

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

Raquel de Freitas Jotz

**RESULTADOS DA QUIMIOEMBOLIZAÇÃO DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR COMO TERAPIA PONTE AO TRANSPLANTE DE
FÍGADO.**

Porto Alegre

2022

Raquel de Freitas Jotz

**RESULTADOS DA QUIMIOEMBOLIZAÇÃO DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR COMO TERAPIA PONTE AO TRANSPLANTE DE
FÍGADO.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-
Graduação em Hepatologia da Universidade
Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito parcial para obtenção do título
de Mestre em Hepatologia.
Orientador: Prof. Angelo Alves de Mattos

Porto Alegre

2022

Catálogo na Publicação

de Freitas Jotz, Raquel
RESULTADOS DA QUIMIOEMBOLIZAÇÃO DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR COMO TERAPIA PONTE AO TRANSPLANTE DE
FÍGADO. / Raquel de Freitas Jotz. -- 2022.
53 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2022.

Orientador(a): Angelo Alves de Mattos.

1. Quimioembolização. 2. Transplante Hepático. 3.
Sobrevida. 4. Carcinoma Hepatocelular. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

RESUMO

Introdução: O transplante hepático é considerado a terapia ideal para o carcinoma hepatocelular (CHC), porém a grande limitação de sua indicação é a insuficiência de doadores. Com o intuito de otimizar seus resultados, evitando *dropout* quando em fila, é recomendada a realização de terapia locorregional para controle do crescimento tumoral. **Objetivo:** Avaliar os resultados da necrose tumoral após quimioembolização transarterial (TACE) dos pacientes em fila de transplante e seu reflexo na sobrevida dos doentes. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte histórica, no qual foram incluídos 118 pacientes para análise da relação da TACE e do grau de necrose do nódulo neoplásico no explante hepático. Na análise da sobrevida pós-transplante hepático foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Achados com valor $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** A maioria dos pacientes estava na faixa dos 60 anos de idade, era do sexo masculino e tinha o vírus da hepatite C como a causa mais frequente da cirrose. Necrose total do nódulo neoplásico no explante foi observada em 76 pacientes (64,4%). A necrose total após a TACE foi observado majoritariamente naqueles que possuíam um nódulo único de até 5 cm (61,8%). Não houve diferença significativa no grau de necrose quando foi avaliada a alfa-fetoproteína, no ponto de corte de 100ng/ml, bem como no grau de diferenciação tumoral. A maioria dos nódulos com grau de necrose total não apresentava invasão microvascular. Observou-se que 77,8% dos pacientes com necrose total no explante hepático, nos exames de imagem, tinham apresentado resposta completa pela classificação de mRecist. Em relação as partículas utilizadas na TACE, a *Hepasphere*, apesar de ter demonstrado menor taxa de intercorrências, proporcionou menor grau de necrose total em relação as outras partículas, a despeito de não haver diferença estatística. Ao final do seguimento do estudo o número de óbitos foi de 26 pacientes. A sobrevida, embora sem diferença estatística, foi maior nos pacientes que obtiveram necrose total quando comparada com grau de necrose parcial ou ausência de necrose. **Conclusão:** A terapia ponte com TACE, quando proporciona necrose completa do nódulo tumoral, aumenta a sobrevida dos pacientes, no entanto, se faz necessário estudos prospectivos e controlados para que tenhamos uma resposta mais definitiva em relação a conduta a ser tomada nos pacientes em fila de espera para a realização de transplante de fígado.

Palavras-chave: Carcinoma hepatocelular. Quimioembolização transarterial. Grau de necrose. Análise de sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: Liver transplantation is considered the ideal treatment for hepatocellular carcinoma (HCC), however the major limitation of its indication is the lack of donors. In order to optimize its results, avoiding dropout when in line, it is recommended to perform locoregional therapy to control tumor growth. **Objective:** To evaluate the results of tumor necrosis after transarterial chemoembolization (TACE) in patients on the transplant waiting list and its impact on patient survival. **Methods:** This is a historical cohort study, in which 118 patients were included to analyze the relationship between TACE and the degree of necrosis of the neoplastic nodule in the liver explant. In the analysis of survival, the Kaplan-Meier method was used. Findings with p value ≤ 0.05 were considered statistically significant. **Results:** Most patients were in their 60s, male and had the hepatitis C virus as the most frequent cause of cirrhosis. Total necrosis of the neoplastic nodule in the explant was observed in 76 patients (64.4%). Total necrosis after TACE was mostly observed in those who had a single nodule of up to 5 cm (61.8%). There was no significant difference in the degree of necrosis when alpha-fetoprotein was evaluated, at the cutoff point of 100ng/ml, as well as in the degree of tumor differentiation. Most nodules with a degree of total necrosis did not present microvascular invasion. It was observed that 77.8% of the patients with total necrosis in the liver explant, in the imaging exams, had presented a complete response according to the mRecist classification. Regarding the particles used in TACE, Hepasphere, despite having shown a lower rate of intercurrents, provided a lower degree of total necrosis in relation to the other particles, despite there being no statistical difference. At the end of the study follow-up, the number of deaths was 26 patients. Regarding survival, there was a tendency for patients with had total necrosis to present a lower occurrence of death compared to patients with a degree of partial necrosis or absence of necrosis. **Conclusion:** Bridging therapy with TACE, when it provides complete necrosis of the tumor node, increases the survival of patients, however, prospective and controlled studies are necessary so that we have a more definitive answer in relation to the conduct to be taken in patients in the queue. waiting time for liver transplantation.

Keywords: Hepatocellular carcinoma. Transarterial chemoembolization. Degree of necrosis. Survival analysis.

SUMÁRIO

1	REVISÃO DE LITERATURA	6
1.1	Epidemiologia	6
1.2	<i>Screening</i> e acompanhamento	7
1.3	Diagnóstico	8
1.4	Abordagem terapêutica	8
1.5	Quimioembolização transarterial no tratamento do CHC	11
1.6	Quimioembolização transarterial como “terapia ponte” ao transplante hepático	16
2	JUSTIFICATIVA	18
3	OBJETIVOS	19
3.1	Objetivo geral.....	23
3.2	Objetivos específicos.....	23
4	ARTIGO.....	20
5	CONCLUSÕES.....	41
	REFERÊNCIAS.....	42

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Epidemiologia

De acordo com as estimativas da Organização Mundial da Saúde a incidência e a mortalidade por câncer crescem rapidamente em todo o mundo. Estes dados demonstram uma importante barreira para o aumento da expectativa de vida da população (1).

Dentre as causas que corroboram essa maior incidência podemos referir o crescimento e envelhecimento populacional e o desenvolvimento socioeconômico acrescentando fatores de risco e progressão para as neoplasias. Observa-se que esses fatores de risco, como por exemplo, tabagismo, abuso de bebidas alcoólicas, dieta inadequada e inatividade física estão bem presentes na população. Ao mesmo tempo que, o desenvolvimento econômico pode proporcionar à população mais acesso à saúde, há também a perpetuação de hábitos de vida mais ligados ao sedentarismo e obesidade. O progresso em pesquisa e tecnologia na área da saúde contribui para tratamentos mais avançados de doenças cardiovasculares, refletindo no declínio nas taxas de mortalidade por acidente vascular cerebral e doença cardíaca coronária, por exemplo, proporcionando maior sobrevida populacional e, por outro lado, aumento de mortalidade por câncer (1).

Conforme os dados atuais, o câncer de fígado é o sexto tipo de câncer mais comumente diagnosticado e a terceira/quarta principal causa de morte por câncer no mundo. O carcinoma hepatocelular (CHC) compreende cerca de 75-85% dos casos de neoplasia hepática primária e o colangiocarcinoma cerca de 10-15%. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do CHC são a infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) ou pelo vírus da hepatite C (VHC); ingestão excessiva de álcool e a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)/obesidade/síndrome metabólica. É de se salientar que a cirrose, per se, independente da etiologia é fator determinante para o surgimento do CHC. Os fatores de risco variam de acordo com a região avaliada. Nos países asiáticos e da África Oriental, os principais determinantes são a infecção pelo VHB e a exposição à aflatoxina, enquanto na Europa e América do Norte, a

infecção pelo VHC e o aumento da prevalência de obesidade são considerados causas relevantes para uma maior incidência de CHC. Na América Latina a etiologia predominante ainda é a infecção pelos VHC e VHB e o consumo abusivo de álcool. A vacina contra o vírus da hepatite B tem sido uma importante fonte de prevenção primária para os casos de neoplasia hepática. No entanto, ainda não há vacina disponível para prevenir infecção pelo VHC e, além disso, o crescimento da DHGNA associada à síndrome metabólica, pela sua elevada prevalência no mundo, representa aumento substantivo do potencial carcinogênico para o desenvolvimento de CHC (1,2,3,4,5).

1.2 *Screening* e acompanhamento

Pacientes diagnosticados com cirrose, além de parcela dos pacientes com fatores de risco, devem realizar rastreio para o CHC. Desta forma, é possível detectar a neoplasia, muitas vezes, precocemente e oferecer melhores opções de tratamento. São considerados como pacientes passíveis de *screening* e acompanhamento, independente da presença de cirrose, aqueles com diagnóstico de infecção pelo vírus da hepatite B e C, desde que preencham determinados requisitos. A indicação para início do rastreamento nos pacientes com VHB varia de acordo com a idade, sexo, etnia e atividade da doença (6). Nos pacientes com infecção crônica pelo VHB, ainda que não sejam cirróticos, a triagem deve começar aos 40 anos de idade se homens caucasianos e aos 50 anos para as mulheres asiáticas e caucasianas. Já para os homens africanos e negros norte-americanos a partir dos 20 anos, visto terem maior incidência de CHC em idade mais jovem (6,7,8).

Os pacientes com VHC, mesmo sem cirrose, mas que tenham fibrose avançada devem realizar *screening*. Embora com maior controvérsia, acredita-se que os pacientes com DHGNA, onde se observam evidências de fibrose avançada, também mereçam rastreamento e acompanhamento (9).

Pacientes com cirrose devem realizar o rastreamento do CHC com exame de ultrassonografia abdominal a cada seis meses. Com esta vigilância é possível identificar a neoplasia ainda em estágios iniciais e aumentar a sobrevida dos pacientes. A dosagem sérica de alfa-fetoproteína (AFP) é um exame

complementar à vigilância do CHC. Apesar deste biomarcador apresentar baixa sensibilidade e especificidade para a detecção de tumores em estágio inicial, seu nível elevado alerta para a presença de neoplasia (10).

