

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

**Lívia Caprara Lionço**

**Tratamento do carcinoma hepatocelular com  
quimioembolização transarterial: um estudo de  
vida real**

**Porto Alegre  
2013**

**Livia Caprara Lionço**

**Tratamento do carcinoma hepatocelular com  
quimioembolização transarterial: um estudo de  
vida real**

**UFCSPA**

**Universidade Federal  
de Porto Alegre**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Angelo Alves de Mattos

**Porto Alegre**

**2013**

L763t Lionço, Livia Caprara

Tratamento do carcinoma hepatocelular com quimioembolização transarterial: um estudo de vida real / Livia Caprara Lionço. – Porto Alegre, 2013.

49 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Hepatologia – Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, 2013.

Orientador: Dr. Angelo Alves de Mattos

1. Carcinoma hepatocelular. 2. Quimioembolização transarterial. 3. Análise de sobrevida. I. Título. II. Mattos, Angelo Alves de.

CDD 616.994 362

À minha mãe Márcia Helena Caprara Lionço e ao meu pai João Domingos Lionço,  
meus maiores mestres.

## AGRADECIMENTOS

Expresso gratidão àqueles que me apoiaram e colaboraram para a realização desta dissertação.

Ao meu pai João, médico, professor, incentivador da minha escolha pela Medicina e Gastroenterologia, e responsável por tantos ensinamentos, sempre baseados na ética do cuidado. À minha mãe Márcia, meu maior exemplo de ser humano, de amor à família e ao próximo, e que me ensina constantemente que a paciência tudo alcança. Meus queridos pais, muito obrigada por todo apoio, paciência, dedicação e incentivo.

Ao meu esposo, Pedro, meu melhor amigo e companheiro, obrigada pela enorme paciência e amor, principalmente na fase final deste trabalho, neste momento tão especial de nossas vidas.

Ao Dr. Angelo Alves de Mattos, orientador desta dissertação, obrigada pela infinita contribuição intelectual, estímulo contínuo, disponibilidade e atenção. Agradeço-lhe a oportunidade de partilhar conhecimentos e a colaboração única e imprescindível para minha formação em Hepatologia.

À minha colega Ane, pela amizade e companheirismo, obrigada por estar sempre perto e disponível.

Aos doutores Alex Finger Horbe e Dorvaldo Paulo Tarasconi, responsáveis médicos pela realização dos procedimentos de quimioembolização estudados nesta dissertação, obrigada por contribuírem para a coleta e a interpretação dos dados.

À professora Maria do Horto, pela disponibilidade e atenção.

Ao Dr. Mário Wagner, pelo valioso auxílio estatístico.

Aos mestres e professores do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, pelos ensinamentos, especialmente aos doutores Ajácio Brandão, Cláudio Marroni e Cristiane Tovo.

## RESUMO

**Introdução:** A quimioembolização transarterial (TACE) é a opção de tratamento mais utilizada para pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) em estágio intermediário, não candidatos à abordagem curativa. **Objetivo:** Avaliar a sobrevida dos pacientes com CHC irresssecável submetidos à TACE. **Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva em um serviço de referência, que avaliou 95 pacientes submetidos à TACE com o intuito de tratamento paliativo. A TACE, sempre que possível, foi realizada através de cateterismo superseletivo. A resposta ao tratamento foi avaliada pelo *Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor* (mRECIST). O método de Kaplan-Meier foi utilizado para analisar a sobrevida. Para avaliar a associação com o óbito, foi utilizado um modelo de regressão de azares proporcionais de Cox. **Resultados:** Todos os pacientes eram cirróticos, a maioria Child A (66,3%), do sexo masculino (72,6%), com média de idade de  $64,8 \pm 9,7$  anos e média de MELD de  $10,4 \pm 3,0$ , sendo o vírus da hepatite C a etiologia mais comum da hepatopatia (61,1%). A mediana da alfa-fetoprotéina (AFP) foi de 29,3 ng/ml (1,1 a 36.600). A média do número de nódulos foi de  $2,7 \pm 1,5$  e do diâmetro do maior nódulo,  $5,5 \pm 2,9$  cm. Intercorrências após a TACE foram observadas em 31,6% dos pacientes. Na avaliação pelo mRECIST da lesão alvo, 35,8% obtiveram resposta completa, 22,1% resposta parcial, 27,4% doença estável e 14,7% doença progressiva. Pelo mRECIST geral, a maioria apresentou doença progressiva (63,2%). O tempo mediano de seguimento foi de 33,2 meses e o tempo mediano de sobrevida calculado a partir do diagnóstico foi de 32 meses. A taxa de sobrevida em 1, 2, 3 e 5 anos foi de 80%, 59%, 44% e 29%, respectivamente. Quando avaliadas as variáveis relacionadas ao óbito, na análise univariada, atingiram significância estatística:  $AFP \geq 100$  ng/ml e mRECIST. No modelo para o ajuste multivariável do mRECIST da lesão alvo  $MELD \geq 15$  e uma  $AFP \geq 100$  ng/ml foram fatores independentes associados a óbito. Resposta completa e resposta parcial foram fatores de proteção independentes. Já no modelo para o ajuste multivariável do mRECIST geral, apenas uma  $AFP \geq 100$  ng/ml apresentou-se associada a óbito independentemente ( $p=0,035$ ). **Conclusão:** A TACE mostrou ser uma terapêutica eficaz para pacientes com CHC irresssecável, no entanto, um nível de  $AFP \geq 100$  ng/ml está associado a um prognóstico mais reservado.

