

Può anche verificarsi una minore resistenza alle infezioni, con esacerbazione di infezioni latenti. Pertanto è mandatoria in tutti i casi la profilassi e la terapia antibiotica. Non sono previste reazioni allergiche.

Esposizione del paziente al dolore

Generalmente l'intera procedura è contrassegnata da elevato comfort per il paziente. Tutti i parametri vitali sono monitorati e registrati. Un accesso venoso permanente consente di introdurre liquidi e farmaci senza procurare al paziente sensibili sofferenze. La sedazione profonda e l'anestesia locale nel punto di ingresso percutaneo eliminano ogni possibile percezione di dolore o disagio psico-fisico. La possibile sindrome post-chemioembolizzazione può essere controllata farmacologicamente.

Intensità delle radiazioni

Le microsferine contenenti ittrio 90 emettono radiazioni beta per un breve periodo nel microcircolo epatico. Queste radiazioni hanno un potere di penetrazione nei tessuti molli di circa 1 centimetro. Pertanto, viene somministrata una elevata dose di radiazioni al territorio patologico, mentre i tessuti e gli organi circostanti ricevono un impatto minimo o pressoché nullo. L'emivita dell'ittrio è di circa tre giorni. Dopo 11 giorni nessuna attività radiante è rilevabile nel paziente. Comunque, dopo 48 ore non esiste alcun rischio di contaminazione.

Stato dell'arte, efficienza, efficacia

Attualmente, circa 1700 pazienti in tutto il mondo sono stati trattati con RE (tecnica SIRT). Nella letteratura internazionale pubblicata sono descritte evidenti riduzioni volumetriche delle masse tumorali e declino dei marcatori tumorali sierologici. La PET-TC mostra chiara riduzione dell'attività metabolica tumorale. In casi estesi, la somministrazione del radioisotopo può essere ripetuta una seconda volta dopo alcuni mesi. Viene altresì descritto un sensibile incremento della sopravvivenza in comparazione con le terapie convenzionali. Tuttavia, in ordine alla tipologia dei pazienti, la terapia deve considerarsi, allo stato attuale di elezione, non radicale, ottenendo altresì un sensibile rallentamento della progressione della malattia con estensione della sopravvivenza. Gli effetti collaterali possibili sono legati solo alla fuga di particelle radioattive in organi extraepatici. Questo rischio è ridotto al minimo con un'accurata preparazione del letto vascolare iuxtaepatico in corso di intervento radiologico.

Follow-up

E' necessaria una breve ospedalizzazione ripetuta a distanza di quindici giorni. Dopo il trattamento vengono monitorati i parametri della funzionalità epatica. Quindi si esegue una TC o RM dopo un mese e dopo tre mesi. Dopo 5-6 mesi si chiede una PET-TC nel corso della quale si può documentare sia la riduzione volumetrica tumorale sia la riduzione della sua attività metabolica.

Topografia dei Centri italiani di RE

Al momento attuale i pochi Centri italiani ove si pratica la RE sono dislocati tutti nel territorio centro-settentrionale. Le Regioni del tutto prive di tale sistema terapeutico sono: Marche, Abruzzo, Molise, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia e Sardegna.

DRG

1° ricovero

DRG 199, peso 2.6971, importo € 6.589,47

Codifica:

- 88.47 : angiografia art. epatica e posizionamento catetere
- 92.15 : scintigrafia polmonare
- 38.08 : incisione di arterie dell'arto inferiore...

2° ricovero

DRG 406, peso 3.6919, importo € 10.445,34

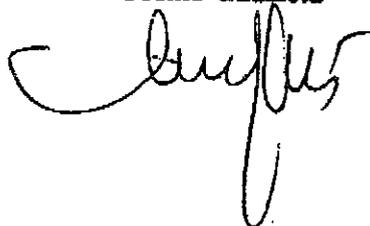
Codifica:

- 88.47 : angiografia art. epatica e posizionamento catetere
- 92.27 : impianto o inserzione di elementi radioattivi
- 38.08 : incisione di arterie dell'arto inferiore

Rimborso totale per paziente € 17.034,81 (DRG 199 + 406)

Colgo l'opportunità per salutare con viva cordialità

Cosmo Gadaleta



ALLEGATO 3

**Azienda Ospedaliero Universitaria "Conсорziale Policlinico"
Piazza Giulio Cesare 11 - BARI**

**Procedura di radioembolizzazione per pazienti affetti da
tumori epatici con sorgenti radioattive di Ittrio 90**

*a cura dell'U. O. di Medicina Nucleare dell'Azienda Policlinico e
dell'U. O. di Radiologia Interventistica dell'Istituto Tumori*

RELAZIONE TECNICA DI RADIOPROTEZIONE

**contenente le valutazioni e le indicazioni di radioprotezione
di cui al D.Lgs. 230/95 e s.m.i.**

documento di cui all'art. 17 del D.Lgs. 81/2008

Premessa

La presente relazione tecnica contiene le valutazioni e le indicazioni di radioprotezione inerenti le attività con sorgenti di radiazioni ionizzanti e funge da documento preliminare secondo quanto previsto dall'art.61 del D. L.vo 230/95. Costituisce anche il documento previsto dall'art.17 del D. L.vo 81/08 per i rischi relativi all'impiego di radiazioni ionizzanti.

La presente relazione tecnica viene inserita nella richiesta di Nulla Osta di Cat. B per la detenzione e l'impiego di sorgenti radioattive ai sensi degli artt. 27 e 29 del D.Lgs.230/95 e s.m.i. e dell'art.3 della L.R. 33 del 15/12/2008.

Tale richiesta, comprende:

1. **l'ampliamento del Nulla Osta all'impiego** e detenzione del Tecnezio-99m (^{99m}Tc), già ottenuto dal Policlinico, per la somministrazione di ^{99m}Tc (in forma di macroaggregati di albumina) presso la sala operatoria dedicata dell'Istituto Tumori;
2. **il Nulla Osta di cat.B** per la detenzione di Ittrio-90 (^{90}Y) la preparazione e l'impiego dell' ^{90}Y presso la sala operatoria dedicata dell'Istituto Tumori

A. Descrizione dell'attività comportante esposizione alle radiazioni ionizzanti

L'Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" intende offrire ai pazienti con tumori maligni epatici in fase avanzata e in progressione resistente alle terapie consolidate una nuova "terapia di salvataggio", la cosiddetta radioterapia interna o radioembolizzazione epatica, con l'isotopo radioattivo Ittrio-90.

A tale scopo è stata stipulata una convenzione tra la U. O. di Medicina Nucleare dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Conсорziale Policlinico" di Bari e l' I.R.C.C.S. Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari (privo di tale specialità).

Sono descritti di seguito in modo sintetico le modalità di svolgimento dell'intero percorso terapeutico.

Terminologia

La Radioembolizzazione (RE) o Terapia Radiante Interna Selettiva (SIRT) è una procedura mini-invasiva percutanea basata sulla *perfusione endo-arteriosa di sostanze radioattive per la terapia di tumori epatici primitivi e secondari*.

La sua efficacia è provata persino quando la chirurgia non è indicata e/o abbia fallito la chemioterapia sistemica.

La SIRT viene somministrata congiuntamente dal radiologo interventista per mezzo di un sistema angiografico in collaborazione con il medico nucleare.

Meccanismo d'azione

Microsfere contenenti Ittrio 90 sono perfuse direttamente nell'arteria epatica e si stipano nel letto capillare del fegato embolizzandolo, emettendo *radiazioni beta* nel territorio immediatamente circostante (penetrazione della radiazione dell'ordine di 1 cm nei tessuti molli) e determinando ischemia.

Le microsferes rimangono impiantate permanentemente e sinora non sono stati segnalati effetti nocivi; i test su animali hanno dimostrato che le microsferes sono biocompatibili, non mutageniche, non citotossiche, emocompatibili, non causano aberrazioni cromosomiche.

Caratteristiche del prodotto

Le Sir-spheres in resina della SIRTEX sono l'unico prodotto di questo tipo autorizzato in Europa per il trattamento di tumori epatici primari e secondari. Le microsferes di resina (del diametro di 20 - 40 micron) sono realizzate chimicamente, incorporando Ittrio 90 sulla superficie della matrice di resina.

Ogni microsfera ha un'attività tipica di circa 50 Bq.

Le microsferes possono avere tracce di Ittrio 90 libero sulla loro superficie, ma, secondo le indicazioni del produttore, in quantità inferiore allo 0,4 % dell'attività totale.

Il prodotto è costituito da una sospensione di migliaia di microsferes in acqua per preparazioni iniettabili.

Ogni unità monouso, sterilizzata termicamente, viene fornita in fiale da 5 cc contenuta in contenitori in piombo di spessore 6,4 mm.

- *L'attività di Ittrio 90 da somministrare è dell'ordine di 3 GBq/paziente (circa 82 mCi/paziente)*
- *Il carico di lavoro previsto è mediamente di 1 paziente/settimana per un massimo di 5 pazienti/mese.*

Selezione dei pazienti

E' necessaria un'angiografia delle arterie dell'addome superiore due settimane prima del trattamento: si studia l'apporto ematico arterioso al fegato, identificando ed eventualmente eliminando vasi anomali e shunts artero-venosi macroscopici.

Quindi, sotto il controllo del medico nucleare, viene perfusa una **attività massima di 260 MBq di Tecnezio 99m (max 7 mCi)** quale marcatore radioattivo di macroaggregati di albumina e avviato il paziente ad una Scintigrafia Epatica.

L'esito della scintigrafia con Tecnezio 99m predice il comportamento che si manifesterà dopo 15 giorni con la perfusione delle particelle di resina embolizzanti marcate con Ittrio 90.

Produzione, spedizione, consegna, alimentazione

Dai dati ottenuti, unitamente alle caratteristiche somatiche e patologiche del paziente, si stabilisce la dose efficace di Ittrio 90 da richiedere nominativamente.

La dose di Ittrio 90 viene allestita dall'Azienda produttrice il pomeriggio del giorno precedente il trattamento e confezionata per il trasporto aereo in condizioni di sicurezza. L'Azienda produttrice fornisce l'intero sistema di alimentazione (contenitore di plexiglass riutilizzabile), un protetti-siringhe (riutilizzabile), una fiala "vial", un portafiale "vial holder", un set di tubicini monouso per la somministrazione in sala angiografica.

In aeroporto la dose viene affidata ad un vettore autorizzato al trasporto di sostanze radioattive che provvederà a consegnarla presso l'Istituto Tumori all'ora prevista per il trattamento.

All'arrivo all'Istituto Tumori la dose viene presa formalmente in carico dal medico nucleare (della U.O. di Medicina Nucleare).

I percorsi dei radiofarmaci all'interno dell'Istituto sono dettagliati nel paragrafo "Descrizione del percorso dei radiofarmaci Tc-99m e Y-90".

Metodologia

Sono previste nell'ordine

- ⇒ **Preparazione di macroaggregati di albumina** marcati con Tecnezio 99m presso la **Medicina Nucleare del Policlinico** (La preparazione del bolo di Tecnezio, effettuata presso l'U. O. di Medicina Nucleare dell'Azienda Policlinico, rientra nelle normali attività di diagnostica di Medicina Nucleare già valutate e autorizzate).
- ⇒ **Perfusione dei macroaggregati di albumina** marcati con Tecnezio 99m presso la **sala operatoria "angio/TC"** appositamente dedicata nella sede dell'**Istituto Tumori** nel corso di una angiografia diagnostica
- ⇒ **Esecuzione di una 1ª Scintigrafia Epatica** presso la **U.O. di Medicina Nucleare del Policlinico**.
- ⇒ **Somministrazione delle microsferi** contenenti Itrio 90 presso la **sala operatoria "angio/tc"** dell'**Istituto Tumori** dopo circa 15 giorni dalla prima scintigrafia.
- ⇒ **Esecuzione di una 2ª Scintigrafia Epatica** (presso la **U.O. di Medicina Nucleare del Policlinico**) per verificare l'effetto terapeutico dell'embolizzazione con Itrio 90.