Embora muitos autores não considerem a AFP como um marcador de grande auxílio para o rastreamento e acompanhamento dos pacientes com CHC (11), atualmente há uma maior liberalidade em sua solicitação provavelmente devido a falta de expertise de muitos centros na interpretação das alterações hepáticas observadas quando da realização da ultrassonografia abdominal (12).

1.3 Diagnóstico

Ao ser identificado um nódulo hepático em exame de rastreio por ultrassonografia de abdome deve-se confirmar a suspeita através de um exame de imagem dinâmico e contrastado, como a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RNM) de abdome. O diagnóstico de CHC classicamente é realizado quando for observado, no exame dinâmico, hiperrealce na fase arterial de contraste, e hiporrealce (sinal de *washout*) na fase tardia (13) e, mais recentemente, através da classificação radiológica *Liver Imaging Reporting and Data System* (LI-RADS). Esta classificação avalia principalmente o tamanho do nódulo e as características que a lesão apresenta de acordo com o uso do contraste endovenoso realizado durante o exame dinâmico, embora considere outros parâmetros. Essas lesões são comparadas com o parênquima hepático e classificadas conforme seu realce (hiperintenso, isoíntenso ou hipointenso). Nódulos classificados como LI-RADS 1 e 2 são considerados benignos. O nódulo classificado em categoria 3 apresenta nível intermediário de probabilidade de CHC. Uma lesão maior que 2 cm e que apresenta hiperrealce quando estabelecida a fase arterial de contraste e hiporrealce, com o sinal de *washout* em uma fase venosa, é classificada como LI-RADS 4 (altamente sugestiva) ou LI-RADS 5 (lesão definitiva) de CHC (14,15).

1.4 Abordagem terapêutica

Após o diagnóstico do tumor, utilizam-se critérios para classificar o paciente quanto ao seu estágio evolutivo da doença, para auxiliar na melhor terapia a ser empregada. Destaca-se a classificação proposta pelo *Barcelona*

Clinic Liver Cancer (BCLC) onde as neoplasias são classificadas em estágio Muito Precoce (0), Precoce (A), Intermediário (B), Avançado (C) e Estágio Terminal (D) conforme o *status performance* do paciente, escore Child-Pugh, número e tamanho dos nódulos neoplásicos e se há invasão vascular ou metástases a distância (16,17).

O transplante hepático é considerado a terapia curativa para o tumor e tratamento de primeira linha, visto que remove o câncer e proporciona a cura da doença hepática crônica de base. Os pacientes candidatos ao transplante hepático têm que respeitar determinados critérios levando em consideração o estágio do tumor, a função hepática, o estado funcional do paciente e disponibilidade de enxerto de fígado (18). O critério mais utilizado para permitir a inclusão dos pacientes em lista de transplante hepático é o critério de Milão (máximo de três nódulos tumorais hepáticos com até 3 cm de diâmetro cada ou então um nódulo único com até 5 cm, sem invasão vascular tumoral ou presença de metástases a distância (19). Juntamente com o sistema de estadiamento BCLC, que orienta nas recomendações do tratamento, os critérios de Milão auxiliam no prognóstico, sobrevida e recorrência da neoplasia (20).

O escore MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) utilizado na alocação de órgãos, permite estimar o risco de mortalidade de um paciente em lista de transplante hepático e minimizar o tempo de espera conforme a pontuação da gravidade (21).

No entanto, pacientes com CHC nem sempre possuem uma alta pontuação no escore MELD, correndo o risco de, ao aguardarem longo período na lista, serem excluídos da mesma (*dropout*) devido a progressão tumoral intra-hepática ou extra-hepática. Para evitar o *dropout*, quando da utilização do escore MELD, os pacientes com CHC podem ganhar uma pontuação adicional conforme o tempo em que estão em lista. No Brasil a legislação determina que pacientes com diagnóstico de CHC dentro dos critérios de Milão possam obter uma pontuação inicial no escore MELD de 20 pontos, com progressão para 24 pontos em 3 meses e 29 pontos em 6 meses no caso de o paciente ainda não ter sido submetido ao transplante hepático (22). Aqueles pacientes que excedem

os critérios de Milão podem se beneficiar da redução do estágio do tumor (*downstaging*), para conseguirem ser incluídos em lista (23).

Em ambas as situações, para atingir os objetivos referidos, pode-se realizar tratamento locoregional do tumor. Aqui, destacamos o papel da *Transarterial chemoembolization* (TACE) (24,25).

Tendo em vista a desproporção entre o número de doadores e o de receptores, o transplante hepático nem sempre pode ser realizado. Assim, a cirurgia de ressecção da lesão pode ser usada como uma opção terapêutica curativa para a neoplasia. No entanto, os pacientes elegíveis para este tratamento devem apresentar estágio muito precoce da doença (BCLC 0) ou estágio inicial (BCLC A). Nestes casos, idealmente os pacientes devem apresentar gradiente de pressão portal menor que 10mmHg e uma função hepática preservada (26,27). Destaca-se ainda, a ablação por radiofrequência, outra terapia que pode ser utilizada para o tratamento do CHC em lesões neoplásicas pequenas. Em geral, a indicação vai depender, além da função hepática, do tamanho e localização da lesão. A ablação consiste em um tratamento térmico que pode ser realizado usando agulhas específicas e que promove necrose tumoral, enquanto preserva o parênquima hepático não tumoral. Embora menos prestigiada podemos considerar a alcoolização da lesão, pois esta terapia é igualmente indicada para os pacientes com tumores com diâmetro inferior a 2 cm, em estágio muito precoce e precoce da doença (BCLC 0 e BCLC A) (28).

Nos pacientes classificados como BCLC B, C e D as terapias propostas são distintas. A quimioembolização é uma alternativa para pacientes com estágio intermediário (BCLC B), enquanto pacientes classificados no estágio C e D recebem terapia paliativa com quimioterapia e/ou tratamento sintomático, respectivamente, de acordo com a classificação Barcelona-Clinic Liver Cancer (17,24).

Pacientes com diagnóstico de CHC devem ser avaliados por equipe especializada, pois a escolha do tratamento depende de múltiplas variáveis (estágio do tumor, a função hepática e o estado funcional do paciente). Atualmente, cada vez mais os tratamentos devem ser individualizados, após

avaliação por uma equipe multidisciplinar, com o intuito de haver uma flexibilidade na indicação das diversas propostas terapêuticas (17).

Nesta revisão daremos um destaque especial à TACE no tratamento do CHC.

1.5 Quimioembolização transarterial no tratamento do CHC

A TACE começou a ganhar prestígio após uma metanálise haver demonstrado em 7 estudos prospectivos, controlados e randomizados uma maior sobrevida na população tratada (20 vs. 16 meses) (29).

O procedimento de quimioembolização consiste na administração de um agente quimioterápico ou de uma combinação de agentes quimioterápicos, através da cateterização seletiva do ramo arterial que alimenta o tumor. Posteriormente, é realizada a embolização deste vaso, promovendo assim uma obstrução arterial aguda e necrose isquêmica tumoral (30,31,32).

A embolização da microcirculação tumoral também reduz a toxicidade sistêmica do agente quimioterápico. As células tumorais são nutridas por fluxo sanguíneo principalmente arterial e em razão do suprimento sanguíneo hepático ocorrer majoritariamente pela veia porta, este procedimento é viável, evitando maior dano isquêmico ao parênquima hepático saudável (33,34).

É importante ressaltar que este procedimento apresenta contra-indicações absolutas (cirrose descompensada, insuficiência renal, trombose porta) e relativas (tumor com diâmetro superior a 10 cm, obstrução biliar ou *stent* biliar/anatomose bilio-entérica, varizes gastroesofágicas não tratadas com risco de sangramento e trombose portal segmentar ou de ramos maiores (35).

No Brasil, em inquérito epidemiológico realizado em 29 centros, a TACE foi a modalidade terapêutica mais oferecida aos pacientes. Ressaltamos que na América latina, em estudos multicêntricos realizados, tanto prospectivos quanto retrospectivos, a TACE também se mostrou frequente ferramenta terapêutica (36,37,38).

Para realização da quimioembolização existem dois tipos de técnicas: a TACE convencional, conforme referido anteriormente, e a DEB-TACE (*drug-*

eluting beads transarterial chemoembolization), caracterizada pelo uso de microesferas calibradas que permitem a liberação de grandes quantidades de fármacos dentro do tumor em um período maior, diminuindo os níveis séricos dos agentes quimioterápicos e os efeitos sistêmicos potencialmente tóxicos (39, 40).

Dentre os medicamentos quimioterápicos utilizados pela TACE convencional destacam-se a doxorrubicina, epirrubicina, mitomicina ou cisplatina, seguida da infusão de lipiodol, um agente radiopaco oleoso, que exerce a função de carreador do quimioterápico e, também, possui efeito embólico. Outros agentes embólicos comumente usados são agentes hemostáticos à base de colágeno (gelfoam, spongostan), partículas de polivinil-álcool (PVA) e microesferas. O gelfoam, é considerado um agente temporário, com efeito por cerca de 2 semanas, e possui agregação intravascular rápida. As partículas de polivinil-álcool são permanentes e possuem melhor desempenho em pequenos vasos por serem partículas menores. Sendo assim, há necessidade de menor número de procedimentos em relação aos agentes temporários. As microesferas (*embospheres*) têm superfície lisa e hidrofílica, com maior capacidade de deformação, o que permite penetração mais distal e uniforme em pequenos vasos (31,34,41).

Embora, houvesse perspectivas de um melhor desempenho da DEB-TACE, os resultados de estudos realizados não comprovaram uma melhor eficácia. O estudo fase II, PRECISION V, publicado por Lammer et al, comparou a TACE convencional com a DEB-TACE para o tratamento de pacientes cirróticos com CHC. Resultados deste estudo demonstraram que embora o tratamento com a DEB-TACE estivesse associada a uma redução na toxicidade hepática grave e a uma taxa significativamente menor de efeitos colaterais quando comparados ao tratamento com a doxorrubicina, não houve diferença na resposta completa; na resposta objetiva e no controle da doença (42). Posteriormente, Golfieri *et al* em estudo prospectivo e randomizado também demonstrou não haver diferença na resposta do tumor, bem como nas taxas de sobrevida em 2 anos entre as duas modalidades terapêuticas. A incidência e a severidade dos efeitos adversos não diferiram, exceto para a dor após o procedimento (43).