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

## ABSTRACT

**Introduction:** The transarterial chemoembolization (TACE) is a treatment option widely used for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) at an intermediate stage, not candidates for curative approach. **Objectives:** To evaluate the survival of patients with unresectable HCC who underwent TACE. **Methods:** We conducted a retrospective cohort study in a referral service, which evaluated 95 patients who underwent TACE with the aim of palliative treatment. The TACE, whenever possible, was performed by superselective catheterization. Response to treatment was assessed by Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (mRECIST). The Kaplan-Meier method was used to analyze survival. To evaluate the association with death, we used a Cox model. **Results:** All patients were cirrhotic, most Child A (66.3%), male (72.6%), with mean age  $64.8 \pm 9.7$  years and mean MELD of  $10.4 \pm 3.0$ , and hepatitis C was the most common etiology of liver disease (61.1%). The median of AFP was 29.3 ng/ml (1.1 to 36.600). The average number of nodules was  $2.7 \pm 1.5$  and the diameter of the largest node,  $5.5 \pm 2.9$  cm. Complications after TACE were observed in 31.6% of patients. By the target lesion mRECIST, 35.8% achieved a complete response, 22.1% partial response, 27.4% stable disease and 14.7% progressive disease. By mRECIST overall, most had progressive disease (63.2%). The median follow-up was 33.2 months and the median survival calculated from diagnosis was 32 months. The survival rate at 1, 2, 3 and 5 years was 80%, 59%, 44% and 29%, respectively. When evaluated variables related to death in the univariate analysis,  $\text{AFP} \geq 100$  ng/ml and mRECIST achieved statistical significance. In the multivariable model for the target lesion mRECIST  $\text{MELD} \geq 15$   $\text{AFP} \geq 100$  ng/ml were independent factors associated with death. Complete response and partial response were independent protective factors. In the multivariable model for the overall mRECIST, only  $\text{AFP} \geq 100$  ng/ml was independently associated with death. **Conclusion:** TACE was an effective therapy for patients with unresectable HCC, however, a level of  $\text{AFP} \geq 100$  ng / ml is associated with a poor prognosis.

**Key-words:** Hepatocellular carcinoma. Transarterial chemoembolization. Survival analysis.

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

<b>Figura A:</b> Sistema BCLC de estadiamento e alocação de tratamento.....	13
<b>Tabela 1:</b> Características dos pacientes submetidos à TACE que foram a óbito e sobreviventes.....	38
<b>Tabela 2:</b> Características do procedimento de TACE dos pacientes que foram a óbito e sobreviventes.....	39
<b>Figura 1:</b> Sobrevida dos pacientes com CHC submetidos à TACE.....	40
<b>Tabela 3:</b> Associação entre variáveis selecionadas e a ocorrência de óbito em pacientes submetidos à TACE. ....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD – *American Association for the Study of Liver Diseases*

AFP – Alfa-fetoproteína

ALEH – *Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado*

AST – Aspartato aminotransferase

BCLC – *Barcelona Clinic Liver Cancer*

CHC – Carcinoma hepatocelular

DEB-TACE – *Drug-eluting beads transarterial chemoembolization*

DHGNA – Doença hepática gordurosa não-alcoólica

EASL – *European Association for the Study of the Liver*

EHNA – Esteato-hepatite não alcoólica

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

MELD – *Model for End-Stage Liver Disease*

mRECIST – *Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor*

PVA – Partículas de polivinil-álcool

RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor*

TACE – Quimioembolização transarterial

TAE – Embolização transarterial

VHB – Vírus da hepatite B

VHC – Vírus da hepatite C

WHO – *World Health Organization*

Y-90 – Ytrio-90

## SUMÁRIO

<b>1 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	10
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	23
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	24
<b>3.1 Objetivo geral</b> .....	24
<b>3.2 Objetivos específicos</b> .....	24
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	25
<b>4 ARTIGO</b> .....	32
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	49
<b>6 PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	50

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### Epidemiologia

Carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia maligna primária mais comum do fígado, a quinta mais frequente e a terceira causa de morte por câncer no mundo<sup>(1, 2)</sup>. A cada ano, o CHC é diagnosticado em mais de um milhão de novos casos. Cirrose é o maior fator de risco para seu desenvolvimento. Cerca de 80% dos casos estão relacionados à hepatopatia crônica pelos vírus da hepatite B (VHB) e C (VHC)<sup>(3, 4, 5, 6)</sup>.

A incidência do CHC é variável de acordo com a região geográfica e a exposição a fatores de risco, sendo maior nos países da África subsaariana e sudeste da Ásia, onde a infecção pelo VHB é endêmica<sup>(1, 3, 6, 7)</sup>. Um aumento na incidência do CHC em países de baixa prevalência foi observado nos últimos anos, possivelmente associado à infecção pelo VHC<sup>(6, 8)</sup>. De acordo com estudos epidemiológicos e retrospectivos, o Brasil era anteriormente considerado um país de baixa prevalência de CHC<sup>(6)</sup>. Em 1997, um estudo nacional<sup>(9)</sup> mostrou que o VHB foi a causa mais comum de hepatopatia crônica nos pacientes com CHC. Em 2010, foi publicado um inquérito epidemiológico<sup>(4)</sup> dos pacientes com CHC no Brasil que determinou as características clínicas desse grupo em diferentes regiões do país. Esse estudo mostrou que 98% dos pacientes eram cirróticos e que o VHC foi a etiologia mais frequente da hepatopatia crônica (54%), seguida do VHB (16%) e do álcool (14%). Pesquisa da *Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado* (ALEH)<sup>(10)</sup>, avaliou 240 pacientes com CHC em 9 países, dos quais 85,4% eram cirróticos, cuja principal etiologia era o VHC (30,8%), seguida do álcool (20,4%), cirrose criptogênica (14,6%) e VHB (10,8%). Considerando a combinação VHC e álcool na etiologia da cirrose, o VHC estava presente em 38% dos casos, o que o destaca como a principal etiologia do CHC na América Latina.

