



Vítor Carneiro

Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Using Yttrium-90 Microspheres: A Comprehensive Report of Long-term Outcomes

RIAD SALEM,^{*,‡,§} ROBERT J. LEWANDOWSKI,^{*} MARY F. MULCAHY,[‡] AHSUN RIAZ,^{*} ROBERT K. RYU,^{*} SAAD IBRAHIM,^{*} BASSEL ATASSI,^{*} TALIA BAKER,[§] VANESSA GATES,^{*} FRANK H. MILLER,^{*} KENT T. SATO,^{*} ED WANG,[§] RAMONA GUPTA,^{*} AL B. BENSON,[‡] STEVEN B. NEWMAN,[‡] REED A. O'MARY,^{*} MICHAEL ABECASSIS,[‡] and LAURA KULIK^{||}

^{}Section of Interventional Radiology, Department of Radiology, and [‡]Divisions of Hematology and Oncology and ^{||}Hepatology, Department of Medicine, Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center, and [§]Division of Transplant Surgery, Department of Surgery, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois*

Introdução

- Terapias loco-regionais têm um papel já estabelecido na terapêutica paliativa do CHC
 - Quimioembolização
 - Termoablação
 - Terapêuticas moleculares: sorafenib

Radioembolização com Y90

MDS Nordion's TheraSphere[®], Yttrium-90 (⁹⁰Y) glass microspheres, is a technologically advanced form of brachytherapy. It is CE marked in Europe for use in the treatment of hepatic neoplasia.

Product Facts	
Glass microsphere size	20 – 30 micron diameter
⁹⁰ Y radioactive emissions	pure beta emitter (avg. energy 0.9367 MeV)
⁹⁰ Y Half-life	64.1 hours
Average penetration range in tissue	2.5 mm
Dose sizes	3, 5, 7, 10, 15, 20 GBq (at calibration)

TheraSphere represents the next generation of radioactive microspheres. ⁹⁰Y is an integral constituent of the glass matrix and is not bound to the microsphere surface.

- TheraSphere is delivered to the liver via a catheter placed into the femoral artery and guided by fluoroscopy to the hepatic artery.
- Once the catheter is properly positioned, the physician infuses TheraSphere, which localizes preferentially in the tumour.
- Precise lobar administration, identifying and mitigating vascular abnormalities minimizes the potential for inadvertent flow of TheraSphere into non target tissue, including the gastrointestinal tract.

Desenho do estudo

- 291 doentes com CHC tratados com Y90 entre 2004 e 2008
- Único centro (Chicago, EUA)
- Dados colhidos de forma prospectiva

Critérios de inclusão

- Diagnóstico de CHC obtido por biópsia ou imagem de acordo com guidelines estabelecidas (EASL)
- Decisão de tratar com Y90 feita por consenso por grupo multidisciplinar: hepatologia, oncologia, cirurgia e transplantação e radiologia de intervenção
- Trombose da veia porta e doença extra-hepática limitada (adenopatias > 2cm) não foram considerados critérios de exclusão

Técnica embolização com Y90

- Angiografia mesentérica
- Avaliar shunt pulmonar e fluxo gastrointestinal com macroagregados de albumina marcados com Tc99
- TeraSphere

Avaliação pós-tratamento

- Imagem 4 a 6 semanas após procedimento
- Depois a intervalos de 2 a 3 meses
- Análise da imagem – dimensões, presença de necrose, áreas de realce tumoral
- Taxa de resposta; Sobre-vida
- Time to progression
 - Alterações morfológicas: dimensões, realce tumoral, necrose
 - Aparecimento ou agravamento de trombose porta
 - Aparecimento de novas lesões

Resultados - População

Table 1. Baseline Characteristics

Demographics	n (%)		
Age (y)		Method of diagnosis	
Younger than 65	138 (47)	Biopsy	148 (51)
65 or older	153 (53)	Imaging	143 (49)
75 or older	64 (22)	α -Fetoprotein level	18 (6)
Sex		Imaging findings	
Male	223 (77)	Cirrhosis	
Female	68 (23)	Present	254 (87)
Ethnicity		Absent	37 (13)
White	208 (71)	Tumor characteristics	
Black	37 (13)	Distribution	
Asian	29 (10)	Solitary	78 (27)
Hispanic	17 (6)	Multifocal	213 (73)
Etiology		Tumor location	
Hepatitis C virus	100 (34)	Bilobar	139 (48)
Alcohol	56 (19)	Unilobar	152 (52)
Cryptogenic	54 (19)	Staging	
Hepatitis B virus	26 (9)	Child-Pugh	
Hepatitis C virus and alcohol	23 (8)	A	131 (45)
Nonalcoholic steatohepatitis	6 (2)	B	152 (52)
Autoimmune	4 (1.3)	C	8 (3)
Hemochromatosis	4 (1.3)		
Hepatitis C virus and hepatitis B virus	3 (1)		
Primary biliary cirrhosis	1 (0.4)		
Unknown	14 (5)		