Facciorusso *et al*, em uma revisão sistemática e metanálise, mostraram uma sobrevida em 3 anos similar entre as duas propostas terapêuticas, bem como efeitos adversos similares em ambos os grupos, a exceção da síndrome pós-embolização, que ocorreu menos no grupo da DEB-TACE (44).

Outras metanálises realizadas, embora sem diferença estatística, destacaram que a DEB-TACE obteve bons resultado quanto à taxa de resposta à terapia, maior nível de sobrevida global, bem como menos efeitos adversos, quando comparada à TACE convencional (45,46,47).

Em regra, a maioria dos autores entende que os resultados da TACE e da DEB-TACE são semelhantes (26).

Em relevante estudo, a DEB-TACE apresentou uma sobrevida em 5 anos de 38,3%, sendo a sobrevida média de 47,7 meses, desde que os critérios de elegibilidade dos pacientes preencham função hepática preservada, ausência de sintomas, disseminação extra-hepática ou invasão vascular (48).

Em estudo realizado em nosso meio, a TACE convencional mostrou ser uma terapêutica eficaz; o tempo mediano de sobrevida foi de 32 meses sendo a sobrevida em 5 anos de 27%. A resposta completa e parcial foram fatores de proteção independentes (na avaliação pelo mRECIST da lesão alvo, 35,8% obtiveram resposta completa) e o nível de AFP \geq 100 ng/ml foi associado a prognóstico mais reservado (49).

O trabalho publicado por Greco *et al* avaliou a segurança e a eficácia da TACE usando uma nova geração de esferas em pacientes não elegíveis para tratamento curativo. O DEB-TACE com esferas de 40 μ m mostrou um bom perfil de segurança sem complicações maiores ou mortalidade em 30 dias. A taxa de resposta objetiva dos tumores tratados foi de 72,6% de acordo com mRECIST e análise histológica de 11 pacientes que foram alocados para transplante demonstrou grau de necrose maior que 90% em 78,6% dos casos. Sendo assim, a nova geração de micropartículas pode ser considerada um tratamento eficaz para o tratamento do CHC em pacientes com BCLC A e B (50).

Em relação ao tamanho das partículas, a DEB-TACE com micropartículas de 100 μ m demonstrou ser segura e não estar associada a aumento

de hepatotoxicidade ou complicações, sem alteração na resposta do tumor e da sobrevida (51). Quando comparado a tamanhos maiores de partículas (100-300 µm versus 300-500 µm) a DEB-TACE com 100–300 µm está associada a melhor resposta inicial ao tratamento e menor complicações (52).

Recentemente um novo método de oclusão arterial durante a TACE foi proposto. Este novo método, denominado quimioembolização transarterial ocluída por balão (B-TACE) utiliza um microcateter com balão para ocluir seletivamente a microcirculação arterial do tumor. As vantagens deste método são a prevenção de vazamento do agente quimioterápico e o aumento do acúmulo de emulsão de lipiodol dentro do tumor, o que pode aumentar o sucesso do tratamento devido ao efeito citotóxico prolongado. A literatura atual sugere uma vantagem potencial do B-TACE, em comparação com o DEB-TACE, para pacientes com grandes tumores, no entanto mais estudos devem ser realizados para chegar a conclusões seguras (53,54,55,56).

A TACE é considerada relativamente segura, apesar de alguns efeitos adversos serem descritos em relação ao procedimento. Alergia ao contraste é um para-efeito infreqüentemente referido na literatura. Como a artéria hepática também supre o plexo biliar, a TACE pode causar complicações isquêmicas como pancreatite, colecistite, necrose do ducto biliar, lesões hepáticas e biliares e formação de abscesso hepático. Uma embolização menos seletiva pode resultar em insuficiência hepática. A taxa de mortalidade relacionada à TACE é considerada baixa (<1%) (12,26,33,56,57).

Cerca de até 50% dos pacientes submetidos à TACE podem desenvolver uma síndrome clínica mediada por uma resposta inflamatória, como resultado da liberação de citocinas. Caracteriza-se por dor abdominal no quadrante superior direito, náusea com ou sem vômito, febre baixa autolimitada, com duração de 48 a 72 horas. Esse quadro é denominado síndrome pós-quimioembolização e requer monitorização laboratorial e clínica. Seu manejo é o controle sintomático com analgésicos e para sua prevenção pode-se administrar esteróides de forma profilática. Alguns estudos descrevem que a ocorrência desta síndrome pode estar relacionada à piora da sobrevida global (56,58,59,60,61).

Após o procedimento de quimioembolização o paciente deve realizar exame de imagem dinâmico contrastado (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdome) em cerca de 4 a 8 semanas para avaliar a resposta tumoral. O parâmetro que auxilia neste monitoramento é a necrose do tumor. Sinais de necrose tumoral incluem redução ou ausência de captação do contraste visualizado em exame de imagem (34).

Conforme as diretrizes do *Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (mRECIST), baseada nas recomendações do RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) original, para a avaliação da resposta tumoral após o procedimento, considera-se que a resposta foi completa quando ocorrer o desaparecimento de qualquer realce arterial intratumoral. Resposta parcial é dada pela redução de pelo menos 30% das somas dos diâmetros das áreas viáveis em relação à soma basal dos diâmetros. Considera-se doença progressiva se houver surgimento de nova lesão ou quando ocorrer aumento de pelo menos 20% na soma dos diâmetros das áreas viáveis. Os casos que não preencham critérios para resposta parcial ou doença progressiva são considerados doença estável (62).

A despeito de termos outros critérios, aqueles obtidos pelo mRECIST parecem ser úteis na avaliação da resposta da TACE no tratamento do CHC. Nos casos em que não houve necrose tumoral após a realização de dois procedimentos, ou em que se observou progressão da doença ou descompensação da hepatopatia, não é recomendado prosseguir as sessões de tratamento (63,64).

Há autores que preconizam a utilização da radioembolização com o radioisótopo ítrio-90, principalmente quando os resultados da TACE são menos promissores ou quando esta estivesse contra-indicada (65,66,67,68,69).

Conforme as recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) sobre o manejo do CHC, a TACE é o tratamento de escolha para pacientes com CHC intermediário (BCLC B), sendo que a escolha da técnica deve ser baseada na disponibilidade, experiência local, características do paciente e do tumor (26,37,70).

1.6 Quimioembolização transarterial como “terapia ponte” ao transplante hepático

Apesar das opções terapêuticas citadas anteriormente, apenas uma pequena parte dos pacientes preenche critérios para a cura do tumor. Conforme já referido, entendemos que a terapia ideal para estes pacientes é o transplante hepático. No entanto, se faz mister que estes pacientes sejam transplantados com brevidade para evitar *dropout* quando em lista de transplante hepático. Tal fato leva a necessidade de terapias que retardem o crescimento tumoral, e prolonguem a sobrevida do paciente, evitando a progressão da doença.

Vários procedimentos terapêuticos foram propostos como tratamentos-ponte para pacientes com CHC que aguardam em lista de transplante. Os tratamentos mais utilizados são a TACE e a ablação por radiofrequência, com objetivo de evitar ou diminuir a chance da progressão tumoral (28)

A proposta de tratamento neoadjuvante tem uma indicação mais clara quando o tempo em lista de espera ao transplante hepático for maior do que 6 meses (26,71,72). Conforme revisão de ensaios clínicos, com a melhora da seleção dos pacientes candidatos à TACE e com o aprimoramento da técnica, observou-se um impacto do tratamento, proporcionando um aumento na sobrevida de 20 para 26 meses. Estes resultados mais otimistas também foram sentidos quando a TACE é utilizada como terapia ponte (73).

Em revisão sistemática realizada, foi identificada melhora significativa tanto para a ausência de recorrência quanto para a sobrevida global nos pacientes que apresentavam resposta ao tratamento locorregional, previamente ao transplante. Ressalte-se ter sido observado heterogeneidade entre os pacientes selecionados, sendo necessários mais estudos sobre o tema para que seja possível concluir se pacientes com resposta completa ou doença progressiva poderiam ser reavaliados para inclusão ou exclusão em lista de espera de transplante hepático, respectivamente (74).

Em estudo com mais de 3500 pacientes, a avaliação do resultado das terapias locorregionais mostrou melhor sobrevida e menor recorrência somente no grupo de pacientes que atingiu resposta completa na análise do explante, não

havendo diferença quando avaliados, na totalidade, o grupo de pacientes que realizaram ou não terapia ponte (75).

Como pode-se depreender do aqui exposto existem incertezas em relação a real eficácia do tratamento ponte, sendo de fundamental importância a sua avaliação em estudos de vida real.

2 JUSTIFICATIVA

Nossa proposta para este trabalho é avaliar o grau de necrose tumoral em nódulo de carcinoma hepatocelular no explante hepático daqueles pacientes submetidos à quimioembolização transarterial previamente.

Tendo em vista a incidência crescente de carcinoma hepatocelular em nosso país e o impacto que o mesmo traz na sobrevida dos pacientes é de fundamental importância o conhecimento que representa o papel da TACE, quando utilizada como terapia ponte ao transplante de fígado, no nosso meio.

3 OBJETIVOS

3.2 Objetivo geral:

Avaliar os resultados da quimioembolização transarterial (TACE) em uma série de pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos ao transplante de fígado, no que tange ao grau de necrose observado no explante.

3.3 Objetivos específicos:

- Avaliar o perfil dos pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos à TACE como terapia ponte ao transplante hepático;
- Avaliar o papel das características do carcinoma hepatocelular no resultado da TACE;
- Avaliar se os níveis de alfa-fetoproteína são relevantes para a análise da efetividade da TACE;
- Analisar o papel das partículas utilizadas na quimioembolização em relação ao grau de necrose tumoral no explante, bem como as intercorrências observadas.

Avaliar a sobrevida dos pacientes em relação ao grau de necrose observado no explante.

4 ARTIGO

Título: Resultados da quimioembolização do carcinoma hepatocelular como terapia ponte ao transplante de fígado.

Raquel de Freitas Jotz¹, Alex Finger Horbe², Gabriela Perdomo Coral³, Priscila Cavedon Fontana⁴, Beatriz Garcia de Moraes⁵ e Angelo Alves de Mattos⁶.

1. Médica Gastroenterologista, Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

2. Médico Radiologista Intervencionista da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

3. Doutora e Professora Adjunta de Gastroenterologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), professora da Pós-graduação em Hepatologia da UFCSPA, chefe de serviço da Gastroenterologia da ISCMPA/UFCSPA, supervisora da Residência médica de Gastroenterologia e Hepatologia da ISCMPA/UFCSPA e membro da Comissão organizadora da Pós-graduação em Hepatologia da UFCSPA.

