



Allegato 8 : Radioembolizzazione epatica

**A cura del Gruppo di Studio Epatocarcinoma
Rete oncologica Piemonte e Valle d'Aosta
Anno di pubblicazione 2022**

Radioembolizzazione Epatica (TARE)

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 trattamento si basa sull'esistenza di un'ipervascolarizzazione arteriosa di gran parte dei tumori rispetto al parenchima epatico normale che attinge gran parte del flusso ematico dal sistema portale: la somministrazione del trattamento nell'arteria epatica consente quindi di massimizzare la dose di radiazioni al tumore minimizzando quella al tessuto circostante. Il trattamento avviene mediante l'infusione per via endoarteriosa di microsfere radioattive in vetro o resina. Le microsfere sono caricate con un isotopo β -emittente che rilascia una elevata dose nel raggio di pochi millimetri e consente di trattare la regione target risparmiando il tessuto epatico circostante. Le microsfere comportano un effetto embolizzante minimo, che non altera la dinamica vascolare anche in presenza di trombosi portale.

Questa procedura necessita di un team multidisciplinare composto da radiologo interventista, medico nucleare e specialista in fisica medica.

Dispositivi

In commercio sono disponibili microsfere di vetro caricate con Yttrio-90 (TheraSphere® , Boston Scientific) o di resina caricate con Yttrio-90 (SIR-Spheres®, Sirtex Medical Europe GmbH, Bonn, Germany) e di polilattato caricate CON Olmio-166 (QuiremSpheres®, Quirem Medical BV, Deventer, the Netherlands). Il costo dei tre dispositivi è simile (10.000 euro a flacone), ma, diversamente dagli altri, il flacone con le microsfere di resina può essere frazionato consentendo di trattare due pazienti contemporaneamente.

Il ^{90}Y è un radionuclide beta-emittente con un'emivita fisica di 2,67 giorni con emissione di fotoni secondari "bremsstrahlung" e di positroni, che consentono di effettuare un imaging di controllo post-trattamento sia scintigrafico sia PET.

Il ^{166}Ho è un radionuclide beta-emittente con un'emivita fisica di 1,1 giorni con emissione di fotoni gamma che consentono di effettuare un imaging scintigrafico di controllo post-trattamento.

Una delle principali differenze tra le diverse microsfere è l'attività specifica di ciascuna microsfera al momento della calibrazione: circa 4500 Bq/microsfera per le microsfere di vetro al momento della calibrazione), in paragone a circa 340 Bq/microsfera per le microsfere di ^{166}Ho e 50 Bq/microsfera per le microsfere di resina.

Di conseguenza, a parità di attività prescritta, il numero assoluto di microsferi somministrato è differente: ne consegue un minore effetto embolico per le microsferi di vetro ma una distribuzione più uniforme della dose, con un effetto biologico più elevato per le microsferi in resina.

Un'ulteriore differenza tra i tipi di microsferi consiste nella diversa densità, che potrebbe influenzare le dinamiche del flusso intravascolare e di conseguenza la biodistribuzione della radioattività.

Ad oggi, mancano studi di confronto diretto sull'utilizzo di questi dispositivi.

Controindicazioni assolute:

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

Controindicazioni 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)
- 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

La radioembolizzazione 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).

Le indicazioni principali (15), divise per classe prognostica secondo la classificazione BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) sono:

- BCLC-0: se l'ablazione (percutanea/laparoscopica) e la resezione chirurgica non sono fattibili, sebbene la TACE resti l'opzione favorita, la TARE è applicabile ed altrettanto efficace;
- BCLC-A: nei tumori ove la chirurgia non sia praticabile (in particolare di dimensioni 4-8 cm) e nei casi in cui altri trattamenti locali non siano fattibili, la TARE può essere presa in considerazione; inoltre la TARE è una delle opzioni utilizzabili per controllare la progressione di malattia in attesa di trapianto

epatico (in particolare se l'attesa prevista supera i 6 mesi);

