



PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Nº 1 / 2024

NATS • Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Radioembolização
Hepática

São Paulo

2024

O Parecer NATS n.1 integra a série de publicações a serem emitidas periodicamente pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do IPEN. O uso deste parecer está sobre licença do *Creative Commons nível CCBY-NC-ND*.

Como Citar:

POZZO, L. (coord.). **Radioembolização hepática**. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN, 2024. 31 p. (Parecer NATS n. 1). Disponível em: <https://repositorio.ipen.br>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Pozzo, Lorena

Radioembolização hepática. São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (Parecer NATS n° 1) / coordenação Lorena Pozzo. -- São Paulo, 2024.

31 f.

Colaboradores: Martha Simões Ribeiro; Julian Barbosa Shorto; Mércia Liane de Oliveira; Orlando Rodrigues Júnior; Mário Olímpio de Menezes

1. Microesferas. 2. Radioembolização Hepática. 3. Radionuclídeos. I. Ribeiro, Martha Simões. II. Shorto, Julian Barbosa. III. Oliveira, Mércia Liane de. IV. Rodrigues Júnior, Orlando. V. Menezes, Mário Olímpio. VI. Título

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES - IPEN

SUPERINTENDENTE

Isolda Costa

COORDENAÇÃO

Lorena Pozzo – NATS IPEN

ELABORAÇÃO

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (NATS – IPEN)

Grupo Técnico de Parecer Técnico-Científico

Lorena Pozzo - NATS IPEN

Martha Simões Ribeiro – Centro de Lasers e Aplicações (CELAP)

Julian Marco Barbosa Shorto – Centro de Engenharia Nuclear (CEENG)

Mércia Liane de Oliveira – Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE)

Orlando Rodrigues Júnior – Centro de Metrologia das Radiações (SEGMR)

Mário Olímpio de Menezes – Centro do Reator de Pesquisas (CERPQ)

CONTATOS

Tel.: (11) 2810-8386

E-mail: lorena.pozzo@ipen.br



APRESENTAÇÃO

Este estudo oferece um parecer institucional sobre a incorporação da técnica de radioembolização hepática com microesferas radioativas de Holmio-166 para o paciente com hepatocarcinoma intermediário e avançado irressecável no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro.

Conflito de interesses

Declaramos não possuir qualquer interesse conflitante ou vínculo com instituições, organizações ou pessoas que possa de alguma forma se beneficiar ou serem prejudicadas pelos resultados deste parecer.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANS – Agência Nacional de Saúde

AGENAS - *Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali*

ATS – Avaliação de Tecnologias em Saúde

BCLC - *Barcelona Clinic Liver Cancer Group*

BSC: *Best Supportive Care* (melhor cuidado de suporte)

CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CHC – Carcinoma Hepatocelular

CRC - Carcinoma Colorretal

cTACE: quimioembolização transarterial convencional

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

DEB-TACE: quimioembolização transarterial com microesferas carregadas de fármacos

DDT - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas

DUT - Diretriz de Utilização

FDA - *Food and Drug Administration*

GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development*

HTA - *Health Technology Assessment*

IAP - Injeção Alcoólica Percutânea

INAHTA - *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*

INCA – Instituto Nacional do Câncer

LBI - *Ludwig Boltzmann Institut*

MRI – *Magnetic Resonance Imaging* (imageamento por ressonância magnética)

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS - Organização Mundial da Saúde

OS - *Overall Survival* (sobrevivência global)

PFS – *Progression Free Survival* (sobrevida livre de progressão)

PLLA – Ácido Poli-L-Lático

RF - Radiofrequência

SIRT – *Selective Internal RadioTherapy* (radioterapia interna seletiva)

SNS - Sistema Nacional de Saúde

SOE - Sem Outra Especificação

SPECT/CT -Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton único combinada com Tomografia Computadorizada

TACE - *TransArterial ChemoEmbolization* (quimioembolização transarterial)

TARE – *TransArterial RadioEmbolization* (radioembolização transarterial)

^{99m}Tc-MAA - Albumina macroagregada com tecnécio-99 metaestável

TxH – Transplante de fígado

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	8
FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	9
1. INTRODUÇÃO	10
1.1 Condição clínica	10
1.1.1 Ressecção cirúrgica e transplante hepático	12
1.1.2 Tratamento loco regional não-cirúrgico	13
1.1.3 Quimioembolização	13
1.1.4 Tratamento sistêmico	14
1.1.5 Quimioterapia sistêmica paliativa	14
1.2 Radioembolização hepática	15
1.2.1 Histórico de desenvolvimento	17
2. OBJETIVOS	18
3. MÉTODOS	18
3.1 Estudos elegíveis	18
3.2 Pergunta de pesquisa	18
3.3 Prospecção dos estudos	18
3.4 Extração e manejo de dados	19
4. RESULTADOS	20
4.1 Avaliação por agências de ATS e instituições de saúde internacionais	20
4.2 Síntese de evidência evidência para ¹⁶⁶ Ho	22
4.3 Panorama nacional	22
5. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES	24
REFERÊNCIAS	25
APÊNDICE 1	30
APÊNDICE 2	31

RESUMO EXECUTIVO

Título/Pergunta: Qual é a eficácia e segurança da radioembolização hepática com microesferas radioativas de Holmio-166 (^{166}Ho) no tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC) intermediário e avançado irressecável?

População-alvo: Pacientes com CHC intermediário e avançado irressecável.

Tecnologia: Radioembolização hepática com microesferas radioativas de ^{166}Ho , comercializadas como QuiremSpheres.

Comparador: Tecnologias disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para CHC, como a quimioembolização transarterial (TACE), microesferas de Itrio-90 (^{90}Y , TheraSpheres e SIR-Spheres) e sem intervenção.

Delineamento de estudos elegíveis: Revisão sistemática com meta-análise, incluindo estudos clínicos randomizados para seguir a hierarquia da evidência.

Processo de busca e análise de evidências científicas: A busca foi realizada nas bases de dados *The Cochrane Library*, MEDLINE/PUBMED, EMBASE. Foi utilizada uma estratégia de busca detalhada para capturar estudos relevantes sobre o tratamento de CHC com ^{166}Ho .

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Os estudos indicaram que a radioembolização com ^{166}Ho pode oferecer uma opção de tratamento com efeitos adversos gerenciáveis, potencialmente melhorando a qualidade de vida dos pacientes comparativamente a outras terapias como o sorafenibe. No entanto, a eficácia em termos de sobrevida global não mostrou superioridade significativa em relação aos tratamentos convencionais.

Qualidade da evidência: A qualidade das evidências foi avaliada como moderada para os desfechos de sobrevida global e progressão livre de doença, devido à limitação dos dados e ao número reduzido de estudos de alta qualidade comparando diretamente com outras terapias convencionais.

FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Nome Genérico da Tecnologia: Radioembolização hepática com microesferas radioativas

Nome Comercial: QuiremSpheres

Fabricante: Quirem Medical BV, Deventer, Holanda

Descrição da Tecnologia: A tecnologia consiste na utilização de microesferas de biopolímero ácido poli-L-lático (PLLA), carregadas com o isótopo radioativo ^{166}Ho . Essas microesferas são administradas através de técnica transarterial percutânea diretamente na circulação arterial hepática para tratamento do CHC intermediário ou avançado irressecável.