4. Médica Gastroenterologista, Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

5. Médica Gastroenterologista, Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

6. Professor Titular em Hepatologia do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Dados para correspondência:

Raquel de Freitas Jotz

Rua Santo Antônio, 734/51. CEP 90220-010. Porto Alegre/RS.

Telefone: (55) 51 993343568

E-mail: raquel.freitasjotz@gmail.com

RESUMO

Introdução: O transplante hepático é considerado a terapia ideal para o carcinoma hepatocelular (CHC), porém a grande limitação de sua indicação é a insuficiência de doadores. Com o intuito de otimizar seus resultados, evitando *dropout* quando em fila, é recomendada a realização de terapia locorregional para controle do crescimento tumoral. **Objetivo:** Avaliar os resultados da necrose tumoral após quimioembolização transarterial (TACE) dos pacientes em fila de transplante e seu reflexo na sobrevida dos doentes. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte histórica, no qual foram incluídos 118 pacientes para análise da relação da TACE e do grau de necrose do nódulo neoplásico no explante hepático. Na análise da sobrevida pós-transplante hepático foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Achados com valor $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** A maioria dos pacientes estava na faixa dos 60 anos de idade, era do sexo masculino e tinha o vírus da hepatite C como a causa mais frequente da cirrose. Necrose total do nódulo neoplásico no explante foi observada em 76 pacientes (64,4%). A necrose total após a TACE foi observado majoritariamente naqueles que possuíam um nódulo único de até 5 cm (61,8%). Não houve diferença significativa no grau de necrose quando foi avaliada a alfa-fetoproteína, no ponto de corte de 100ng/ml, bem como no grau de diferenciação tumoral. A maioria dos nódulos com grau de necrose total não apresentava invasão microvascular. Observou-se que 77,8% dos pacientes com necrose total no explante hepático, nos exames de imagem, tinham apresentado resposta completa pela classificação de mRecist. Em relação as partículas utilizadas na TACE, a *Hepasphere*, apesar de ter demonstrado menor taxa de intercorrências, proporcionou menor grau de necrose total em relação as outras partículas, a despeito de não haver diferença estatística. Ao final do seguimento do estudo o número de óbitos foi de 26 pacientes. A sobrevida, embora sem diferença estatística, foi maior nos pacientes que obtiveram necrose total quando comparada com grau de necrose parcial ou ausência de necrose. **Conclusão:** A terapia ponte com TACE, quando proporciona necrose completa do nódulo tumoral, aumenta a sobrevida dos pacientes, no entanto, se faz necessário estudos prospectivos e controlados para que tenhamos uma resposta mais definitiva em relação a conduta a ser tomada nos pacientes em fila de espera para a realização de transplante de fígado.

Palavras-chave: Carcinoma hepatocelular. Quimioembolização transarterial. Grau de necrose. Análise de sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: Liver transplantation is considered the ideal treatment for hepatocellular carcinoma (HCC), however the major limitation of its indication is the lack of donors. In order to optimize its results, avoiding dropout when in line, it is recommended to perform locoregional therapy to control tumor growth. **Objective:** To evaluate the results of tumor necrosis after transarterial chemoembolization (TACE) in patients on the transplant waiting list and its impact on patient survival. **Methods:** This is a historical cohort study, in which 118 patients were included to analyze the relationship between TACE and the degree of necrosis of the neoplastic nodule in the liver explant. In the analysis of survival, the Kaplan-Meier method was used. Findings with p value ≤ 0.05 were considered statistically significant. **Results:** Most patients were in their 60s, male and had the hepatitis C virus as the most frequent cause of cirrhosis. Total necrosis of the neoplastic nodule in the explant was observed in 76 patients (64.4%). Total necrosis after TACE was mostly observed in those who had a single nodule of up to 5 cm (61.8%). There was no significant difference in the degree of necrosis when alpha-fetoprotein was evaluated, at the cutoff point of 100ng/ml, as well as in the degree of tumor differentiation. Most nodules with a degree of total necrosis did not present microvascular invasion. It was observed that 77.8% of the patients with total necrosis in the liver explant, in the imaging exams, had presented a complete response according to the mRecist classification. Regarding the particles used in TACE, Hepasphere, despite having shown a lower rate of intercurrents, provided a lower degree of total necrosis in relation to the other particles, despite there being no statistical difference. At the end of the study follow-up, the number of deaths was 26 patients. Regarding survival, there was a tendency for patients with had total necrosis to present a lower occurrence of death compared to patients with a degree of partial necrosis or absence of necrosis. **Conclusion:** Bridging therapy with TACE, when it provides complete necrosis of the tumor node, increases the survival of patients, however, prospective and controlled studies are necessary so that we have a more definitive answer in relation to the conduct to be taken in patients in the queue. waiting time for liver transplantation.

Keywords: Hepatocellular carcinoma. Transarterial chemoembolization. Degree of necrosis. Survival analysis.

Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) compreende cerca de 75-85% dos casos de neoplasia hepática primária, tendo como principais fatores de risco a infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) ou pelo vírus da hepatite C (VHC), ingestão excessiva de álcool e a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)/obesidade/síndrome metabólica (1).

A despeito das diversas propostas terapêuticas existentes, o transplante hepático é considerado a terapia ideal, visto que, remove o câncer e proporciona a cura da doença hepática crônica de base. A grande limitação em sua indicação é a desproporção entre o número de doadores e aqueles que necessitam desta proposta terapêutica. Assim, sua indicação deve ser criteriosa com o intuito de evitar futilidade (2,3,4).

Aqueles pacientes que excedem os critérios de Milão podem se beneficiar da redução do estágio do tumor (*downstaging*), para conseguirem ser incluídos em lista. No entanto, preocupa sobremaneira a comunidade médica a possibilidade de *dropout* dos pacientes em lista de transplante. É referido que a não realização de uma terapia ponte, favorece uma taxa de abandono dos pacientes em lista tão alta quanto até 25% em 6 meses e 38% em 12 meses (5). Para tanto, quando o tempo em lista for superior a seis meses é recomendada a realização de terapia locorregional (5,6,7). Esta proposição teria como mérito o potencial “controle” do tumor, melhorando assim os resultados do transplante, bem como excluiria os CHC biologicamente mais agressivos (8). No entanto, na literatura, há controvérsia em relação à real eficácia desta conduta. Assim temos autores que não aceitam os potenciais benefícios da terapia ponte (8,9,10,11).

Para a realização de terapia ponte, várias propostas de tratamento locorregionais foram consideradas, tais como a embolização transarterial, a *transarterial chemoembolization* (TACE), a radioembolização transarterial, a ablação, a radioterapia estereotáxica e a combinação dessas estratégias. Em regra, os procedimentos ponte não apresentam maiores complicações pós-operatórias; complicações menores variaram de 2,3 a 8,3% (12,13). Dentre os procedimentos utilizados para a realização da terapia ponte destacamos o papel

da TACE (14,15), uma vez ser a mais utilizada em nosso meio e não haver sido demonstrado superioridade entre os métodos propostos (5).

Para realização da TACE existem dois tipos de técnicas: a convencional e a DEB-TACE (*drug-eluting beads transarterial chemoembolization*), sendo esta última caracterizada pelo uso de microesferas calibradas que permitem a liberação de grandes quantidades de fármacos dentro do tumor em um período maior, diminuindo os níveis séricos dos agentes quimioterápicos e teoricamente os efeitos sistêmicos potencialmente tóxicos (16). Em regra, os estudos não mostram diferença significativa na sobrevida quando comparado as duas técnicas (17,18,19).

Neste estudo daremos um destaque à TACE como tratamento ponte ao transplante hepático no que diz respeito à resposta tumoral e a sobrevida dos pacientes.

Pacientes e Métodos

Trata-se de um estudo de coorte histórica, no qual foram incluídos pacientes com mais de 18 anos com diagnóstico de CHC submetidos à TACE, como terapia neoadjuvante ao transplante de fígado, no período entre janeiro de 2013 e dezembro de 2021 no Serviço de Radiologia Intervencionista da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, hospital terciário no Sul do Brasil.

O diagnóstico de CHC foi estabelecido utilizando tomografia abdominal trifásica ou ressonância magnética com gadolínio como os métodos de imagem dinâmicos de acordo com os critérios da AASLD (20). Quando necessário, foi realizada biópsia hepática da lesão.

A indicação da TACE foi realizada sempre que a expectativa de tempo em lista fosse superior a seis meses. A TACE foi realizada pela técnica convencional ou através da DEB-TACE, sendo o quimioterápico mais utilizado a Doxorubicina.

Os dados foram obtidos através de revisão de prontuário médico, sendo excluídos os pacientes submetidos à TACE como terapia paliativa definitiva ou

por outra indicação que não o tratamento de CHC e os sem adequado registro de dados em prontuário médico.

Foram avaliadas as seguintes variáveis associadas às características dos pacientes: idade, gênero, etiologia da hepatopatia crônica, classificação de Child-Pugh (21). Os pacientes foram classificados segundo os critérios de Milão, quando da indicação de transplante hepático, ou seja, máximo de três nódulos tumorais hepáticos com até 3 cm de diâmetro cada ou então um nódulo único com até 5 cm, sem invasão vascular tumoral ou presença de metástases a distância (3).

Em relação ao CHC, as variáveis estudadas foram: número de nódulos, diâmetro do maior nódulo, presença de trombose da veia porta e nível sérico da alfa-fetoproteína (AFP) no momento do diagnóstico. Para a AFP foi estabelecido um ponto de corte no valor de 100ng/ml (22).

Quanto ao procedimento da quimioembolização arterial, foram avaliados: número de sessões, fármacos quimioterápicos utilizados, intercorrências após a TACE e resposta à TACE. A resposta à TACE foi descrita pelos critérios do *Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor* (mRECIST) e foi correlacionado com o grau de necrose tumoral do CHC no explante hepático. Do ponto de vista radiológico, considera-se que a resposta foi completa quando ocorre o desaparecimento de qualquer realce arterial intratumoral; resposta parcial é dada pela redução de pelo menos 30% das somas dos diâmetros das áreas viáveis em relação à soma basal dos diâmetros; doença progressiva se houver surgimento de nova lesão ou quando ocorrer aumento de pelo menos 20% na soma dos diâmetros das áreas viáveis. Os casos que não preenchem critérios para resposta parcial ou doença progressiva são considerados doença estável (23).