O CHC é mais frequente em homens e a média de idade de apresentação da doença situa-se entre 50 e 60 anos, dependendo da região geográfica<sup>(11)</sup>. No inquérito brasileiro<sup>(4)</sup>, a média de idade foi de 59 anos, sendo que 78% dos pacientes eram do gênero masculino. No estudo da ALEH<sup>(9)</sup>, 72,5% eram homens e a média de idade por ocasião do diagnóstico foi de 64 anos. Dados de uma casuística americana<sup>(11)</sup> verificaram a mesma média de idade ao diagnóstico e uma taxa de incidência em homens três vezes maior do que em mulheres.

### **Fatores de risco**

Os maiores fatores de risco para o CHC incluem infecção crônica pelo VHB e pelo VHC, doença hepática alcoólica e esteato-hepatite não alcoólica. Outras causas menos comuns são hemocromatose hereditária, deficiência de alfa1-antitripsina, hepatite autoimune e doença de Wilson<sup>(3, 12)</sup>.

O risco cumulativo para o desenvolvimento do CHC em 5 anos em pacientes com cirrose varia entre 5% e 30%, dependendo da etiologia (maior nos pacientes com infecção pelo VHC), da região geográfica ou do grupo étnico bem como da gravidade da cirrose (maior nos pacientes com doença avançada)<sup>(12)</sup>.

Mundialmente, a infecção crônica pelo VHB é responsável por cerca de 50% de todos os casos de CHC. Embora o VHB possa causar CHC na ausência de cirrose, até 80% dos pacientes com CHC relacionado ao VHB têm cirrose<sup>(3, 5, 12)</sup>. Nesses pacientes, o risco de desenvolver CHC aumenta nos homens e nos idosos, na presença de história familiar de CHC, na exposição à aflatoxina, no uso de álcool ou tabaco, na coinfeção com vírus da imunodeficiência humana (HIV), VHC ou vírus da hepatite delta e quando se identificam altos níveis de carga viral e genótipo C do VHB<sup>(3, 12, 13)</sup>.

O risco estimado de CHC é 15 a 20 vezes maior nas pessoas infectadas pelo VHC em comparação aos não infectados. Há projeção de que os casos de CHC relacionados ao VHC continuarão a aumentar nos países ocidentais nas próximas duas ou três décadas<sup>(3)</sup>. Fatores de risco para CHC em pacientes com VHC incluem idade mais avançada no momento da infecção, gênero masculino, coinfeção com VHB ou HIV, uso de álcool e, provavelmente, obesidade e diabetes melito<sup>(3, 14)</sup>.

A doença hepática alcoólica abrange um espectro de injúria que varia desde esteatose simples até cirrose e suas complicações. Fatores associados à piora da lesão hepática incluem dose, duração de ingestão, tipo de bebida alcoólica utilizada, gênero, etnia, obesidade e fatores genéticos<sup>(15)</sup>. Estudos de caso-controle têm demonstrado um papel independente do álcool no desenvolvimento de CHC<sup>(16, 17)</sup>. Pacientes com doença hepática alcoólica comumente apresentam outros fatores de risco para dano hepático, como as hepatites crônicas virais, que atuam conjuntamente para a indução do CHC<sup>(12)</sup>. No estudo de Hassan e colaboradores<sup>(17)</sup>, a doença alcoólica foi responsável por até 32% dos casos de CHC, independentemente da presença de VHC, de VHB e de diabetes melito. Os autores

concluem que o efeito sinérgico desses fatores pode sugerir um mecanismo comum na carcinogênese hepática.

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA), mais especificamente a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) também tem sido implicada como fator de risco para CHC. A incidência da EHNA tem aumentado em decorrência da “epidemia” de obesidade, especialmente nos países ocidentais<sup>(18, 19)</sup>. Em todo o mundo, a prevalência estimada da DHGNA na população em geral varia de 6,3% a 33%, com uma média de 20%<sup>(20)</sup>. Nos Estados Unidos, recentes estimativas sugerem que a DHGNA afete 30% da população em geral e até 90% dos obesos mórbidos<sup>(21)</sup>. Já a EHNA afeta 5% a 7% da população em geral e até 34% a 40% dos pacientes com elevação de aminotransferases e marcadores sorológicos negativos para doença hepática<sup>(19)</sup>. Cerca de 26% a 37% dos pacientes com EHNA demonstram progressão da fibrose ao longo de 5 anos e até 9% progridem para cirrose. Desses, 40% a 62% desenvolvem complicações da cirrose, incluindo CHC, após 5 anos de seguimento. Obesidade e diabetes melito são fatores de risco independentes para a progressão da fibrose e o desenvolvimento de CHC nos pacientes com EHNA<sup>(18, 19)</sup>.