Indicações de Uso: Indicado para o tratamento de CHC em estágios intermediários ou avançados (BCLC-B/C), quando irressecável e não há presença de doença extra-hepática. A técnica é uma opção quando outras terapias convencionais, como a quimioembolização transarterial (TACE), são inadequadas.

Contraindicações: Contraindicado para pacientes com significativa comunicação arteriovenosa pulmonar que possa resultar em *shunting*, risco elevado de radioembolização em áreas não desejadas, e para aqueles com insuficiência hepática grave ou outras condições que contraindiquem procedimentos invasivos.

Efeitos Colaterais: Incluem, mas não estão limitados a, dor abdominal, náusea, fadiga, elevação temporária de enzimas hepáticas e potencial toxicidade à radiação em tecidos não tumorais. A maior parte dos efeitos colaterais é gerenciável e temporária.

Método de Aplicação: As microesferas são injetadas na artéria hepática através de um cateter durante um procedimento de radiologia intervencionista. O procedimento é geralmente realizado sob sedação e requer monitoramento em ambiente hospitalar.

Evidência Científica: Os estudos demonstram que a radioembolização com ^{166}Ho pode proporcionar controle local do tumor com efeitos adversos gerenciáveis, melhorando potencialmente a qualidade de vida em comparação a outras terapias convencionais para CHC. A sobrevida global não mostrou ser superior àquela alcançada com as terapias padrão, como o sorafenibe e a quimioembolização.

Regulamentação e Aprovação: Aprovado para uso na Europa, somente. No Brasil, somente a radioembolização com ^{90}Y consta no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) com Diretriz de Utilização (DUT) específica para CHC intermediário ou avançado.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Condição clínica

Em O CHC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas ao câncer, sendo o sétimo mais frequente entre todos os tipos de câncer no mundo. É responsável por 8,3% das mortes causadas por câncer¹. A etiologia do câncer de fígado é associada a infecções pelos vírus das hepatites B e C e a doenças metabólicas, como acúmulo de gordura no fígado (esteatose) e diabetes tipo 2¹.

Segundo a estimativa de 2023 do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número estimado de casos novos de câncer de fígado para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 10.700 casos, sendo 6.390 em homens e 4.310 em mulheres. Este valor corresponde ao risco estimado de 4,95 casos por 100 mil habitantes (6,06 casos novos a cada 100 mil homens e 3,89 a cada 100 mil mulheres)². Excetuando os tumores de pele não melanoma, o câncer de fígado é o 15º câncer mais frequente, com maior taxa de incidência na Região Sul, tanto para homens quanto para mulheres.

O prognóstico continuamente desfavorável do CHC pode ser atribuído ao diagnóstico em estágios avançados, para os quais ainda existem poucas opções de tratamento eficazes. Apesar da avaliação de uma variedade de agentes de quimioterapia e terapias direcionadas, os únicos tratamentos com eficácia comprovada para a doença avançada são o sorafenibe, o regorafenibe e o lenvatinibe, e os benefícios globais de sobrevida são modestos³.

A classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10) para o CHC é C22.0 - Carcinoma de células hepáticas (carcinoma hepatocelular ou hepatocarcinoma). Já a classificação internacional de doenças para oncologia (CID-O) se enquadra em:

M8170/3 – Carcinoma hepatocelular SOE (sem origem específica);

M8171/3 - Carcinoma hepatocelular fibrolamelar;

M8180/3 - Carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma combinados.

A portaria conjunta nº 18, de 2022 do Ministério da Saúde aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) do Carcinoma Hepatocelular no Adulto, baseada no Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) de maio de 2022 ⁴.

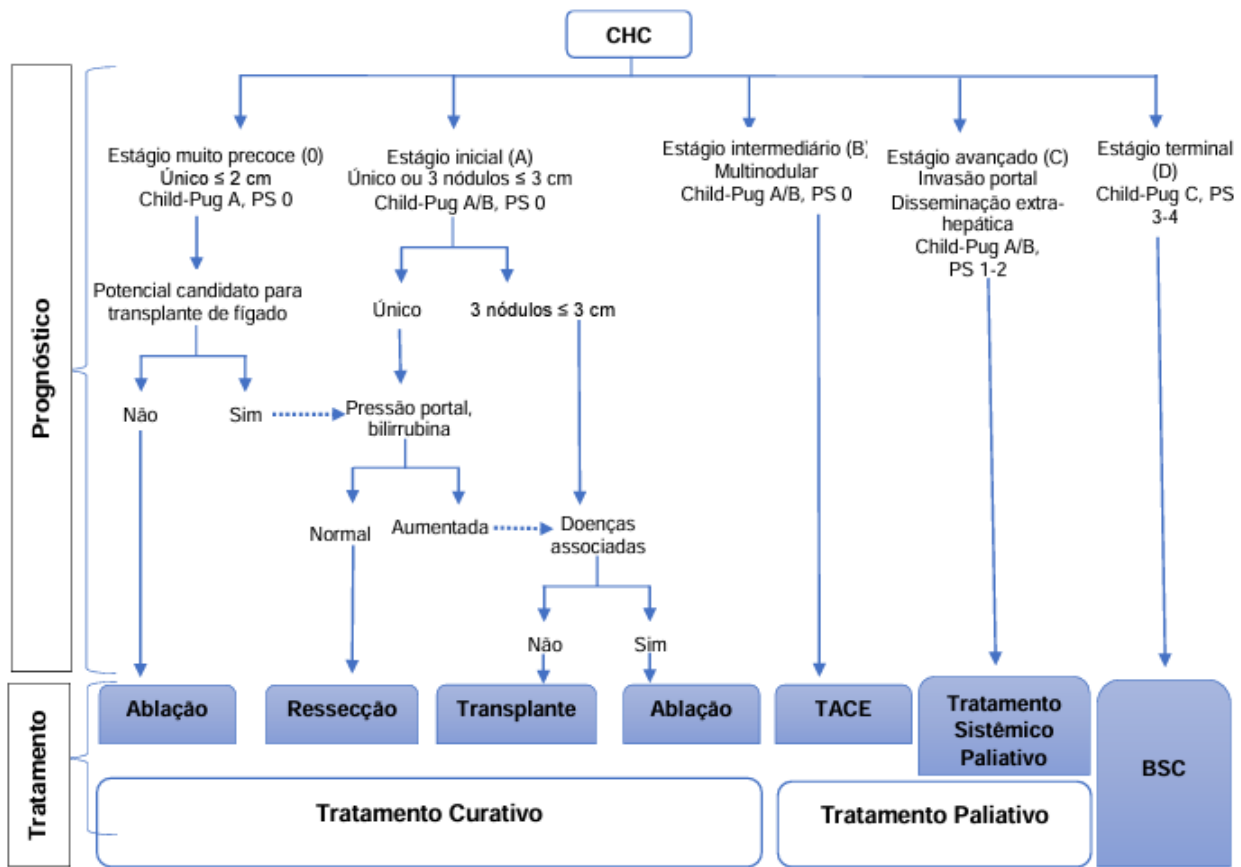
Essa DDT considera o diagnóstico a partir de exames de imagens não invasivos, como ultrassonografia com contraste, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética. Se estes laudos forem inconclusivos, deve-se proceder ao diagnóstico anatomopatológico cujo espécime tumoral pode ser obtido por punção com agulha fina ou biópsia hepática percutânea, laparoscópica ou a céu aberto.