Le procedure sono eseguite nel corso di **due ricoveri** ravvicinati in regime ordinario.

Nel **corso del primo ricovero** vengono rilevate, registrate e comparate le emissioni radianti (Tecnezio 99m) dal fegato e dal polmone al fine di rilevare e quantificare l'entità dello shunt ematico tra fegato e polmone.

In **entrambi i ricoveri** il paziente dopo il trattamento in sala angiografica sosta in regime di ricovero mediamente per **circa 48 h**.

Le procedure sono eseguite dal radiologo interventista in collaborazione con il medico nucleare su paziente addormentato con sedazione profonda.

Si procede, con la metodologia del cateterismo percutaneo arterioso femoro-ilio-aortico con micro catetere, alla perfusione di Tc-99m (in prima seduta) o di Y-90 (nella seduta successiva, dopo 15 giorni) separatamente nelle arterie epatiche del lobo destro e sinistro. Le microsferi contenenti Itrio 90 perfuse, si stipano nel letto capillare, arteriolare tumorale e peritumorale, ove emettono radiazioni fino al decadimento completo dell'attività.

Dopo la perfusione di Tc-99m il paziente viene condotto presso la U.O. di Medicina Nucleare dell'Azienda Policlinico tramite vettore autorizzato; immediatamente dopo la scintigrafia epatica rientra nella sede di provenienza per la degenza post-interventistica.

La preparazione dell'Itrio-90 (verifica della dose con calibratore e trasferimento del radiofarmaco in contenitore idoneo all'uso) verrà effettuata, dal medico nucleare, presso l'U.O. di Radiologia Interventistica dell'Istituto Tumori nella *saletta preparazione radiofarmaco (41-06-a)* del quartiere operatorio.

Intensità delle radiazioni

Le microsfere contenenti Itrio 90 emettono radiazioni *beta* (di energia max 2,3 MeV) nel microcircolo epatico; queste radiazioni hanno un potere di penetrazione nei tessuti molli di circa 1 centimetro e quindi viene somministrata una elevata dose di radiazioni al solo tessuto patologico, mentre i tessuti e gli organi circostanti ricevono un impatto minimo o pressoché nullo.

Si valuta che dopo 11 giorni nessuna attività radiante sia rilevabile nel paziente e comunque già dopo 48 ore non v'è rischio di contaminazione.

Le evenienze possibili sono soltanto la possibilità di *fuga di particelle radioattive* in organi extraepatici; questo rischio è ridotto al minimo con un'accurata preparazione del letto vascolare intraepatico in corso di intervento radiologico.

Dati chimico-fisici dei radioisotopi e quantità coinvolte nella applicazione della metodica

| | |
|------------------------|--|
| Radionuclide | ^{99m}Tc |
| Attività | 260 MBq/paziente |
| Tempo di dimezzamento | 6,02 ore |
| Radiazioni emesse | Gamma $E = 141 \text{ keV (89,1 \%)}$ |
| Stato fisico | solido (macroaggregati di albumina- MAA) in soluzione colloidale |
| Rateo di Dose in aria | $0.033 \text{ mSv h}^{-1} \text{ GBq}^{-1} \text{ a } 1 \text{ mt}$ |
| Rateo di kerma in aria | $167,6 \text{ } \mu\text{Gy h}^{-1} \text{ MBq}^{-1} \text{ a } 1 \text{ cm}$ |
| HVL in Pb | 0,3 mm |
| Radionuclide | ^{90}Y |
| Attività | 3 GBq/paziente |
| Tempo di dimezzamento | 2,67 giorni |
| Range | 5,1 mm |
| Radiazioni emesse | beta 100% $E_1 = 2280.10 \text{ keV (99.9885 \%)}$ $E_2 = 519.39 \text{ keV (0.0115 \%)}$ X/gamma = nessuna |
| Stato fisico | solido in soluzione colloidale (microsfere) |

B. Descrizione del percorso dei radiofarmaci Tc-99 e Y-90

Tc-99 m

Il bolo contenente i macroaggregati di albumina ($\text{MAA-}^{99m}\text{Tc}$) marcati con Tecnezio 99m e dosato in proporzione al paziente da trattare viene predisposto nel laboratorio dell'Unità Operativa di Medicina Nucleare del Policlinico (normale attività di manipolazione, analoga a quelle di diagnostica già autorizzate, che viene espletata in camera calda all'interno del box schermato in dotazione) pronto per la somministrazione viene trasportato da un vettore autorizzato all'Istituto Tumori.

Y-90

L'involucro da viaggio contenente la dose di Itrio 90 viene trasportato presso l'Istituto Tumori tramite vettore autorizzato dove viene formalmente preso in carico dalla U.O. di Medicina Nucleare del Policlinico.

Per entrambi i radiofarmaci:

Il vettore ferma alle spalle dell'ingresso principale dell'Istituto Tumori, davanti all'unico ascensore che dall'esterno consente l'arrivo direttamente nei locali antistanti l'ingresso al reparto operatorio. Tale ascensore è dotato di chiave per la chiamata e quindi è utilizzabile solo dal personale autorizzato. Una volta raggiunto l'ingresso del reparto operatorio il radiofarmaco (tecnezio o ittrio) sarà preso in consegna dal personale tecnico (opportunamente addestrato) e depositato direttamente nella *saletta di preparazione del radiofarmaco 41-06-a* del quartiere operatorio ove rimane fino al momento della somministrazione (meno di 1 h).

La perfusione intrarteriosa epatica avviene nella *sala Angio-TC 41-09* a cura del Radiologo Interventista dell'Istituto Tumori, in collaborazione con il Medico Nucleare dell'Azienda Policlinico.

Successivamente il paziente viene trasferito direttamente all'Unità Operativa di Medicina Nucleare del Policlinico per essere sottoposto alla 1ª indagine Scintigrafia Epatica; dopo l'esame il paziente viene nuovamente trasferito all'Istituto Tumori per completare il periodo di degenza post-operatoria.

Dopo 15 giorni lo stesso paziente viene riammesso nell'Istituto Tumori per ricevere la terapia con Y-90 in sala Angio-TC.

Il Medico Nucleare presiede alle operazioni di apertura della confezione e verifica dell'attività e supporta il Radiologo Interventista nella somministrazione intrarteriosa epatica al paziente.

C. Descrizione dei locali dedicati all'attività in esame

Di seguito verranno descritte solo le attività relative alle operazioni che comportano l'ausilio delle tecniche angiografiche, realizzata nei locali al Quarto Piano dell'Unità Operativa di Radiologia Interventistica dell'Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" (vedasi planimetria allegata), in quanto quelle presso la Medicina Nucleare del Policlinico rientrano nelle normali operazioni relative alle prestazioni diagnostiche già autorizzate.

La preparazione del radiofarmaco avverrà, come già detto; nella *saletta 41-06-a*, l'iniezione nella *sala angiografica 41-09*.

D. Descrizione degli ambienti circostanti

Il piano superiore è costituito da lastrico solare.

Al piano sottostante in corrispondenza della *sala Angio-TC 41-09* si trovano gli ambulatori dell'U. O. di Radiologia Interventistica; in corrispondenza della *saletta di manipolazione 41-06-a* si trova uno studio medico.

E. Criteri per la classificazione delle aree e del personale

Classificazione delle aree

Sono definite *zone classificate* le aree in cui durante la normale attività esiste il rischio di superamento di uno dei *limiti di dose efficace o equivalente annua* fissati dal D.L.vo 241/2000, allegato IV, per la popolazione, tenendo conto anche del rischio di esposizioni causate a seguito ad eventi anomali o malfunzionamenti

Tuttavia sulla base di quanto sopra riportato per questo tipo di attività si può considerare improbabile il caso di malfunzionamento che comporti rischi significativi di esposizione per gli operatori e per la popolazione.

Vanno considerati invece come eventi anomali:

- sollecitazione meccanica (un violento urto) o termica elevata al punto di danneggiare l'involucro delle sorgenti (casi legati tuttavia a comportamenti del personale così negligenti da essere veramente molto improbabili)
- eventi catastrofici (ad es. incendio, allagamento).

In base a quanto premesso, ai dati della ditta produttrice delle sorgenti, alle esperienze accumulate in altre unità operative dove viene eseguita tale pratica, si conclude quanto segue in merito alle zone classificate per l'impianto in esame:

Si valuta che siano definibili "**Zona Controllata**" la *saletta di preparazione dell'iniezione 41-06-a* e la *sala angiografica 41-09*; tali zone saranno fisicamente delimitate e ad accesso regolamentato e al loro ingresso dovranno essere esposte le opportune segnaletiche di pericolo.

Le "**Zone Sorvegliate**" si esauriranno all'*interno delle pareti che delimitano la "Zona Controllata"* (zone quindi fisicamente non accessibili).

Classificazione del personale

La classificazione del personale sarà effettuata tenendo conto non solo del rischio di esposizione durante la normale attività, ma anche di esposizioni causate a seguito ad eventi anomali o malfunzionamenti.

La classificazione che si ritiene debba essere attribuita al **personale che parteciperà alle suddette attività** (Medico Nucleare, Radiologo Interventista, Infermieri Professionali in assistenza diretta al Radiologo Interventista) è quella di lavoratori **Esposti di Cat. A** mentre a **coloro che eventualmente collaboreranno in semplici attività di supporto** si propone una classificazione di "**Esposti di cat. B**".

Si tratta comunque di classificazioni rivedibili.

Per i lavoratori classificati Esposti di Cat.A il D. L.vo 230/95 prevede sia la sorveglianza dosimetrica individuale (con dosimetro al corpo intero e con dosimetro alle estremità superiori) sia la sorveglianza medica a cura di un Medico Autorizzato, mentre per i lavoratori classificati Esposti di Cat.B prevede eventualmente la sorveglianza dosimetrica individuale e la sorveglianza medica a cura di un Medico Competente.

Tali classificazioni sono da considerarsi *preventive* e vanno sottoposte a verifica dopo aver valutato la reale esposizione del personale addetto all'attività in esame sulla base delle misure ambientali, che possono essere effettuate solo in corso di reale attività, che in casi particolari.

F. Mezzi di protezione

Lo stoccaggio dei radiofarmaci avverrà nella *saletta 41-06-a* dove pavimento e pareti sono rivestite di materiale plastico facilmente decontaminabile con gli spigoli arrotondati per evitare l'annidamento di eventuale contaminazione; pareti e porta sono schermate con lamine di Pb da 3 mm.

Nella medesima saletta è allocata una cappa aspirante a flusso laminare adeguatamente schermata con lastre di plexiglass di spessore circa 1 cm. dove avverrà solo l'apertura della confezione dell' Y-90 immediatamente prima della somministrazione.

Nella saletta, preferibilmente sotto cappa, deve essere presente un calibratore di dose per il controllo preventivo dell'attività da iniettare al paziente.