### **Abordagem terapêutica**

Quando avaliados estudos populacionais de pacientes com CHC<sup>(22)</sup> e comparada a sobrevida entre as décadas de 80 e 90, verificou-se uma melhora de 22% na sobrevida dos doentes. Tal resultado deveu-se a vários fatores, entre os quais se destacam o aumento do diagnóstico precoce e a oferta de um tratamento curativo em população melhor selecionada. No entanto, quando o diagnóstico é estabelecido em estágios mais avançados, conforme Llovet e Bruix<sup>(23)</sup>, a média de sobrevida em 5 anos de pacientes com CHC não tratados no estágio intermediário (B) da classificação do *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) é de cerca de 16 meses, no estágio avançado (BCLC-C), de 6 meses e no estágio terminal (BCLC-D), de 3 a 4 meses.

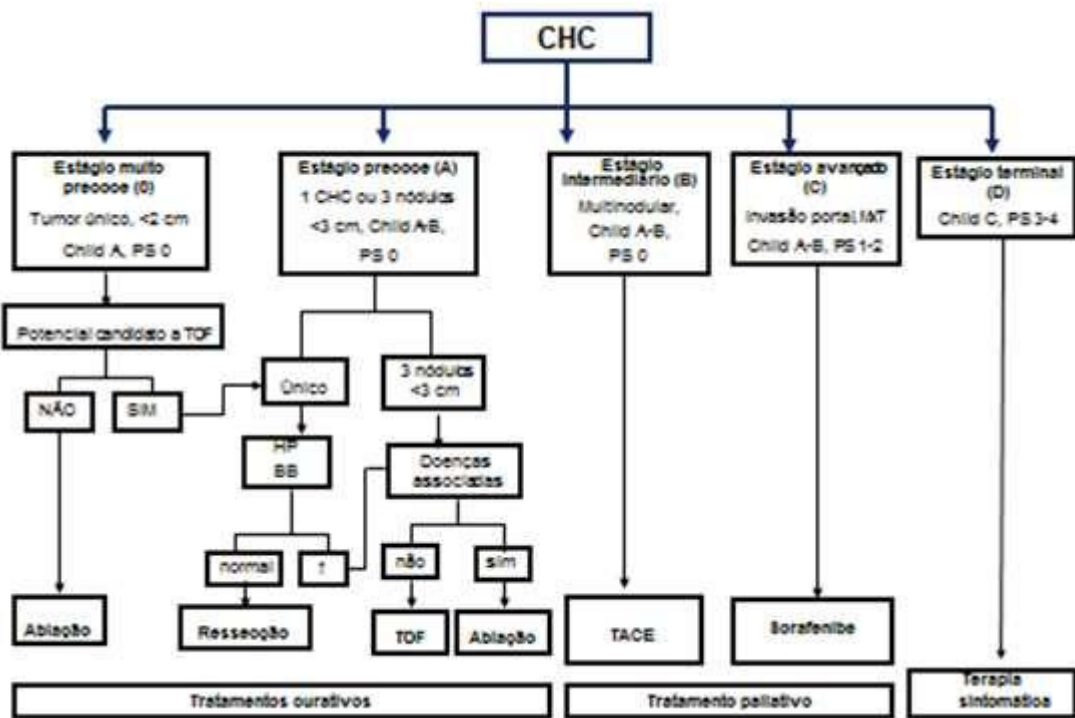
A importância do tratamento pode ser comprovada a partir dos resultados de recente metanálise<sup>(24)</sup> que avaliou a sobrevida de pacientes com CHC sem tratamento. A justificativa para esse estudo baseia-se no fato de que mais de 70% deles são classificados segundo o BCLC em estágio igual ou acima de B. Nessa metanálise de 30 ensaios clínicos randomizados, com 1.927 pacientes, apesar da

heterogeneidade dos estudos, foi observada sobrevida em um e em dois anos, respectivamente, de 17,5% e 7,3%.

Dessa forma, entende-se a importância do diagnóstico muito precoce (estágio 0) ou precoce (estágio A), o que propicia oferecer um tratamento curativo<sup>(25)</sup>. O objetivo do tratamento do CHC é eliminar o tumor e preservar a função hepática.

Alguns critérios principais orientam a abordagem terapêutica: a gravidade da hepatopatia subjacente e as características do CHC, como número de nódulos, tamanho do tumor e invasão vascular<sup>(26)</sup>.

As opções de tratamento abrangem as terapias cirúrgicas (ressecção e transplante hepático) e as não cirúrgicas (ablação percutânea, quimioembolização transarterial - TACE, radioembolização e terapia sistêmica), conforme demonstrado na figura A.<sup>(8, 26,42,43)</sup>



**Figura A.** Sistema BCLC de estadiamento e alocação de tratamento

As terapias potencialmente curativas são ressecção cirúrgica, transplante hepático e terapias ablativas percutâneas, como radiofrequência e alcoolização. Os pacientes com CHC em estágio muito precoce (tumor com diâmetro inferior a 2 cm) tratados por cirurgia alcançam sobrevida em 5 anos de aproximadamente 90% e, quando usados métodos de ablação percutânea, essa sobrevida é superior a 70%<sup>(25)</sup>. Para pacientes selecionados com doença irresssecável, a opção cirúrgica

mais viável é o transplante hepático. Tais casos compreendem, classicamente, os com tumor único com menos de que 5 cm de diâmetro ou até três tumores com até 3 cm cada, sem presença de invasão vascular ou metástases à distância. Nesses pacientes, incluídos nos denominados critérios de Milão, a sobrevida em 4 anos após o transplante hepático varia de 70% a 80% e a recorrência tumoral é aproximadamente de 10%<sup>(27)</sup>.