O estadiamento deve ser feito preferencialmente pelo método proposto pelo *Barcelona Clinic Liver Cancer Group* (BCLC) ⁵:

- Estágio 0: tumor único ocupando menos que 50% do fígado, em doente assintomático (escala de Zubrod 0), sem ascite, com níveis séricos de bilirrubina total menor que 3 mg/dL e albumina maior que 3 g/dL;
- Estágio A: tumor único ocupando menos que 50% do fígado ou até três tumores com maior diâmetro de até 3 cm, em doente assintomático (escala de Zubrod 0), classificação de Child-Pugh A ou B;
- Estágio B: tumor ocupando mais que 50% do fígado ou multinodular, em doente assintomático (escala de Zubrod 0), classificação Child-Pugh A ou B;
- Estágio C: presença de pelo menos um dos seguintes critérios: invasão vascular, disseminação extra-hepática, em doente sintomático (escala de Zubrod 1 ou 2), classificação Child-Pugh A ou B;
- Estágio D: doente incapacitado (escala de Zubrod 3 ou 4), qualquer que seja a extensão do tumor ou a função hepática (classificação Child-Pugh A, B ou C).

Atualmente, o tratamento deve ser conduzido conforme a **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, considerado pela CONITEC e adaptado do Consenso Internacional para transplantes de fígado devido a CHC ⁶.

Figura 1: Fluxograma para o estadiamento do carcinoma hepatocelular e respectivas opções terapêuticas. CHC: carcinoma hepatocelular; TACE: quimioembolização transarterial; BSC: melhor cuidado de suporte



Fonte: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma hepatocelular no adulto.

(https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/protocolos/ddt/20221024_portariaconjunta18ddtcarcinomahepatocelularnoadulto.pdf/view).

1.1.1 Ressecção cirúrgica e transplante hepático

As opções terapêuticas para pacientes com CHC são ressecção cirúrgica e transplante hepático. A ressecção é a principal escolha para pacientes com CHC e fígado não cirrótico, mas apenas 10% a 15% deles são elegíveis devido a condições clínicas e extensão tumoral. É indicada com base no estado clínico e na quantidade prevista de parênquima hepático remanescente, aproximadamente 10% da massa corporal.

Para pacientes com CHC associado à cirrose, o transplante de fígado (TxH) é considerado tratamento curativo, especialmente em estágios precoces, quando o paciente apresenta boa função hepática e os critérios de Milão são atendidos (tumor único até 5 cm ou até três tumores de até 3 cm)⁷. Se permanecerem na lista de espera por mais de 6 meses, a TACE pode ser realizada para *downstaging*. Candidatos ao TxH devem ser tratados para infecção crônica por hepatite C, conforme

protocolos específicos. Após o transplante hepático, a imunossupressão deve seguir as diretrizes estabelecidas.

1.1.2 *Tratamento loco regional não-cirúrgico*

Ablação: A ablação, considerada curativa para CHC, pode ser realizada por injeção alcoólica percutânea (IAP) ou radiofrequência (RF). Esses métodos são preferenciais para pacientes em estágio BCLC 0/A não elegíveis para ressecção cirúrgica. A RF é indicada para tumores menores que 5 cm, oferecendo controle superior da doença, mas tem custo elevado e maior incidência de eventos adversos, como sangramento e pneumotórax. A IAP é recomendada para nódulos menores que 3 cm quando a RF não é viável, com eventos adversos comuns, como dor e febre. A IAP é menos propensa a causar declínio na função hepática comparada à ressecção ou TACE, com uma taxa de mortalidade inferior a 1%, contraindicada em casos de ascite descontrolada ou diátese hemorrágica.

Radioterapia: A radioterapia estereotáxica, um tratamento local ablativo para o CHC, foi avaliada em estudos retrospectivos com um número limitado de pacientes. Apesar disso, é uma terapia não invasiva com eficácia aparentemente semelhante à ablação por RF, alcançando taxas de controle local superiores a 80%. A dose total de radioterapia varia de 24 a 60 Gy, em uma a seis frações. Indicada para pacientes não candidatos à ressecção cirúrgica, especialmente em lesões menores que 3 cm e distantes das alças intestinais, a radioterapia estereotáxica pode ser realizada em casos onde a RF é contraindicada, como lesões em áreas portal central ou próximas a grandes vasos. Bem tolerada, principalmente em pacientes com escore de Child-Pugh menor ou igual a 7, a radioterapia estereotáxica apresenta risco de óbito associado inferior a 1%. Eventos adversos comuns incluem elevação de enzimas hepáticas, bilirrubina, anorexia, dor abdominal e náusea, geralmente de grau leve. Portanto, a radioterapia estereotáxica poderia ser considerada como tratamento ablativo, especialmente em locais onde a tecnologia está disponível.

1.1.3 *Quimioembolização*

A TACE é uma opção quando o CHC é irressecável, reduzindo suas dimensões para torná-lo passível de ressecção em alguns casos e controlando temporariamente os sintomas. No entanto, não há evidências de que a TACE aumente o tempo de sobrevivência. O procedimento envolve a injeção de quimioterápicos (geralmente doxorubicina), contraste radiopaco e um agente embolizante na artéria hepática para promover a necrose tumoral com mínima lesão ao tecido hepático normal.

Indicada para pacientes no estágio B do CHC, com capacidade funcional ECOG 0 ou 1, tumor ocupando menos de 50% do volume hepático, função hepática e renal preservadas, e na ausência de várias condições adversas. Diferentes agentes embolizantes, como hemostáticos à base de colágeno e microesferas de acetato de polivinila, podem ser utilizados.

1.1.4 Tratamento sistêmico

Após ressecção cirúrgica, ablação por RF ou TACE, a terapia antiviral para CHC pode trazer benefícios, reduzindo a recorrência e aumentando a sobrevida em casos relacionados à infecção crônica pelo vírus da hepatite B. Recomenda-se seguir as orientações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções do Ministério da Saúde.

1.1.5 Quimioterapia sistêmica paliativa

A quimioterapia sistêmica paliativa para CHC pode proporcionar benefício clínico, aumentando a sobrevida em 2 a 3 meses, mas está associada a riscos de toxicidade, incluindo neutropenia, trombocitopenia e outros efeitos colaterais. É indicada para pacientes com doença avançada ou metastática, boa capacidade funcional, classificação Child-Pugh A, classificação cardíaca NYHA I ou II, função renal e hematológica adequadas, e expectativa de vida de 12 semanas ou mais. O sorafenibe é o medicamento mais estudado para a quimioterapia sistêmica paliativa de primeira linha para CHC avançado ou metastático. Quando o sorafenibe não está disponível ou é contraindicado, a quimioterapia citotóxica (doxorrubicina; 5-fluoruracil, leucovorina e oxaliplatina) pode ser utilizada.

Na quimioterapia sistêmica paliativa de segunda linha, o regorafenibe é uma opção para pacientes com boa capacidade funcional e falha terapêutica ao sorafenibe. Pacientes que receberam previamente outros tratamentos ou interromperam o uso de sorafenibe por toxicidade não são candidatos a essa terapia.

1.2 Radioembolização hepática

A radioembolização transarterial (TARE), ou radioterapia interna seletiva (SIRT) tem sido apresentada como alternativa à TACE.

