



PSDTA Epatocarcinoma

Allegato 8 : Radioembolizzazione epatica

A cura del Gruppo di Studio Epatocarcinoma

Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta

Anno di pubblicazione 2024

- RADIOEMBOLIZZAZIONE EPATICA

Caratteristiche generali

Nell'ambito dei trattamenti loco-regionali, la radioembolizzazione (TARE: Trans-Arterial Radio-Embolization o SIRT: Selective-Internal-Radio-Therapy) è una procedura che consente di trattare lesioni neoplastiche primitive o secondarie del fegato con elevate dosi radianti.

Il razionale del trattamento si basa sulla prevalente vascolarizzazione arteriosa del tessuto tumorale rispetto al parenchima epatico non tumorale.

Per l'esecuzione del trattamento è necessario un team multidisciplinare composto da radiologo interventista, medico nucleare e specialista in fisica medica. Il trattamento prevede la somministrazione endoarteriosa di microsferine in vetro o resina, caricate con un isotopo β -emittente (Yttrio-90 - ^{90}Y - o con Olio-166 - ^{166}Ho -) che rilasciano un'elevata dose nel raggio di pochi millimetri e consentono di trattare la regione target risparmiando il tessuto epatico circostante con un minimo effetto embolizzante che non altera la dinamica vascolare anche in presenza di trombosi portale.

Indicazioni

La TARE o SIRT ha un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità associato ad elevata efficacia sia in termini di risposta radiologica, prolungamento del tempo di progressione del tumore e sopravvivenza globale senza però raggiungere livelli di raccomandazione forti (1): la classificazione BCLC (2) inserisce la TARE come strategia di trattamento per i diversi stadi di malattia previa decisione stabilita nell'ambito di un gruppo multidisciplinare oncologico, anche per valutare l'eventuale associazione con terapia sistemica.

Selezione dei pazienti (6)

- buona riserva funzionale epatica: Child-Pugh A5-6;
- buon performance status ECOG 0-1;
- conta dei neutrofili $> 1.500/\mu\text{L}$ e delle piastrine > 60.000 INR $< 1,5$;
- stadiazione delle varici esofagee: se rischio di sanguinamento, considerare la legatura profilattica prima del trattamento;
- valutazione della funzionalità renale: in caso di insufficienza adottare i protocolli aziendali per la prevenzione del danno renale da mezzo di contrasto;
- i pazienti con funzionalità Child-Pugh B7 devono essere valutati con cautela, ma è consigliabile escludere quelli in cui il punteggio è dovuto a bilirubina > 2 o ascite;

Controindicazioni (6)

Absolute:

- Gravidanza, allattamento

- Aspettativa di vita inferiore a 3 mesi
- Insufficienza epatica clinica (ad es. ascite, ittero, encefalopatia)
- Malattia extraepatica disseminate
- Attività extraepatica nel tratto gastrointestinale (eccezioni: cistifellea, linfonodi, legamento falciforme) alla scintigrafia previsionale che non può essere corretta con tecniche angiografiche.

Relative (da discutere in sede di consulto multidisciplinare):

- Child-Pugh superiore a B7 (per elevato rischio di scompenso epatico, fino all'89% in alcune serie) (7);
- Elevato carico tumorale intraepatico (cut-off del 50-70%);
- Trombosi della vena porta (PVT) con scarsa captazione alla scintigrafia (per elevato rischio di scompenso con scarso beneficio dal trattamento);
- Insufficienza renale acuta o cronica grave (clearance della creatinina <30 ml/min);
- Controindicazioni al cateterismo dell'arteria epatica (ad es. disturbi della coagulazione non gestibili, insufficienza renale, allergia grave ai mezzi di contrasto, anomalie vascolari);
- Shunt polmonare con dose polmonare >30 Gy per sessione o > 50 Gy cumulativa stimata dalla scintigrafia previsionale;
- Malattia extra-epatica con basso volume (in particolare linfonodi loco-regionali);

Indicazioni procedurali

Valutazione previsionale

La valutazione previsionale è indispensabile per effettuare il trattamento in condizioni di sicurezza e per ottimizzare la dose somministrata al paziente, in rispetto al D.Lgs 101/20 Art. 158 in materia di radioprotezione (8). Questa procedura consiste in una simulazione del trattamento, con iniezione di macroaggregati di albumina marcati con Tecnezio-99 (99mTc-MAA) previo studio angiografico eseguito dal radiologo interventista indispensabile per individuare le arterie afferenti al tumore e per escludere eventuali shunt ad organi non target (colecisti, pancreas, stomaco, colon, polmone). Alla procedura angiografica segue un'acquisizione scintigrafica planare total body ed uno studio tomografico (SPECT-TC) dell'addome o del torace/addome allo scopo di:

