

GUIDELINE PARA RADIOEMBOLIZAÇÃO HEPÁTICA

COM MICROESFERAS MARCADAS COM ÍTRIO-90

Autora: Lilian Yuri Itaya Yamaga¹

Revisores: José Flavio Gomes Marin², Allan de Oliveira Santos³, Tadeu Takao Almodovar Kubo⁴, Bárbara Juarez Amorim⁵

¹*Médica Nuclear do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo-SP*

²*Médico Nuclear dos Serviços de Medicina Nuclear do Hospital Sírio-Libanês e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - HCFMUSP, São Paulo-SP*

³*Médico Nuclear dos Serviços de Medicina Nuclear do HC-UNICAMP e da MND Campinas, Campinas, SP.*

⁴*Físico Médico, Departamento de Física Médica da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear e sócio da empresa PhysRAD*

⁵*Médica Nuclear do Serviço de Medicina Nuclear da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP e Diretora Científica da SBMN**

* *Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (gestão 2017-2018)*

Ano de Publicação: 2018

1. INFORMAÇÕES PRELIMINARES

Radioembolização, também conhecida por radioterapia interna seletiva (SIRT), consiste na administração de microesferas marcadas com um radioisótopo diretamente na circulação arterial hepática, por técnica transarterial percutânea, para tratamento de tumores hepáticos.

As microesferas são marcadas com ítrio-90 (⁹⁰Y), isótopo emissor de radiação beta com meia vida física de 64,2 horas, energias média e máxima de 0,94 e 2,26 MeV respectivamente, penetração média e máxima nos tecidos moles de 4 e 11 mm respectivamente, com um alcance médio de 2,5 mm. Devido às características físicas de alcance da partícula β do ⁹⁰Y, ocorrem altas doses de radiação localmente onde as microesferas foram seletivamente implantadas.

Existem dois tipos de microesferas, as de resina e as de vidro. As microesferas de resina são microesferas de polímero acrílico e medem de 20 a 60 μ m, enquanto as de vidro tem 20-30 μ m de diâmetro. A atividade em cada microesfera de resina é de cerca de 50 Bq e a de vidro é de cerca de 2.500 Bq. Por conta disso, o número de microesferas de resina injetado (40 a 60 milhões) é superior ao número de esferas de vidro (1 a 8 milhões), o que faz com que o efeito embólico seja pouco significativo no caso das esferas de vidro, diferentemente das esferas de resina. As microesferas de resina (SIR-Spheres^R, SIRTEX) são comercializadas em nosso país desde 2014. As microesferas de

vidro (Therasphere^R, MDS Nordion) não estão disponíveis em nosso meio até o período da elaboração do presente *guideline*.

2. PRINCÍPIO

O tratamento decorre da deposição seletiva de altas doses de radiação no tumor hepático e do efeito embólico das microesferas-⁹⁰Y (este último no caso das microesferas de resina).

3. INDICAÇÕES CLÍNICAS

Tumores hepáticos não operáveis primários e secundários com comprometimento tumoral hepático exclusivo ou dominante em pacientes com sobrevida estimada superior a 3 meses.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

4.1. Absolutas:

- Gravidez
- Amamentação
- Shunt pulmonar do fluxo arterial hepático superior a 20% (determinado pela Cintilografia de Perfusão Hepática com macroagregado de albumina marcado com tecnécio-99m (MAA-^{99m}Tc).

4.2. Relativas:

- Índice de Karnofsky < 60 e expectativa de vida < 3 meses;
- Envolvimento hepático difuso ou extenso;
- Insuficiência hepática, ascite;
- Bilirrubina total ≥ 2 mg/dL;
- Anatomia vascular anormal que resulta em refluxo do fluxo arterial hepático para o estômago, intestino ou pâncreas, que não possa ser corrigida por técnicas angiográficas;
- Trombose de tronco da veia porta, sem fluxo colateral hepático adequado (no caso de microesferas de resina);
- Acometimento neoplásico extra-hepático disseminado;
- Doença pulmonar crônica grave;
- Insuficiência renal (clearance de creatinina <30 ml/min);
- Tratamento com capecitabina há menos de 2 meses;
- Radioterapia prévia do fígado.

5. AVALIAÇÃO PRÉ-RADIOEMBOLIZAÇÃO

5.1. Recomenda-se a formação de um grupo multidisciplinar para discussão periódica dos casos elegíveis para radioembolização, com a presença de médicos nucleares, radiologistas intervencionistas, radiologistas, oncologistas clínicos, cirurgiões oncológicos, físico médico, etc.