- BCLB-B: nei tumori con criteri estesi di indicazione al trapianto, la TARE può essere presa in considerazione qualora il trapianto non fosse realizzabile, a scopo di "downstaging/downsizing" o per controllare la progressione di malattia in attesa del trapianto;
- BCLC-C: alcuni studi suggeriscono che la TARE abbia un'efficacia simile a quella del sorafenib nei pazienti con HCC avanzato e coinvolgimento epatico esclusivo, ma non esistono studi di non-inferiorità che ne permettano la raccomandazione basata sull'evidenza. Gli studi prospettici di fase III (SARAH e SIRveNIB) disponibili non hanno dimostrato la superiorità della TARE rispetto al sorafenib, ma un migliore profilo di tollerabilità (2, 3). In caso di trombosi portale neoplastica segmentaria, la TARE ha mostrato risultati eccellenti a patto di ottenere un buon "targeting" della trombosi neoplastica. Tuttavia, se la trombosi coinvolge anche il ramo principale della vena porta la sopravvivenza risulta nettamente ridotta ed in questi casi il beneficio atteso dal trattamento è scarso (5). Un'analisi retrospettiva su pazienti della rete oncologica Piemonte-Val d'Aosta (6) su pazienti selezionati con HCC e trombosi portale intra-epatica ha evidenziato una significativa miglior sopravvivenza della TARE rispetto al sorafenib (20 mesi contro 9). Il "Milan Prognostic Score", che prende in considerazione variabili quali il volume del tumore, l'estensione delle trombosi portale neoplastica e la funzionalità epatica è un valido supporto per valutare la prognosi e l'indicazione al trattamento (7,8).

In gran parte dei casi, dunque, la TARE non è considerata un trattamento di prima scelta e l'indicazione deve essere data nell'ambito di un gruppo multidisciplinare oncologico.

Procedura

Valutazione previsionale

La valutazione previsionale è indispensabile per effettuare il trattamento in condizioni di sicurezza e per ottimizzare la dose somministrata al paziente. Questa procedura consiste in una simulazione del trattamento, con iniezione di un tracciante diagnostico invece del trattamento.

Un'ora prima dell'infusione, allo scopo di inibire l'uptake fisiologico gastrico di Tecnezio libero, che potrebbe costituire elemento confondente nell'interpretazione delle immagini, si raccomanda la somministrazione di perclorato di sodio o perclorato di potassio.

Il radiologo interventista procede quindi ad uno studio angiografico, indispensabile per individuare le arterie afferenti al tumore e per escludere eventuali vie di fuga ad organi non target (colecisti, pancreas, stomaco, colon, polmone). La scelta di praticare l'embolizzazione profilattica è ampiamente operatore dipendente e tende a ridursi con l'esperienza del centro. L'utilizzo di cateteri antireflusso può essere considerato. La cone-beam CT eseguita durante la fase arteriografica in aggiunta alla sottrazione digitale può aggiungere importanti informazioni sul rifornimento vascolare del tumore e sulla presenza di vasi extraepatici aumentando la performance.

Una volta posizionato il catetere nella posizione ottimale per massimizzare la somministrazione di radioattività al tumore e minimizzare l'irradiazione del restante parenchima epatico, il medico nucleare procede all'infusione di macroaggregati di albumina marcati con ^{99m}Tc .

Dopo l'infusione del $^{99\text{Tc}}\text{-MAA}$ si eseguono un'acquisizione scintigrafica planare total body ed uno studio tomografico (SPECT-TC) addome o torace/addome. L'imaging scintigrafico consente di

- verificare l'eventuale presenza e quantificare lo shunt polmonare: uno shunt polmonare che comporti una dose > 30 Gy al parenchima polmonare costituisce una controindicazione relativa al trattamento.
- valutare l'eventuale deposizione extraepatica di radioattività 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
- valutare la distribuzione della radioattività al tumore ed al tessuto epatico circostante
- effettuare la valutazione dosimetrica

Dosimetria

Esistono differenti metodi dosimetrici che consentono di calcolare l'attività da somministrare al paziente in modo da ottimizzare il rapporto tra dose al tumore e dose al tessuto epatico circostante.

La dosimetria personalizzata ottenuta con metodi multicompartimentali (MIRD o voxel dosimetry) permette di ottenere risultati migliori sia in termini di risposta al trattamento che in termini di sopravvivenza (9). Pertanto la dosimetria personalizzata è attualmente lo standard nella pianificazione del trattamento, anche ai sensi del D.Lgs 101/20 Art. 158 in materia di radioprotezione.

Le formule empiriche (BSA, attività fisse o formula del fegato in toto) sono considerate superate e devono essere utilizzate solo nei casi in cui i metodi di dosimetria personalizzata non sono applicabili.