Entretanto, estima-se que apenas 10% a 30 % daqueles com diagnóstico de CHC são elegíveis para tratamento curativo<sup>(8)</sup>. Grande parte dos pacientes são diagnosticados nos estágios intermediário e avançado da classificação do BCLC, para os quais são reservados os tratamentos paliativos, em que se destacam TACE, radioembolização e quimioterapia com sorafenibe<sup>(28)</sup>.

### **Quimioembolização transarterial**

A TACE foi primeiramente introduzida em 1977 por Yamada e colaboradores, que explorou o suprimento arterial do CHC para a administração de terapia antitumoral. Seus achados em uma coorte de 120 pacientes foram publicados em 1983<sup>(29)</sup>. A TACE convencional envolve a injeção na artéria hepática nutridora do CHC de um agente quimioterápico ou de uma combinação de diferentes agentes quimioterápicos, em um carreador viscoso, como o lipiodol, seguida da sua embolização<sup>(30, 31)</sup>. A TACE tem como fundamento o fato de que o CHC apresenta uma vascularização predominantemente arterial, fazendo com que a obstrução arterial aguda torne-se uma opção terapêutica eficaz em decorrência da necrose isquêmica tumoral produzida. A embolização reduz o suprimento arterial e diminui o *washout* do agente quimioterápico<sup>(30)</sup>.

O regime quimioterápico mais utilizado mundialmente é a monoterapia com doxorrubicina, seguida da terapia combinada de doxorrubicina com mitomicina C ou com cisplatina<sup>(30, 31, 32)</sup>. Importante ressaltar que não existe evidência de superioridade entre nenhum desses agentes ou de monoterapia *versus* terapia combinada<sup>(31)</sup>.

Os agentes embolizantes podem ser de três tipos: agentes hemostáticos à base de colágeno (*Gelfoam*, *Spongostan*), partículas de polivinil-álcool (PVA) e microesferas. Os primeiros são agentes temporários, com efeito por cerca de 2 semanas, e possuem agregação intravascular rápida e estrutura irregular. As partículas de PVA são permanentes e exibem melhor desempenho em pequenos vasos pela disponibilidade de partículas menores (até 50 micra), com as quais há

necessidade de menor número de procedimentos em relação aos agentes temporários. Já as microesferas (*Embospheres*) têm superfície lisa e hidrofílica, com maior capacidade de deformabilidade, o que permite penetração mais distal e uniforme em pequenos vasos<sup>(31, 32)</sup>.

Contudo, de acordo com as publicações de Lencioni<sup>(33)</sup> e Marelli<sup>(31)</sup>, não há consenso sobre a escolha do melhor agente embolizante, assim como do melhor quimioterápico, e não há estudos com metodologia adequada sobre a frequência em que o procedimento deve ser realizado.

Recentemente, foram descritos procedimentos de TACE realizados com microesferas calibradas que permitem a liberação de grandes quantidades de fármacos dentro do tumor em um período maior de tempo, diminuindo os níveis séricos dos agentes quimioterápicos e os efeitos sistêmicos potencialmente tóxicos, técnica conhecida como *drug-eluting beads transarterial chemoembolization* (DEB-TACE)<sup>(30, 34, 35)</sup>. Quando foi comparada a eficácia da quimioembolização com microesferas e a TACE convencional em estudo retrospectivo<sup>(36)</sup> com 45 e 26 pacientes, respectivamente, foi observada uma maior sobrevida com o primeiro procedimento (403 X 114 dias;  $p=0,01$ ), embora os efeitos sistêmicos tenham sido semelhantes. Por outro lado, em um estudo prospectivo randomizado e multicêntrico (estudo fase II, PRECISION V)<sup>(34)</sup>, em que foram avaliados 212 pacientes, não foi verificada diferença na resposta entre os dois procedimentos, embora tenham sido constatadas melhor tolerância e menor toxicidade hepática, bem como menos efeitos sistêmicos da doxorubicina, quando utilizada a quimioembolização com microesferas.

Quanto à cateterização arterial nos procedimentos de TACE, sabe-se que deve ser feita da forma mais seletiva possível para reduzir o dano ao tecido hepático subjacente não tumoral. A cateterização seletiva aumenta o efeito antitumoral e diminui a dose dos quimioterápicos e o número de sessões necessárias. Golfieri e colaboradores<sup>(37)</sup> estudaram a TACE seletiva/superseletiva em comparação com a TACE lobar. De 67 pacientes com CHC com menos de 5 cm de diâmetro, num total de 122 nódulos, mais de 53% foram submetidos à TACE seletiva/superseletiva, nos quais foram maiores o nível médio de necrose (75% x 52%) e a taxa de necrose completa (53% x 29%). TACE seletiva/superseletiva e presença de nódulo único foram fatores preditores de resposta completa.