5.2. Tomografia computadorizada tri-fásica (contrastada) ou ressonância magnética do fígado com gadolínio para determinação dos volumes hepático e tumoral.

5.3. Arteriografia hepática para avaliação da anatomia vascular, identificação de variantes anatômicas e injeção intra-arterial hepática de ^{99m}Tc (MAA- ^{99m}Tc) ao final do procedimento para posterior cintilografia. Como pode haver recanalização, o procedimento deve ser realizado até 3 semanas antes do tratamento com o cateter posicionado no local provável da futura injeção das microesferas.

5.4. Cintilografia da Perfusão Hepática com macroagregado de albumina marcada com ^{99m}Tc (MAA- ^{99m}Tc).

Objetivos: quantificar o *shunt* hepato-pulmonar e verificar se existe refluxo do fluxo arterial hepático para o estômago, intestino ou pâncreas.

Atividade: 5 mCi de MAA- ^{99m}Tc .

Aquisição de imagens: até uma hora após a administração intra-arterial hepática do MAA- ^{99m}Tc (a aquisição deve ser precoce para reduzir a possibilidade de pertecnetato- ^{99m}Tc livre e de redistribuição das microesferas).

Protocolo de aquisição: Imagens planares (projeções anterior e posterior, 10 cm/min) e SPECT/CT do abdomen (matriz 128x128, 120 projeções, 15-20 segundos/frame).

Cálculo do *shunt* pulmonar (SP): Traçar regiões de interesse (ROI) correspondentes aos pulmões e ao fígado nas projeções anterior e posterior e determinar o número de contagens nestas ROIs ou utilizar o SPECT/CT para esta finalidade.

$$\% \text{ shunt pulmonar} = (\text{ctg pulmões} / \text{ctg fígado} + \text{ctg pulmões}) \times 100$$

Comentários: Alguns trabalhos citam que o cálculo do *shunt* através das aquisições planares, podem levar a uma superestimativa da dose absorvida do *shunt* pulmonar em até 170%. As aquisições SPECT/CT são mais precisas para esta finalidade [ref 10]. Recomenda-se incluir a aquisição de imagens SPECT/CT que possibilitará a localização anatômica precisa de eventual concentração extra-hepática do traçador. Neste caso, deve-se excluir a possibilidade de artefato técnico por captação fisiológica de pertecnetato- ^{99m}Tc livre na mucosa gástrica e sua eliminação para alças intestinais (que é identificada pela concentração gástrica difusa e captação tireoidiana do radiotraçador).

6. CÁLCULO DA ATIVIDADE DAS MICROESFERAS- ^{90}Y

Existem na literatura 4 maneiras de realizar o cálculo da atividade necessária para o tratamento [ref 10]:

Cálculo empírico: Carga do tumoral $\leq 25\%$ = 2,0 GBq (54,05 mCi) de atividade para todo o fígado, carga tumoral entre 25% -50% = 2,5 GBq (67,56 mCi) de atividade para todo o fígado, carga do tumor $\geq 50\%$ = 3,0 GBq (81,08 mCi) de atividade para todo o fígado

Cálculo baseado na área de superfície corporal (BSA):

Este é o método mais frequentemente utilizado no cálculo da atividade das microesferas de resina-⁹⁰Y. A atividade a ser prescrita varia de acordo com o volume tumoral hepático e com o tamanho do paciente. Ajustes adicionais (vide tabela abaixo) são realizados em função da presença e a magnitude de *shunt* pulmonar e de outros fatores de risco.

$$A(GBq) = (BSA - 0,2) + \frac{\text{volume tumoral}}{\text{volume hepático total}}$$

A = Atividade, BSA= área de superfície corporal

* BSA (m²) = 0,20247 x altura (m)^{0,725} x peso (kg)^{0,425}

volumes tumoral e hepático total são obtidos na TC ou RM.

Fatores de redução da atividade de ⁹⁰Y:

Shunt pulmonar	Atividade de ⁹⁰Y
< 10%	Atividade total calculada
10 a 15%	Redução de 20%
15 a 20%	Redução de 40%
> 20%	Contra-indicado

Redução adicional de 20-30% da atividade em pacientes com hepatopatia ou disfunção hepática, cirrose, quimioterapia recente, fígado < 1200 cc ou carga tumoral < 10%.