A TARE consiste na administração de microesferas marcadas com um radionuclídeo diretamente na circulação arterial hepática, por técnica transarterial percutânea, para tratamento do CHC. O parênquima hepático é principalmente suprido pela veia porta, enquanto a perfusão do CHC é principalmente fornecida pelas artérias hepáticas. Essa vascularização preferencial permite a irradiação seletiva dos tumores, ao mesmo tempo em que limita a radiação nos órgãos e tecidos saudáveis. Desta forma, a dose absorvida pelo tumor pode variar de 100 a 1000 Gy⁸.

Atualmente, estão comercialmente disponíveis três tipos diferentes de microesferas radioativas (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). As microesferas marcadas com ⁹⁰Y: microesferas de vidro contendo ⁹⁰Y, conhecidas como TheraSpheres (BTG, Londres, Reino Unido), e microesferas de resina revestidas com ⁹⁰Y, comercializadas como SIRSpheres (Sirtex Medical Limited, North Sydney NSW, Austrália). O ⁹⁰Y é um isótopo emissor de radiação beta (β) com meia vida física de 64,05 h, energias média e máxima de 0,93 e 2,28 MeV respectivamente⁹ e alcance máximo de 11,3 mm em tecidos moles¹⁰. Este alcance máximo proporciona altas doses de radiação local, onde as microesferas foram seletivamente implantadas. As microesferas de resina são feitas de polímero acrílico e medem de 20 a 60 μ m, enquanto as de vidro têm 20-30 μ m de diâmetro. A atividade em cada microesfera de resina é de cerca de 50 Bq e na de vidro é de cerca de 2.500 Bq. Por conta disso, o número de microesferas de resina injetado (40 a 60 milhões) é superior ao número de esferas de vidro (1 a 8 milhões), o que faz com que o efeito embólico seja pouco significativo no caso das esferas de vidro, diferentemente das esferas de resina. As microesferas de resina são comercializadas em nosso país desde 2014, sendo que as microesferas de resina representam cerca de 99% do mercado brasileiro¹¹.

As microesferas contendo ¹⁶⁶Ho, comercializadas como QuiremSpheres (Quirem Medical BV, Deventer, Holanda), estão disponíveis na Europa. O ¹⁶⁶Ho emite raios gama (γ) de baixa energia (80,58 keV, 62%) e radiação γ (energia máxima: 1,85 MeV; 48,8% e 1,77 MeV; 49,9%) ao decair para o nuclídeo estável érbio-166 com meia-vida de 26,8 h⁹. Os raios γ de baixa energia permitem a visualização das microesferas por tomografia computadorizada de emissão de fóton único combinada com tomografia computadorizada (SPECT/CT), enquanto o procedimento de ressonância magnética (MRI) pode visualizá-las devido à natureza paramagnética do ¹⁶⁶Ho. As microesferas de

^{166}Ho são feitas de biopolímero, ácido poli-l-lático (PLLA), têm um diâmetro médio de 30 mm (variação de 15 a 60 mm) e densidade de $1,4 \text{ g/cm}^3$.

Tabela 1: Características físicas das microesferas existentes no mercado mundial¹². PLLA: ácido poli-l-lático

	SIR-SPHERES®	TheraSphere	QuiremSpheres
Matriz	Resina	Vidro	PLLA (biopolímero)
Diâmetro médio (μm)	32	25	30
Densidade (g/ml)	1,6	3,3	1,4
Radionuclídeo	^{90}Y	^{90}Y	^{166}Ho
Energia máxima β (MeV)	2,28	2,28	1,85
Energia γ (keV)	-	-	81
Meia vida (h)	64,1	64,1	26,8
Atividade por microesfera (Bq)	50	1250 -2500	67 - 400
Quantidade para 3 GBq ($\times 10^6$)	50	4	30

Fonte: autores.

Além das considerações a respeito dos diferentes radionuclídeos, é importante também ressaltar as diferenças entre os materiais usados na confecção das microesferas. Embora as de vidro apresentem alta resistência mecânica, estabilidade química e estreita distribuição de tamanho, elas possuem alta densidade e não são biodegradáveis. As microesferas de resina apresentam limitada adsorção superficial, baixa capacidade de marcação e não são biodegradáveis. Já as microesferas de PLLA apresentam densidade muito próxima a do plasma sanguíneo, são biodegradáveis e biocompatíveis.

Para o planejamento terapêutico com as microesferas de ^{90}Y , inicialmente, faz-se uma simulação a fim de avaliar a viabilidade do tratamento, utilizando-se $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ (albumina macroagregada com tecnécio-99m) para simular a distribuição das microesferas. Em seguida, a distribuição do $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ é avaliada por imagem nuclear usando SPECT/CT. Em seguida, confirmada a viabilidade do tratamento, as microesferas radioativas são injetadas no paciente, nas mesmas condições técnicas. Os métodos recomendados para calcular a quantidade de microesferas radioativas necessárias para o tratamento (ou seja, o cálculo da atividade) diferem entre as diversas microesferas disponíveis. A distribuição do $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ no tumor, no fígado saudável e nos compartimentos pulmonares também pode ser utilizada para este cálculo.

Devido à emissão de radiação γ , as microesferas de ^{166}Ho podem ser utilizadas em menor quantidade para o planejamento terapêutico. Além disso, o paramagnetismo exibido pelo ^{166}Ho permite a aquisição de imagens via ressonância magnética¹³.

As DDTs do CHC no adulto aprovadas em 2022 não incluem a SIRT, entretanto, este procedimento foi incorporado ao rol de procedimentos da ANS com DUT para o tratamento opcional de CHC intermediário ou avançado (BCLC-B/C), irressecável e sem doença extra-hepática para os quais a TACE é inadequada, com ou sem trombose/envolvimento da veia porta¹⁴. Para este cenário, no Brasil, estima-se que 12,3% dos pacientes são diagnosticados no estágio intermediário da doença, 7,9% no estágio avançado e para 62,2% são indicados somente cuidados paliativos¹⁵.

1.2.1 Histórico de desenvolvimento

As terapias direcionadas à artéria hepática para o CHC tiveram início na década de 1950, quando pesquisadores identificaram que 80% do suprimento sanguíneo de tumores hepáticos provêm desta artéria, enquanto o parênquima hepático normal recebe principalmente sangue da veia porta. Na década seguinte, surgiram os primeiros relatos de TARE com ⁹⁰Y em malignidades hepáticas. Em 1965, estudos *in vivo* resultaram em melhorias sintomáticas com complicações mínimas. Nas décadas de 1980 e 1990, as pesquisas se concentraram sobre o tamanho ideal das microesferas e as proporções de distribuição tumor-fígado. Neste mesmo período, ensaios clínicos de fase 1 foram conduzidos com microesferas de vidro (TheraSphere) e resina (SIR-Spheres), demonstrando segurança e eficácia inicial em pacientes com CHC. A aprovação prévia ao mercado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1999 para microesferas de vidro no tratamento de CHC irressecável, resultou de estudos que confirmaram a capacidade dessa técnica de fornecer seletivamente altas doses de radiação a tumores com toxicidade aceitável. Estudos semelhantes foram realizados em pacientes com câncer colorretal tratados com microesferas de resina, levando à aprovação da FDA em 2002 para o tratamento de metástases hepáticas de câncer colorretal com esse tipo de microesfera¹⁶.

