

## Artigo de Opinião / Opinion Article

**RADIOEMBOLIZAÇÃO NA TERAPÊUTICA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR- QUAL O ESTADO DA ARTE?***RADIOEMBOLIZAÇÃO IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA-WHAT IS THE STATE OF THE ART?"***Paulo Vilares Morgado**

Coordenador da Unidade de Radiologia de Intervenção do Centro Hospitalar de São João, Porto

Assistente Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto  
Fellow do European Board of Interventional Radiology

A radioembolização hepática (RH), também designada como braquiterapia endoluminal seletiva (SIRT), é um procedimento terapêutico que consiste na administração endovascular de partículas carregadas com um emissor de radiação beta, o yttrium 90, com o objetivo de alcançar uma elevada dose de radioterapia seletiva na área tumoral.

Embora atualmente a sua aplicação seja exclusiva para tumores hepáticos primitivos e metastáticos, estão em investigação aplicações em outros órgãos.

É conhecido desde há vários anos que a radioterapia é eficaz no tratamento dos tumores hepáticos. Não obstante, a dose de radiação necessária (70Gy) ultrapassa o limite a partir do qual pode gerar-se dano irreversível para o tecido hepático são (30Gy). Por este motivo, a possibilidade de instilar de forma seletiva partículas com radiação beta reveste-se de particular interesse, dado que é possível obter doses intratumorais até 500 Gy e quanto maior for a vascularização relativa do tumor hepático em relação ao fígado não tumoral maior a eficácia terapêutica e menor a dose de radiação para o fígado não tumoral.

Ainda que haja referência na literatura a utilização na prática clínica de diferentes isótopos, como o rénio e o iodo, o agente mais utilizado é o yttrium 90 (Y90). O Y90 é um emissor beta puro que tem uma semivida de 64,2 horas e uma capacidade de penetração tecidual média de 2,5 mm (máxima de 11 mm). O Y90 está carregado em partículas esféricas de 20-30 micra no caso das esferas de vidro (TheraSphere) e de 20-60 micra no caso das esferas de resina (Sir-Spheres).

Estas esferas têm um tamanho sensivelmente inferior ao tamanho utilizado na quimioembolização com esferas carregadas com citostático (TACE-DEB), em que se utilizam esferas de 100 a 500 micra, sendo que o objetivo primordial não é ocluir vasos tumorais mas sim veicular o agente terapêutico, neste caso o Y90 para o interior do tumor hepático. Inclusive deve evitar-se a isquémia e a hipoxia dado que a eficácia da radioterapia depende de uma boa oxigenação tissular.

A atividade das partículas de vidro (TheraSphere, da Nordion), nas quais o yttrium é um constituinte das esferas é de 2500Bq por partícula, enquanto as partículas de resina

(Sir-Spheres, comercializadas pela Sirtex) em que o yttrium está fixado à superfície, têm uma atividade de 50 Bq por partícula, o que leva a que a quantidade de esferas para uma mesma dose de radiação difira substancialmente utilizando as esferas de vidro ou as esferas de resina.

As esferas são por si próprias inertes e não geram qualquer efeito terapêutico, tendo-se demonstrado num trabalho experimental utilizando o porco como modelo animal que as partículas se alojam nos espaços porta, não condicionado qualquer reação inflamatória intravascular ou perivascular e que entre as 4 e as 8 semanas, produz-se reperfusão do lúmen vascular mediante a exclusão por fagocitose das partículas.

Assim o efeito terapêutico e eventuais complicações da radioembolização hepática resultam exclusivamente da radiação e não da isquémia.

A avaliação clínico-radiológica consiste numa análise cuidadosa do estadió da doença hepática, incluindo a avaliação da função hepática. A obstrução das vias biliares obriga a uma drenagem prévia, no sentido de normalizar os valores da bilirrubina sérica; valores de bilirrubina sérica total superiores a 2mg/dl são uma contraindicação para a realização da radioembolização, pelo risco significativo de agravamento da deterioração da função hepática.

Previamente à administração das esferas com Yttrium é efetuado um mapeamento angiográfico e simulação do tratamento com instilação de macroagregados de albumina marcados com Tecnécio 99m (MAA-Tc99m).

Antes de realizar uma angiografia hepática dedicada, é aconselhável a avaliação do estudo imagiológico seccional (TC ou RM trifásico) com o intuito de detetar a presença eventual de vasos anómalos, avaliar a permeabilidade da veia porta e a vascularização das lesões hepáticas e os segmentos do fígado envolvidos.

O estudo angiográfico deve responder a três grandes questões:

- se a veia porta está permeável, o sentido do fluxo (hepatopetal ou hepatofugal) e excluir eventual macroinvasão tumoral portal.

-detetar eventuais ramos hepáticos que possam vascularizar territórios extrahepáticos. Torna-se essencial embolizar estes ramos, para evitar complicações resultantes de passagem de partículas para órgãos não-alvo, como o estômago, tubo digestivo, pâncreas, parede abdominal, com consequências graves, como úlceras, necrose pancreática, necrose da parede abdominal. Estes vasos incluem fundamentalmente a artéria gástrica direita, a artéria falciforme e a artéria gástrica esquerda, sem contar com a artéria gastroduodenal. Menos frequentemente a artéria pancreaticoduodenal posterosuperior e a frénica inferior esquerda.

-detetar eventuais vasos que ao nascer de artérias extrahepáticas podem vascularizar o tumor hepático. Além das variantes anatómicas descritas por Michels, considerar como aferências possíveis e comuns a artéria frénica inferior direita, a mamária interna direita, as artérias gastroepiploicas e a artéria frénica esquerda. A sua deteção implica a sua oclusão na tentativa de redistribuição do fluxo no sentido a que se possa efetuar o tratamento de todo o território tumoral a partir dos ramos da artéria hepática própria.