Cálculo através do método de partição: o chamado modelo de partição, leva em consideração os fatores mais relevantes. Como as variáveis são adquiridas em ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT antes da radioembolização, não são necessários procedimentos adicionais. Entretanto, este método é bastante sensível à segmentação dos tumores devido à quantificação. É um método mais complexo e seu uso menos atrativo na prática diária:

$$A(GBq) = \frac{D(Gy) \times \left[\frac{T}{N} \times \text{massa}_{\text{tumor}}(kg) \right]}{49,670 \times (1 - \text{fração do shunt pulmonar})}$$

$$\text{Cálculo através do SPECT/CT : } \frac{T}{N} = \frac{\text{Atividade}_{\text{tumor}}(GBq)/\text{Massa}_{\text{tumor}}(kg)}{\text{Atividade}_{\text{fígado}}(GBq)/\text{Massa}_{\text{fígado}}(kg)}$$

Comentários:

1- A metodologia de cálculo pela área da superfície corporal acima descrita é a recomendada pelo fabricante das microesferas de resina, tendo as vantagens de serem simples, reprodutíveis e de comprovada eficácia na literatura.

2- Os algoritmos individualizados de cálculo dosimétrico também são amplamente disponíveis na literatura e fornecem dados mais robustos para previsão de dose tumoral e no parênquima hepático normal. O método de partição (*partition model*), por exemplo, envolve o cálculo de doses de radiação para o fígado normal e pulmões e administração da atividade máxima que não excederá os limites de segurança. A dose de radiação para o fígado normal deve ser inferior a 80 Gy em pacientes com fígado normal e a 70 Gy em pacientes com cirrose e a dose para os pulmões deve ser inferior a 20 Gy. Apesar do detalhamento destes algoritmos fugir do escopo deste *guideline* geral, seu uso representa uma alternativa para casos selecionados (p.ex. pacientes com maior risco de desenvolver complicações graves como hepatopatas), respeitando-se a decisão e experiência de cada serviço. Para maiores detalhes, checar as referências 1, 4 e 7.

3- O cálculo da dose das microesferas de vidro seria o quarto método e difere do método descrito para as microesferas de resina (-ref. 8). Este tema deverá ser abordado em futuras diretrizes quando as microesferas de vidro já estiverem disponíveis comercialmente em nosso meio.

7. ADMINISTRAÇÃO DAS MICROESFERAS-⁹⁰Y

- Confirmar a atividade em calibrador de dose: as atividades devem ser mensuradas sem a proteção de acrílico e confrontado com o valor de referência da amostra (atividade com variação de até $\pm 10\%$ da nominal é aceitável);
 - Toda a sala onde ocorrerá o procedimento deverá ser coberta com campo apropriado absorvente na face superior impermeável para a inferior;
 - Todas as caixas com as atividades separadas para cada segmento hepático devem ser discriminadas com a região de acesso e atividade presente;
 - Dentro da sala de procedimento deve existir contêineres de descarte de rejeitos do procedimento de onde será estimada a atividade residual;
 - Colaboradoras gestantes não devem participar do procedimento;
 - Utilizar protetor de tireoide e avental plumbífero durante o procedimento e avental descartável por cima;
 - Utilizar dosímetro por cima do avental plumbífero e por baixo do descartável;
 - Evitar o fluxo de entrada e saída da sala para reduzir a possibilidade de contaminação da área externa. O ideal é que haja um auxiliar no lado externo;
 - Administração intra-arterial hepática das microesferas-⁹⁰Y após a arteriografia;
 - Todos os materiais utilizados no procedimento e que potencialmente podem estar radioativos devem ser monitorados e, se contaminados, devem ser descartados em separado como rejeito radioativo;
 - Todos os profissionais presentes na sala de angiografia durante o procedimento devem ser monitorados para detectar possíveis contaminações antes de deixar a sala.
-
- Todos os itens utilizados devem ser deixados dentro da sala para monitoração e se necessária a descontaminação.
 - Deverão existir registros do responsável pela radioproteção garantindo a liberação da sala para outros procedimentos.

8. IMAGENS APÓS RADIOEMBOLIZAÇÃO

Realizar aquisição de imagens do abdômen superior nas primeiras 24 horas após a radioembolização para documentar a deposição hepática das microesferas e avaliar *shunt* extra-hepático. Pode ser obtida por SPECT, SPECT/CT (efeito Bremsstrahlung) ou PET/CT, se disponível.

- SPECT ou SPECT/CT: Colimador de média ou alta energia, matriz 128x128, 60-140 keV (janela, 120 frames, 20 a 30 segundos /frame);
- PET/CT: aquisição de imagens do abdômen superior (1 ou 2 campos de visão), 15-30 minutos por campo de visão (dependendo do tipo de equipamento e reconstruções utilizadas devido à baixa estatística de emissão de pósitrons existente no ^{90}Y).