Le operazioni da eseguire nella saletta sono *semplici per via umida*, e consistono soltanto nella preparazione dell'iniezione al paziente:

- ⇒ apertura dell'involucro da viaggio della fiala spedita
- ⇒ misura dell'attività presente
- ⇒ trasferimento dell'attività in un'altra fiala idonea per la somministrazione
- ⇒ calibrazione dell'attività
- ⇒ inserimento della fiala preparata in uno schermo di materiale acrilico.

Il materiale radioattivo da utilizzare rimane quindi sempre all'interno di una fiala sino a quando viene iniettato nel paziente.

L'iniezione avviene all'interno della *sala angiografica 41-09*, ove pavimento e pareti sono rivestite di materiale facilmente decontaminabile con gli spigoli arrotondati.

Tale sala è inoltre dotata di schermature di 3 mm di Pb alle pareti per l'utilizzo dell'angiografo-TC.

Nelle sale suddette sarà presente il materiale per eventuale decontaminazione del sito in caso di incidente.

G. Formazione/Informazione di tutto il personale coinvolto

Tutto il personale coinvolto (Medici, Tecnici, OSS, Ausiliari, Autisti dei vettori per il trasporto dei radiofarmaci e dei pazienti iniettati) sarà adeguatamente informato sui rischi legati all'esposizione a radiazioni ionizzanti.

Saranno effettuati corsi di formazione obbligatori sulla Radioprotezione dei Lavoratori e della Popolazione.

H. Analisi dei rischi, dispositivi di sicurezza, segnali di pericolo

Alla luce di quanto su esposto, le sorgenti radioattive rimangono confinate all'interno della fiala sino all'iniezione nel paziente. Essendo la fiala schermata non sono praticamente presenti rischi di esposizione per il personale prima della preparazione della dose individuale.

Per quanto concerne l'impiego del ^{99m}Tc :

Nel corso della preparazione per somministrazione di una fiala (260 MBq) il TSRM addetto, secondo dati di letteratura specifica, può ricevere per irradiazione esterna una dose dell'ordine di qualche decina di μSv alle mani (circa 61,5 $\mu\text{Sv}/\text{minuto}$ a 5 cm di distanza) e qualche μSv al corpo intero (1,3 $\mu\text{Sv}/\text{minuto}$ a 30 cm di distanza).

Gli stessi valori di dose sono ricevuti dal medico durante l'iniezione del radiofarmaco.

Si può ritenere trascurabile il rischio di contaminazione, salvo il caso di rottura accidentale della fiala contenente il radio farmaco.

Dopo la somministrazione, il rateo di irradiazione da un paziente cui sia stata somministrata una attività di 260 MBq di ^{99m}Tc è tale da determinare le seguenti dosi nel personale di assistenza, ipotizzando che il corpo del paziente assorba il 30 % della dose irradiata:

- circa 36 μSv per una persona che presta assistenza continuativa nelle prime 6 h dall'iniezione a distanza media di 1 m dal paziente
- circa 43 μSv per una persona che presta assistenza continuativa nelle prime 24 h dall'iniezione a distanza media di 1 m dal paziente
- circa 45 μSv per una persona che presta assistenza continuativa nelle prime 48 h dall'iniezione a distanza media di 1 m dal paziente
- circa 360 μSv per una persona che presta assistenza continuativa nelle prime 6 h dall'iniezione a distanza media di 0,3 m dal paziente
- circa 390 μSv per una persona che presta assistenza continuativa nelle prime 24 h dall'iniezione a distanza media di 0,3 m dal paziente
- circa 400 μSv per una persona che presta assistenza continuativa nelle prime 48 h dall'iniezione a distanza media di 0,3 m dal paziente.

Ciò che viene toccato dal paziente non diventa radioattivo.

Per quanto concerne l'impiego del ^{90}Y :

Nel corso della preparazione per somministrazione del bolo di Y-90 il TSRM, secondo dati di letteratura specifica, può ricevere, per irradiazione esterna, una dose al corpo intero dell'ordine di qualche μSv e alle mani di un centinaio di μSv .

Gli stessi valori di dose sono ricevuti dal medico durante l'iniezione del radiofarmaco.

Si può ritenere trascurabile il rischio di contaminazione, salvo il caso di rottura accidentale della fiala contenente il radiofarmaco.

Dopo la somministrazione, il rateo di irradiazione da un paziente cui sia stata somministrata una attività di 3 GBq di Y-90 è tale da determinare le seguenti dosi nel personale di assistenza (dati riportati in letteratura):

- circa 10 μSv per una persona che presta assistenza per 6 h/giorno ad una distanza media di 1 m dal paziente
- circa 100 μSv per una persona che presta assistenza per 6 h/giorno ad una distanza media di 0,3 m dal paziente.

Anche in questo caso ciò che viene toccato dal paziente non diventa radioattivo.

Normalmente non vi è eliminazione biologica (urine, feci) dell' Y-90, che rimane fissato nella sede di trattamento, tuttavia l'urina del paziente potrebbe diventare leggermente radioattiva solo se qualche microsfera (cui secondo il produttore sono legati, in media, circa 50 Bq) lascia il sito del tumore entrando in circolo (cosa improbabile in considerazione delle dimensioni delle microsfere che non possono superare le membrane biologiche).

In ogni caso per evitare questo problema il paziente deve essere cateterizzato e la sacca contenente l'urina raccolta durante il ricovero deve essere accantonata in fusti di materiale plastico di spessore circa 1 cm e trattata poi come rifiuto radioattivo.

Il paziente può essere ricoverato per il controllo del decorso post-intervento in una *sala di degenza singola*, senza tuttavia necessità di protezioni alle pareti e senza particolari provvedimenti che limitino le visite dei parenti al paziente stesso.

Il rischio di contaminazione del personale è estremamente basso in quanto improbabile (si tenga presente quanto detto in precedenza a proposito dell'eliminazione quasi impossibile delle microsfere).

Protezione sanitaria della popolazione

Il responsabile dell'attività, ai sensi del D. L.vo 230/95 e s.m.i., deve adottare le misure necessarie per evitare che persone della popolazione siano esposte a dosi equivalenti superiori ai limiti fissati per tale categoria di persone.

In base alle caratteristiche dell'attività e della struttura in cui verrà svolta, ai dispositivi di sicurezza e protezione delle zone classificate, alle caratteristiche delle sorgenti radioattive si ritiene che:

- la probabilità d'interessamento della popolazione ad esposizioni a radiazioni ionizzanti dovute all'attività in esame sia praticamente nulla sia nel caso del normale svolgimento dell'attività, sia nel caso di malfunzionamenti e/o di eventi anomali
- di conseguenza, non vada individuato alcun gruppo di riferimento della popolazione quale destinatario di valutazioni relative alle attività suddette.

E' pertanto in pratica trascurabile la probabilità di superamento dei limiti annuali di dose efficace o di dose equivalente fissati dal D. L.vo 230/95 e s.m.i., sia per i lavoratori che per la popolazione.

Dispositivi di sicurezza, segnali di pericolo

Per il trasporto le sorgenti radioattive devono viaggiare con vettori autorizzati inserite entro involucri contrassegnati con i simboli di "pericolo di irradiazione e contaminazione", applicati a cura degli speditori.

La presenza delle sorgenti radioattive deve essere indicata da un simbolo di "pericolo radiazioni" anche sulla fiala sigillata contenente le sorgenti stesse.

Non sono necessari, ai fini della radioprotezione, ulteriori schermature o altri dispositivi di protezione oltre quelli predisposti dal produttore delle microsfere contenenti Itrio 90, mentre il bolo contenente i macroaggregati di albumina marcati con Tc-99m predisposto dalla Medicina Nucleare dovrà essere trasportato, pronto per la somministrazione, all'interno di un contenitore schermato di spessore minimo 5 mm di Pb.

Esposizioni potenziali

Premessa

Il bolo contenente i macroaggregati di albumina marcati con Tc-99m (MAA-99mTc), pronto per la somministrazione al paziente, arriva in una siringa schermata, contenuta in contenitore in piombo di spessore almeno 5 mm, trasportato da un vettore autorizzato all'Istituto Tumori e consegnato, secondo le modalità espone nel paragrafo "Descrizione del percorso dei radiofarmaci Tc-99 e Y-90" direttamente nella *saletta di preparazione del radiofarmaco 41-06-a* all'interno del quartiere operatorio ove rimane fino al momento della somministrazione (circa 1/2 h).

Il SIRTEX (ittrio-90) utilizzato per la SIRT è costituito da una sospensione di microsferi marcate con ^{90}Y in una unità monouso contenente acqua per preparazioni iniettabili (fiale da 5 cc per circa 3 GBq di Y-90) inserita in un contenitore in piombo spesso 6,4 mm.

Come descritto, la fiala giunge in ospedale poco prima di essere perfusa nel paziente, per cui il **tempo di permanenza** del prodotto negli ambienti di lavoro è di **circa mezz'ora**.

In caso di *situazioni incidentali*, determinate da *eventi eccezionali* che coinvolgono l'area in cui si utilizza il prodotto, si potrebbe verificare la distruzione della siringa contenente il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e/o della fiala contenente l' ^{90}Y e la dispersione nell'ambiente delle sorgenti radioattive contenute in essa.

Analisi degli eventi incidentali

Gli eventi più probabili che si possono verificare sono costituiti da *crollo* e *incendio*.

In caso di *crollo*, la probabilità di danneggiamento del contenitore in piombo, a tenuta, è molto bassa e si può ragionevolmente escludere una diffusione ampia della radioattività nell'ambiente circostante.

In caso di *incendio* che si sviluppi nella *saletta di preparazione del radiofarmaco (41-06-a)* si può ipotizzare la vaporizzazione del materiale radioattivo, con conseguente diffusione nell'ambiente esterno.

L'analisi delle conseguenze derivanti da incendio prevede:

1. **la valutazione della dose impegnata ed assorbita dagli operatori e dai soccorritori** chiamati ad intervenire per domare l'incendio
2. **la valutazione della dose impegnata ed assorbita dal gruppo di riferimento della popolazione**, eventualmente esposto al fumo contaminato dalle sorgenti radioattive passate in fase aerea.

Per la valutazione di massima di cui al punto 1., che mira ad ottenere una stima cautelativa, cioè una sovrastima, dell'entità del rischio, si adotta il modello di dispersione suggerito dall'ANPEQ (Associazione Nazionale Professionale Esperti Qualificati).

Per la valutazione di cui al punto 2. si adotta il modello di dispersione suggerito da Sutton ed implementato nel software **HotSpot ver.2.07.1** sviluppato dal Lawrence Livermore National Laboratory e dal National Atmospheric Release Advisory Center degli Stati Uniti d'America.

Il rischio è quantificato tramite la *dose impegnata* a seguito di *esposizione esterna e interna*.

Nel caso in esame, la *dose da irradiazione esterna* non è significativa perché si presume che la durata dell'esposizione sia limitata; inoltre, per quanto riguarda la *dose da esposizione interna*, si può assumere che il contributo derivante dall'*inalazione* di materiale radioattivo sia prevalente rispetto al

contributo dovuto all'ingestione (si ritiene che nessuno ingerisca cibi o bevande mentre è in corso un incendio).

Le valutazioni che seguono sono effettuate ipotizzando la situazione più sfavorevole, rappresentata dall'incendio dei locali con *danneggiamento della siringa e dispersione nell'aria del locale dell'intero bolo radioattivo.*

Inoltre, come ulteriore situazione sfavorevole, nella valutazione della dose agli operatori presenti nella sala angiografica si è assunto che *non ci siano sistemi di ricambi d'aria, tutta la sostanza radioattiva dispersa resti all'interno del locale e sia inalata dagli operatori in misura proporzionale al tempo di permanenza nella sala.*

E' opportuno, comunque, sottolineare che lo scenario ipotizzato è da ritenersi estremamente improbabile dal momento che il tempo di permanenza del radioisotopo nei locali di lavoro è di poche decine di minuti.

