



instituto de pesquisas
energéticas e nucleares

MONITORAMENTO DE HORIZONTE TECNOLÓGICO

Nº 1 / 2024

NATS • Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Microesferas para
radioembolização
hepática





MONITORAMENTO DE HORIZONTE TECNOLÓGICO

Nº 1 / 2024

NATS • Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Microesferas para
radioembolização hepática

São Paulo

2024

O Informe NATS n.1 integra a série de publicações sobre o Monitoramento de Horizonte Tecnológico a serem emitidas periodicamente pelo Núcleo de avaliação de tecnologias em Saúde do IPEN. O uso deste informe está sob licença do *Creative Commons nível CC-BY-NC-ND*.

Como Citar:

POZZO, L. (coord.). **Monitoramento de horizonte tecnológico: microesferas para radioembolização hepática**. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN, 2024. 26 p. (Informe NATS n. 1). Disponível em: <https://repositorio.ipen.br>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Pozzo, Lorena

Monitoramento de horizonte tecnológico: microesferas para radioembolização hepática. São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (informe NATS n° 1) / coordenação Lorena Pozzo. -- São Paulo, 2024.

26 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.

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 Monitoramento do Horizonte Tecnológico

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 uma visão abrangente do desenvolvimento atual e futuro das microesferas dopadas com radionuclídeos para a técnica de radioembolização hepática, tanto no contexto interno quanto externo ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). Também aborda sua aplicação e integração nos sistemas de saúde globais.

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 Monitoramento de Horizonte Tecnológico.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANS – Agência Nacional de Saúde

BCLC - *Barcelona Clinic Liver Cancer*

CE – Comunidade Européia

CHC – Carcinoma Hepatocelular

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

DDT - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas

DUT - Diretriz de Utilização

EMA – Equipamento Médico-Assistencial

IECS - *Instituto de Efectividad Clínica em Salud*

mRECIST - critérios modificados de avaliação de resposta em tumores sólidos

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

ORR – *Objective Response Rate* (taxa de resposta objetiva)

PLLA – Ácido Poli-L-Lático

RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos)

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

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

SOE - Sem Outra Especificação

SPECT/CT - *Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography* (tomografia computadorizada por emissão de fóton único combinada com tomografia computadorizada)

TARE – *TransArterial RadioEmbolization* (radioembolização transarterial)

SUMÁRIO

1	A TECNOLOGIA.....	4
1.1	Condição clínica	4
1.1.1	Sistema Único de Saúde.....	4
1.1.2	Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).....	6
1.2	Descrição da tecnologia.....	7
1.2.1	Microesferas	7
1.2.2	Radionuclídeo	7
1.2.3	Planejamento terapêutico	9
1.2.4	Atividade administrada.....	9
2.	INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS	11
2.1	Informações sobre registro	11
2.2	Avaliação por agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições de saúde internacionais.....	12
3.	PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO	13
3.1	Desenvolvimento local: IPEN.....	13
3.1.1	Estratégia de busca	13
3.1.2	Estudos atuais identificados	13
3.2	Desenvolvimento externo	14
3.2.1	Clinical Trials	14
3.2.2	Outras tecnologias	17
3.2.3	Medline/Pubmed	17
4.	PANORAMA DA TECNOLOGIA	19
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	20
	REFERÊNCIAS	21

1 A TECNOLOGIA

1.1 Condição clínica

Em 2020, foram estimados 906 mil casos novos de câncer de fígado (4,7%), correspondendo ao 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 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.

A classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10) para o carcinoma hepatocelular (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 sem outra especificação (SOE);
- M8171/3 - Carcinoma hepatocelular fibrolamelar;
- M8180/3 - Carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma combinados.

1.1.1 Sistema Único de Saúde

A portaria conjunta nº 18, de 2022 do Ministério da Saúde aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) 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 2022³.

Essa DDT considera o diagnóstico a partir de exames de imagens não invasivos, como ultrassonografia com contraste, tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear (RMN). 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 (BCLC)* ⁴:

- Estágio 0: tumor único ocupando menos que 50% do fígado, em doente assintomático (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 (Zubrod 0), Child-Pugh A ou B;
- Estágio B: tumor ocupando mais que 50% do fígado ou multinodular, em doente assintomático (Zubrod 0), Child-Pugh A ou B;
- Estágio C: presença de pelo menos um dos seguintes critérios: invasão vascular, disseminação extra-hepática, em doente sintomático (Zubrod 1 ou 2), Child-Pugh A ou B;
- Estágio D: doente incapacitado (Zubrod 3 ou 4), qualquer que seja a extensão do tumor ou a função hepática (Child-Pugh A, B ou C);

Atualmente, o tratamento deve ser conduzido conforme o Quadro 1, considerado pela CONITEC e adaptado do Consenso Internacional para transplantes de fígado devido a CHC ⁵.

Quadro 1: Síntese das recomendações terapêuticas para o CHC de acordo com a classificação de Barcelona (BCLC).