Resultados – tratamento e follow-up

- 291 pacientes fizeram 526 tratamentos (média 1,8; mediana 1) em ambulatório
- Tempo médio de follow-up: 30,9 meses
- 107 pacientes (37%) precisaram de efectuar embolização com coils de vasos extra-hepáticos
- 5 pacientes excluídos devido a shunt pulmonar significativo

Toxicidade

- Sem evidência
- de úlcera
- gástrica

Table 2. Toxicities

Clinical toxicities (grade 1/2)	n (%)
Fatigue	167 (57)
Abdominal pain	67 (23)
Nausea/vomiting	57 (20)
Anorexia	45 (15)
Diarrhea	7 (2)
Fever/chills	10 (3)
Weight loss	4 (1)
Biochemical toxicities	
Bilirubin	
Grade 1/2	161 (55)
Grade 3/4	54 (19)
Albumin	
Grade 1/2	223 (77)
Grade 3/4	53 (18)
Alanine aminotransferase	
Grade 1/2	169 (58)
Grade 3/4	14 (5)
Aspartate aminotransferase	
Grade 1/2	208 (71)
Grade 3/4	55 (19)
Alkaline phosphatase	
Grade 1/2	219 (75)
Grade 3/4	11 (4)

Resposta

- Média de 4,3 scans por paciente
- Melhor resposta Child-Pugh A (OMS 49%; EASL 66%) do que Child-Pugh B (OMS 36%; EASL 51%)
- Melhor resposta nos tumores < 5cm (OMS 44%). > 10cm - 33%
- Resposta média de 42%, em linha com outros estudos publicados

Tempo de progressão

- Sem trombose porta
 - Child-Pugh A: 15,5 meses
 - Child-Pugh B: 13 meses
- Com trombose porta
 - Child-Pugh A: 5,6 meses
 - Child-Pugh B: 5,9 meses

Sobrevida

- Child-Pugh A: 17,2 meses
- Child-Pugh B: 7,7 meses

- 183 dos 291 pacientes faleceram
 - 62% com progressão da doença
 - 38% com doença estabilizada

Discussão

- Child-Pugh A e B sem trombose porta ou mx
 - A – sobrevida de 17,3 meses
 - B – sobrevida de 14,8 meses. ***Resposta independente do grau de insuficiência hepática***
 - B estadio T3 – sobrevida de 38,3 meses, em comparação com os 26 meses observados num grupo semelhante tratado com quimioembolização. ***CHC com insuficiência hepática avançada podem ter no Y90 uma opção terapêutica.***

Discussão

- Child-Pugh B - sobrevida
 - Com trombose porta: 5,6 meses
 - Com mx: 6,4 meses
 - Com trombose porta e mx: 2,6 meses

Limitações

- Amostra heterogénea, inclui pacientes com critérios de exclusão para terapêutica loco-regional
- Qualquer aumento no realce tumoral foi registado e considerado progressão da doença (30% é o recomendado pelas guidelines EASL)
- Pequeno grupo de pacientes (291) e falta de grupo controlo
- Maior estudo sobre o Y90 no CHC

Estudos futuros

- Y90 vs quimioembolização vs RFA
- Y90 vs ou associado a sorafenib
 - Y90 tem efeito citotóxico
 - Sorafenib tem efeito citostático

Conclusões

- Este estudo procurou reconhecer quais os pacientes que potencialmente poderão beneficiar mais da terapêutica com Y90
- Y90 em pacientes Child-Pugh A (com ou sem trombose porta) e em pacientes Child-Pugh B (sem trombose porta ou metástases) parece ser de particular interesse
- Novos estudos comparando outras terapêuticas loco-regionais podem alterar a abordagem terapêutica do CHC.