⁹⁰Y

Considerata la natura del decadimento e l'energia dei β prodotti, solo nel caso di stazionamento ravvicinato alla sorgente, la dose in cute e nel primo cm di tessuto può essere ragguardevole.

Il **rateo di dose alla cute** è **2,9 μ Sv/h a 1 m** da una sorgente **non schermata di 3 GBq.**

Si considera pertanto il caso di irradiazione interna usando i valori maggiormente conservativi dei coefficienti di dose impegnata per inalazione $h(g)$ di cui alle tabelle IV.1 e IV.3 dell'allegato IV al D. L.vo n.241/00:

- a. Lavoratori
- b. individui della popolazione (> 17 anni)
- c. individui della popolazione (< 1 anno)

$$h(g)_{inal} = 1,7 \cdot 10^{-9} \text{ Sv Bq}^{-1}$$

$$h(g)_{inal} = 1,5 \cdot 10^{-9} \text{ Sv Bq}^{-1}$$

$$h(g)_{inal} = 1,3 \cdot 10^{-8} \text{ Sv Bq}^{-1}$$

^{99m}Tc

Il **rateo di dose** è **8,64 μ Sv/h a 1 m** da una sorgente **non schermata di 260 MBq.**

Anche con questo radionuclide si considera pertanto il caso di irradiazione interna usando i valori maggiormente conservativi dei coefficienti di dose impegnata per inalazione $h(g)$ di cui alle tabelle IV.1 e IV.3 dell'allegato IV al D. L.vo n.241/00:

- a. Lavoratori
- b. individui della popolazione (> 17 anni)
- c. individui della popolazione (< 1 anno)

$$h(g)_{inal} = 2,9 \cdot 10^{-11} \text{ Sv Bq}^{-1}$$

$$h(g)_{inal} = 1,2 \cdot 10^{-11} \text{ Sv Bq}^{-1}$$

$$h(g)_{inal} = 1,2 \cdot 10^{-10} \text{ Sv Bq}^{-1}$$

Valutazione del rischio per gli operatori (punto 1)

Le seguenti tabelle riportano le **dosi efficaci impegnate** in funzione del tempo di permanenza nel locale in caso di incendio che coinvolga una frazione $f=1$ (100% di contaminante disperso). La valutazione della dose impegnata è stata effettuata tramite la formula:

$$D=A \cdot f \cdot V^{-1} \cdot R \cdot S$$

A= (attività presente al momento dell'incendio) = 260 MBq di ^{99m}Tc; 3 Gbq ⁹⁰Y

f= (frazione dell'attività iniziale presente nei fumi) = 1

V = (volume d'aria contaminata) = 22,5 m³

R = (introduzione di aria nei polmoni) = 1,2 m³/hr.

S = (coefficiente di dose efficace impegnata Sv/Bq) = 2,9 10^{-11} Sv Bq⁻¹ per il ^{99m}Tc; 1,7 10^{-9} Sv Bq⁻¹ per l' ⁹⁰Y

Tabella ^{99m}Tc - Dosi in μSv

| f | Tempo di permanenza T (in minuti) | | | | | | |
|---|-----------------------------------|-------|------|------|------|------|-------|
| | 1 | 2 | 5 | 10 | 15 | 20 | 30 |
| 1 | 0,381 | 0,760 | 1,90 | 3,80 | 5,70 | 7,60 | 11,40 |

Tabella ^{90}Y - Dosi in μSv

| f | Tempo di permanenza T (in minuti) | | | | | | |
|---|-----------------------------------|-----|-----|----|------|----|----|
| | 1 | 2 | 5 | 10 | 15 | 20 | 30 |
| 1 | 1,7 | 3,4 | 8,5 | 17 | 25,5 | 34 | 51 |

Le tabelle mostrano che anche al verificarsi congiunto delle condizioni più sfavorevoli (dispersione nel laboratorio di tutta l'attività delle sorgenti radiogene e tempo di permanenza superiore a 15 minuti, molto lungo considerato che ci troviamo in presenza di un incendio), la dose impegnata totale per l'operatore è molto inferiore a 1 mSv.

Valutazione del rischio per il gruppo di riferimento della popolazione (punto 2)

Per la valutazione della dose al gruppo di riferimento della popolazione, si è assunto che la sostanza radioattiva dispersa nella sala venga completamente rilasciata nell'ambiente esterno sotto forma di pennacchio di fumo contaminato e che il processo di immissione all'esterno avvenga a ritmo costante e si completi in un intervallo di tempo pari a 1 ora dall'istante dell'insorgere dell'incendio.

Si è ritenuto ragionevole identificare il gruppo di riferimento della popolazione con le persone che occupano reparti e/o uffici e/o abitazioni con finestre a varie altezze, presenti in un raggio di 1 km dalla sorgente.

Per la simulazione del pennacchio di fumo contaminato dal materiale radioattivo, il calcolo della dose da inalazione e la deposizione di attività sul terreno è stato impiegato il software **HotSpot ver.2.07.1** sviluppato dal Lawrence Livermore National Laboratory e dal National Atmospheric Release Advisory Center degli Stati Uniti d'America.

Viene ipotizzata la formazione di un pennacchio di fumi che, trasportato dal vento, si estende in forma di cono orizzontale con vertice nel punto di immissione e direzione parallela a quella del vento presente al momento del rilascio; all'interno del pennacchio di fumo la concentrazione del contaminante assume un andamento gaussiano nelle due direzioni perpendicolari all'asse del pennacchio.

Il software considera inoltre le condizioni atmosferiche (classi di stabilità di Pasquill-Guifford) e l'altezza del punto di rilascio rispetto alla quota del terreno; i profili di dose e di attività depositata possono essere sovrapposti ad una mappa dei luoghi (in scala opportuna) al fine di visualizzare la reale interazione del contaminante con edifici, strade ecc.

Le dosi impegnate alle distanze considerate sono direttamente proporzionali al tempo di permanenza nel punto.

I grafici mostrano che, nelle condizioni più sfavorevoli (dispersione nel laboratorio e conseguente immissione nell'ambiente esterno di tutta l'attività delle sorgenti radioattive) si possono determinare per gli individui del gruppo di riferimento della popolazione dosi efficaci impegnate, valori di alcuni μSv per l' ^{90}Y e di qualche nSv (nanoSievert) per il ^{99m}Tc .

I. Gestione rifiuti radioattivi

Dopo la prima somministrazione di macroaggregati di albumina marcati con Tc 99m in sala angiografica e l'esecuzione della scintigrafia epatica presso il Policlinico, il paziente ritorna all'Istituto Tumori dove sosta per non meno di 48 ore prima della dimissione soggiornando in una stanza del reparto con annesso WC con scarichi convogliati attraverso condotte opportunamente schermate in apposita vasca di contenimento al piano interrato (dimensioni $m^3 1,2 \times 1,2 \times 2 = 2,88 m^3$).

Considerata la forma chimica del preparato (macroaggregati di albumina) è improbabile l'entrata in circolo e l'eliminazione per via sistemica; si ipotizza comunque che una frazione pari a 10^{-3} dell'attività somministrata venga eliminata in ogni deiezione, diluita in circa 5 l di acqua (per complessivi 8 scarichi x 5 l/scarico).

Al termine delle 48 h si calcola un'attività residua di circa 300 kBq in 40 l: è sufficiente un'attesa di 18 h prima di ammettere un nuovo paziente perché si raggiunga una concentrazione di Tecnezio nei liquami inferiore a 1 Bq/g come previsto dalla vigente normativa; può essere quindi ammesso ad un nuovo trattamento un paziente ogni 66 h.

Per quanto riguarda la fase successiva alla somministrazione di ^{90}Y normalmente non vi è eliminazione biologica nelle urine e nelle feci, dato che rimane fissato nella sede di trattamento.

Solo se qualche microsfera lascia il sito del tumore entrando in circolo, l'urina del paziente potrebbe diventare leggermente radioattiva.

Per evitare questo problema il paziente deve essere cateterizzato e la sacca, contenente l'eventuale urina raccolta durante il ricovero, va trattata come rifiuto radioattivo (in ogni caso potrà essere smaltita senza autorizzazione secondo l'art.30 punto 1 del D.Lvo 230/95 dopo decadimento).

In ogni caso il materiale residuo (tamponi, garze e quant'altro) riveniente dalle operazioni di utilizzo del ^{99m}Tc e del ^{90}Y , verrà stoccato in appositi fusti schermati nella saletta 42-14 (vedi planimetria allegata) situata al termine del percorso del materiale sporco. I fusti saranno conferiti a ditta autorizzata o smaltiti come rifiuti ordinari solo se, a seguito di controllo radiometrico da parte dell'Esperto Qualificato dell'Istituto Tumori, risulteranno completamente decaduti.

J. Obblighi di cui all'art.61

Dovranno essere adottate e rispettate le stesse norme interne di radioprotezione in uso negli ambienti in cui sono manipolate le sostanze radioattive nell'ambito dell'U. O. di Medicina Nucleare del Policlinico, che comunque dovranno essere esposte sia nella sala di preparazione del radiofarmaco (41-06-a) che nella sala angiografica (41-09) e illustrate al personale da adibire all'attività specifica nell'ambito di un corso di formazione ed informazione in favore del personale che opera in attività esponenti al rischio di radiazioni ionizzanti.

K. Criteri e modalità di esercizio della radioprotezione

La sorveglianza fisica relativa all'attività in esame richiede verifiche e valutazioni periodiche come previsto dall'art.79 del D.L.vo 230/95.

Il controllo della efficacia dei dispositivi di protezione e sicurezza, i rilevamenti e la valutazione delle dosi ambientali verranno effettuati *annualmente*, salvo *interventi straordinari in caso di necessit*.

Annualmente sar eseguita anche una verifica sulle modalit di lavoro per valutare eventuali mutamenti delle condizioni di esposizione dei lavoratori.

L. Modalit di disattivazione

La cessazione dell'attivit descritta comporta soltanto la sospensione degli ordinativi del radiofarmaco, le operazioni di controllo della radioattivit eventualmente ancora presente nei locali di lavoro (con conseguenti azioni di decontaminazione e bonifica) e l'alienazione di eventuali rifiuti radioattivi presenti, conservati nell'apposito locale.

M. Prima Verifica

I risultati e le valutazioni relativi alla Prima Verifica e delle verifiche successive e gli eventuali provvedimenti adottati verranno annotati sul registro di Sorveglianza Fisica (che verr istituito in occasione della Prima Verifica).

In base ai risultati della Prima Verifica saranno possibili variazioni nella definizione delle Zone Classificate (sinora *ipotizzate* sulla base delle caratteristiche delle sorgenti radioattive da utilizzare e dei dati forniti dai rispettivi Datori di Lavoro attraverso i dirigenti delle UU. OO. ed i preposti).

In caso di rilevanti modifiche all'organizzazione dell'attivit rispetto al progetto esaminato, gli Esperti Qualificati dei due enti collaboranti dovranno essere informati prima dell'entrata in esercizio dell'impianto per l'adozione di eventuali provvedimenti di loro competenza.

Conclusioni

Sulla base di quanto riportato nella presente relazione si **rilascia il benessere preventivo all'esercizio dell'attivit di radioembolizzazione epatica.**

Il **benessere definitivo** potr essere rilasciato solo a seguito della Prima Verifica di radioprotezione all'inizio della attivit stessa a **firma congiunta degli Esperti Qualificati designati** dagli enti in convenzione.