Estágio	Terapia
Estágio 0	Ressecção cirúrgica Injeção percutânea de etanol Ablação por radiofrequência Radioterapia Estereotaxica
Estágio A	Ressecção cirúrgica Transplante hepático Injeção percutânea de etanol Ablação por radiofrequência Radioterapia Estereotaxica
Estágio B	Quimioembolização transarterial por cateter seguida ou não por ressecção cirúrgica
Estágio C	Tratamento sistêmico paliativo
Estágio D	Medidas paliativas de suporte clínico sem tratamento antitumoral

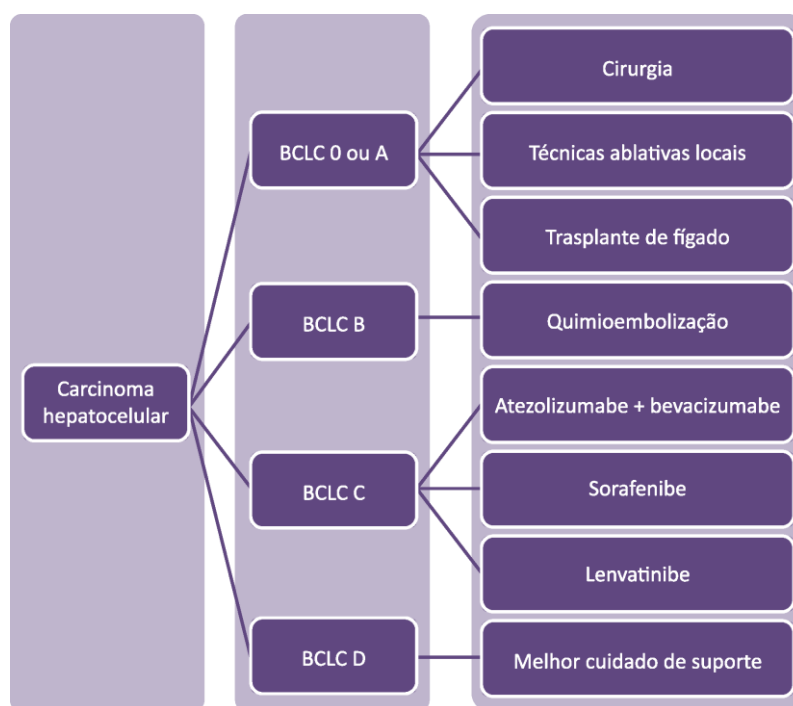
Fonte: autores.

O tratamento sistêmico paliativo de primeira-linha pode ser feito com sorafenibe ou por quimioterapia citotóxica (doxorubicina, 5-fluoruracil, leucovorina e oxaliplatina). O tratamento de segunda-linha do CHC avançado ou metastático pode empregar regorafenibe, para pacientes com boa capacidade funcional (escores ECOG 0 ou 1), se apresentaram falha terapêutica ao uso de sorafenibe. Não são candidatos a tal tratamento os pacientes que receberam previamente outros esquemas terapêuticos ou que interromperam o uso de sorafenibe por toxicidade deste medicamento.

1.1.2 Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

Na rede de saúde suplementar, o diagnóstico e o estadiamento do CHC seguem as mesmas indicações da DDT para o CHC no adulto da CONITEC. Entretanto, as linhas de cuidado associadas à classificação BCLC variam de acordo com as tecnologias incorporadas como obrigatórias no rol da ANS. A Figura 1 mostra as linhas de cuidado desenhadas pelo demandante da incorporação da radioembolização hepática em 2022 ⁶.

Figura 1: Atual linha de cuidado para o tratamento de CHC, considerando o que estava listado na ANS em 2022.



Fonte: autores.

No final de 2022, a radioembolização hepática foi incorporada ao rol de procedimentos da ANS com Diretriz de Utilização (DUT) para o tratamento opcional 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 porta⁷. O procedimento para câncer colorretal metastático, com metástases hepáticas dominantes, irressecáveis de câncer colorretal, que são intolerantes ou refratários à quimioterapia, não foi incorporado.

1.2 Descrição da tecnologia

A radioembolização, também conhecida por radioterapia interna seletiva (SIRT) ou radioembolização transarterial (TARE), consiste na administração de microesferas marcadas com um radioisótopo, 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.

1.2.1 Microesferas

Atualmente existem três tipos de material escolhido para transportar o radionuclídeo até o local de interesse: resina, vidro ou biopolímero. As microesferas de resina, medem de 20 a 60 μm , enquanto as de vidro tem 20-30 μm de diâmetro e as de biopolímero de 15 a 60 μm . Entre as microesferas de vidro desenvolvidas até 2011, somente o HfSiO_4 parece ser biocompatível⁹.

1.2.2 Radionuclídeo

Os radionuclídeos usados são o ítrio-90 (^{90}Y) e o hólmio-166 (^{166}Ho), com características físicas distintas. O ^{90}Y é um isótopo emissor de radiação beta com meia-vida física de 64,1 h, energias média e máxima de 0,93 e 2,28 MeV respectivamente. Devido às características físicas de alcance da partícula β do ^{90}Y , ocorrem altas doses absorvidas localmente onde as microesferas foram seletivamente implantadas. O ^{166}Ho emite raios gama de baixa energia (81 keV, 6,6%) e radiação beta (energia máxima: 1,85 MeV, 48,8% e 1,77 MeV, 49,9%) ao decair para o nuclídeo estável érbio-166 com uma meia-vida de 26,8 h. Os raios gama de baixa energia permitem a visualização das microesferas por tomografia

computadorizada por emissão de fóton único combinada com tomografia computadorizada (SPECT/CT), enquanto a RMN pode visualizá-las devido à natureza paramagnética do ^{166}Ho .