Até 50% dos pacientes submetidos à TACE podem apresentar um quadro clínico de dor abdominal e febre baixa, em regra autolimitado, com duração de 48 a 72 horas. Esse quadro é denominado síndrome pós-quimioembolização, cuja etiologia não é totalmente conhecida, mas parece estar relacionada à isquemia tecidual e à resposta inflamatória. Tal quadro requer monitorização laboratorial e clínica e controle com analgésicos<sup>(38)</sup>. A síndrome pós-quimioembolização não deve ser considerada uma complicação do procedimento e, sim, uma intercorrência esperada. Complicações maiores incluem falência hepática, abscesso hepático, colecistite aguda, bilioma, embolia pulmonar e hemorragia gastrointestinal. Há relato de óbito relacionado ao procedimento<sup>(39)</sup>.

Alterações em exames de função hepática são frequentes após a TACE, mas a maioria dos estudos mostra retorno à função habitual em até uma semana. Contudo, um percentual significativo de falência hepática após o procedimento tem sido descrito, podendo ser resultado do dano incidental do agente quimioterápico e da embolização ao tecido hepático não tumoral. A descompensação hepática parece estar relacionada ao nível basal de bilirrubina, de tempo de protrombina, de aspartato aminotransferase (AST) bem como ao escore Child<sup>(40)</sup>.

A lesão da artéria hepática durante o procedimento é uma complicação imediata e pode levar a eventos reversíveis, como espasmo e constrição inflamatória da artéria ou, em casos mais graves, causar trombose, dissecação e formação de aneurismas<sup>(41)</sup>.

Conforme recomendações das diretrizes da *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*<sup>(42)</sup> e da *European Association for the Study of the Liver (EASL)*<sup>(43)</sup>, a TACE está primariamente indicada para pacientes com CHC em estágio intermediário (BCLC-B), o que inclui tumores únicos com mais de 5 cm de diâmetro ou tumores multinodulares, sendo contraindicada para pacientes com doença hepática descompensada, quando há invasão vascular macroscópica e/ou disseminação extra-hepática. Em regra, prefere-se realizar TACE em pacientes Child A, embora não se possa excluir os pacientes Child B com reserva hepática adequada<sup>(33)</sup>. Níveis séricos de bilirrubina superiores a 2mg/dl, desidrogenase láctica superior a 425mg/dl e AST superior a 100mUI/l foram associados fortemente a aumento da mortalidade pós-procedimento<sup>(44)</sup>.

Tanto no inquérito epidemiológico referente ao CHC realizado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia<sup>(4)</sup>, quanto no estudo prospectivo sobre o tumor realizado

na América Latina pela ALEH <sup>(10)</sup>, a TACE foi o procedimento terapêutico mais utilizado para o tratamento do CHC.

A eficácia da TACE foi demonstrada a partir de 2002 com a publicação de dois ensaios clínicos randomizados <sup>(45, 46)</sup> e uma metanálise subsequente em 2003 <sup>(47)</sup>. Llovet e colaboradores <sup>(45)</sup> avaliaram 112 pacientes com CHC irressecável, dos quais 70% eram Child A e 81% eram BCLC-B. A sobrevida em 1 e em 2 anos, respectivamente, foi de 75% e 50% nos submetidos à embolização transarterial (TAE) e de 82% e 63% nos submetidos à TACE convencional com doxorubicina e *Gelfoam*, em comparação com o grupo controle (63% e 27%). Concluiu-se que os tratamentos intra-arteriais são superiores ao manejo conservador. Lo e colaboradores <sup>(46)</sup> observaram maior sobrevida no grupo com resposta tumoral à TACE do que no grupo controle (57% em 1 ano, 31% em 2 anos, 26 % em 3 anos X 32% em 1 ano, 11% em 2 anos e 3% em 3 anos). Metanálise <sup>(47)</sup> de sete estudos controlados e randomizados, com 516 pacientes, demonstrou aumento de sobrevida de pacientes com CHC irressecável tratados com TACE em comparação ao tratamento conservador (20 meses X 16 meses). Outras revisões sistemáticas e metanálises <sup>(31, 48, 49)</sup> também verificaram que a TACE aumenta a sobrevida de pacientes com CHC irressecável, especialmente com lesões multifocais, não elegíveis para ablação local. Na metanálise de Marelli e colaboradores <sup>(31)</sup>, que avaliou três ensaios clínicos randomizados, não foi constatada diferença na sobrevida dos pacientes submetidos à TACE ou à TAE, sugerindo que a isquemia pela embolização seja o fator principal na resposta ao procedimento. Em contraste, outros autores sugerem que a real eficácia dos tratamentos locorregionais provém das doses dos agentes intratumorais e que a adição da embolização poderia aumentar efeitos adversos <sup>(50)</sup>.

Quando avaliado o impacto do tratamento em 336 pacientes com CHC irressecável (BCLC-B), nos períodos de 1999 a 2002 e de 2003 a 2006, na Base de Dados Italiana de Câncer de Fígado <sup>(51)</sup>, observou-se que entre os dois períodos houve: aumento dos pacientes tratados com TACE: 62% X 73% ( $p < 0,05$ ); aumento dos pacientes tratados classificados como Child A: 64% X 77% ( $p < 0,05$ ); aumento na proposta de tratamento dos pacientes com CHC avançado: 54% X 69% ( $p < 0,05$ ) e aumento na sobrevida dos pacientes no último período ( $p < 0,001$ ).