9. ORIENTAÇÕES AO PACIENTE APÓS O PROCEDIMENTO

Quando o procedimento é realizado no período da manhã, a maioria dos pacientes é liberada para casa no mesmo dia. Caso contrário, o paciente pode ser liberado no dia seguinte, a critério dos médicos responsáveis.

O paciente deve tomar as medidas de radioproteção abaixo:

- Evitar contato próximo com outras pessoas, particularmente com crianças menores de 5 anos e gestantes por três dias. Apesar do ítrio ser predominantemente um emissor β com pequena penetração tecidual, há uma pequena emissão de gama resultado da radiação de frenamento (Bremsstrahlung);
- Dar duas descargas após urinar por 24 horas (as esferas de resina podem ter mínimas quantidades de ítrio-90 livre nas suas superfícies que são eliminadas pela urina);
- Sugere-se ainda evitar gravidez por 4 meses;
- Medidas de estimativa de dose podem ser elaboradas de acordo com cada caso clínico e para isso o físico médico ou supervisor de radioproteção pode se valer de medidas;
- Alguns cenários de dose máxima podem ser observados: a 1m do paciente como dose máxima de 0,011 mSv (6 horas por dia). Parceiros dormindo a 30 cm ou mesmo viagens longas receberão doses máximas efetivas de 0,21 mSv (6 horas por dia) e dose efetiva em mulheres grávidas ou crianças a 10 cm 0,05 mSv (1 hora por dia) (referência 11).

10. EFEITOS ADVERSOS

- Efeitos comuns: fadiga, dor abdominal, náusea e febre. Geralmente são de leve intensidade, auto-limitados e ocorrem nas primeiras 4 a 6 semanas após a radioembolização.
- Efeitos graves (2-8%): Ocorrem 1 a 3 meses após a radioembolização e decorrem da deposição extra-hepática das microesferas- ^{90}Y (gastrite, úlcera ou sangramento gastrointestinal, pancreatite, pneumonite actínica) ou da descompensação hepática pela doença hepática induzida pela radiação que podem eventualmente levar a óbito.

11. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A avaliação por métodos anatômicos de imagem (TC ou RM) é geralmente realizada após 2-3 meses do tratamento. Avaliações mais precoces devem ser evitadas porque as alterações inflamatórias pós-tratamento podem ser confundidas com progressão ou ausência de resposta.

Nos casos em que a neoplasia primária tem avidéz por FDG-¹⁸F, a avaliação por PET/CT pode ser realizada mais precocemente (4 a 6 semanas após o tratamento), uma vez que as alterações metabólicas precedem as alterações anatômicas radiológicas.

Referencias Bibliográficas:

- 1-Braat AJAT, Smits MLJ, Braat MNG et al. 90Y hepatic radioembolization: An update on current practice and recent developments. *J Nucl Med* 2015; 56:1079–108.
- 2-Kao YH, Steinberg JD, Tay YS et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 1: diagnostic reporting. *EJNMMI Research*. 2013; 3:56.
- 3-Kennedy A, Nag S, Salem R et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using Yttrium-90 microsphere brachytherapy : a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 68:13-23.
- 4-Giammarile F, Bodei L, Chiesa C et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; Jul;38:1393-406.
- 5-Lambert B, MERTENS j, Sturm EJ, et al. 99mTc-labelled macroaggregated albumin (MAA) scintigraphy for planning treatment with 90Y microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37:2328-33.
- 6-Salem R., Thurston KG. Radioembolization with 90Yttrium microspheres: A state-of-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1251-78.
7. SIR-Spheres^R Yttrium-90 microspheres (bula). Lane Cove, Australia: Sirtex Medical.
8. Therasphere^R Yttrium-90 microspheres (bula). Kanata, ON, Canada: MDS Nordion.
- 9- Gulec Seza A, Geraldine Mesorolas, Michael Stabin. Dosimetric Techniques in 90Y-Microsphere Therapy of Liver Cancer: The MIRD Equations for Dose Calculations *J Nucl Med* 2006; 47: 1209-1211.
- 10- Arthur J.A.T. Braat, Maarten L.J. Smits, Manon N.G.J.A. Braat, Andor F. van den Hoven, Jip F. Prince, Hugo W.A.M. de Jong, Maurice A.A.J. van den Bosch, and Marnix G.E.H. Lam, 90Y Hepatic Radioembolization: An Update on Current Practice and Recent Developments. *J Nucl Med* 2015; 56:1079-1087
- 11- Seza A. Gulec and Jeffry A. Siegel. Posttherapy Radiation Safety Considerations in Radiomicrosphere Treatment with 90Y-Microspheres. *J Nucl Med* 2007; 48:2080–2086