A atividade em cada microesfera de resina é de cerca de 50 Bq, a de biopolímero é de até 400 Bq e a de vidro é de cerca de 2.500 Bq. Por conta disso, o número de microesferas de resina injetado (40 a 60 milhões) e de biopolímero (15 a 30 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 e biopolímero. O Quadro 2 resume as principais características físicas dos produtos ofertados atualmente no mercado mundial.

Quadro 2: Características físicas das microesferas existentes no mercado mundial ¹⁰. 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
Isótopo	^{90}Y	^{90}Y	^{166}Ho
Energia máxima β (MeV)	2,28	2,28	1,85
Energia γ (keV)	-	-	81 (6,6%)
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.

Embora as microesferas de vidro apresentem alta resistência mecânica, estabilidade química 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 ácido poli-L-láctico (PLLA) apresentam densidade muito próxima a do plasma sanguíneo, são biodegradáveis e biocompatíveis.

1.2.3 Planejamento terapêutico

Antes do tratamento, deve ser feita uma avaliação da eficácia e segurança do procedimento individual a partir de um estudo cintilográfico do *shunt* pulmonar. Segundo o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), no Reino Unido, é relativamente comum o uso de imagens radiográficas e os procedimentos de embolização por *coil* de artérias que chegam ao estômago e duodeno a partir do fígado, para evitar danos a esses órgãos¹¹. Já em 1997, Ho e colaboradores indicavam que o paciente deve ser submetido à cateterização arterial hepática, utilizando cateter-balão ou outras técnicas angiográficas apropriadas para prevenir derivações extra-hepáticas antes da administração das microesferas¹². A imagem cintilográfica pode ser feita logo depois para determinar a extensão da derivação arteriovenosa para pulmões e confirmar ausência de fluxo gástrico e duodenal.

Para as microesferas com ^{90}Y , utiliza-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. 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.

Para as microesferas com ^{166}Ho , o procedimento de avaliação inicial pode ser feito com as próprias microesferas de biopolímero com ^{166}Ho , porém, numa quantidade menor (3 milhões de partículas), o que, neste caso, torna esta etapa mais confiável. Enquanto a avaliação com $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ deve ser feita habitualmente sete dias antes do procedimento terapêutico, a feita com as microesferas com ^{166}Ho pode ser feita no mesmo dia¹³.

1.2.4 Atividade administrada

A dosimetria pode ser feita considerando somente um compartimento, um modelo multicompartimental ou a informação de cada voxel das imagens obtidas¹³. A abordagem mais simples não faz distinção entre o tumor e o tecido hepático sadio. Considera-se uma dose média e,

normalmente, usa-se a mesma atividade para pacientes diferentes. O modelo multicompartimental considera composições e distribuições de atividade homogêneas em cada compartimento. As estruturas do órgão e tumor são segmentadas nas imagens anatômicas (CT) e co-registradas às imagens funcionais (SPECT). Com essas imagens é possível obter a relação T/N, que considera as atividades e as massas do tumor e do órgão ou tecido normal. Com isso e com a informação de *shunt* pulmonar obtida também com essas imagens, é possível calcular a atividade a ser administrada ao paciente a partir da Equação 1¹³.

$$A = \frac{D \left[\left(\frac{T}{N} M_T \right) + M_F \right]}{CF(1 - \%shunt_pulmonar)} \quad \text{Equação 1}$$

Onde:

A é a atividade administrada (GBq);

D é a dose recebida pelo alvo (Gy);

M_T é a massa do tumor (kg);

M_F é a massa do fígado (kg);

CF é o fator de conversão de dose (14,85 J/GBq)

2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

2.1 Informações sobre registro

Atualmente, estão comercialmente disponíveis três tipos diferentes de microesferas radioativas no mundo. No Brasil, as microesferas de vidro contendo ^{90}Y , conhecidas como TheraSpheres (BTG, Londres, Reino Unido), e as microesferas de resina revestidas com ^{90}Y , comercializada como SIR-SPHERES® (Sirtex Medical Limited, North Sydney NSW, Austrália). As microesferas de biopolímero contendo ^{166}Ho , comercializadas como QuiremSpheres (Quirem Medical BV, Deventer, Holanda), estão disponíveis somente na Europa (CE *mark* como Dispositivo Médico Ativo e Implantável desde 2015*). Em todos os locais a tecnologia é classificada como dispositivo médico de alto risco.

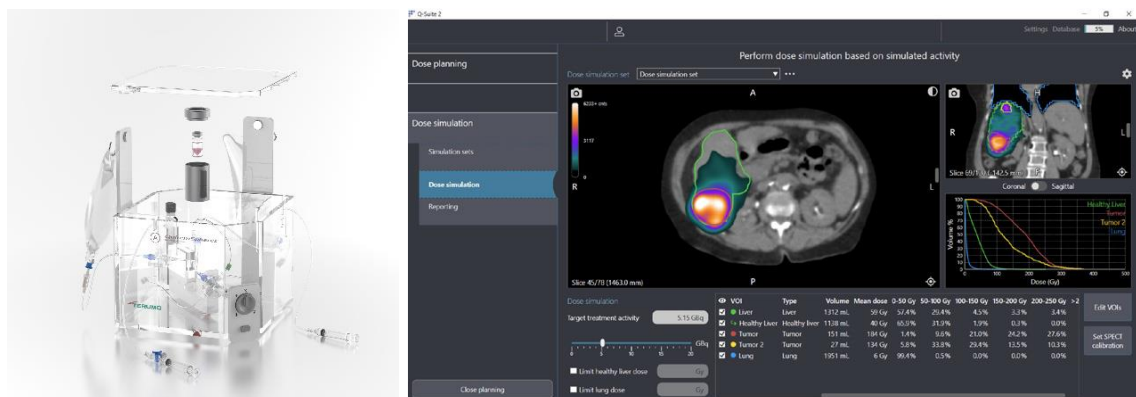
As microesferas podem ser comercializadas com diferentes atividades radioativas. Além delas, constam também nos registros encontrados os sistemas reutilizáveis e acessórios de uso único para administração do material. No caso da QuiremSpheres™ há um programa computacional para cálculo da dose necessária. A empresa comercializa produtos para a SIRT com o biopolímero com ^{166}Ho considerando fases diferentes (Figura 2):