In caso di cambiamenti significativi nella attivit in esame, negli ambienti in cui essa verr eseguita, nella organizzazione di lavoro rilevata, il suddetto benessere potr essere rilasciato solo dopo una verifica di sorveglianza fisica relativa alla nuova situazione in atto.

La presente relazione, costituente anche il documento di cui all'art.17 del D. Lgs. 81/08 relativamente ai rischi dei lavoratori dovuti all'esposizione alle radiazioni ionizzanti, va integrata con relazioni relative ad eventuali rischi di diversa natura per i lavoratori a cura dei relativi RR.SS.PP.PP..

Bari li 12/03/2012

Per l'IRCCS Oncologico

Dott.ssa Enza Carioggia

Esperto Qualificato n 1471 - Grado 2

ISTITUTO TUMORI "GIOVANNI PAOLO II" - BARI

U.O. FISICA SANITARIA

Direttore: D.ssa Enza Carioggia

Esperto in Fisica Medica

Esperto Qualificato in Radioprotezione

Il grado - n 1471

Per l'A.O.U. "Conсорziale Policlinico"

Dr. Fulvio I.M. Fucilli

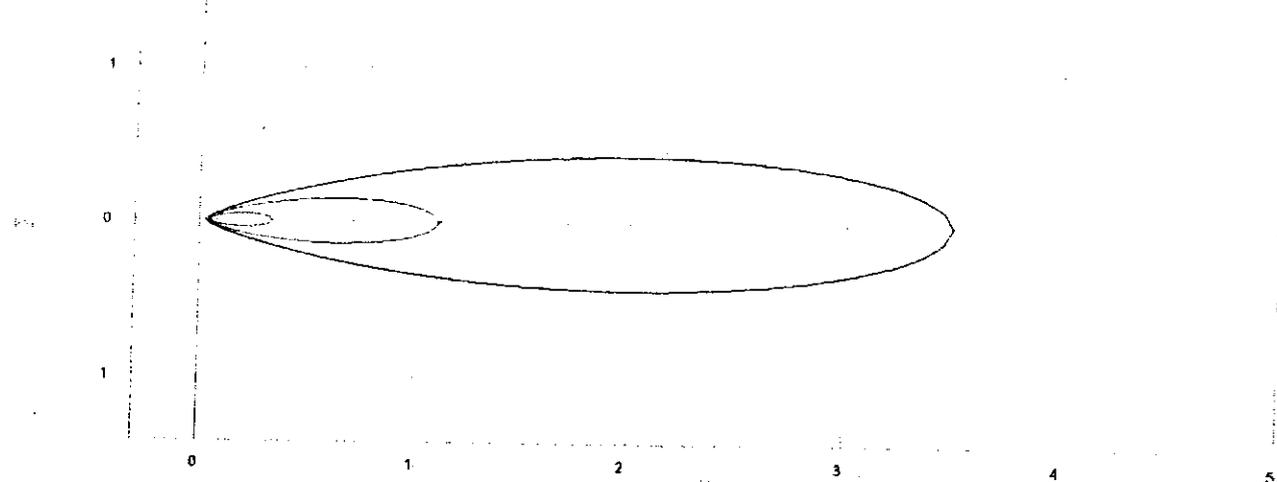
Esperto Qualificato n 1928 - Grado 2

Azienda Ospedaliero Universitaria "Consorziale Policlinico"
Piazza Giulio Cesare 11 - BARI

Tc-99m

Plume Contour - Ground Deposition (Bq/m²)
 Print Options Scale

HotSpot: Version 2.07.1 General Plume Feb 23, 2012 02:00
 Plume Contour - Ground Deposition (Bq/m²)

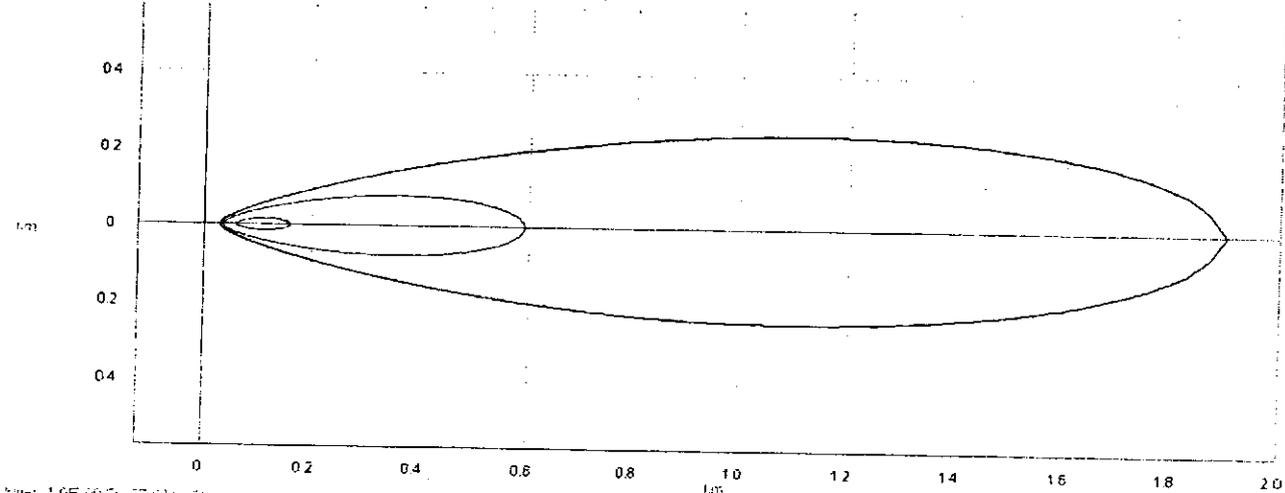


| | | |
|---|--|--|
| Inner: 1.00E-01 (0.019 km ²) | Middle: 1.00E-02 (0.23 km ²) | Outer: 1.00E-03 (2.2 km ²) |
| Source Material: Tc-99m D: 6.02h | | |
| Material-at-Risk: 2.6000E+08 Bq | Resp. Rel. Frac.: 1.000 | |
| Eff. Release Height: 16 m | u(h=16 m): 1.03 m/s | |
| u (h=10 m): 1.00 m/s | | |
| Stability Class: B (Sample Time: 10.00 min) | | |
| Deposition Velocity: 0.3 cm/s | Inversion Layer Height: None | |
| Receptor Height: 1.5 m | | |

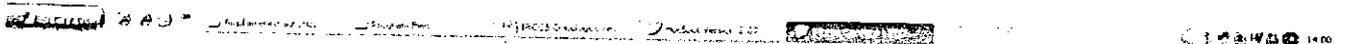


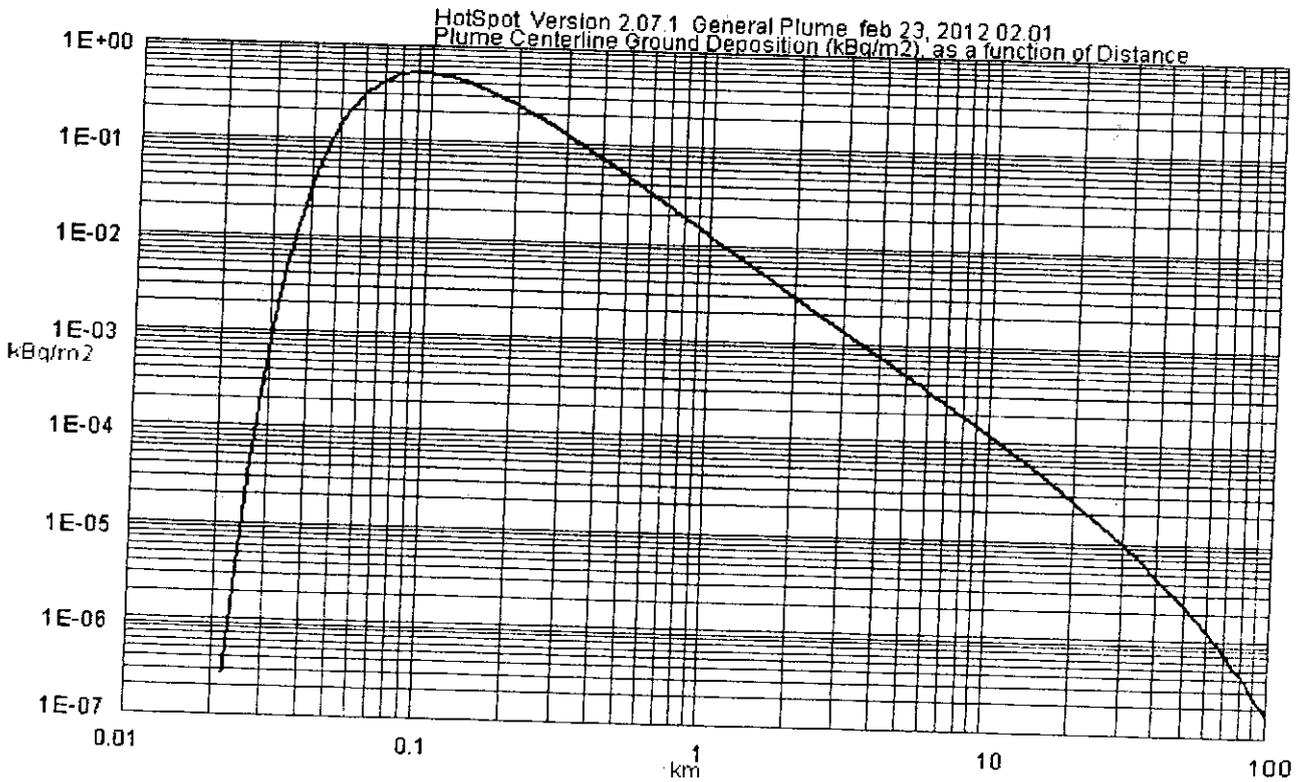
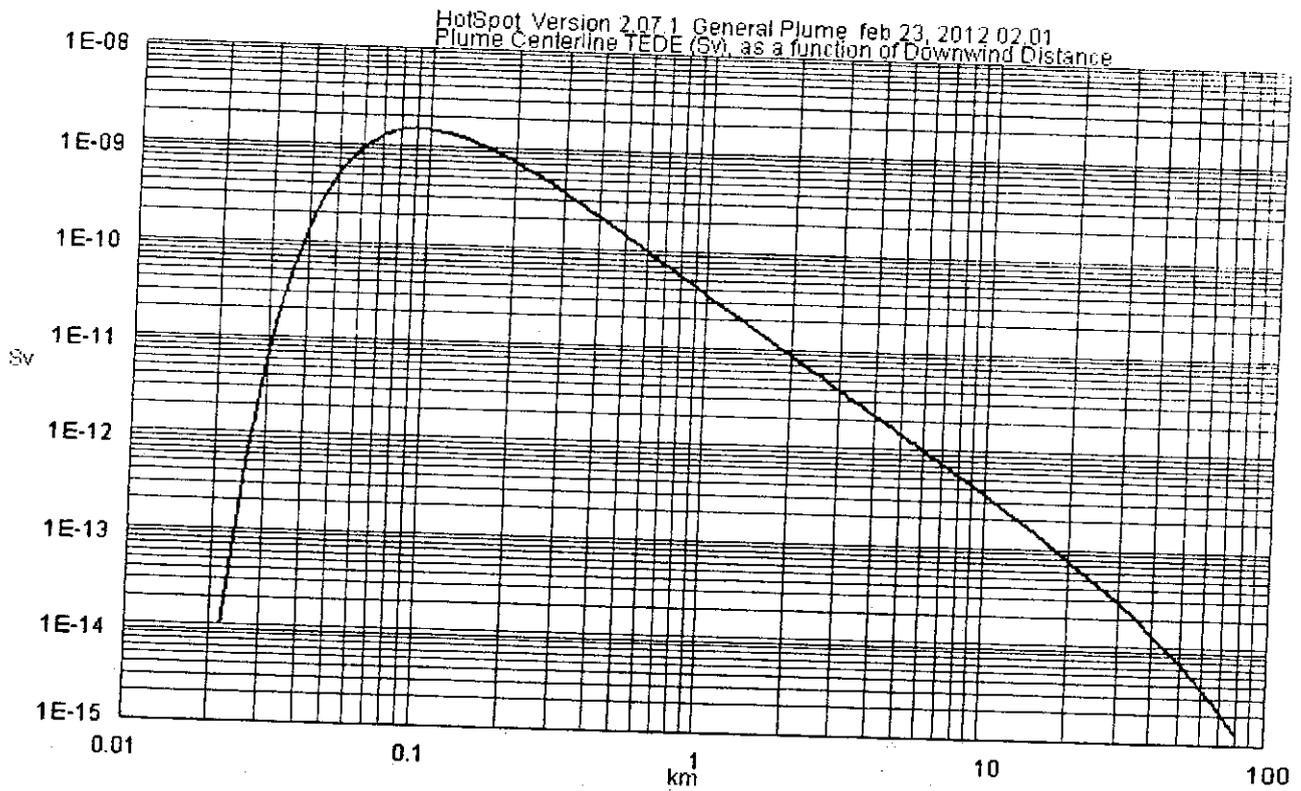
Plume Contour - TEDE (Sv)
 Print Options Scale