O primeiro estudo pré-clínico com ¹⁶⁶Ho ligado a um polímero chamado quitosana foi publicado em 1991¹⁷ e em 2008 foi publicado um estudo de fase 2. Em 2012 foi publicado um estudo de fase 1 com outro material¹⁸ e em 2018 os resultados de fase 2. Desde então, vários outros estudos vêm sendo desenvolvidos para obtenção do melhor método dosimétrico e planejamento terapêutico.

2. OBJETIVOS

Avaliar a eficácia e segurança da radioembolização com ^{166}Ho no tratamento de CHC intermediário ou avançado (BCLC-B/C), irressecável e sem doença extra-hepática, para os quais a quimioembolização é inadequada, com ou sem trombose/envolvimento da veia porta.

3. MÉTODOS

3.1 Estudos elegíveis

Os critérios para elegibilidade dos estudos foram: revisão sistemática com ou sem meta-análise, e artigos originais, publicados nos idiomas inglês, espanhol e português, e com possibilidade de responder à pergunta de investigação.

Adicionalmente, foram consultados informes de ATS e *guidelines* elaborados com base em revisão sistemática por agências internacionais de ATS.

3.2 Pergunta de pesquisa

A pergunta de investigação, por meio do método PICO (P: população de interesse; I: intervenção, tecnologia de interesse; C: comparador, tecnologias padrão ou placebo; O: outcome, desfecho) foi assim definida:

P – CHC intermediário ou avançado (BCLC-B/C), irressecável e sem doença extra-hepática;

I – Radioembolização com microesferas radioativas de ^{166}Ho ;

C – Quimioembolização;

O – Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos e qualidade de vida..

3.3 Prospecção dos estudos

A busca de artigos foi realizada em 06 e 07 de março de 2024, utilizando-se os termos MeSH “hepatocellular carcinoma” e os termos livres “radioembolization”, e “holmium-166”, nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE/PUBMED, EMBASE). As etapas de busca foram realizadas por dois pesquisadores independentes (MLO e JS); a seleção dos estudos foi realizada por um pesquisador (MLO, LP ou MSR). Foram excluídos artigos repetidos, artigos que não respondiam ao PICO e resultados sem resumo.

Quadro 1: Sintaxe de busca em bases de dados.

Sintaxe de busca	#1 'carcinoma' AND 'hepatocellular' #2 'radioembolization' #3 #1 AND #2 #4 'holmium 166' OR 'Ho-166' #5 #3 AND #4
MEDLINE/PUBMED	25 resultados
Cochrane Library	1 resultado
Embase	36 resultados

Fonte: autores.

A busca por informes de ATS e *guidelines* elaborados por agências de ATS se deu diretamente no endereço eletrônico da *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) e nos das agências: CADTH, NICE, CRD York University. Foram usados os termos “radioembolization” e “microspheres” para maior sensibilidade de busca. Foi incluída a busca de radioembolização por microesferas de ^{90}Y para obtenção de um panorama geral das recomendações.

3.4 Extração e manejo de dados

Cada artigo selecionado foi avaliado por dois pesquisadores, de forma independente, e as diferenças de opinião decididas por consenso.

4. RESULTADOS

4.1 Avaliação por agências de ATS e instituições de saúde internacionais

Nove agências ou instituições de ATS realizaram avaliações da tecnologia desde 2007. A empresa Hayes, Inc, foi responsável por três estudos cujo acesso é restrito, assim como o estudo da agência argentina do *Instituto de Efectividad Clínica em Salud* (IECS). As demais agências são ligadas a diferentes países (Canadá, Reino Unido, Itália, Austria, Coreia, Austrália e Suécia) com acesso público. O estudo coreano não foi encontrado e, portanto, foi desconsiderado (Apêndice 1). Todos os estudos consideraram as microesferas de vidro e resina com ^{90}Y e somente um deles considerou também a microesfera polimérica com ^{166}Ho . Nesse estudo, a agência do Reino Unido (NICE) considerou somente CHC avançado, mas tratado com as microesferas de ^{90}Y e ^{166}Ho . Segundo a agência, os dados de ensaios clínicos para essas terapias de radioembolização se mostram limitados quando comparados a outras opções de tratamento. No entanto, em comparação ao sorafenibe, essas terapias podem apresentar efeitos adversos menos frequentes e mais gerenciáveis, o que pode melhorar a qualidade de vida. Não se encontrou evidências suficientes para considerar essas terapias como um uso economicamente viável dos recursos do Sistema Nacional de Saúde inglês para pessoas com CHC em estágios iniciais e intermediários. Para pessoas com CHC avançado, a SIRT com QuiremSpheres é clinicamente menos eficaz que o sorafenibe e é mais cara, portanto, não é recomendada. SIR-Spheres e TheraSphere são ligeiramente menos eficazes clinicamente que o sorafenibe, mas têm um custo menor. As avaliações de custo permitem recomendar SIR-Spheres e TheraSphere como opções para pessoas com comprometimento hepático de grau A de Child–Pugh quando as terapias transarteriais convencionais não são apropriadas. Portanto, a SIRT com SIR-Spheres e TheraSphere é recomendada pela agência inglesa, para aquele país, como uma opção para o tratamento do CHC avançado não passível de ressecção em adultos, somente se utilizada em pessoas com comprometimento hepático de grau A de Child–Pugh quando as terapias transarteriais convencionais não são apropriadas (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Quadro 2: Resumo dos estudos realizados por agências de ATS internacionais: CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, NICE: National Institute for Health and Care Excellence, HTA: Health Technology Assessment, AGENAS: Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, LBI: Ludwig Boltzmann Institut. CHC: carcinoma hepatocelular, CRC: carcinoma colorretal, cTACE: quimioembolização transarterial convencional; DEB-TACE: quimioembolização transarterial com microesferas carregadas de fármacos, GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development, OS: sobrevida global, PFS: progressão livre de doença, TACE: quimioembolização transarterial; TARE: radioembolização transarterial; SNS: Sistema Nacional de Saúde, OMS: Organização Mundial da Saúde.

Agência	Tecnologia	Indicação	Conclusões e Recomendações
CADTH ¹⁹	⁹⁰ Y	CHC intermediário ou avançado	Não há diferenças em OS, PFS e resposta tumoral quando comparado com sorafenibe ou TACE. No entanto, TARE em comparação com cTACE, demonstrou uma OS de 2-3 anos a mais, enquanto TARE em comparação com DEB-TACE apresentou uma OS 2 anos menor. Dificuldades na avaliação de custo-efetividade surgiram devido à falta de dados canadenses e às diferenças nas metodologias aplicadas em estudos no exterior
NICE ¹²	⁹⁰ Y e ¹⁶⁶ Ho	CHC avançado não ressectável em adultos	Os dados de ensaios clínicos para TARE se mostram limitados quando comparados com outras opções de tratamento. No entanto, em comparação com o sorafenibe, as TAREs podem apresentar efeitos adversos menos frequentes e mais gerenciáveis, o que pode melhorar a qualidade de vida. Não há evidências suficientes para considerar as TAREs como um uso economicamente viável dos recursos do NHS para pessoas com CHC em estágios iniciais e intermediários. Para pessoas com CHC avançado, o QuiremSpheres é menos eficaz clinicamente que o sorafenibe e é mais caro, portanto, não é recomendado. SIR-Spheres e TheraSphere são ligeiramente menos eficazes clinicamente que o sorafenibe, mas têm um custo menor. As avaliações de custo permitem recomendar SIR-Spheres e TheraSphere como opções para pessoas com comprometimento hepático de grau A de Child-Pugh, quando as terapias transarteriais convencionais não são apropriadas. A TARE com SIR-Spheres e TheraSphere é recomendada como uma opção para o tratamento do CHC avançado não passível de ressecção em adultos, somente se utilizada em pessoas com comprometimento hepático de grau A de Child-Pugh, quando as terapias transarteriais convencionais não são apropriadas, e a empresa fornecer SIR-Spheres de acordo com o acordo comercial. A TARE com QuiremSpheres não é recomendada para o tratamento do CHC avançado não passível de ressecção em adultos
AGENAS ²⁰	⁹⁰ Y	Metástases hepáticas de CRC	Continuar obtendo mais dados
AGENAS (LBI) ²¹	⁹⁰ Y	CHC e metástases hepáticas de CRC, tumores neuroendócrinos e câncer de mama	As evidências para o uso do TheraSphere® no tratamento do CHC atualmente não permitem uma afirmação definitiva sobre eficácia. Não é recomendada, no momento, a inclusão no catálogo de benefícios. As evidências indicam que o tratamento de metástases hepáticas de CRC com SIR-Spheres® é mais eficaz e tão seguro quanto outras opções de tratamento. Portanto, é