QuiremScout™: são as mesmas microesferas com menor quantidade e atividade para realização do planejamento terapêutico com imagens de SPECT ou RMN;

Quiremspheres™: microesferas com atividades terapêuticas (SIRT);

Q-Suite™: *software* dedicado para planejamento individualizado da terapia e verificação da entrega de dose.

Figura 2: Dispositivo reutilizável para administração da dose de planejamento e terapêutica e kit de uso único (esquerda) e tela do programa desenvolvido (Q-Suite™) para cálculo da dose a ser administrada, assim como para acompanhamento da terapia.



Fonte: <https://www.terumo-europe.com/en-emea/products/quiremspheres%E2%84%A2-microspheres> em 04/03/2024.

* <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/medical-devices>

2.2 Avaliação por agências de avaliação de tecnologias em saúde 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. Todos os estudos consideraram as microesferas de vidro e resina com Y-90 e somente um deles considerou também a microesfera polimérica com Ho-166. Neste estudo, a agência do Reino Unido (NICE) considerou somente CHC avançado, mas tratado com as microesferas de Y-90 e Ho-166. Segundo a agência, os dados de ensaios clínicos para essas terapias de radioembolização se mostram limitados quando comparados com outras opções de tratamento. No entanto, em comparação com o 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 para pessoas com CHC em estágios iniciais e intermediários. Para pessoas com CHC avançado, a SIRT com QuiremSpheres é menos eficaz clinicamente 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 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. Esta análise é aprofundada no Parecer Técnico Científico N° 1/2024 NATS IPEN, em elaboração.

3. PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

3.1 Desenvolvimento local: IPEN

3.1.1 Estratégia de busca

Primeiramente, foi feita uma busca no repositório digital da biblioteca do IPEN com a palavra-chave “microesferas”. Foram obtidos 47 trabalhos e identificadas 3 dissertações e/ou teses desenvolvidas no IPEN com foco em radioembolização hepática:

- BARROS FILHO, E.C. Desenvolvimento de microesferas de vidro fosfato contendo hólmio para uso em radioterapia interna seletiva. 2016. Tese (Doutorado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN-CNEN/SP, São Paulo. 84 p. Orientador: Reginaldo Muccillo. DOI: 10.11606/T.85.2016.tde-30052016-145150

- BARROS FILHO, ERALDO C. Estudo do processo de esferolização de partículas vítreas visando à aplicação em radioterapia interna seletiva. 2012. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN-CNEN/SP, São Paulo. 116 p. Orientador: José Roberto Martinelli. DOI: 10.11606/D.85.2012.tde-03042012-094846

- COSTA, RENATA F. Desenvolvimento de métodos de preparação de microesferas de polímero e resinas marcadas com hólmio-166. 2008. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN/CNEN-SP, São Paulo. 82 p. Orientador: João Alberto Osso Junior. DOI: 10.11606/D.85.2008.tde-21092011-102343

3.1.2 Estudos atuais identificados

Foi feita uma consulta direta aos pesquisadores do IPEN e foram recolhidas informações sobre quatro pesquisas relacionadas ao tema. Destas, três preveem aplicações clínicas:

- Síntese e caracterização de novos materiais (HfSiO_4 e SiHfOC) para confecção de microesferas para radioembolização com ^{166}Ho (Arthur Wilson Carbonari e Frederico Antônio Genezini);

- Estudo da influência da irradiação nas propriedades de degradação de polímero injetável contendo nanopartículas de ferro e vidro incorporadas com ^{166}Ho (Juliana Marchi e Monica Mathor). Pretende-se incorporar vidro biocompatível contendo hólmio, nanopartículas de ferro superparamagnéticas e fármaco ácido zoledrônico em uma matriz de hidrogel a base de poloxamer para

obtenção de um sistema que trate o câncer por hipertermia e radioterapia, além de auxiliar na regeneração do tecido ósseo;

- Produção de microesferas cerâmicas (Al_2O_3 e de SiO_2) incorporadas com o radioisótopo ^{166}Ho visando sua aplicação no tratamento de câncer de fígado por radioembolização (Luis Antônio Gênova).

3.2 Desenvolvimento externo

3.2.1 Clinical Trials

Foi realizada busca ativa no *Clinical Trials* com a expressão “radioembolization and (cancer or metastasis)”, até 23 de fevereiro de 2024.