No explante hepático foi avaliado o grau de diferenciação tumoral (quando não havia necrose total da lesão), presença de nódulos satélites e de invasão microvascular, bem como o grau de necrose observado na lesão de maior diâmetro. Quanto a esta última variável os pacientes foram divididos em três grupos: pacientes em que houve necrose total do nódulo, pacientes com necrose parcial e aqueles em que não foi observado necrose.

Na avaliação do grau de diferenciação tumoral foi utilizada a classificação histológica que segue a diretriz japonesa do *Liver Cancer Study Group of Japan* que gradua o carcinoma hepatocelular histologicamente como bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado (24). A diferenciação do tumor é determinada por atipia citológica e padrão de crescimento, sendo o CHC pouco diferenciado aquele com marcado pleomorfismo celular e apresentando invasividade e tendência à metástase (25).

O número de óbitos, na dependência do grau de necrose do explante hepático, foi contabilizado.

Os pacientes foram acompanhados até o óbito ou até o último controle ambulatorial realizado no mês de dezembro de 2021. A sobrevida foi calculada após a realização do transplante hepático.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, conforme parecer 3.473.656.

Análise estatística

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão e os categóricos por contagens e percentuais. As comparações entre os grupos para variáveis quantitativas envolveram análise de variância e o procedimento de Kruskal-Wallis. Para dados categóricos utilizamos o teste exato de Fisher. Na situação de contagem de eventos utilizamos a distribuição de Poisson e seu respectivo teste de significância estatística.

A densidade de incidência dos eventos foi estimada por modelo de regressão de Poisson com tempo de seguimento como variável *offset* (em transformação logarítmica). Para a análise da sobrevida foram usadas curvas de Kaplan-Meier e o modelo de regressão de Cox para obter estimativa de risco relativo (*hazard ratio*) e intervalo de confiança de 95% com teste de significância relacionado.

Achados com valor $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os dados foram processados e analisados com o programa SPSS versão 25.0.

Resultados

De um total de 480 pacientes com CHC que foram submetidos à TACE, no período entre janeiro de 2013 e dezembro de 2021, foram selecionados 136 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão citados acima. Sendo assim, todos os pacientes desta pesquisa foram submetidos a TACE e, posteriormente, foram submetidos ao transplante ortotópico de fígado.

Dos 136 pacientes, não foi possível localizar a descrição do laudo anatomopatológico de 18 pacientes, compondo, portanto, 118 pacientes para análise da relação da TACE e do grau de necrose do nódulo em explante hepático.

As características sociodemográficas destes pacientes podem ser observadas na tabela 1. A média de idade dos pacientes foi de 61,5 anos, tendo o paciente mais jovem 42 anos e o paciente mais idoso 82 anos. O sexo foi, predominantemente, masculino com percentual de 75,7%. A maioria dos pacientes apresentaram etiologia da cirrose pelo VHC com percentual de 56,6%. A etiologia VHC + álcool correspondeu a 17,6% dos pacientes e as demais etiologias (alcoólica, infecção pelo VHB, esteatohepatite não alcoólica-NASH, coinfeção pelo vírus da hepatite C e B e outras causas) ocorreram em 8,1%, 4,4%, 7,4%, 2,2% e 3,7%, respectivamente. A maioria dos pacientes apresentavam escore Child-Pugh A (79,4%).

Foi estudado, através da descrição dos laudos da análise anatomopatológica dos explantes hepáticos, o grau de necrose do nódulo quimioembolizado. Dos 118 pacientes selecionados para esta análise, a maioria (76 pacientes: 64,4%) apresentou grau de necrose total no explante. Os pacientes com necrose total do nódulo tinham média de idade de 62 anos, sendo predominantemente do sexo masculino (75%). Dentre as etiologias da cirrose que foram avaliadas, a que demonstrou maior representatividade foi a infecção pelo VHC. Esses dados podem ser observados na tabela 2.

Em relação aos Critérios de Milão, foi realizada uma comparação para avaliar o grau de necrose entre o grupo com apenas um nódulo de até 5cm e o grupo com dois ou três nódulos de até 3cm. Houve diferença estatisticamente significativa nesta comparação ($p=0,024$). O grau de necrose total no explante

após a quimioembolização foi observado majoritariamente naqueles que possuíam um nódulo único de até 5 cm (61,8%). Este dado também se confirmou na análise do número de nódulos em relação ao grau de necrose após a TACE, visto que, dispor de um menor número de nódulos antecedentes à quimioembolização foi estatisticamente significativo para grau de necrose total no explante ($p=0,002$). Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação ao tamanho do nódulo quimioembolizado.

Na análise da alfa-fetoproteína, quando utilizado o ponto de corte de 100ng/ml, não houve diferença significativa em relação ao grau de necrose.

Em relação ao número de procedimentos de quimioembolização realizados, a média de procedimentos nos pacientes que não tiveram necrose, nos que tiveram necrose parcial e no que tiveram necrose total, foi de 1,1; 1,3 e 1 respectivamente ($p<0,001$).

Para avaliação do grau de diferenciação tumoral, foram analisados os pacientes que obtiveram grau de necrose parcial ou não obtiveram necrose no explante ($n=37$). O grau de diferenciação tumoral não diferiu entre os dois grupos ($p>0,99$).

Dos pacientes que obtiveram grau de necrose total após serem submetidos ao procedimento, a maioria encontrava-se sem invasão microvascular no explante ($p=0,004$). Não houve diferença estatística entre o grau de necrose total e um menor número de nódulos satélites.

Quando avaliada a existência de correlação entre o mRecist e o grau de necrose total no explante, observou-se que 77,8% dos pacientes com necrose total no explante hepático tinham apresentado resposta completa pela classificação de mRecist.

As partículas utilizadas na terapia de quimioembolização também foram analisadas e comparadas quanto à sua efetividade para promover necrose no tumor (tabela 3). As partículas álcool-polivilínico, *embosphere* e microsfere *Bead Block* tiveram resultados superiores quando comparadas à microsfere *Hepasphere* (DEB-TACE), com maior nível de necrose tumoral. A partícula *Hepasphere* proporcionou 43,8% de grau de necrose total e as outras partículas

demonstraram resultados superiores, com cerca de 70% de necrose total, a despeito de não haver diferença estatística. Observou-se que a partícula *Hepasphere* mostrou uma menor taxa de intercorrências, embora sem diferença estatística ($p=0,465$). A intercorrência mais frequente foi a síndrome pós-embolização.

Ao final do seguimento do estudo o número de óbitos foi de 26 pacientes. Destaca-se como principal causa de morte aquelas relacionadas às complicações pós-operatórias do transplante hepático (12/26; 46,2%); a outras causas, não relacionadas ao tumor, como por exemplo infecção (10/26; 38,5%) e doença neoplásica progressiva (4/26- 15,4%).

Em relação a sobrevida, houve uma tendência dos pacientes que obtiveram necrose total apresentarem uma menor ocorrência de óbito quando comparados aos pacientes com grau de necrose parcial ou ausência de necrose. A maior taxa de óbito ocorreu entre os pacientes que não obtiveram o grau de necrose total com 23,8% de óbitos (10 pacientes). Dos pacientes que obtiveram grau de necrose total, 11,8% morreram (9 pacientes), valor do $p=0,078$.

Ao analisarmos a taxa de sobrevida, utilizando a curva de Kaplan-Meier, observou-se que a mesma em um ano foi de 87,3%; em dois anos de 82,1%; em três anos de 80,9% e em 5 anos de 77,5%. O tempo mediano de acompanhamento foi de 43,7 meses (figura 1).

Comparando a taxa de incidência de óbitos entre os pacientes, observou-se que o número de óbitos no grupo de pacientes sem necrose era muito pequeno, impedindo uma análise adequada. Quando os mesmos foram agrupados aos com necrose parcial, a sobrevida foi maior no grupo em que houve necrose total, quando comparada àqueles em que a mesma não foi atingida. Assim, o número de óbitos no grupo dos pacientes com necrose total (2,8 óbitos para cada 1.000 pacientes/mês; $p=0,078$) foi menor do que no grupo dos que não obtiveram grau de necrose total (6,97 óbitos para cada 1.000 pacientes/mês), sendo o risco relativo - HR=2,24 (IC95%: 0,91 a 5,53). Estes dados podem ser observados na figura 2.

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes submetidos à quimioembolização neoadjuvante e ao transplante hepático.

Característica	n=136
Idade, anos	61,5 ± 7,0
Sexo, nº (%)	
masculino	103 (75,7)
feminino	33 (24,3)
Etiologia da Cirrose, nº (%)	
VHC	77 (56,6)
VHC + álcool	24 (17,6)
Álcool	11 (8,1)
NASH	10 (7,4)
VHB	6 (4,4)
VHC + VHB	3 (2,2)
Outras*	5 (3,7)
Escore Child-Pugh, nº/nº total (%)	
A	104/131 (79,4)
B e C	27/131 (20,6)

*Outras: VHB + álcool, hemocromatose e criptogênica;

VHC, vírus da hepatite C; VHB, vírus da hepatite B; NASH, esteato-hepatite não alcoólica

Tabela 2 – Comparação entre as diversas características dos pacientes de acordo com o grau de necrose observado no exame anatomopatológico do explante (n=118)