			recomendada a inclusão no catálogo de benefícios com restrições
HTA-centrum ²²	⁹⁰ Y	CHC e metástases hepáticas de CRC	Em comparação com a TACE, o uso da TARE com microesferas de ⁹⁰ Y prolongou a sobrevida em uma média de 3 e 17 meses nos dois ensaios de qualidade moderada. A taxa de resposta (ou seja, resposta completa ou parcial) variou entre 26% e 61% de acordo com os critérios da OMS. A qualidade das evidências para a TARE com microesferas de ⁹⁰ Y, tanto em relação aos efeitos na sobrevida quanto na resposta tumoral, é muito baixa de acordo com o sistema GRADE
Universidade de Calgary	⁹⁰ Y	CHC e metástases hepáticas, especialmente de CRC e tumores neuroendócrinos	A TARE parece ser segura e eficaz em pacientes com CHC que apresentam trombose da veia porta, tumores grandes, boa função hepática subjacente e menos de 20% de desvio para os pulmões. A TARE também pode desempenhar um papel na manutenção ou redução do estágio dos pacientes para transplante de fígado ou ressecção. A TARE parece ser segura e eficaz em pacientes com metástases hepáticas de CCR e tumores neuroendócrinos metastáticos que não obtiveram sucesso com todas as outras terapias de primeira linha

Fonte: autores.

4.2 Síntese de evidência evidência para ¹⁶⁶Ho

Foram encontrados 62 estudos nas bases de dados consideradas. Após eliminação dos estudos duplicados, restaram 48 para triagem. Destes, 45 foram descartados após leitura de títulos e resumos por serem revisões narrativas (12), outros tipos de estudos, como relatos de caso, séries de casos, *proceedings* e textos didáticos (6). Foram ainda descartados estudos iguais publicados em revistas diferentes (2), estudos pré-clínicos (5), de fases I e II (15), referentes a outras tecnologias como ⁹⁰Y, ¹⁸⁸Re e outra via de administração (3). Os cinco estudos resultantes foram avaliados a partir da leitura completa do artigo. Porém, foram descartados por serem séries de casos (3) e estudo de fase II (1). Uma revisão sistemática considerou o uso de microesferas com ¹⁶⁶Ho. Porém os estudos por ela considerados não se referiam a CHC e, portanto, foi descartada (Apêndice 2).

4.3 Panorama nacional

Segundo Okawabata et al.¹¹, a radioembolização com microesferas de ⁹⁰Y é realizada no Brasil em cerca de 25 serviços de medicina nuclear e, de acordo com os dados da CNEN, existem 462 instalações de medicina nuclear autorizadas pelo órgão em todo país. Este cenário indica que há oportunidades de expansão do uso da tecnologia.

Neste sentido, a utilização de microesferas de ^{166}Ho apresenta uma vantagem em relação às microesferas de ^{90}Y no que diz respeito à dosimetria pré-tratamento pois, neste caso, as imagens de SPECT/CT podem ser realizadas com as próprias microesferas (em quantidade menor) ou com apoio da ressonância magnética, dispensando a utilização de outro radiofármaco. Segundo dados de Alencar et al., em 2021, existiam 2.611 equipamentos de ressonância magnética instalados, distribuídos em todas as regiões do país²³.

Além disso, entre 2014 e 2023 foram realizadas no país 400 procedimentos terapêuticos com o uso das microesferas de ^{90}Y ¹¹. Considerando que a incidência de CHC na população brasileira é de aproximadamente 10.700 novos casos por ano e que 80% dos casos são diagnosticados em estágios intermediário ou avançado, a terapia com ^{166}Ho poderia ser útil nos casos de resposta refratária à quimioembolização.

5. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES

De maneira geral, os estudos realizados pelas agências de ATS sugerem que, embora a TARE hepática não contribua para aumento significativo da sobrevida global, a tecnologia é segura e, no caso de CHC intermediário ou avançado, em comparação ao sorafenibe, apresenta efeitos adversos menos frequentes e mais gerenciáveis, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, apesar do produto dopado com ^{166}Ho ser comercializado na Europa, ainda não há estudos comparativos da TARE com a TACE, como também demonstrado pelos trabalhos das diferentes agências de ATS.

Além de indicar a necessidade de realização de mais estudos para comparação da efetividade clínica da TARE com ^{166}Ho , esta avaliação também indica a necessidade da realização de estudos de custo-efetividade local ou regional. Como destacado por Alonso et al. ²⁴, a potencial mudança da prática clínica devido a novos métodos de diagnóstico precoce do CHC e a novas terapias, o acesso local a elas, o treinamento adequado de radiologistas e médicos nucleares, podem impactar os resultados da avaliação econômica. Portanto, avaliações de custo-efetividade também devem ser conduzidas local ou regionalmente para tomadas de decisão.

Do ponto de vista de uma instituição pública produtora nacional, é importante considerar o desenvolvimento de tecnologias acessórias para possibilitar seu uso.

REFERÊNCIAS

1. SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, p. 209–249, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>. Acesso em: 12 ago. 2024.
2. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2023**: incidência de câncer no Brasil. [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 12 ago. 2024.
3. SIM H.W, KNOX J. Hepatocellular carcinoma in the era of immunotherapy. **Current Problems in Cancer**, v. 42, p. 40–48, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2017.10.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147027217301101?via%3Dihub>. Acesso em: 13 ago. 2024.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Relatório de recomendação**: diretrizes diagnósticas e terapêuticas carcinoma hepatocelular no adulto. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220520_relatorio_ddt_chc_cp_31.pdf. Acesso em: 25 jun. 2024.
5. REIG, M.; FORNER, A.; RIMOLA, J.; FERRER-FÀBREGA, J.; BURREL, M.; GARCIA-CRIADO, A.; KELLEY, R. K.; GALLE, P. R.; MAZZAFERRO, V.; SALEM, R.; SANGRO, B.; SINGAL, A. G.; VOGEL, A.; FUSTER, J.; AYUSO, C.; BRUIX, J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. **Journal of Hepatology**, v. 76, p. 681–693, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827821022236?via%3Dihub>. Acesso em: 13 ago. 2024.