Foram encontrados quatro estudos ativos com microesferas de PLLA dopadas com ^{166}Ho . O EMERITUS-II ([NCT05609448](#))¹⁴ e o HOLMBRAVE ([NCT05705791](#))¹⁵ são estudos dedicados à doença em estado mais avançado, com BCLC B ou C. O primeiro visa a verificação da segurança do procedimento de dosimetria individualizada da terapia a partir do uso das imagens de RMN. O segundo foca na eficácia do dispositivo (QuiremSpheres®) em combinação com a terapia de 1ª linha com atezolizumabe ou bevacizumabe. Já os estudos HOMIE-166 ([NCT05451862](#))¹⁶ e iHEPAR ([NCT05114148](#))¹⁷ se dedicam à eficácia e segurança (dosimetria individualizada por SPECT), respectivamente, em estágios mais precoces, com lesões de menor diâmetro, ainda que irrissecáveis.

O EMERITUS-II tem como objetivo investigar a segurança e viabilidade de uma abordagem personalizada de SIRT, utilizando orientação por RMN em pacientes com CHC inoperáveis. Os resultados esperados incluem avaliar o perfil de toxicidade das doses administradas, a segurança do procedimento de radioembolização guiado por RMN, os limites de tempo para realizar dosimetria intraprocedimental baseada em RMN, a viabilidade de realizar o planejamento de tratamento intraprocedimental e otimização da dosimetria como resultado secundário. É uma continuação do EMERITUS-I ([NCT04269499](#))¹⁸, que teve como objetivo primário determinar a viabilidade da administração de microesferas de hólmio visualizada por RMN. Os objetivos secundários incluíram avaliar o número de participantes com eventos adversos relacionados ao tratamento, a relação tumor/não tumor na dosimetria baseada em RMN, a comparação da dosimetria entre RMN e SPECT e a resposta tumoral após

3 meses baseada em imagens de CT (de acordo com os critérios de avaliação de resposta de tumores sólidos (RECIST) versão 1.1)¹⁹.

O objetivo do estudo HOLMBRAVE é avaliar o valor acrescentado da SIRT com ¹⁶⁶Ho (QuiremSpheres®, o dispositivo médico em investigação) ao atezolizumabe (1200 mg a cada 3 semanas, bevacizumabe (15 mg/kg a cada 3 semanas) em pacientes com CHC não ressecável a partir da análise da melhor taxa de resposta objetiva (ORR) após 6 meses de acordo com o RECIST modificado (mRECIST).

O HOMIE-166 é um estudo prospectivo, de braço único, aberto e multicêntrico com ¹⁶⁶Ho-TARE em pacientes com CHC irresssecável com carga tumoral limitada e função hepática bem preservada, não elegíveis para transplante de fígado e/ou ressecção hepática. No entanto, pacientes elegíveis para transplante de fígado ainda podem ser incluídos no contexto de ponte para o transplante. O estudo propõe o uso de ¹⁶⁶Ho-TARE para o procedimento terapêutico (QuiremSpheres™) e de planejamento (QuiremScout™). O desfecho primário é a ORR obtida por mRECIST em 5 anos.

O iHEPAR, do Centro Médico Universitário de Utrecht, é um estudo sequencial após a conclusão bem-sucedida do estudo HEPAR Primary ([NCT03379844](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03379844))²⁰. Neste último, todos os tratamentos foram planejados usando modelagem dosimétrica simples de um compartimento, que incluía o volume alvo sem distinção entre compartimentos tumorais e não tumorais. Cada paciente foi tratado com uma dose absorvida média de 60 Gy no volume alvo. Em alguns pacientes, essa abordagem de tratamento resultou em uma alta dose absorvida no tumor e baixa no fígado normal, enquanto em outros ocorreu o oposto. O estudo confirmou a segurança de uma dose absorvida média de 60 Gy e forneceu informações sobre os limiares previamente desconhecidos para uma dose absorvida segura no fígado normal e eficaz no tumor ²¹.

A hipótese primária do estudo iHEPAR é que o planejamento de tratamento individualizado baseado em dosimetria com mais compartimentos é pelo menos tão seguro quanto o planejamento de tratamento de um compartimento padrão, utilizado no HEPAR Primary, mas com o potencial de melhorar os resultados do tratamento. Este estudo de fase II tem como objetivo avaliar a segurança e eficácia da SIRT com ¹⁶⁶Ho baseado em dosimetria individualizada em CHC. Esses dados serão utilizados para o desenho de futuros ensaios clínicos randomizados. O Quadro 3 resume os ensaios clínicos atuais.

Quadro 3: Ensaios clínicos atuais com a tecnologia de PLLA dopado com ¹⁶⁶Ho (QuiremSpheres®). Todos recrutam indivíduos de ambos os gêneros, com idade igual ou maior que 18 anos, com tumor hepático não ressecável e ECOG 0 ou 1 ou equivalente.

