

LITERATURA

Dez artigos essenciais para entender a radioembolização no tratamento do carcinoma hepatocelular

**Felipe Nasser**

Radiologista intervencionista
Hospital Israelita Albert Einstein
São Paulo (SP)
nasser.felipe@gmail.com

RESUMO

A radioembolização com ítrio-90 (Y90), também denominada pela sigla TARE (radioembolização transarterial, do inglês *transarterial radioembolization*), tornou-se uma estratégia relevante no tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC), especialmente em pacientes com doença intermediária ou avançada. Apesar de sua ampla utilização, persistem incertezas quanto à seleção ideal de pacientes, à dosimetria e ao seu posicionamento no cenário terapêutico atual. No Brasil, a radioembolização foi incorporada pela ANS ao rol de procedimentos de cobertura obrigatória para pacientes com CHC em 2022. Os dez artigos selecionados sintetizam as principais evidências que sustentam e desafiam o papel da radioembolização na prática contemporânea.

Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, 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): an open-label randomized controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(12):1624–36.

O artigo relata um estudo comparativo entre o tratamento por radioembolização versus sorafenibe em pacientes em estágios intermediário ou avançado e, apesar de não

terem sido demonstradas vantagens nesse grupo de pacientes, o artigo é importante para entender os fundamentos e o racional biológico da radioembolização.

A radioembolização com Y90, ou TARE se consolidou como uma modalidade terapêutica relevante no manejo do CHC, particularmente em pacientes com doença intermediária ou avançada não candidatos a terapias curativas. Pautada na administração intra-arterial seletiva de microesferas radioativas, a TARE permite a entrega dirigida de radiação ao tumor,

com menor dependência do efeito isquêmico quando comparada a outras terapias locais regionais. Esse mecanismo predominantemente radiobiológico diferencia a TARE da quimioembolização (TACE, do inglês *transarterial chemoembolization*), cuja eficácia depende em maior grau da oclusão arterial. Essa distinção amplia a aplicabilidade da radioembolização em cenários complexos, como trombose portal, nos quais outras terapias podem ser limitadas.

Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol. 2018;36(19):1913–21.

Este artigo também descreve um estudo comparativo multicêntrico entre Y90 e sorafenibe que novamente não conseguiu demonstrar uma melhora na sobrevida global, embora tenham sido observados menores efeitos adversos graves nos pacientes tratados com Y90.

Assim, a evidência clínica deve ser ajustada entre neutralidade e interpretação crítica.

Apesar da adoção crescente, o papel da radioembolização foi inicialmente limitado por resultados de estudos randomizados de fase III, como SARAH e SIRveNIB (artigos citados previamente), que não demonstraram superioridade em sobrevida global quando comparados ao sorafenibe.

Entretanto, uma análise mais aprofundada desses estudos evidencia limitações relevantes, incluindo heterogeneidade na dosimetria e ausência de estratégias personalizadas. A possibilidade de subtratamento tumoral levanta a hipótese de que os resultados negativos refletem, ao menos em parte, limitações técnicas, não necessariamente ineficácia da modalidade.

Garin E, Rolland Y, Pracht M, Chalaye J, Edeline J, de Baere T, et al. 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;6(1):17–29.

Este artigo é o primeiro e estabelecer o conceito da dosimetria personalizada, que vai determinar o principal eixo de mudança de paradigma no tratamento por Y90.

A evolução mais significativa da radioembolização na última década está relacionada ao avanço da dosimetria. O estudo DOSISPHERE-01 demonstrou de forma consistente que abordagens personalizadas resultam em maior resposta tumoral e ganho em sobrevida.

Esse conceito introduz uma mudança fundamental: a TARE deixa de ser um procedimento “padronizado” e passa a ser uma terapia altamente dependente da entrega adequada de dose. A relação dose-resposta se torna central, aproximando a radioembolização de princípios clássicos da radioterapia.

Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 radioembolization for the treatment of solitary, unresectable hepatocellular carcinoma: the LEGACY study. Hepatology. 2021;74(5):2342–52.

Um artigo que aponta à expansão de indicações: do paliativo ao potencial curativo.

O estudo LEGACY representa um marco na reinterpretação do papel da radioembolização, demonstrando altas taxas de controle local em tumores solitários não ressecáveis.

Esses dados ampliam o uso da TARE para estratégias de *downstaging* e ponte para transplante, deslocando a técnica de um papel exclusivamente paliativo para um potencial componente de tratamento com intenção curativa em cenários selecionados.

Garin E, Guiu B, Edeline J, Rolland Y, Palard X. Trans-arterial Radioembolization Dosimetry in 2022. Cardiovasc Intervent Radiol. 2022;45(11):1608–21.

Um artigo que demonstra que a dosimetria é a chave para o sucesso da TARE.

Diferentemente de procedimentos como a quimioembolização clássica com lipiodol ou as esferas carregadoras de drogas (DEB), nos quais a quantidade de material injetado

depende da sensibilidade do operador, a radioembolização funciona na base da dose, que comumente é calculada antes de colocar o cateter na artéria hepática. Este artigo apresenta os conceitos básicos de dosimetria e radiobiologia, as diferentes abordagens dosimétricas disponíveis (dosimetria baseada em simulação e dosimetria pós-tratamento) e os principais fatores de confusão, bem como os principais resultados clínicos de dosimetria apresentados na última década.

Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2016;151(6):1155–63.e2.

Um artigo que traz um estudo comparativo entre TARE e quimioembolização convencional demonstrando que, em pacientes em estágios A e B, foi observado que a TARE proporcionou um tempo de progressão da doença significativamente maior.