6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Relatório de recomendação:** diretrizes diagnósticas e terapêuticas carcinoma hepatocelular no adulto. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220520_relatorio_ddt_chc_cp_31.pdf. Acesso em: 25 jun. 2024.
7. MAZZAFERRO, V.; REGALIA, E.; DOCI, R. ANDREOLA, S. PULVIRENTI, A.; BOZZETTI, F.; MONTALTO, F.; AMMATUNA, M.; MORABITO, A.; GENNARI, L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 11, 1996. DOI: 10.1056/NEJM199603143341104. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199603143341104>. Acesso em 13 ago. 2024.
8. D'ABADIE, P.; WALRAND, S.; LHOMMEL, R.; HESSE, M.; BORBATH, I.; JAMAR, F. Optimization of the clinical effectiveness of radioembolization in hepatocellular carcinoma with dosimetry and patient-selection criteria. **Current Oncology**, v. 29, p. 2422–2434, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol29040196>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1718-7729/29/4/196>. Acesso em: 14 ago. 2024.
9. IAEA NUCLEAR DATA SECTION. **Live chart of nuclides:** nuclear structure and decay data ms: 1702. Vienna, 2024. Disponível em: <https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html>. Acesso em: 28 ago. 2024.
10. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Yttrium-90 and Rhenium-188 radiopharmaceuticals for radionuclide therapy.** Vienna: IAEA, 2015, p. 301. Disponível em: <https://www.pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1662web-89688003.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2024.
11. OKAWABATA, F. S. **Manual de boas práticas para procedimentos de radioembolização com microesferas de resina marcadas com ⁹⁰Y.** Orientador: Orlando Rodrigues Junior. 2023. 53 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN-CNEN/SP, São Paulo. Disponível em: <https://repositorio.ipen.br/handle/123456789/47887>. Acesso em: 14 ago. 2024.

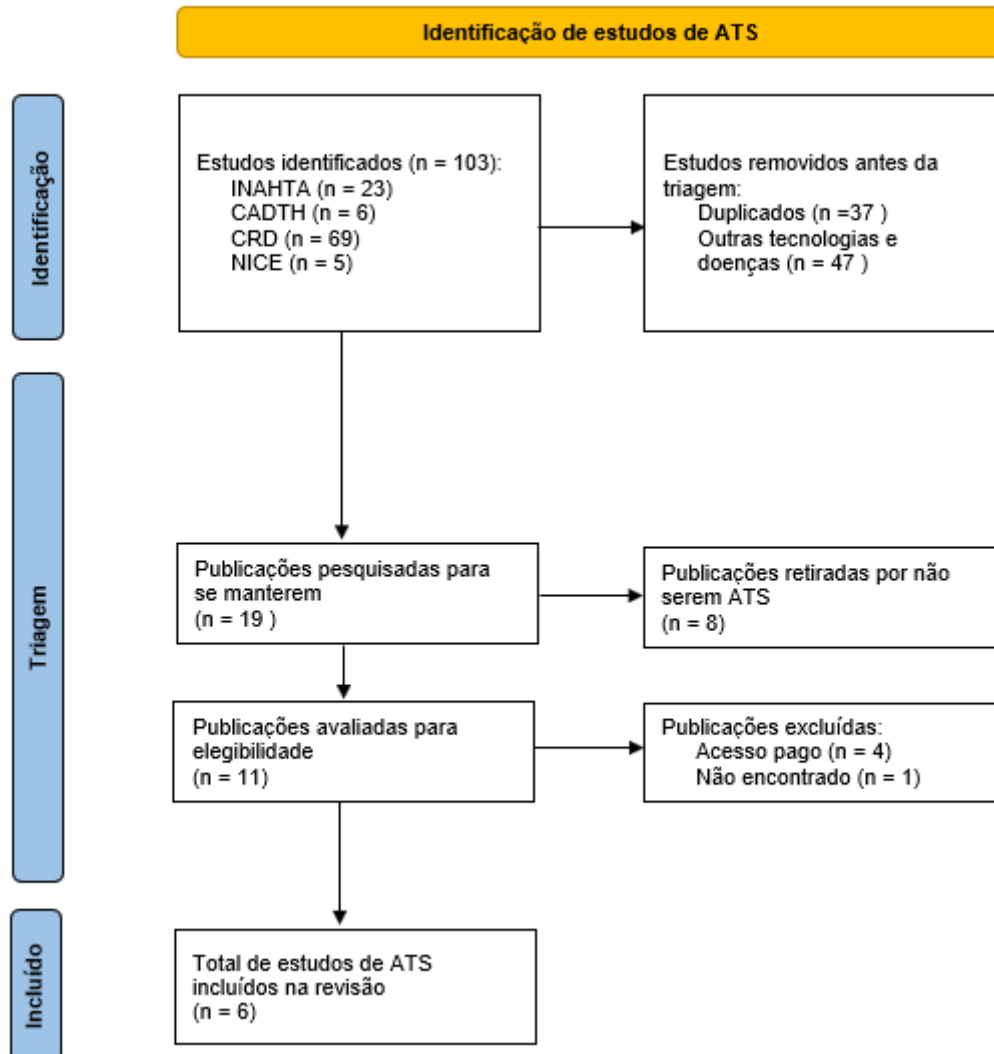
12. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Selective internal radiation therapies for treating hepatocellular carcinoma**: technology appraisal guidance, 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta688>. Acesso em: 15 ago. 2024.
13. ROOSEN, J.; KLAASSEN, N. J.M; GOTBY, L. E. L. W.; OVERDUIN, C. G.; VERHEIJ, M.; KONIJNENBERG, M. W.; NIJSEN, J.F.W.E. To 1000 Gy and back again: a systematic review on dose-response evaluation in selective internal radiation therapy for primary and secondary liver cancer. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 48, p. 3776-3790, 2021. *Epub ahead of print* 2021. DOI: 10.1007/s00259-021-05340-0. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-021-05340-0>. Acesso em: 15 ago. 2024.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar, Ministério da Saúde. Resolução Normativa ANS nº 542. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 160, n. 167, p. 134, 30 ago. 2022.
15. IQVIA. **Carcinoma hepatocelular**: barreiras de acesso ao diagnóstico e tratamento no cenário brasileiro atual, 2017. Disponível em: <https://observatoriodeoncologia.com.br/wp-content/uploads/2024/04/CARCINOMA.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2024.
16. SAINI, A.; WALLACE, A.; ALZUBAIDI, S.; KNUTTINEN, M. G.; NAIDU, S.; SHETH, R.; ALBADAWI, H.; OKLU, R. History and evolution of Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma. **Journal of Clinical Medicine**; v. 8, 2019. *Epub ahead of print*. DOI: 10.3390/jcm8010055. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/1/55>. Acesso em: 15 ago. 2024.
17. SMITS, M.L.J.; NIJSEN, J.F.W.; VAN DEN BOSCH, M.A.A.J.; LAM, M.G.; VENTE, M. A.; MALI, W.P.T.M; D VAN HET SCHIP, A.; ZONNENBERG, B. A. Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 10, p. 1025-1034, 2012. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70334-0. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(12\)70334-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(12)70334-0/abstract). Acesso em: 15 ago. 2024.