Identificadores e País	Financiador	População	Desfecho primário	Status Início - Término
EMERITUS-II NCT05609448 Países Baixos	Radboud University Medical Center (Terumo Corporation)	<ul style="list-style-type: none"> - BCLC B ou C - 1 ou + lesões ≥ 10 mm no maior diâmetro na RMN/CT - Expectativa de vida ≥ 12 semanas - Desempenho (OMS) de 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> - Segurança do procedimento de radioembolização guiado por RMN e perfil de toxicidade das doses administradas - Viabilidade e limites de tempo para realizar o planejamento de tratamento intraprocedimental (dosimetria por SPECT e RMN) 	Recrutamento seletivo 23/05/2023 - 01/10/2025
HOLMBRAVE NCT05705791 França Multicêntrico	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris	<ul style="list-style-type: none"> - BCLC C - Expectativa de vida ≥ 12 semanas - Tumor não ressecável - Elegível para terapia combinada de 1ª linha com atezolizumabe e bevacizumabe. - ECOG 0 / 1 	<ul style="list-style-type: none"> - Eficácia –ORR obtida por mRECIST 6 meses após a terapia 	Recrutando 02/2023 – 02/2026
HOMIE-166 NCT05451862 Alemanha Multicêntrico	Terumo Europe N.V.	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor não ressecável - Lesão única ≤ 8 cm ou até 3 lesões ≤ 5 cm (cada) - ECOG 0-1 	<ul style="list-style-type: none"> - Eficácia – ORR obtida por mRECIST 6 meses após a terapia 	Recrutando 21/08/2023 – 01/01/2031
iHEPAR NCT05114148 Países Baixos	Utrecht University Medical Center (Terumo Corporation)	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor não ressecável - Lesão única ≤ 8 cm - Expectativa de vida ≥ 24 semanas - ECOG 0-1 - Doença hepática dominante 	<ul style="list-style-type: none"> - Segurança (dosimetria, pesquisa de dose máxima): taxa de toxicidade inaceitável 	Recrutando 03/2022 – 11/2024

Fonte: autores.

3.2.2 Outras tecnologias

O estudo francês Lip-Re2 ([NCT05797870](#))²² ainda não está recrutando voluntários com BCLC de A a C e ECOG 0-1. Trata-se de lipiodol marcado com ¹⁸⁸Re (¹⁸⁸Re-SSS lipiodol), que pode ser usado tanto na fase de avaliação dosimétrica quanto na terapêutica, como no caso do uso do ¹⁶⁶Ho. O desfecho primário é a ORR verificado por imagem (mRECIST) após 6 meses do tratamento. O estudo terá duração de 4 anos.

Foram encontrados 27 estudos clínicos registrados com microesferas de resina ou vidro dopados com ⁹⁰Y. Como o procedimento de radioembolização com essa tecnologia já foi recomendado por algumas agências de ATS e já foi incorporado a alguns sistemas de saúde, estes estudos abertos visam outros momentos da doença, a combinação com outros fármacos, otimização da dosimetria individualizada e acompanhamento por imagens.

3.2.3 Medline/Pubmed

Foi feita busca no banco de dados da Medline via Pubmed com a expressão “*radioembolization and (cancer or metastasis)*” a partir de 2018. O resultado inicial foi de 1.170 trabalhos publicados. Destes, 40 artigos referentes a estudos clínicos observacionais ou randomizados, dos quais 8 se referem à tecnologia avaliada. São resultados iniciais de eficácia e segurança, e otimização de doses^{19,21 23,24 25,26}. Um estudo avaliou a ligação do ¹⁶⁶Ho a diferentes microesferas disponíveis comercialmente²⁷. Um estudo considerou a terapia previa de tumor neuroendócrino com ¹⁷⁷Lu-DOTATATO²⁸.

Outros 16 estudos reportaram diferentes radionuclídeos como ¹⁵³Sm, ¹⁸⁸Re, ¹³¹I, ¹⁷⁷Lu, ²²⁵Ac. Cada um desses radionuclídeos tem características físicas diferentes e, conseqüentemente, potenciais terapêuticos diferentes. Para cada um deles, é preciso avaliar e desenvolver a forma de administração e a dose ótima a ser usada. Para os 16 estudos restantes, feitos com ⁹⁰Y, foram considerados tumores primários de mama, tireoide, pulmão, colorretal e tumores neuroendócrinos. Além disso, a TARE é estudada em combinação com outros procedimentos terapêuticos, como quimioterapia, radiofrequência, termo-ablação e imunoterapia. Foram encontradas 326 revisões, sistemáticas ou não, com ou sem metanálises, para ⁹⁰Y. Isto demonstra a difusão atual desta

tecnologia, considerando basicamente dois fabricantes mundiais que comercializam materiais diferentes e mesmo radionuclídeo.

4. PANORAMA DA TECNOLOGIA

A radioembolização hepática tem sido praticada na rotina clínica mundial. No Brasil, existem dois produtos de microesferas dopadas com ^{90}Y com registro junto à ANVISA e o procedimento é ressarcido no âmbito do Sistema de Saúde Suplementar. No escopo deste trabalho, o panorama tecnológico para microesferas dopadas com ^{166}Ho é apresentado no Quadro 4 por uma matriz *SWOT*. Nela se destacam as forças (*Strengths*), fraquezas (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) do desenvolvimento desta tecnologia no IPEN.

Quadro 4: Matriz *SWOT* da tecnologia.

Forças	Fraquezas
SPECT (visualização do ^{166}Ho livre ou ligado às microesferas)	Materiais diferentes (homogeneização, degradação e distribuição diferentes)
RMN (visualização das microesferas)	Dosimetria específica
Produção no IEA-R1	
Capital intelectual institucional para desenvolvimento de metodologia de dosimetria individualizada	
Ameaças	Oportunidades
Necessidade de desenvolvimento de sistema de entrega	Parcerias com iniciativa privada
Alto custo para registro	Registro como EMA

Fonte: autores.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A radioembolização hepática foi incorporada ao rol de procedimentos da ANS com DUT no final de 2022 usando microesferas dopadas com ^{90}Y . Ela foi recomendada como tratamento opcional de CHC intermediário ou avançado, irressecável e sem doença extra-hepática para os quais a quimioembolização é inadequada, com ou sem trombose/envolvimento da veia porta. O procedimento consiste em inocular microesferas dopadas com um radionuclídeo na circulação arterial do fígado.