Entretanto, revisão da Cochrane <sup>(52)</sup> concluiu não haver robustez na evidência de aumento da sobrevida em pacientes com CHC irressecável tratados com TACE

ou TAE. Tal revisão incluiu ensaios clínicos randomizados publicados após 2002, com alguns vieses de seleção. Portanto, parece haver limitações metodológicas no referido estudo, prejudicando assim suas conclusões.

Além da terapêutica paliativa, a TACE também está indicada para pacientes em lista de transplante hepático, com objetivo de diminuir a progressão tumoral e evitar o *dropout* <sup>(53, 54, 55)</sup>. O risco de progressão do CHC correlaciona-se com o tempo de espera em lista de transplante hepático, portanto, estratégias como TACE, alcoolização percutânea e ablação por radiofrequência têm sido usadas para prevenir a progressão além dos critérios de Milão, enquanto os pacientes aguardam um doador. Essas estratégias, segundo alguns autores <sup>(54)</sup>, também reduzem a recorrência de CHC após o transplante.

Dentre os procedimentos recomendados com o intuito de diminuir a progressão tumoral, a ablação por radiofrequência parece proporcionar o melhor resultado, obtendo necrose completa de tumores com menos de 3 cm de diâmetro <sup>(56)</sup>. No entanto, é difícil avaliar o reflexo desses métodos na sobrevida dos pacientes pela ausência de ensaios randomizados com casuística adequada. Ressalta-se que vários estudos observacionais têm mostrado o papel dos tratamentos locorregionais na diminuição da taxa de exclusão dos pacientes em lista de transplante. Por conseguinte, nos centros de transplante hepático onde o tempo de espera em lista é superior a 6 meses, essas terapias neoadjuvantes devem ser consideradas <sup>(55, 56, 57)</sup>.

A realização de *downstaging* em pacientes que ultrapassam os critérios de Milão é também um fator a ser considerado, embora deva ser mais bem estudada para que possa ser considerada uma conduta mais definitiva <sup>(55, 58, 59)</sup>. De qualquer forma, a Conferência Internacional de Consenso em Transplante de Fígado para o CHC <sup>(60)</sup>, no que se refere ao *downstaging*, sugere que a TACE pode ser usada com esse objetivo. Um período mínimo de três meses de observação entre o *downstaging* bem sucedido e o transplante deve ser respeitado.

A TACE também tem sido estudada como terapia adjuvante após tratamento cirúrgico para prevenção de recorrência. Zhong e colaboradores <sup>(61)</sup> realizaram revisão sistemática de 28 estudos clínicos randomizados envolvendo dez terapias pós-operatórias, em 2.989 pacientes. Entre essas terapias, a quimioterapia intra-arterial com ou sem embolização mostrou diminuição da recorrência tumoral. Ressalta-se não ser usual a utilização dessa proposta terapêutica.

### **Avaliação da resposta tumoral**

Em relação à avaliação da resposta tumoral, a necrose do tumor parece ser o parâmetro mais importante a ser avaliado. Sinais de necrose tumoral incluem redução ou ausência de captação do contraste nos exames dinâmicos de controle (tomografia computadorizada ou ressonância magnética), que devem ser realizados 4 a 6 semanas após o procedimento <sup>(30)</sup>. Existem vários critérios para essa avaliação. A resposta tumoral foi inicialmente avaliada de acordo com os critérios da *World Health Organization* (WHO) <sup>(62)</sup>, e posteriormente, conforme as diretrizes do *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor* (RECIST) <sup>(63)</sup>. Ambos os critérios definiram métodos de medidas padronizados para converter observações de imagens radiológicas em medidas de resposta do tamanho tumoral à terapia. Ou seja, modificações no tamanho e características das lesões tumorais seriam indicadores de resposta. Tanto os critérios do RECIST quanto os da WHO foram desenvolvidos primariamente para avaliação de agentes citotóxicos, sem agregar outras medidas de atividade tumoral, além da redução do tumor. Sabe-se que avaliações de resposta baseadas apenas no tamanho tumoral podem ser enganadoras, especialmente no caso do CHC. Em 2000 a EASL acrescentou a necrose tumoral induzida pelo tratamento na avaliação da resposta, considerando a estimativa da redução da área de tumor viável feita por exames de imagem dinâmicos, um bom método para tal avaliação <sup>(64)</sup>. Tumor viável foi definido como o que apresenta realce por agente de contraste na fase arterial de exame de imagem dinâmico. Esse conceito de tumor viável foi aceito logo após pela AASLD, publicado em sua diretriz de manejo do CHC de 2005 <sup>(65)</sup>.

Devido à crescente complexidade na elaboração de estudos clínicos e à necessidade de padronização da avaliação da resposta tumoral do CHC às terapias ablativas, um grupo de estudiosos norte-americanos propôs uma modificação formal ao critério do RECIST, denominada RECIST modificado (mRECIST), levando em consideração o conceito de tumor viável <sup>(66)</sup>. O mRECIST avalia as lesões alvo, as lesões não alvo bem como o surgimento de novas lesões e propõe uma avaliação da resposta geral ao tratamento. Lesão alvo, de acordo com o mRECIST, é a lesão que pode ser acuradamente medida em pelo menos uma dimensão, com 1 cm ou mais, ser viável para medições repetidas e apresentar realce arterial nos exames de imagem contrastados. Lesão não alvo é qualquer outra lesão que não se encaixa nesses critérios, que não necessita ser medida, mas que deve ter sua presença ou