A terapia que proporciona maior controle da doença, apesar de não prolongar a sobrevida global, ajuda a reduzir a taxa de desistência da lista de espera para transplante de fígado.

Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A, et al. 90Y radioembolization versus drug-eluting bead chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: results from the TRACE phase ii randomized controlled trial. Radiology. 2022;303(3):699–710.

Um artigo que revela um estudo comparativo entre TARE e quimioembolização com esferas carregadoras (DEB), mas deve-se salientar sempre a individualização terapêutica.

Estudos como o TRACE sugerem diferenças relevantes entre radioembolização e DEB, particularmente em controle tumoral e número de intervenções necessárias.

A TARE, frequentemente realizada em menor número de sessões, pode reduzir a carga terapêutica. Por outro lado, a TACE permanece

amplamente utilizada, especialmente em contextos com limitações de acesso. Esses dados reforçam que não existe uma abordagem universal, e sim a necessidade de individualização a partir de características tumorais e do paciente.

Spina JC, Hume I, Pelaez A, Peralta O, Quadrelli M, Garcia Monaco R. Expected and unexpected imaging findings after 90Y transarterial radioembolization for liver tumors. Radiographics. 2019;39(2):578–95.

Um artigo que ressalta a importância e o desafio do acompanhamento por imagens no pós-procedimento.

A interpretação dos achados pós-tratamento permanece um desafio. Alterações inflamatórias e padrões de necrose podem simular progressão tumoral, tornando essencial o uso de critérios específicos, como mRECIST.

O reconhecimento desses padrões evita decisões clínicas inadequadas e destaca a importância da experiência na avaliação pós-TARE.

A radioembolização apresenta perfil de toxicidade favorável, com menor incidência de síndrome pós-embolização. No entanto, complicações específicas, como doença hepática induzida por radiação (REILD), ulcerações gastrointestinais e pneumonite, exigem planejamento rigoroso. O mapeamento angiográfico e a simulação com MAA são etapas críticas para segurança, reforçando que a TARE é um procedimento altamente dependente de execução técnica precisa.

Ao avaliar a resposta ao tratamento, o tamanho da área tratada, a necrose tumoral, a desvascularização e as alterações observadas na ressonância magnética funcional devem ser levados em consideração. Diferentemente de outros procedimentos intervencionistas, com a TARE, a resposta tumoral pode levar vários meses para se tornar evidente. Idealmente, as lesões responsivas apresentarão redução de tamanho e diminuição do realce de três a seis meses após o tratamento. Além disso, durante o acompanhamento, muitos achados de imagem relacionados ao próprio procedimento (por

exemplo, edema peritumoral, inflamação, realce em anel, fibrose hepática e retração capsular) podem dificultar a interpretação das imagens e a avaliação da resposta. Complicações hepáticas ou extra-hepáticas também podem ocorrer, incluindo lesões biliares, abscesso hepático, doença hepática induzida por radioembolização e pneumonite ou dermatite por radiação. A compreensão completa dessas possíveis alterações pós-tratamento é essencial para a correta interpretação radiológica durante o acompanhamento de pacientes submetidos à TARE.

Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. J Hepatol. 2022;76(3):681–93.

O artigo salienta a necessidade de evolução dos *guidelines* e decisão multidisciplinar.

Atualizações recentes, como o BCLC 2022, refletem uma abordagem mais flexível, reconhecendo o papel de terapias locorregionais avançadas em subgrupos específicos.

Essa evolução reforça a importância da discussão multidisciplinar e da personalização do tratamento

Os avanços significativos no arsenal terapêutico para o carcinoma hepatocelular desde a última atualização oficial da estratégia de prognóstico e tratamento do *Barcelona Clinic Liver Cancer*, publicada em 2018, tornaram necessária essa atualização em 2022.

Pela primeira vez, a radioembolização é incorporada como alternativa, não apenas no estágio intermediário, mas também como possibilidade para o estágio precoce.

Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JI, Kaya NA, Tan SH, Hennedige T, et al. Radioembolisation with Y90-resin microspheres followed by nivolumab for advanced hepatocellular carcinoma (CA 209-678): a single-arm, single-centre, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(12):1025–35.

Um artigo que descreve a integração com terapias sistêmicas: o futuro da TARE.

A combinação da radioembolização com imunoterapia surge como uma das áreas mais promissoras. O estudo CA 209-678 sugere possível sinergia entre TARE e nivolumabe, pautada na modulação da resposta imune induzida pela radiação.

Embora ainda em fase inicial, essa estratégia pode redefinir o papel da radioembolização dentro de abordagens combinadas no CHC.

POSICIONAMENTO DO AUTOR:

Para onde estamos caminhando

A radioembolização vive atualmente uma transição conceitual. De uma técnica inicialmente posicionada como alternativa paliativa, evoluiu para uma terapia altamente sofisticada, dependente de precisão técnica e seleção rigorosa de pacientes.

Mais do que discutir se a TARE é superior a outras modalidades, a questão central passa a ser **em quais pacientes, com qual dosimetria e em qual momento do tratamento ela oferece maior benefício?**

Há um risco real de *indication creep* (expansão gradual da indicação), especialmente diante de resultados promissores em subgrupos selecionados. Por outro lado, ignorar os avanços recentes, particularmente na dosimetria, pode levar à subutilização de uma ferramenta potencialmente transformadora.

O futuro da radioembolização provavelmente não estará em sua utilização isolada, mas sim na sua integração com terapias sistêmicas e estratégias multimodais, dentro de um modelo cada vez mais personalizado de tratamento do carcinoma hepatocelular.