I calcoli dosimetrici vengo effettuati a partire dalle immagini della scintigrafia previsionale e valutati congiuntamente dal medico nucleare e dallo specialista in fisica medica. Sono previsti approcci dosimetrici e dosi target differenti in base ai diversi scenari clinici e a seconda del carico tumorale: trattamento di lesione singola, trattamento di lesioni unilobari, trattamento di lesioni bilobari, trattamento di lesioni con trombosi neoplastica della vena porta, segmentectomia, lobectomia.

La concordanza tra lo studio previsionale ed il successivo trattamento può essere verificata ripetendo un'analoga valutazione dosimetrica sulle immagini scintigrafiche o PET post-trattamento e confrontando i dati ottenuti.

Trattamento

Il trattamento si svolge in condizioni del tutto sovrapponibili alla valutazione previsionale, ad un intervallo massimo di 2 settimane: dopo posizionamento del catetere nella stessa posizione individuata allo studio previsionale, si procede all'infusione delle microsfele.

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

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.

Il controllo endoscopico delle varici esofagee da valutare in base alle caratteristiche pretrattamento.

Effetti collaterali

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.

Spunti operativi futuri

- inoltre presso le opportune sedi regionali amministrative di richiesta per la creazione di un DRG specifico che rimborsi adeguatamente le spese dirette, visto che al momento, tutti i centri che praticano la TARE la fanno in perdita
- creazione di un data-base regionale condiviso da tutti i centri per poter raccogliere in modo prospettico i dati sui pazienti trattati
- possibilità di utilizzare in modo personalizzato i diversi dispositivi (microsfere di resina, vetro o polilattato) in funzione delle caratteristiche del tumore o dell'intento curativo
- studi di farmaco-economia: un'analisi condotta in 4 stati europei (Francia, Italia, Spagna e UK) su pazienti trattati con microsfere di resina vs sorafenib e lenvatinib (incluse 7 variabili fra cui capacità di recupero alla chirurgia) ha riportato una superiorità della TARE in termini di costo-beneficio (13), che meriterebbe di essere confermata verso le future terapie di combinazione (es atezolizumab + bevacizumab) ancora più onerose per il Servizio Sanitario Nazionale
- formulazione di un consenso informato condiviso da tutti i Centri.

Bibliografia

- 1) Saini A et al "History and evolution of yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma" *J Clin Med* 2019; 8: 55
- 2) 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
- 3) Chow PKH et al "SIRveNIB: selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma" *J Clin Oncol* 2018; 36
- 4) Llovet JM et al *EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma* *J Hepatol* 2018; 69: 182-236
- 5) Golfieri R et al "Efficacy of radioembolization according to tumor morphology and portal vein thrombosis in intermediate/advanced hepatocellular carcinoma" *Future Oncol* 2015; 11: 3133-42
- 6) Martelletti et al "Radioembolization versus sorafenib in locally advanced HCC with PVTT: a propensity and Bayesian analysis" *Comunicazione orale, Atti del Congresso Nazionale FISMAD 2020*.
- 7) Spreafico et al "Development of a prognostic score to predict response to Y90 radioembolization for hepatocellular carcinoma" *J Hepatol* 2018; 68: 724-732
- 8) Bargellini I et al "Y90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: validation of the Milan Prognostic Score" *J Vasc Interv Radiol* 2020; 31: 2028-32
- 9) Garin E et al "Major impact of personalized dosimetry using 90Y loaded glass microspheres SIRT in HCC: Final overall survival analysis of a multicenter randomized phase II study (DOSISPHERE-01)" *Journal of Clinical Oncology* (2020);38:4 suppl, 516
- 10) Calvo A et al "Radioembolization in a single session using 90-yttrium resin microspheres" *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 1648
- 11) Tabone M et al "Downstaging unresectable hepatocellular carcinoma by radioembolization using 90-yttrium resin microspheres: a single center experience" *J Gastrointest Oncol* 2019;
- 12) Mora RA et al "Pictorial essay: imaging findings following Y90 radiation segmentectomy for hepatocellular carcinoma" *Abdom Radiol* 2017 DOI 10.1007/s00261-017-1391-I
- 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
- 14) 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* 49, 1682–1699 (2022).
- 15) 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.