Característica	Grau de Necrose			P
	Ausente n=13	Parcial n=29	Total n=76	
Idade, anos	59,5±6,9	62,4±6,9	62,0±7,0	0,428 ^{An}
Sexo masculino, n ^o (%)	9 (69,2)	25 (86,2)	57 (75,0)	0,343 ^F
Etiologia da cirrose, n ^o (%)				0,852 ^F
VHC	8 (61,5)	15 (51,7)	43 (56,6)	
VHC + álcool	2 (15,4)	6 (20,7)	14 (18,4)	
Álcool	1 (7,7)	4 (13,8)	5 (6,6)	
NASH	2 (15,4)	2 (6,9)	4 (5,3)	
VHB	-	-	5 (6,6)	
VHC + VHB	-	-	2 (2,6)	
Outras*	-	2 (6,9)	3 (3,9)	
Escore Child-Pugh A, n ^o /n ^o total (%)	10/13 (76,9)	21/28 (75,0)	60/73 (82,2)	0,685 ^F
Critério de Milão, n ^o (%) / n ^o total (%)				0,024 ^F
1 nódulo de até 5 cm	5/10 (50,0)	8/26 (30,8)	42/68 (61,8)	
2 a 3 nódulos de até 3 cm	5/10 (50,0)	18/26 (69,2)	26/68 (38,2)	
Número de nódulos	3,54±3,18	2,69±2,35	2,00±1,56	0,002 ^{Poi}
Tamanho do maior nódulo, cm	2,73±1,50	3,08±0,95	2,96±1,20	0,540 ^{KW}
AFP ≥ 100ng/ml, n ^o /n ^o total (%)	3/11 (27,3)	4/23 (17,4)	13/63 (20,6)	0,862 ^F
Trombose porta, n ^o /n ^o total (%)	0/13 (0,0)	3/29 (10,3)	6/74 (8,1)	0,587 ^F
Número de TACE (%)	1,1	1,3	1	<0,001 ^F
Grau de diferenciação tumoral, n ^o /n ^o total (%)				>0,99
1	1/10 (10,0)	4/27 (14,8)	-	
2	8/10 (80,0)	21/27 (77,8)	-	
3	1/10 (10,0)	2/27 (7,4)	-	
Invasão microvascular, n ^o /n ^o total (%)	2/13 (15,4)	8/29 (27,6)	4/75 (5,3)	0,004 ^F
Nódulos satélites, n ^o /n ^o total (%)	5/13 (38,5)	5/29 (17,2)	12/74 (16,2)	0,216 ^F
mRECIST, n ^o /n ^o total (%)				<0,001
Resposta completa	2/12 (16,7)	12/26 (46,2)	56/72 (77,8)	
Resposta parcial	5/12 (41,7)	12/26 (46,2)	13/72 (18,1)	
Doença estável/progressiva	5/12 (41,7)	2/26 (7,7)	3/72 (4,2)	
Óbito, n ^o (%)	1/13 (7,7)	9/29 (31,0)	9/76 (11,8)	0,048 ^F

Dados são apresentados como média±desvio padrão ou contagens(%); P = significância estatística; An = ANOVA, F = teste exato de Fisher, Poi = Regressão de Poisson, KW = Kruskal-Wallis.

Tabela 3 – Comparação entre as partículas utilizadas em procedimento de quimioembolização de tumores carcinoma hepatocelular.

Característica	Hepasphere				P
	DEB-TACE	Embosphere	PVA	Bead Block	
Grau de necrose, n ^o (%)	n=32	n=39	n=25	n=17	0,203
Total	14 (43,8)	27 (69,2)	19 (76,0)	13 (76,5)	
Parcial	12 (37,5)	8 (20,5)	4 (16,0)	3 (17,6)	
Ausente	6 (18,8)	4 (10,3)	2 (8,0)	1 (5,9)	
Presença de intercorrência, n ^o (%)	n=39	n=45	n=26	n=19	0,465
	3 (7,7)	4 (8,9)	3 (11,5)	4 (21,1)	
Child-Pugh, n ^o (%)	n=38	n=43	n=26	n=17	0,432
A	29 (76,3)	35 (81,4)	21 (80,8)	12 (70,6)	
B	9 (23,7)	8 (18,6)	5 (19,2)	5 (29,4)	
Critérios de Milão, n ^o (%)	n=32	n=42	n=23	n=18	0,762
1 nódulo de até 5cm	17 (53,1)	23 (54,8)	10 (43,5)	11 (61,1)	
2 a 3 nódulos de até 3cm	15 (46,9)	19 (45,2)	13 (56,5)	7 (38,9)	

Dados são apresentados como contagens (percentuais); P = significância estatística

Figura 1 – Taxa de sobrevivência e tempo de seguimento em meses

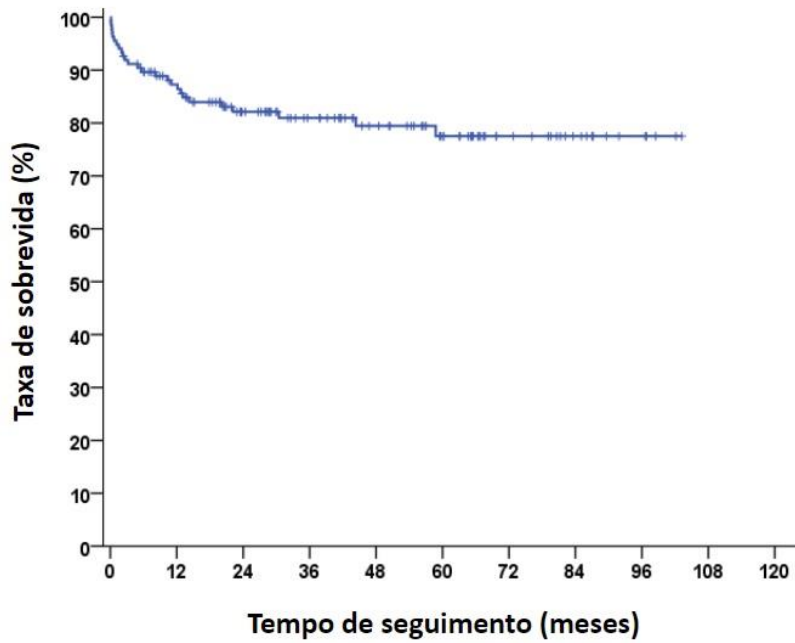
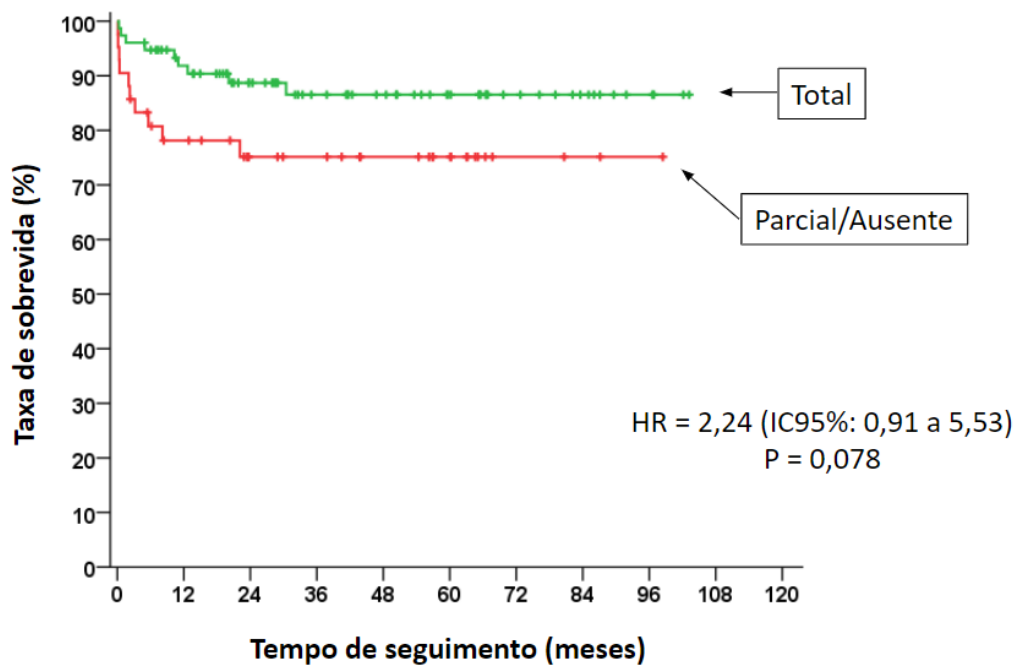


Figura 2 – Taxa de sobrevivência em relação ao grau de necrose e tempo de seguimento em meses



Discussão

O CHC é a sexta neoplasia maligna mais comum e a terceira causa de mortalidade relacionada ao câncer no mundo, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes com cirrose (26).

O transplante de fígado é a conduta terapêutica ideal a ser oferecida aos pacientes com CHC, entretanto, a escassez de órgãos existentes para a doação, exige uma priorização cuidadosa dos doentes em lista de espera para transplante. Com o intuito de evitar *dropout*, foi proposta a realização de terapia locorregional para os pacientes em fila (5,6,7,13). No entanto, esta é uma conduta não consensual, inclusive pela dificuldade de encontrar uma resposta sólida na literatura, decorrente da dificuldade de realizar estudos prospectivos controlados e randomizados (5,12,27,28).

No presente estudo, avaliando uma coorte com mais de 100 pacientes que realizaram TACE como terapia ponte, a despeito da maior sobrevida dos pacientes, quando observada necrose tumoral total no explante, a mesma não atingiu diferença estatística quando comparada com a dos doentes sem necrose completa.

A semelhança da literatura ocidental, a média de idade dos pacientes estava ao redor da sétima década de vida; predominando no sexo masculino, sendo a infecção pelo vírus C a etiologia mais frequente da cirrose. A classificação de Child-Pugh com maior representatividade foi "A", além do que a maioria os doentes cumpriam os critérios de Milão (29,30,31,32).

Em 64% dos explantes avaliados foi observado necrose tumoral completa, dado que supera aquela descrito por diversos autores (33). Necrose completa, foi observada majoritariamente naqueles que possuíam um nódulo único e quanto múltiplos, quanto menor fosse o número de nódulos. Uma maior necrose completa em tumores únicos tem sido descrita (33). Não se observou diferença no grau de necrose quando avaliado o tamanho do maior nódulo, o grau de diferenciação tumoral (a despeito da mesma só ter sido avaliada nos pacientes que não obtiveram necrose total) ou quando avaliado os níveis de AFP. Ressaltamos que um nível baixo de AFP é considerado por alguns autores como fator independente para necrose total (33,34). Dos pacientes que

obtiveram grau de necrose total, a maioria encontrava-se sem invasão microvascular no explante, o que poderia sugerir menor risco de invasão microvascular nesta população de pacientes.

Em relação ao número de procedimentos realizados, a média foi um pouco inferior ao descrito na literatura, onde a média de procedimentos foi de 2.5 ± 1.5 (35).

Na avaliação da resposta tumoral após a TACE, de acordo com a classificação de mRecist, foi observado existir correlação entre os achados no mRecist e grau de necrose total no explante hepático, uma vez que praticamente 80% dos pacientes com necrose total no explante apresentaram resposta completa na classificação de mRecist (23).