HotSpot: Version 2.07.1 General Plume Feb 23, 2012 02:00
 Plume Contour - TEDE (Sv)



| | | |
|---|---|---|
| Inner: 1.0E-09 Sv (2E-03 km ²) | Middle: 1.0E-10 Sv (0.065 km ²) | Outer: 1.0E-11 Sv (0.68 km ²) |
| Source Material: Tc-99m D: 6.02h | | |
| Material-at-Risk: 2.6000E+08 Bq | Resp. Rel. Frac.: 1.000 | |
| Eff. Release Height: 16 m | u(h=16 m): 1.03 m/s | |
| u (h=10 m): 1.00 m/s | | |
| Stability Class: B (Sample Time: 10.00 min) | | |
| Deposition Velocity: 0.3 cm/s | Inversion Layer Height: None | |
| Receptor Height: 1.5 m | | |



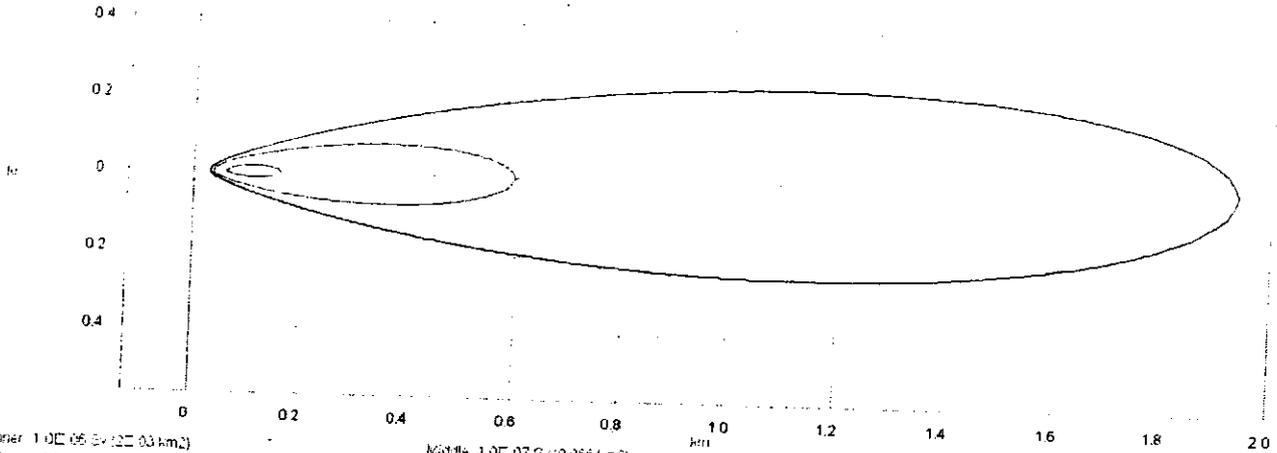


Azienda Ospedaliero Universitaria "Consortiale Policlinico"
Piazza Giulio Cesare 11 - BARI

Y-90

Plume Contour TIDE (Sv)
 Print Options Scale

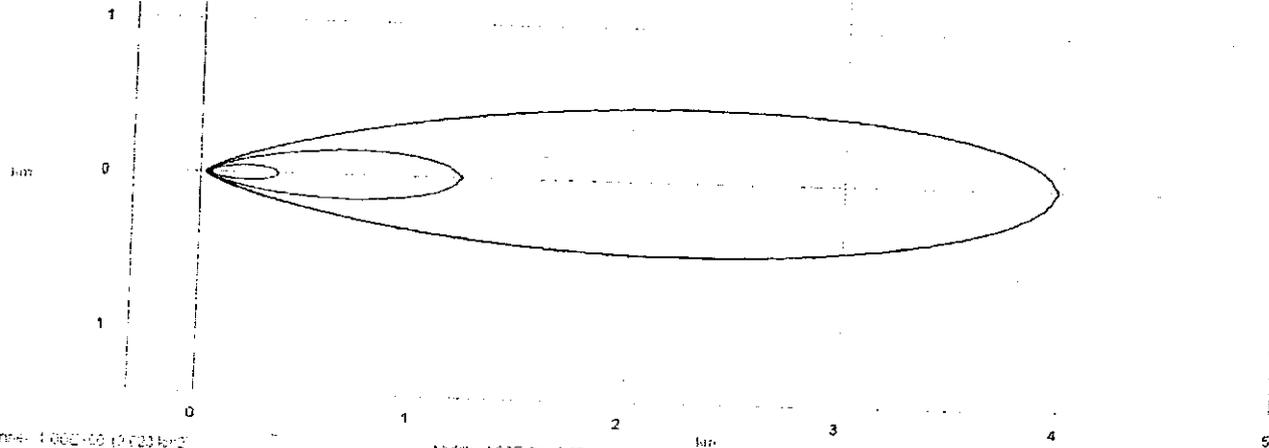
HotSpot Version 2.07.1 General Plume Job 23 2012 02 07
 Plume Contour TIDE (Sv)



| | | | |
|---|---|---|---|
| Inner: 1.0E-06 Sv (2.03 km ²) | Source Material: Y-90 Y 640h | Middle: 1.0E-07 Sv (0.066 km ²) | Outer: 1.0E-08 Sv (0.70 km ²) |
| Material at Risk: 3.0000E+09 Bq | Eff. Release Height: 16 m | Resp. Rel. Frac.: 1.000 | |
| u (h=10 m): 1.00 m/s | Stability Class: B (Sample Time: 10.00 min) | u (h=16 m): 1.03 m/s | |
| Deposition Velocity: 0.3 cm/s | Receptor Height: 1.5 m | Inversion Layer Height: None | |

Plume Contour Ground Deposition (Bq/m²)
 Print Options Scale

HotSpot Version 2.07.1 General Plume Job 23 2012 02 08
 Plume Contour Ground Deposition (Bq/m²)

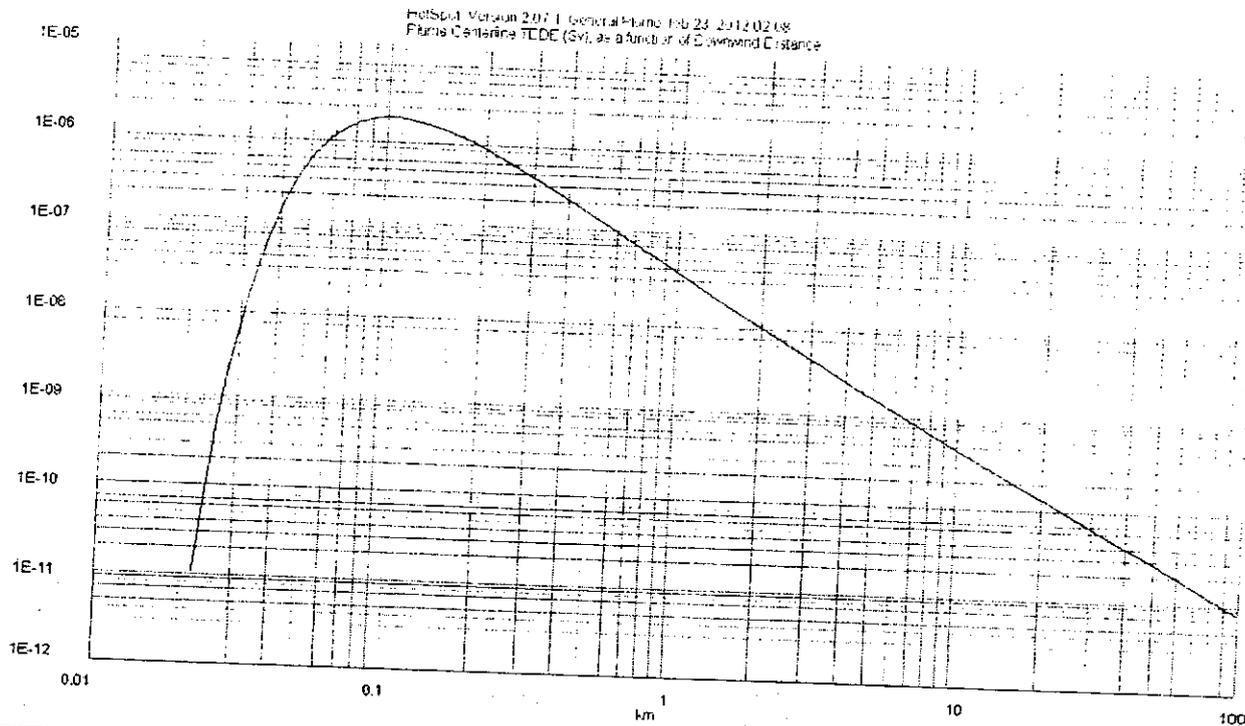


| | | | |
|--|---|--|--|
| Inner: 1.00E+00 (0.033 km ²) | Source Material: Y-90 Y 640h | Middle: 1.00E-01 (0.27 km ²) | Outer: 1.00E-02 (2.3 km ²) |
| Material at Risk: 3.0000E+09 Bq | Eff. Release Height: 16 m | Resp. Rel. Frac.: 1.000 | |
| u (h=10 m): 1.00 m/s | Stability Class: B (Sample Time: 10.00 min) | u (h=16 m): 1.03 m/s | |
| Deposition Velocity: 0.3 cm/s | Receptor Height: 1.5 m | Inversion Layer Height: None | |