18. BRAAT, A. J. A.T.; KWEKKEBOOM, D. J.; KAM, B. L. R.; TEUNISSEN, J. J. M.; HERDER, W. W. de; DREIJERINK, K. M. A.; VAN ROOJI, R.; KRIJGER, G. C.; JONG, H. W. A. M. de.; VAN DEN BOSCH, M. A. A. J.; LAM, M. G. E. H. Additional hepatic 166Ho radioembolization in patients with neuroendocrine tumours treated with 177LuDOTATATE; a single center, interventional, non-randomized, non-comparative, open label, phase II study (HEPAR PLUS trial). **BMC Gastroenterol**, v. 18, n. 84, 2018. *Epub ahead of print*. DOI: 10.1186/S12876-018-0817-8. Disponível em: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-018-0817-8>. Acesso em: 15 ago. 2024.
19. CANADIAN JOURNAL OF HEALTH TECHNOLOGIES. CADTH health technology review: Yttrium-90 microspheres for intermediate-or advanced-stage hepatocellular carcinoma. **CADTH**, vol. 1, n. 3, 2021. DOI: doi.org/10.51731/cjht.2021.48. Disponível em: <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/rd0059>. Acesso em: 16 ago. 2024.
20. CHIAROLLA, E.; PAONE, S.; LO SCALZO, A.; COSIMELLI, M.; JEFFERSON, T., CERBO M. **HTA report**: Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) in colorectal liver metastases. AGENAS, Rome, 2014. Disponível em: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_ReportDispositivi_24_0_documentoENG.pdf. Acesso em 16 ago. 2024.
21. LUDWIG BOLTZMANN INSTITUT HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. **Selective internal radiotherapy using yttrium-90 microspheres for primary and secondary liver malignancies**: Systematic Review. Vienna, 2011. Disponível em: https://eprints.hta.lbg.ac.at/922/1/DSD_47_english.pdf. Acesso em: 16 ago. 2024.
22. RIZELL, M.; HULTBORN, R.; BERNHARDT P.; SVENSSON, J.; EILARD, M.S.; SAMUELSSON, O.; STRANDELL, A.; SVANBERG, T.; WIKBERG-ADANIA, U. **Health technology assessment HTA-rapport 2010:27**: 90 yttrium radioembolisation for hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases. HTA-centrum, 2010. Disponível em: https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/su4372-1728378332-253/surrogate/2010_27%20HTA-rapport%20Levercancer.pdf. Acesso em: 16 ago. 2024.

23. ALENCAR, C. A.C.; OLIVEIRA D.C.; TEIXEIRA, A.B.M.; LEMOS, L. M. G.; QUESADO, R. C. S.; SANTOS, I. M. A.; LINS, C. F. Computed tomography and magnetic resonance imaging in Brazil: an epidemiological study on the distribution of equipment and frequency of examinations, with comparisons between the public and private sectors. **Radiol Bras**; v. 57, 2024. *Epub ahead of print*. DOI: 10.1590/0100-3984.2023.0094. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/BPvJqs9rVXWpB6yZJxLKQbB/?lang=en>. Acesso em 16 ago. 2024.
24. ALONSO, J.C.; CASANS, I.; GONZÁLEZ, F.M.; FUSTER, D.; RODRÍGUEZ, A.; SÁNCHEZ, N.; OYAGÜEZ, I.; BURGOS, R.; WILLIAMS, A. O.; ESPINOZA, N. Economic evaluations of radioembolization with Itrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: a systematic review. **BMC Gastroenterology**; v.22, n. 326, 2022. *Epub ahead of print*. DOI: 10.1186/s12876-022-02396-6. Disponível em: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-022-02396-6>. Acesso em: 16 ago. 2024.

APÊNDICE 1

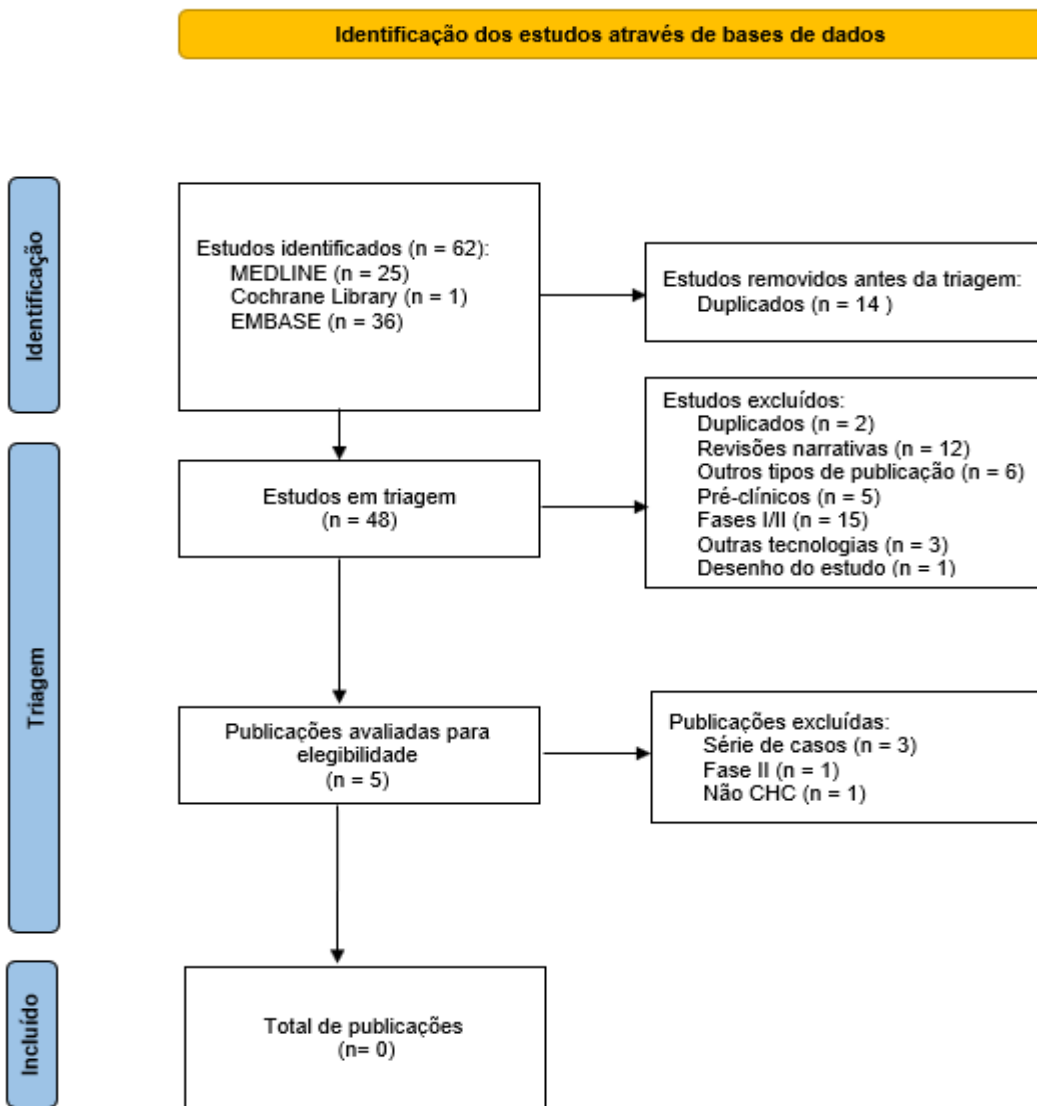
DIAGRAMA PRISMA (ATS)



Fonte: autores.

APÊNDICE 2

DIAGRAMA PRISMA (¹⁶⁶Ho)



Fonte: autores.