Em relação a sobrevida, observou-se ser a mesma maior nos pacientes que obtiveram grau de necrose total, porém não se atingiu significância estatística, quando comparado com os demais pacientes, provavelmente devido ao tamanho da amostra. O número de óbitos no grupo que obteve grau de necrose total foi menor do que no grupo dos pacientes que não obtiveram este resultado - HR=2,24 (IC95%: 0,91 a 5,53). Achados semelhantes foram descritos por Allard *et. al*, embora em seu estudo tenha demonstrado uma menor incidência de recorrência tumoral nos pacientes com necrose total (33). Por outro lado, um estudo multicêntrico avaliando grande número de pacientes, demonstrou que quando a necrose era total, a sobrevida era maior e a recorrência do tumor menor. No entanto, analisando a casuística como um todo, não foi observado diferença nos desfechos dos pacientes que realizaram ou não a terapia ponte (8). Resultados semelhantes, quando alcançada necrose completa, foram descritos em outro grande estudo multicêntrico (34). Chamamos atenção, que nestes estudos foram avaliadas também outras modalidades de terapia locorregional e não somente a TACE como no estudo aqui apresentado.

As revisões sistemáticas realizadas enfocando a terapia ponte, em regra são de baixa qualidade, mostrando melhora na sobrevida quando utilizada a terapia ponte (27) ou mostrando a sua ineficácia (28). Recentemente, Butcher *et. al*, mostraram que indivíduos tratados com TACE apesar de apresentarem piores características prognósticas (em termos de diâmetro do tumor e maior

tempo na lista de espera), em comparação aos pacientes que não realizaram este procedimento, tiveram sobrevida e resultados pós-operatórios semelhantes aos pacientes que não realizaram a terapia ponte. No entanto, nesta revisão foram incluídos pacientes que realizaram *downstaging* (36). A mais recente revisão sistemática e metanálise relativa a temática em foco (12) utilizando, de forma original, o conceito de intenção de tratamento, conclui que os pacientes submetidos a terapia ponte, apesar de terem maior tempo em lista de espera quando comparados aos que não realizaram o procedimento, apresentaram melhores resultados de sobrevida após o transplante de fígado. No entanto, não houve diferença na sobrevida em 1, 3 ou 5 anos quando analisada a intenção de tratamento.

Como limitações no presente estudo chamamos atenção, principalmente, para sua natureza retrospectiva, para o fato de não termos avaliado a incidência de recorrência tumoral e para o número de pacientes avaliados, uma vez que se tivéssemos analisado uma coorte mais robusta, poderíamos ter alcançado significância estatística na sobrevida dos doentes.

Em conclusão, em estudo de vida real, podemos sugerir que a terapia ponte com TACE, quando proporciona necrose completa do nódulo tumoral, aumenta a sobrevida dos pacientes, no entanto, se faz necessário estudos prospectivos e controlados para que tenhamos uma resposta mais definitiva em relação a conduta a ser tomada nos pacientes em fila de espera para a realização de transplante de fígado.

Referências:

1. Balogh J, Victor D 3rd, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma*. 2016;**3**:41–53. <https://doi:10.2147/JHC.S61146>.
2. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;**13**:11–22. [https://doi:10.1016/S1470-2045\(11\)70175-9](https://doi:10.1016/S1470-2045(11)70175-9).
3. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in

- Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996; **334**:693–700. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199603143341104>.
4. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;**19**:329–38. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122>.
 5. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018;**67**:358–80. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>.
 6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;**69**:182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
 7. Chagas AL, Mattos AA de, Carrilho FJ, Bittencourt PL, Members of the Panel of the 2nd Consensus of the Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma, Vezozzo DCP, et al. Brazilian Society of Hepatology updated recommendations for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Arq Gastroenterol.* 2020;**57**:1–20. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202000000-20>.
 8. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Ruiz RM, Klintmalm GB, Senguttuvan S, Florman SS, et al. Impact of Pretransplant Bridging Locoregional Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma Within Milan Criteria Undergoing Liver Transplantation: Analysis of 3601 Patients From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Ann Surg.* 2017;**266**:525–35. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002381>.
 9. Kim JM, Kwon CHD, Joh JW, Choi MS, Lee JH, Koh KC, et al. Effectiveness of locoregional therapy before living donor liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma who meet the Milan criteria. *Transplant Proc.* 2012;**44**:403–8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.01.067>.
 10. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2005;**11**:767–75. <https://doi.org/10.1002/lt.20418>.
 11. Lee S, Kim KW, Song GW, Kwon JH, Hwang S, Kim KH, et al. The Real Impact of Bridging or Downstaging on Survival Outcomes after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2020;**9**:721–33. <https://doi.org/10.1159/000507887>.
 12. Di Martino M, Ferraro D, Pisaniello D, Arenga G, Falaschi F, Terrone A, et al. Bridging therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver

- transplantation: A systematic review and meta-analysis on intention-to-treat outcomes. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2022 Oct 7; <https://dx.doi.org/10.1002/jhbp.1248>.
13. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol*. 2017;**67**:92–9. <https://doi:10.1016/j.jhep.2017.02.022>.
 14. Méndez-Sánchez N, Ridruejo E, de Mattos AA, Chávez-Tapia NC, Zapata R, Paraná R, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Hepatology*. 2014; **13**:S4–40. [http://dx.doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)30919-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1665-2681(19)30919-6).
 15. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl*. 2011;**17**:S44–57. <https://doi:10.1002/lt.22365>.
 16. Sieghart W, Hucke F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol*. 2015;**62**:1187–95. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.010>.
 17. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;**33**:41–52. <https://doi:10.1007/s00270-009-9711-7>.
 18. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;**111**:255–64. <https://doi:10.1038/bjc.2014.199>.
 19. Facciorusso A, Licinio R, Muscatiello N, Di Leo A, Barone M. Transarterial chemoembolization: Evidences from the literature and applications in hepatocellular carcinoma patients. *World J Hepatol*. 2015;**7**:2009–19. <https://doi:10.4254/wjh.v7.i16.2009>.
 20. Sherman M, Bruix J, Porayko M, Tran T, for the AASLD Practice Guidelines Committee. Screening for hepatocellular carcinoma: The rationale for the American Association for the Study of Liver Diseases recommendations. *Hepatology*. 2012; **56**: 793–6. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.25869>.

21. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;**60**:646–9. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>.
22. Lionço LC, de Mattos AA, Horbe AF, Costabeber AM, de Mattos ÂZ, Tarasconi DP. Treatment of hepatocellular carcinoma using transarterial chemoembolization: a real-life, single-centre study from Southern Brazil. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;**29**:225–30. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000764>.
23. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;**30**:52–60. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247132>.
24. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. Liver Cancer Study Group of Japan. *Jpn J Surg.* 1989;**19**:98–129. <https://doi.org/10.1007/BF02471576>.
25. Shinkawa H, Tanaka S, Kabata D, Takemura S, Amano R, Kimura K, et al. The Prognostic Impact of Tumor Differentiation on Recurrence and Survival after Resection of Hepatocellular Carcinoma Is Dependent on Tumor Size. *Liver Cancer.* 2021;**10**:461–72. <https://doi.org/10.1159/000517992>.
26. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA Cancer J Clin.* 2021; **71**: 209–49. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>.
27. Morris PD, Laurence JM, Yeo D, Crawford M, Strasser SI, McCaughan GW, et al. Can response to locoregional therapy help predict longterm survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma? A systematic review. *Liver Transpl.* 2017;**23**:375–85. <https://doi.org/10.1002/lt.24689>.
28. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Wang Z, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2018;**67**:381–400. <https://doi.org/10.1002/hep.29485>.
29. Appel-da-Silva MC, da Silva Miozzo SA, de Azevedo Dossin I, Tovo CV, Branco F, de Mattos AA. Incidence of hepatocellular carcinoma in outpatients with cirrhosis in Brazil: A 10-year retrospective cohort study. *World J Gastroenterol.* 2016;**22**:10219. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i46.10219>.

30. Forner A, Díaz-González A, Liccioni A, Vilana R. Prognosis prediction and staging. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;**28**:855–65. <https://doi:10.1016/j.bpg.2014.08.002>.
31. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;**76**:681–93. <https://doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
32. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de, Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics* . 2010;**65**:1285–90. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322010001200010>.
33. Allard MA, Sebahg M, Ruiz A, Guettier C, Paule B, Vibert E, et al. Does pathological response after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with cirrhosis predict outcome after liver resection or transplantation? *J Hepatol.* 2015; **63**: 83–92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.023>.
34. DiNorcia J, Florman SS, Haydel B, Tabrizian P, Ruiz RM, Klintmalm GB, et al. Pathologic Response to Pretransplant Locoregional Therapy is Predictive of Patient Outcome After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Analysis From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Ann Surg.* 2020;**271**:616–24. <https://doi:10.1097/SLA.0000000000003253>.
35. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;**30**:6–25. <https://doi:10.1007/s00270-006-0062-3>.
36. Butcher DA, Brandis KJ, Wang H, Spannenburg L, Bridle KR, Crawford DH, et al. Long-term survival and postoperative complications of pre-liver transplantation transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2022;**48**:621–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.09.017>.

5 CONCLUSÕES

A quimioembolização arterial no carcinoma hepatocelular, como terapia ponte ao transplante, se mostrou eficaz ao que tange ao grau de necrose tumoral no explante.

Quanto ao perfil dos pacientes submetidos à TACE como terapia ponte, a maioria era do sexo masculino, com média de idade em torno da sexta década de vida, sendo a infecção pelo vírus C a etiologia mais frequente da cirrose e a classificação Child-Pugh predominante foi "A".

A maioria dos pacientes preenchiam os critérios de Milão e se observou que houve um número mais expressivo de necrose total naqueles pacientes que possuíam nódulo único, embora não se tenha observado diferença significativa em relação ao tamanho do nódulo. Quanto menor o número de nódulos maior foi o grau de necrose completa.

Os índices de alfa-fetoproteína, não influenciaram na efetividade da TACE.

A DEB-TACE, a despeito de apresentar uma menor taxa de intercorrências, foi menos efetiva em promover necrose do tumor, embora sem diferença estatística em ambos desfechos.

Observou-se que os pacientes com grau de necrose total tiveram maior sobrevida quando comparados com os demais doentes, porém sem atingir significância estatística.

REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;**68**:394–424.
2. Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. *Annu Rev Med*. 2016;**67**:103–17.
3. OECD/The World Bank (2020), "Hepatitis B (HepB3) immunisation coverage among 1-year-olds (%), 2018", in *Health at a Glance: Latin America and the Caribbean 2020*, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/e9ef5f3f-en>.
4. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal Hepatitis B Vaccination in Taiwan and the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Children. *N Engl J Med*. 1997;**336**:1855–9.
5. Thursz M, Fontanet A. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan;**11**:28–35.
6. Balogh J, Victor D 3rd, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma*. 2016;**3**:41–53.
7. van Meer S, de Man RA, Coenraad MJ, Sprengers D, van Nieuwkerk KMJ, Klümper HJ, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma is associated with increased survival: Results from a large cohort in the Netherlands. *J Hepatol*. 2015;**63**:1156–63.
8. Kew MC, Macerollo P. Effect of age on the etiologic role of the hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma in blacks. *Gastroenterology*. 1988;**94**:439–42.
9. Mattos ÂZ, Debes JD, Dhanasekaran R, Benhammou JN, Arrese M, Patrício ALV, et al. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A growing challenge. *World J Hepatol*. 2021;**13**:1107–21.
10. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;**130**: 417-422.
11. Appel-da-Silva MC, da Silva Miozzo SA, de Azevedo Dossin I, Tovo CV, Branco F, de Mattos AA. Incidence of hepatocellular carcinoma in outpatients with cirrhosis in Brazil: A 10-year retrospective cohort study. *World J Gastroenterol*. 2016;**22**:10219-10225.
12. Chagas AL, Mattos AA de, Carrilho FJ, Bittencourt PL, Members of the Panel of the 2nd Consensus of the Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma, Vezozzo DCP, et al. BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY UPDATED RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. *Arq Gastroenterol*. 2020;**57**:1–20.

13. Sherman M, Colombo M. Hepatocellular Carcinoma Screening and Diagnosis. *Seminars in Liver Disease*. 2014;**34**:389–97.
14. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;**391**:1301–14.
15. Darnell A, Forner A, Rimola J, Reig M, García-Criado Á, Ayuso C, et al. Liver Imaging Reporting and Data System with MR Imaging: Evaluation in Nodules 20 mm or Smaller Detected in Cirrhosis at Screening US. *Radiology*. 2015;**275**:698–707.
16. Forner A, Díaz-González A, Liccioni A, Vilana R. Prognosis prediction and staging. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;**28**:855–65.
17. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;**76**:681–93.
18. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;**13**:11–22.
19. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;**334**:693–700.
20. Llovet J, Brú C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis*. 1999;**19**:329–38.
21. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;**124**:91–6.
22. Vasconcellos M, Zamith LM. Impacto do score MELD na sobrevivência de pacientes portadores de carcinoma hepatocelular, transplantados no Brasil: revisão sistemática. *Rev Col Bras Cir*. 2019;**46**:1-6.
23. Shi XJ, Jin X, Wang MQ, Wei LX, Ye HY, Liang YR, et al. Outcomes of loco-regional therapy for down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2011;**10**:143–50.
24. Méndez-Sánchez N, Ridruejo E, de Mattos AA, Chávez-Tapia NC, Zapata R, Paraná R, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Hepatol*. 2014;**13**:4–40.
25. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl*. 2011;**17**:S44–57.

26. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;**69**:182–236
27. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;**56**:908–43.
28. Pompili M, Francisca G, Ponziani FR, Iezzi R, Avolio AW. Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2013;**19**:7515–30.
29. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;**37**:429–42.
30. Crocetti L, Bargellini I, Cioni R. Loco-regional treatment of HCC: current status. *Clin Radiol.* 2017;**72**:626–35.
31. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;**30**:6–25.
32. Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, Jae Kim Y. Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2020;**21**:8165.
33. Tsurusaki M, Murakami T. Surgical and Locoregional Therapy of HCC: TACE. *Liver Cancer.* 2015;**4**:165–75.
34. Basile A, Carrafiello G, Ierardi AM, Tsetis D, Brountzos E. Quality-improvement guidelines for hepatic transarterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;**35**:765–74.
35. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH]. *Med Clin .* 2016;**146**:511.e1–511.e22.
36. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de, Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics .* 2010;**65**:1285–90.
37. Fassio E, Díaz S, Santa C, Reig ME, Artola YM, de Mattos AA, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: a prospective, multicenter, international study. *Ann Hepatol.* 2010;**9**:63–9.
38. Debes JD, Chan AJ, Balderramo D, Kikuchi L, Gonzalez Ballerga E, Prieto JE, et al. Hepatocellular carcinoma in South America: Evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver Int.* 2018;**38**:136–43.

39. Sieghart W, Hucke F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol.* 2015;**62**:1187–95.
40. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol.* 2007;**46**:474–81.
41. Raoul JL, Forner A, Bolondi L, Cheung TT, Kloeckner R, de Baere T. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer Treat Rev.* 2019;**72**:28–36.
42. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;**33**:41–52.
43. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 2014;**111**:255–64.
44. Facciorusso A, Serviddio G, Muscatiello N. Transarterial radioembolization vs chemoembolization for hepatocarcinoma patients: A systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol.* 2016;**8**:770-778.
45. Zou JH, Zhang L, Ren ZG, Ye SL. Efficacy and safety of cTACE versus DEB-TACE in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Dig Dis.* 2016;**17**:510–7.
46. Chen P, Yuan P, Chen B, Sun J, Shen H, Qian Y. Evaluation of drug-eluting beads versus conventional transcatheter arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;**41**:75–85.
47. Han T, Yang X, Zhang Y, Li G, Liu L, Chen T, et al. The clinical safety and efficacy of conventional transcatheter arterial chemoembolization and drug-eluting beads-transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Biosci Trends.* 2019;**13**:374–81.
48. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol.* 2012;**56**:1330–5.
49. Lionço LC, de Mattos AA, Horbe AF, Costabeber AM, de Mattos ÂZ, Tarasconi DP. Treatment of hepatocellular carcinoma using transarterial chemoembolization: a real-life, single-centre study from Southern Brazil. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;**29**:225–30.
50. Greco G, Cascella T, Facciorusso A, Nani R, Lanocita R, Morosi C, et al. Transarterial chemoembolization using 40 µm drug eluting beads for hepatocellular carcinoma. *World J Radiol.* 2017;**9**:245.

51. Urbano J, Echevarria-Uraga JJ, Ciampi-Dopazo JJ, Sánchez-Corral JA, Cobos Alonso J, Anton-Ladislao A, et al. Multicentre prospective study of drug-eluting bead chemoembolisation safety using tightly calibrated small microspheres in non-resectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol.* 2020;**126**:108966.
52. Lee SY, Ou HY, Yu CY, Huang TL, Tsang LLC, Cheng YF. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: does size really matter? *Diagn Interv Radiol.* 2020;**26**:230–5.
53. Irie T, Kuramochi M, Takahashi N. Dense accumulation of lipiodol emulsion in hepatocellular carcinoma nodule during selective balloon-occluded transarterial chemoembolization: measurement of balloon-occluded arterial stump pressure. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;**36**:706–13.
54. Golfieri R, Bezzi M, Verset G, Fucilli F, Mosconi C, Cappelli A, et al. Balloon-Occluded Transarterial Chemoembolization: In Which Size Range Does It Perform Best? A Comparison of Its Efficacy versus Conventional Transarterial Chemoembolization, Using Propensity Score Matching. *Liver Cancer.* 2021;**10**:522–34.
55. Hatanaka T, Arai H, Kakizaki S. Balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2018;**10**:485–95.
56. Kotsifa E, Vergadis C, Vailas M, Machairas N, Kykalos S, Damaskos C, et al. Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Why, When, How? *J Pers Med.* 2022;**12**:436.
57. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JFH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology.* 2016;**64**:106–16.
58. Mason MC, Massarweh NN, Salami A, Sultenfuss MA, Anaya DA. Post-embolization syndrome as an early predictor of overall survival after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *HPB.* 2015;**17**:1137–44.
59. Agrawal R, Majeed M, Aqeel S-B, Wang Y, Haque Z, Omar YA, et al. Identifying predictors and evaluating the role of steroids in the prevention of post-embolization syndrome after transarterial chemoembolization and bland embolization. *Ann Gastroenterol.* 2021;**34**:241–6.
60. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Kanogawa N, Motoyama T, Suzuki E, et al. A randomized placebo-controlled trial of prophylactic dexamethasone for transcatheter arterial chemoembolization. *Hepatology.* 2018;**67**:575–85.
61. Lu H, Zheng C, Liang B, Xiong B. Efficacy and safety analysis of dexamethasone-lipiodol emulsion in prevention of post-embolization syndrome after TACE: a retrospective analysis. *BMC Gastroenterol.* 2021;**21**:256.
62. Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;**30**:52–60.

63. Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Vilana R, et al. Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques. *Hepatology*. 2011;**54**:2238–44.
64. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *J Hepatol*. 2020;**72**:288–306.
65. Wang EA, Broadwell SR, Bellavia RJ, Stein JP. Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2017;**8**:266–78.
66. Tohme S, Sukato D, Chen HW, Amesur N, Zajko AB, Humar A, et al. Yttrium-90 Radioembolization as a Bridge to Liver Transplantation: A Single-Institution Experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;**24**:1632–8.
67. Ettorre GM, Vennarecci G, Santoro R, Miglioresi L, Lepiane P. Experiences in Hepatic Surgery and Transplantation after Radioembolization. *J Nucl Med Radiat Ther*. 2011;**2**:1-4.
68. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology*. 2021;**74**:2342–52.
69. Pillai AA, Ramanathan M, Kulik L. Locoregional Therapies for Hepatocellular Carcinoma: What Has Changed in the Past Ten Years? *Clin Liver Dis*. 2020;**24**:681–700.
70. Kloeckner R, Galle PR, Bruix J. Local and Regional Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021;**73**:137–49.
71. Allard MA, Sebagh M, Ruiz A, Guettier C, Paule B, Vibert E, et al. Does pathological response after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with cirrhosis predict outcome after liver resection or transplantation? *J Hepatol*. 2015;**63**:83–92.
72. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol*. 2017;**67**:92–9.
73. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;**68**:723–50.
74. Morris PD, Laurence JM, Yeo D, Crawford M, Strasser SI, McCaughan GW, et al. Can response to locoregional therapy help predict longterm survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma? A systematic review. *Liver Transpl*. 2017;**23**:375–85.
75. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Ruiz RM, Klintmalm GB, Senguttuvan S, Florman SS, et al. Impact of Pretransplant Bridging Locoregional Therapy for

Patients With Hepatocellular Carcinoma Within Milan Criteria Undergoing Liver Transplantation: Analysis of 3601 Patients From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Ann Surg.* 2017;**266**:525–35.