Existem três tipos de material para confecção das microesferas, que diferem em tamanho, para transportar o radionuclídeo até o local de interesse. A quantidade de microesferas injetadas, e consequente atividade administrada, depende do material. A dosimetria entregue pode ser calculada para um ou vários compartimentos.

Atualmente, há 3 empresas fabricando microesferas globalmente. SIR-Spheres (vidro), Therasphere (resina) e Quiremsphere (biopolímero). As de vidro e resina são dopadas com ^{90}Y e foram recomendadas no Reino Unido para tratamento do CHC em indivíduos com comprometimento hepático de grau A de Child–Pugh. No Brasil, a ANS também aprovou o procedimento com as microesferas com ^{90}Y no sistema de saúde suplementar. Para as microesferas dopadas com ^{166}Ho (Quiremspheres), ainda não há trabalhos suficientes. Há 5 trabalhos clínicos internacionais que estão recrutando pacientes para estudo clínico com as Quiremspheres.

No Ipen, 3 dissertações/teses tiveram como objetivo a síntese de diferentes materiais e processo de esferolização para confecção das microesferas dopadas com ^{166}Ho . Há 3 grupos trabalhando nisso atualmente. Um deles trabalha em escala nanométrica e não prevê o uso em radioembolização. Os dois trabalhos desenvolvidos no Ipen que preveem esse uso estão em momentos diferentes de maturação tecnológica e consideram quatro materiais diferentes. Como visto neste trabalho, esta diferença pode implicar em maior facilidade ou dificuldade ao considerar a segurança e a dosimetria do paciente. Somente um dos projetos considera a aplicação da radioembolização para tratamento de câncer hepático. Entretanto, NENHUM dos materiais atualmente desenvolvidos parece ser biodegradável como o PLLA, usado nas microesferas comerciais^{29,30}. Este aspecto deve ser bem avaliado considerando o impacto clínico desejado.

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 abr. 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 abr. 2024.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico_1ed.pdf. Acesso em: 1 jan. 2024.
4. 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: 12 abr. 2024.
5. CLAVIEN, P.A.; LESURTEL, M.; BOSSUYT, P. M. M.; GORES, G. J.; LARGER, B.; PERRIER, A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. **The Lancet Oncology**, v. 13, p. e11-e22, 2012. *Epub Ahead of print*. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70175-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70175-9). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204511701759?via%3Dihub>. Acesso em: 12 abr. 2024.

6. BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório Preliminar da COSAÚDE** -radioembolização hepática para carcinoma hepatocelular em estágio intermediário ou avançado (UAT 34) (CHC), Brasília, [2023?].
7. 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.
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: 15 abr. 2024.
9. RAHAMAN, M.N.; DAY, D. E.; SONNY BAL, B.; FU, Q.; JUNG, S.B.; BONEWALD, L L.F.; TOMSIA, A. P. Bioactive glass in tissue engineering. **Acta Biomaterialia**, v. 7, p. 355–2373, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.03.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706111001280?via%3Dihub>. Acesso em: 15 abr. 2024.
10. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Selective internal radiation therapies for treating hepatocellular carcinoma**: technology appraisal guidance, 2021. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta688. Acesso em: 15 abr. 2024.
11. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Selective internal radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma**: interventional procedures guidance-IPG460, 2013. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ipg460. Acesso em: 15 abr. 2024.
12. HO, S.; LAU, W.Y.; LEUNG, T. W. T.; CHAN, M.; JOHNSON, P. J.; LI, A. K. C. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 24, p. 293-298, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01728766>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01728766>. Acesso em: 15 abr. 2024.

13. WEBER, M.; LAM, M.; CHIESA, C.; KONIJNENBERG, M.; CREMONESI, M.; FLAMEN, P.; GNESIN, S.; BODEI, L.; KRACMEROVA, T.; LUSTER, M.; GARIN, E.; HERRMANN, K. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 49, p. 1682–1699, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05600-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-021-05600-z>. Acesso em: 15 abr. 2024.
14. RADBOUD UNIVERSITY MEDICAL CENTER. MRI-guided Holmium-166 Radioembolization. **Clinical Trials**, 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05609448>. Acesso em: 11 jun. 2024
15. GUSTAVE ROSSY CANCER CAMPUS GRAND PARIS. Clinical Investigation Evaluating Safety and Efficacy of Selective Intra-arterial 166Holmium Radiation Therapy in Combination With Atezolizumab and Bevacizumab for Non Resectable Hepatocellular Carcinoma (HOLMBRAVE). **Clinical Trials**, 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05705791>. Acesso em: 11 jun. 2024).
16. TERUMO EUROPE N.V. Holmium-166 Transarterial Radioembolization in Unresectable, Early Stage Hepatocellular Carcinoma. (HOMIE-166). **Clinical Trials**, 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05451862>. Acesso em: 11 jun. 2024.
17. UMC UTRECHT. Individualized Dosimetry for Holmium-166-radioembolization in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma (iHEPAR). **Clinical Trials**, 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05114148>. Acesso em 11 jun. 2024.
18. RADBOUD UNIVERSITY MEDICAL CENTER. Real-time Imaging of Holmium Radioembolization: a Feasibility Study (Emeritus). **Clinical Trials**, 2021. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04269499>. Acesso em: 11 jun. 2024.
19. ROOSEN, J.; WESTLUND GOTBY, L. E. L.; ARNTZ, M. J.; FÜTTERER, J. J.; JANSSEN, M. J. R.; KONIJNENBERG, M. W.; VAN WIJK, M. W. M.; OVERDUIN, C. G.; NIJSEN, F. W. Intraprocedural MRI-based dosimetry during transarterial radioembolization of liver tumours with holmium-166 microspheres (EMERITUS-1): a phase I trial towards adaptive, image-controlled treatment delivery. **European Journal of Nuclear Medicine**