- valutare la distribuzione della radioattività al tumore ed al tessuto epatico circostante;
- verificare l'eventuale presenza e quantificare lo shunt polmonare;
- valutare l'eventuale captazione extraepatica in organi critici (stomaco, duodeno, colecisti, pancreas), che potrebbe comportare complicanze gravi e, se non correggibile con tecniche angiografiche, costituisce una controindicazione assoluta al trattamento;
- effettuare la valutazione dosimetrica necessaria ad erogare una dose ottimizzata a tumore mantenendo una dose al di sotto dei limiti di tolleranza al fegato sano, in rispetto del D.Lgs

101/20 Art. 158 in materia di radioprotezione (9-11); sono disponibili raccomandazioni sulle dosi assorbite al target tumorale e al parenchima tumorale per ogni tipo di dispositivo (6,12), valutate congiuntamente dal medico nucleare e dallo specialista in fisica medica.

Trattamento

Il trattamento si svolge in condizioni del tutto sovrapponibili alla valutazione previsionale, ad un intervallo massimo di 2 settimane: viene eseguito un nuovo studio angiografico con posizionamento nella stessa afferenza vascolare individuata allo studio previsionale e si procede all'infusione delle microsfele.

Successivamente si effettua l'imaging post-trattamento (scintigrafia o PET/CT), che permette di verificare la reale distribuzione delle microsfele nei tessuti, l'assenza di perfusione extra-epatica, la concordanza con la scintigrafia previsionale e, in caso di acquisizione PET/CT, di eseguire una dosimetria post-trattamento.

Effetti collaterali

Comuni (incidenza > 10%; di solito da lievi a moderati):

- Affaticamento
- Dolore addominale
- Nausea
- Febbre/brividi
- Aumento transitorio degli enzimi epatici
- Riduzione transitoria dei linfociti

Possibili eventi avversi gravi (< 5%):

- Malattia epatica indotta dalla radioembolizzazione con iperbilirubinemia, ipoalbuminemia, ascite (tipicamente 2-6 mesi dopo il trattamento, senza evidenza di progressione della malattia).
- Irradiazione non bersaglio: gastrite da radiazioni, ulcerazione gastrointestinale, emorragia gastrointestinale superiore, pancreatite, polmonite attinica.

Follow-up

Il monitoraggio degli effetti collaterali deve tenere conto della funzionalità epatica prima del trattamento. In generale, gli esami di laboratorio e la prima valutazione clinica dovrebbero essere effettuati circa 2-4 settimane dopo il trattamento. Gli esami di follow-up devono essere programmati in base ai risultati, generalmente ogni mese almeno per i primi 3 mesi. La valutazione di imaging (TC/RM) dovrebbe essere eseguita a 3 mesi e ripetuta a 6, 9 e 12 mesi. Gli effetti della radioembolizzazione si sviluppano nell'arco di diversi mesi: nei primi mesi non è raro riscontrare persistenza di tessuto di aspetto vitale nella lesione trattata, che tende a regredire nei mesi seguenti. Questo fenomeno può causare incertezza nell'interpretazione della risposta al trattamento nelle valutazioni precoci. La riduzione dei valori di AFP (quando espressa) può essere

d'aiuto in questi casi.

Bibliografia

- 1) Saini A et al "History and evolution of yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma" J Clin Med 2019; 8: 55
- 2) Reig M et al "BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update" J Hepatol. 2022 Mar;76(3):681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018. Epub 2021 Nov 19.
- 3) Vilgrain V et al "Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH)" Lancet Oncol 2017; 18: 1624
- 4) Chow PKH et al "SIRveNIB: selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma" J Clin Oncol 2018; 36
- 5) Garin E, et al. Personalized dosimetry with intensification using 90Y-loaded glass microsphere radioembolization induces prolonged overall survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis. J Nucl Med. 2015;56(3):339–46.
- 6) Weber M, 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. 2022 Apr;49(5):1682-1699.
- 7) Chiesa C, et al. Radioembolization of hepatocarcinoma with (90)Y glass microspheres: treatment optimization using the dose-toxicity relationship. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47(13):3018–32.
- 8) GU n.201 del 12-8-2020 - Suppl. Ordinario n. 29
- 9) Garin E, et al. DOSISPHERE-01 Study Group. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;6(1):17-29.
- 10) Lam M, et al. A global evaluation of advanced dosimetry in transarterial radioembolization of hepatocellular carcinoma with Yttrium-90: the TARGET study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Aug;49(10):3340-3352.
- 11) Salem R, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. Hepatology. 2021 Nov;74(5):2342-2352.
- 12) Salem R, et al. Clinical, dosimetric, and reporting considerations for Y-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: updated 2022 recommendations from an international multidisciplinary working group. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023 Jan;50(2):328-343.

- 13) Pollock R et al "A cost analysis of SIR-Spheres yttrium-90 resin microspheres versus tyrosine kinase inhibitors in unresectable hepatocellular carcinoma in France, Italy, Spain and the UK" J of Medical Economics DOI 10.1080/13696998.2020.1731213