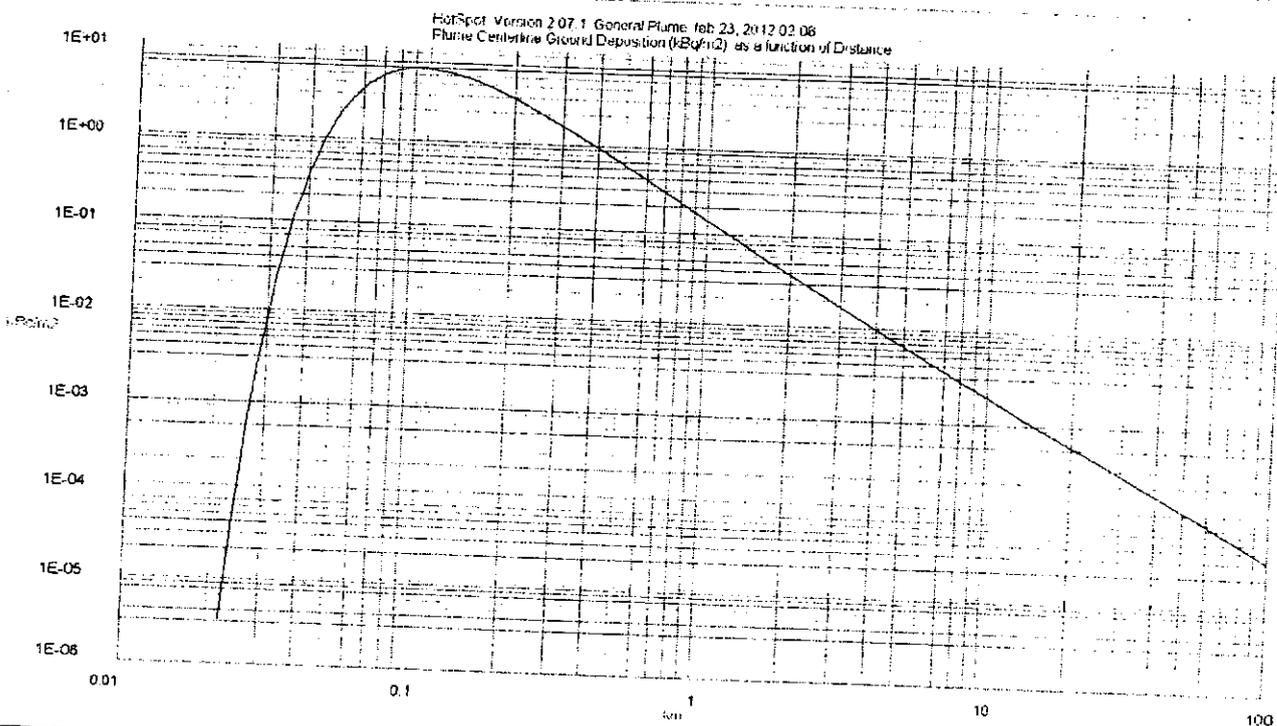
Azienda Ospedaliero Universitaria "Conorziale Policlinico"

Piazza Giulio Cesare 11 - BARI

Plume Centerline TDE (Sv) as a function of Downwind Distance
Print Options



Plume Centerline Ground Deposition (kBq/m²) as a function of Distance
Print Options



Source Material : Y-90 w 64.0h
 Material-at-Risk (MAR) : 3,0000E+09 Bq
 Damage Ratio (DR) : 1,000
 Airborne Fraction (ARF) : 1,000
 Respirable Fraction (RF) : 1,000
 Leakpath Factor (LPF) : 1,000
 Respirable Source Term : 3,00E+09 Bq
 Non-respirable Source Term : 0,00E+00 Bq
 Effective Release Height : 16 m
 Wind Speed (h=10 m) : 1,00 m/s
 Distance Coordinates : All distances are on the Plume Centerline
 Wind Speed (h=H-eff) : 1,03 m/s
 Stability Class : B
 Respirable Dep. Vel. : 0,30 cm/s
 Non-respirable Dep. Vel. : 8,00 cm/s
 Receptor Height : 1,5 m
 Inversion Layer Height : None
 Sample Time : 10,000 min
 Breathing Rate : 3,33E-04 m3/sec

Maximum Dose Distance : 0,093 km
 Maximum TEDE : 1,43E-06 Sv
 Inner Contour Dose : 0,010 Sv
 Middle Contour Dose : 0,050 Sv
 Outer Contour Dose : 0,010 Sv
 Exceeds Inner Dose Out To : Not Exceeded
 Exceeds Middle Dose Out To : Not Exceeded
 Exceeds Outer Dose Out To : Not Exceeded

FGR-11 Dose Conversion Data - Total Effective Dose Equivalent (TEDE)

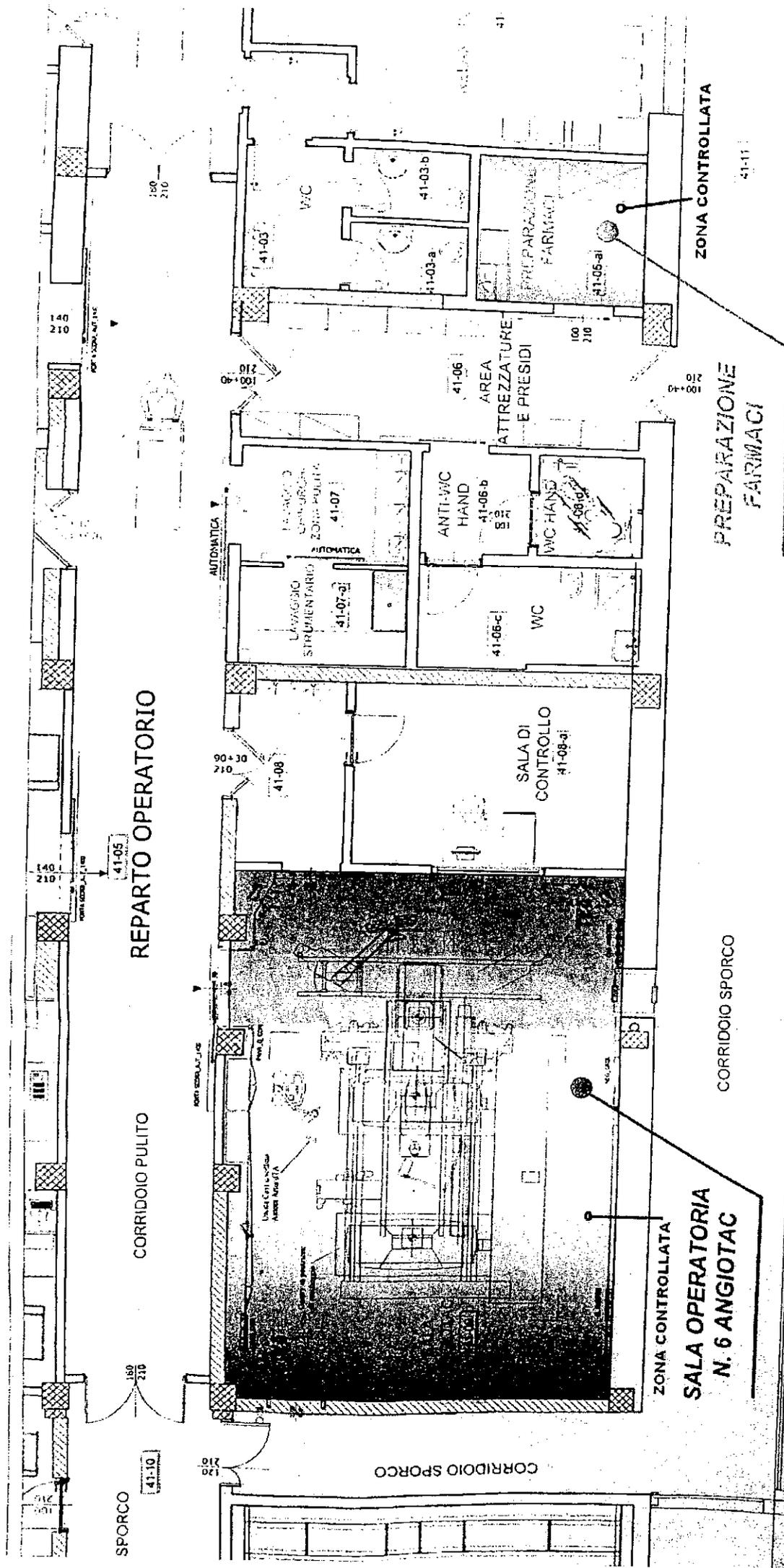
| DISTANCE km | T E D E (Sv) | RESPIRABLE TIME-INTEGRATED AIR CONCENTRATION (Bq-sec)/m3 | GROUND SURFACE DEPOSITION (kBq/m2) | GROUND SHINE DOSE RATE (Sv/hr) | ARRIVAL TIME (hour:min) |
|----------------|-----------------|---|--|--------------------------------------|-------------------------------|
| 1,000 | 3,4E-08 | 4,8E+04 | 1,4E-01 | 2,8E-12 | |
| 2,000 | 8,8E-09 | 1,2E+04 | 3,7E-02 | 7,1E-13 | 00.16 |
| 3,000 | 4,0E-09 | 5,7E+03 | 1,7E-02 | 3,3E-13 | 00.32 |
| 4,000 | 2,3E-09 | 3,3E+03 | 9,9E-03 | 1,9E-13 | 00.48 |
| 5,000 | 1,5E-09 | 2,2E+03 | 6,5E-03 | 1,2E-13 | 01.04 |
| 6,000 | 1,1E-09 | 1,5E+03 | 4,6E-03 | 8,8E-14 | 01.20 |
| 7,000 | 8,2E-10 | 1,2E+03 | 3,5E-03 | 6,7E-14 | 01.36 |
| 8,000 | 6,4E-10 | 9,1E+02 | 2,7E-03 | 5,2E-14 | 01.52 |
| 9,000 | 5,2E-10 | 7,3E+02 | 2,2E-03 | 4,2E-14 | 02.09 |
| 10,000 | 4,3E-10 | 6,1E+02 | 1,8E-03 | 3,5E-14 | 02.25 |
| 20,000 | 1,3E-10 | 1,8E+02 | 5,3E-04 | 1,0E-14 | 02.41 |
| 40,000 | 3,8E-11 | 5,4E+01 | 1,6E-04 | 3,1E-15 | 05.22 |
| 60,000 | 1,9E-11 | 2,6E+01 | 7,9E-05 | 1,5E-15 | 10.45 |
| 80,000 | 1,1E-11 | 1,6E+01 | 4,7E-05 | 9,1E-16 | 16.07 |
| | | | | | 21.30 |

Source Material : Tc-99m w 6.02h
 Material-at-Risk (MAR) : 2,6000E+08 Bq
 Damage Ratio (DR) : 1,000
 Airborne Fraction (ARF) : 1,000
 Respirable Fraction (RF) : 1,000
 Leakpath Factor (LPF) : 1,000
 Respirable Source Term : 2,60E+08 Bq
 Non-respirable Source Term : 0,00E+00 Bq
 Effective Release Height : 16 m
 Wind Speed (h=10 m) : 1,00 m/s
 Distance Coordinates : All distances are on the plume centerline
 Wind Speed (h=H-eff) : 1,03 m/s
 Stability Class : B
 Respirable Dep. vel. : 0,30 cm/s
 Non-respirable Dep. vel. : 8,00 cm/s
 Receptor Height : 1,5 m
 Inversion Layer Height : None
 Sample Time : 10,000 min
 Breathing Rate : 3,33E-04 m3/sec

Maximum Dose Distance : 0,093 km
 Maximum TEDE : 1,44E-09 Sv
 Inner Contour Dose : 0,010 Sv
 Middle Contour Dose : 0,050 Sv
 Outer Contour Dose : 0,010 Sv
 Exceeds Inner Dose Out To : Not Exceeded
 Exceeds Middle Dose Out To : Not Exceeded
 Exceeds Outer Dose Out To : Not Exceeded