- and Molecular Imaging**, v. 49, p. 4705–4715, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05902-w>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-022-05902-w>. Acesso em: 15 abr. 2024.
20. UMC UTRECHT. HEPAR Primary: Holmium-166-radioembolization in Hepatocellular Carcinoma Patients. **Clinical Trials**, 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03379844?term=hepar%20&intr=radioembolization&rank=1>. Acesso em: 11 jun. 2024.
21. REINDERS, M. T. M.; VAN ERPECUM, K. J.; SMITS, M. L. J.; BRAAT, A. J. T.; BRUIJNE, J.de; BRUIJNEN, R.; SPRENGERS, D.; MAN, R. A. de; VEGT, E.; IJZERMANS, J. N. M.; MOELKER, A.; LAM, M. G. E. H. Safety and efficacy of 166Ho radioembolization in hepatocellular carcinoma: the HEPAR primary study. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 63, p. 1891–1898, 2022. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.263823>. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/63/12/1891>. Acesso em: 15 abr. 2024.
22. CENTER EUGENE MARQUIS. Selective Internal Radiation Therapy and 188Re-SSS Lipiodol Treatment for Liver Cancer (Lip-Re2) (Lip-Re2). **Clinical Trials**, 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05797870?tab=table>. Acesso em: 11 jun. 2024.
23. PRINCE, J. F.; VAN DEN BOSCH M.; NIJSEN, J.F.W.; SMITS, M. L. J.; VAN DEN HOVEN, A. F.; NIKOLAKOPOULOS, S.; WESSELS, F. J.; BRUIJNEN, R. C. G.; BRAAT, M. N. G. J. A.; ZONNENBERG, B. A.; LAM, M. G. E. H. Efficacy of radioembolization with 166Ho-microspheres in salvage patients with liver metastases: a phase 2 study. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 59, p. 582–588, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.197194>. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/59/4/582>. Acesso em: 16 abr. 2024.
24. REINDERS, M.T. M.; SMITS, M. L. J.; VAN ROEKEL, C.; BRAAT, A. A. T. Holmium-166 microsphere radioembolization of hepatic malignancies. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 49, p. 237–243, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.01.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001299819300157?via%3Dihub>. Acesso em: 15 abr. 2024.

25. VAN ROEKEL, C.; BASTIAANNET, R.; SMITS, M. L. J.; BRUIJNEN, R. C.; BRAAT, A. J. A. T.; JONG, H. W. A. M. de; ELIAS, S. G.; LAM, M. G. E. H. Dose-effect relationships of ¹⁶⁶Ho radioembolization in colorectal cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 62, p. 272–279, 2021. DOI: 10.2967/jnumed.120.243832. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/62/2/272>. Acesso em: 15 abr. 2024.
26. DRESCHER, R.; KÖHLER, A.; SEIFERT, P.; ASCHENBACH, T. E.; RAUCHFUß, F.; FREESMEYER, M. Clinical results of transarterial radioembolization (TARE) with holmium-166 microspheres in the multidisciplinary oncologic treatment of patients with primary and secondary liver cancer. **Biomedicines**, v. 11, 2023. *Epub ahead of print*. DOI: 10.3390/BIOMEDICINES11071831. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/7/1831>. Acesso em: 15 abr. 2024.
27. SUBRAMANIAN, S.; VIMALNATH, K. V.; DASH, A. Preparation and preliminary in vivo evaluation of ¹⁶⁶Ho-labeled microspheres for possible use in radioembolic therapy of liver cancer. **Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 61, p. 509–514, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/jlcr.3616>. Disponível em: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jlcr.3616>. Acesso em: 15 abr. 2024.
28. 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 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE; 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 abr. 2024.
29. ZYUZIN, M. V.; ZHU, D.; PARAK, W.J.; FELIU, N.; ESCUDERO, A. Development of silica-based biodegradable submicrometric carriers and investigating their characteristics as in vitro delivery vehicles. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, p. 1–17, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21207563>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/20/7563>. Acesso em: 15 abr. 2024.

30. ARANGO-OSPINA, M.; XIE, F.; GONZALO-JUAN, I.; RIEDEL, R.; IONESCU, E.; BOCCACCINI, A. R. Review: Silicon oxycarbide based materials for biomedical applications. **Applied Material Today**, v. 18, n. 100482, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2019.100482>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352940719306018?via%3Dihub>. Acesso em: 15 abr. 2024.