Uma vez selecionado o ponto ou pontos do leito vascular hepático a partir do qual se vai proceder à instilação das esferas de yttrium, instilam-se previamente os macroagregados de albumina (40-60 micra) carregados com Tc-99m (MAA-Tc99m) para posterior realização sequencial de uma tomografia computadorizada por emissão de fotões (SPECT-CT), que permite simular o tratamento e avaliar o grau de captação do tumor, detetar eventuais fugas extra-hepáticas e quantificar o shunt hepatopulmonar, que em regra deve ser inferior a 20 %, com uma dose cumulativa máxima para o pulmão de 20 Gy, em casos de tratamento bilobar sequencial ou retratamento.

A dosimetria hepática para cálculo da dose a administrar é efetuada segundo formas distintas em função do tipo de partículas utilizadas, no caso das esferas de vidro tendo em linha de conta a volumetria hepática e a fração de shunt hepatopulmonar e no caso das esferas de vidro o cálculo poderá ser efetuado pelo método da área de superfície corporal, pelo método empírico ou pelo método de partição. O tratamento pode englobar todo o parênquima hepático numa dose única ou fracionada (lobo direito e lobo esquerdo) e pode ainda administrar-se a totalidade numa única sessão ou fracionar o tratamento em duas sessões (tratamento sequencial) separadas em regra de 4 a 6 semanas. No caso de tumor hepático localizado em um único segmento, o tratamento poderá ser efetuado de forma superseletiva, com a finalidade de obter uma elevada dose de radiação exclusiva na área tumoral e produzir a chamada segmentectomia rádica, preservando assim ao máximo o tecido hepático sã/não tumoral.

De qualquer forma o tratamento é aplicado desde o ponto ou pontos vasculares anatómicos a partir dos quais foram instilados os macroagregados de albumina com TC99m.

Os pacientes com carcinoma hepatocelular, diagnosticado por critérios radiológicos ou nos casos duvidosos com histologia positiva, que não são candidatos a terapêutica com intenção curativa (resseção cirúrgica, ablação percutânea), ou com má resposta ou contraindicação relativa à quimioembolização hepática (multifocais, com trombose porta associada), com função hepática preservada (Child A ou Bilirrubina sérica total inferior a 2 mg/dl), são potenciais candidatos à radioembolização, a qual inclusive pode ser utilizada como técnica de downstaging e downsizing como ponte para transplante hepático, evitando o drop out nos centros com

lista de espera superior a 6 meses, no caso de progressão da doença.

As contraindicações maior, quer para os tumores primários, quer para os tumores secundários, são a impossibilidade de libertação segura das esferas com Yttrium no fígado, com captação extrahepática dos macroagregados de albumina marcados com Tc99m na avaliação prévia (para o duodeno, estômago, parede abdominal) e que não seja suscetível de modificação por embolização preventiva e redistribuição de fluxo e a presença de um shunt hepatopulmonar elevado (superior a 20%), com risco de pneumonite rádica (dose cumulativa máxima no pulmão deve ser inferior a 20Gy).

Com a radioembolização hepática obtém-se um controlo local da doença num elevado número de pacientes, verificando-se uma redução nos níveis de alfafetoproteína em 89% dos pacientes.

Sangro et al (estudo multicêntrico, ENRY) demonstram num estudo retrospectivo um controlo local avaliado com técnicas radiológicas de 88%, e resposta parcial ou completa em 23% dos pacientes, verificando-se aparecimento de novas lesões em zonas não tratadas em 43% dos doentes.

Diferentes séries publicadas demonstram um aumento significativo na sobrevivência dos pacientes com carcinoma hepatocelular tratados com radioembolização, com uma sobrevivência global superior a 12 meses e de 21 a 22 meses para os tumores em estadio Okuda I e de 8 a 11 meses para os tumores em estadio Okuda II.

Quando o tratamento se aplica de forma seletiva, exclusivamente nos vasos aferentes do tumor, a dose administrada pode chegar aos 494Gy, obtendo-se o que se denomina por segmentectomia rádica, com excelentes resultados terapêuticos.

Os benefícios da radioembolização no tratamento do carcinoma hepatocelular provêm não só do controlo da doença e aumento da sobrevida, mas também a possibilidade de incluir os pacientes em tratamentos com intenção curativa, como a cirurgia de resseção e o transplante hepático.

Os doentes com trombose portal segmentar ou lobar apresentam curvas de sobrevivência similares às dos pacientes sem trombose.

A radioembolização hepática é hoje uma arma terapêutica bem estabelecida na abordagem locorregional do carcinoma hepatocelular e que pode inclusive ser utilizada de forma concomitante com terapêuticas sistémicas, cumpridos os critérios de seleção dos pacientes elegíveis para esta terapêutica minimamente invasiva.

Contribui para o aumento de sobrevida dos pacientes e para a melhoria da qualidade de vida dos mesmos, podendo inclusive ser utilizada como ponte terapêutica para o transplante hepático e nos casos em que ocorre downsizing ou mesmo downstaging da lesão, permite a resseção cirúrgica, em casos selecionados.

Os desafios próximos que se nos colocam residem na determinação dos subgrupos de doentes que poderão beneficiar mais com esta terapêutica e na melhoria dos cálculos de dosimetria, incluindo a dosimetria intratumoral que permita otimizar a dose de radiação efetiva no tumor, poupando ao máximo o fígado não tumoral, por forma a maximizar os benefícios desta terapêutica e em última análise, aumentar a sobrevida dos pacientes, sem comprometer a sua qualidade de vida.