FGR-11 Dose Conversion Data - Total Effective Dose Equivalent (TEDE)

| DISTANCE km | T E D E (Sv) | RESPIRABLE TIME-INTEGRATED AIR CONCENTRATION (Bq-sec)/m3 | GROUND SURFACE DEPOSITION (kBq/m2) | GROUND SHINE DOSE RATE (Sv/hr) | ARRIVAL TIME (hour:min) |
|----------------|-----------------|---|--|--------------------------------------|-------------------------------|
| 1,000 | 3,3E-11 | 4,0E+03 | 1,2E-02 | 5,3E-12 | 00.16 |
| 2,000 | 8,4E-12 | 1,0E+03 | 3,0E-03 | 1,3E-12 | 00.32 |
| 3,000 | 3,7E-12 | 4,5E+02 | 1,4E-03 | 5,9E-13 | 00.48 |
| 4,000 | 2,1E-12 | 2,5E+02 | 7,6E-04 | 3,3E-13 | 01.04 |
| 5,000 | 1,3E-12 | 1,6E+02 | 4,9E-04 | 2,1E-13 | 01.20 |
| 6,000 | 9,4E-13 | 1,1E+02 | 3,4E-04 | 1,5E-13 | 01.36 |
| 7,000 | 6,8E-13 | 8,3E+01 | 2,5E-04 | 1,1E-13 | 01.52 |
| 8,000 | 5,2E-13 | 6,3E+01 | 1,9E-04 | 8,2E-14 | 02.09 |
| 9,000 | 4,1E-13 | 4,9E+01 | 1,5E-04 | 6,5E-14 | 02.25 |
| 10,000 | 3,3E-13 | 4,0E+01 | 1,2E-04 | 5,2E-14 | 02.41 |
| 20,000 | 7,3E-14 | 8,8E+00 | 2,6E-05 | 1,2E-14 | 05.22 |
| 40,000 | 1,3E-14 | 1,5E+00 | 4,5E-06 | 2,0E-15 | 10.45 |
| 60,000 | 3,5E-15 | 4,2E-01 | 1,3E-06 | 5,5E-16 | 16.07 |
| 80,000 | 1,2E-15 | 1,4E-01 | 4,3E-07 | 1,9E-16 | 21.30 |



CENTRO TUMORI "GIOVANNI PAOLO II" - AUSL
 U.O. FISICA SANITARIA
 Ospedale Civile di Bari
 Dipartimento di Fisica Medica
 U.O. di Radioterapia

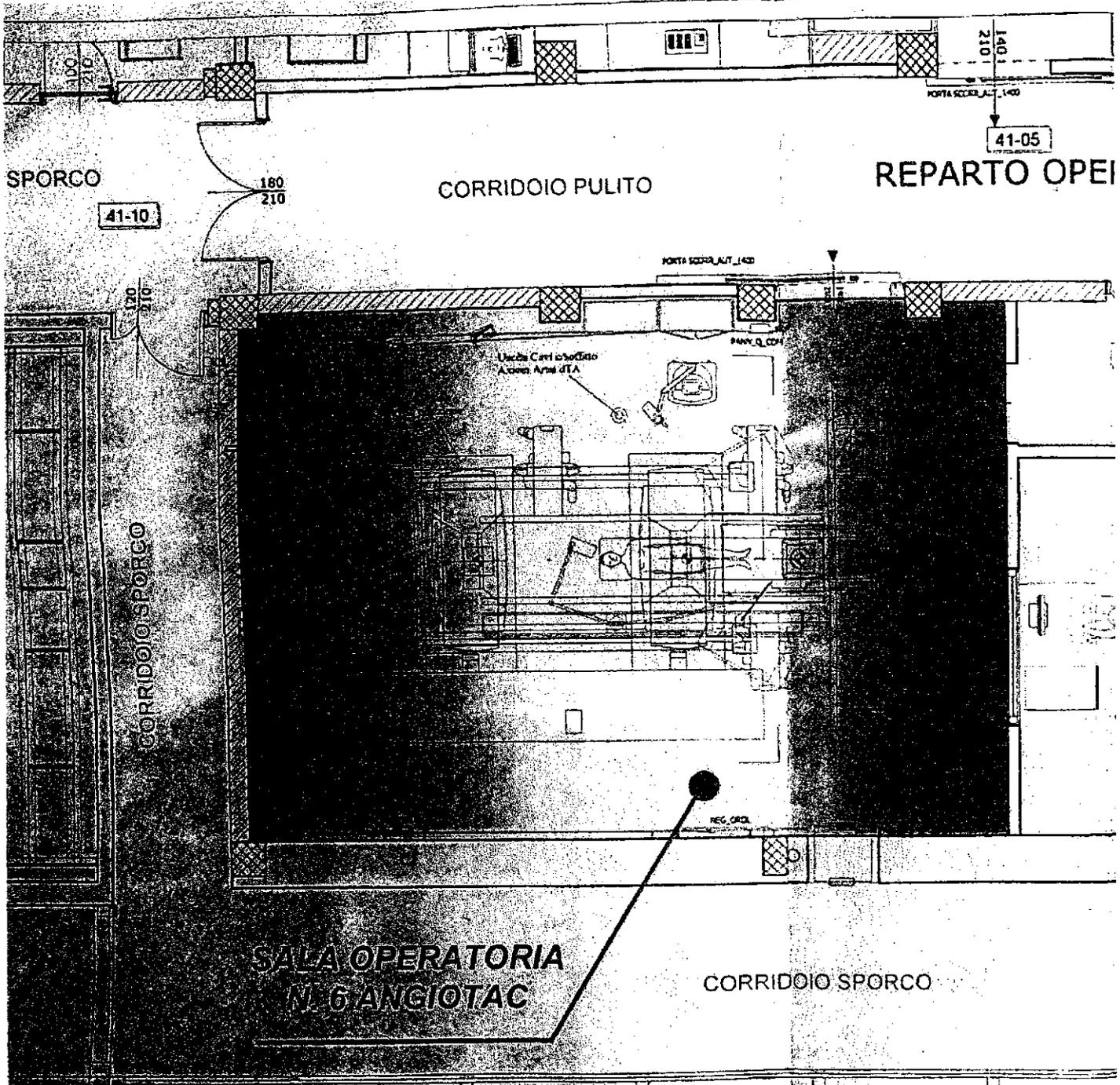
PCCS ISTITUTO TUMORI "GIOVANNI PAOLO II" - BARI - VIALE ORAZIO FLACCO 65
 U.O. FISICA SANITARIA - ALTEZZA LOCALE 1,50 m

Dott. Fulvio Maria Facilli
 Specialista in Fisica Sanitaria
 Esperto Qualificato II grado

ALTEZZA LOCALE 1,50 m

Dott. Fulvio Maria Facilli
 Specialista in Fisica Sanitaria
 Esperto Qualificato II grado

ALLEGATO 4



**SALA OPERATORIA
N. 6 ANGIOTAC**

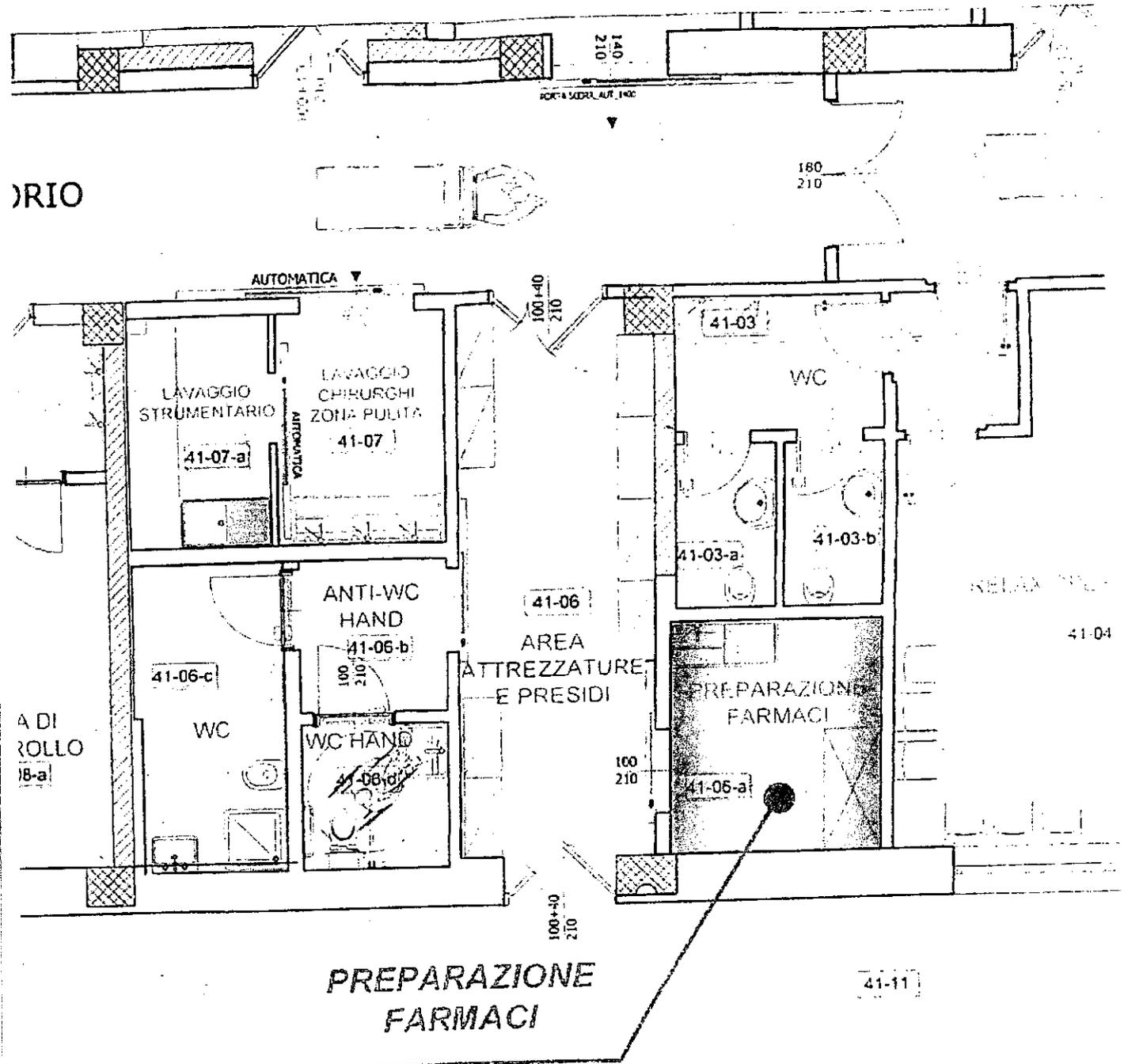
CORRIDOIO SPORCO

ESTERNO

ISTITUTO TUMORI "GIOVANNI PAOLO II" - BARI - VIALE ORAZIO FLACCO 65

ISTITUTO TUMORI "GIOVANNI PAOLO II" - BARI
 U.O. FISICA SANITARIA
 Direttore: D.ssa Erice Cartoglia
 Esperto in Fisica Medica
 Esperto in Qualificato in Radioprotezione

10/01/2011 1471
Chiffonaro



A DI
ROLLO
18-a

ORIO

Handwritten signature and notes:
 14/06/2011
 14/06/2011
 14/06/2011

150

14/06/2011

ALLEGATO 5