ausência verificada. Na avaliação da lesão alvo, considera-se que a resposta foi completa quando ocorrer o desaparecimento de qualquer realce arterial intratumoral em todas as lesões alvo. Resposta parcial é dada pela redução de pelo menos 30% das somas dos diâmetros das áreas viáveis nas lesões alvo em relação à soma basal dos diâmetros. A doença é considerada progressiva quando ocorrer aumento de pelo menos 20% na soma dos diâmetros das áreas viáveis das lesões alvo em referência à menor soma dos diâmetros das lesões alvo viáveis aferida desde o início do tratamento. Os casos que não se qualificam como resposta parcial ou doença progressiva são considerados doença estável<sup>(66)</sup>. A resposta geral no escore mRECIST é o resultado da combinação das avaliações da lesão alvo, lesões não alvo e novas lesões. A presença de uma ou mais novas lesões significa progressão da doença, independentemente da resposta na lesão alvo e nas lesões não alvo. Devido ao fato de o mRECIST contemplar o conceito de tumor viável e a resposta tumoral de forma ampla e atual, parece ser um critério bastante aceitável e factível para avaliação da resposta do CHC às terapias locorregionais, especialmente à TACE.

É importante lembrar que a TACE não deve ser repetida nos pacientes sem necrose significativa após duas sessões de tratamento, quando, no seguimento da terapia, se observa uma falha em produzir necrose significativa nos locais onde o tumor está progredindo e quando a avaliação do paciente impede um retratamento seguro<sup>(67)</sup>.

Outro aspecto relevante em relação à avaliação da resposta tumoral refere-se à alfa-fetoproteína (AFP), considerada um indicador de atividade do CHC e que foi estudada como ferramenta de rastreamento e diagnóstico, embora atualmente seu papel tenha pouco prestígio<sup>(42)</sup>. Alguns estudos sugerem que a AFP possa ter um papel prognóstico, inclusive como preditor de recorrência<sup>(68, 69)</sup>. Riaz e colaboradores<sup>(70)</sup> correlacionaram os níveis de AFP a alterações radiológicas após terapias locorregionais na avaliação da resposta tumoral e na sobrevida e demonstraram sua utilidade como ferramenta de avaliação objetiva para a progressão tumoral. Nesse estudo foram avaliados 119 pacientes que possuíam AFP superior a 200ng/ml e que realizaram acompanhamento radiológico após procedimentos de quimioembolização ou radioembolização. A resposta da AFP foi definida como uma redução de mais de 50% do valor basal após o tratamento. Em

81 pacientes (65%) que mostraram resposta da AFP, houve correlação com a resposta radiológica.

Sherman <sup>(71)</sup>, ao analisar os estudos sobre terapias locorregionais no que se refere ao uso da AFP para monitorar resposta ao tratamento do CHC, considera que os métodos de imagem continuam como padrão-ouro para avaliar resposta, dada a heterogeneidade dos dados, quando avaliados outros parâmetros. O autor conclui que o declínio nas concentrações de AFP é provavelmente reflexo da redução da atividade tumoral e que melhores desfechos estão relacionados à redução da atividade tumoral. Lembra ainda que a redução do tamanho tumoral não deve ser o melhor indicador prognóstico das novas terapias moleculares que inibem o metabolismo celular tumoral, como é o caso do sorafenibe.

### **Novas propostas de tratamento locorregional**

Uma importante limitação da TACE é o índice elevado de recorrência tumoral, o que limita a sobrevida dos pacientes <sup>(33)</sup>. Mesmo nos que obtiveram resposta inicial ao tratamento, a chance cumulativa de recorrência tumoral é ao redor de 65% <sup>(72)</sup>.

Deve ser ressaltado que a quimioembolização pode estar associada a outros procedimentos terapêuticos. Assim, ao ser avaliado o papel da quimioembolização com microesferas de liberação lenta após a radiofrequência em 20 pacientes com tumor único, com média de 3,3 a 7 cm, e com tumor residual, não foram constatadas complicações maiores, havendo aumento do volume da necrose em 60,9% ± 39,0 e resposta completa em 12 casos (60%) <sup>(73)</sup>. Concluem os autores que a quimioembolização aumentou o efeito da radiofrequência. A TACE também pode ser realizada antes da radiofrequência, visando minimizar a perda de calor decorrente da perfusão tecidual, aumentando assim os efeitos terapêuticos dessa técnica de ablação <sup>(74)</sup>.

Mais recentemente, vem ganhando prestígio na literatura a realização de um outro tipo de procedimento, a radioembolização com microesferas de Ytrio-90 (Y-90). Salem e colaboradores <sup>(75)</sup>, ao avaliarem 291 pacientes tratados com Y-90, observaram resposta em 42% (critério da WHO) ou em 57% (critério da EASL) dos casos. O tempo de progressão tumoral foi de 7,9 meses e a sobrevida nos pacientes Child A foi de 17,2 meses e nos Child B, sem trombose ou sem metástases, de 14,8 meses (nos Child B com trombose portal, foi reduzida para 5,6 meses). Os efeitos adversos foram discretos: fadiga (57%), dor (23%), vômitos (20%) e aumento de bilirrubinas (19%). A mortalidade em 30 dias foi de 3%. Em estudo europeu <sup>(76)</sup>, que

avaliou 108 pacientes tratados com Y-90, algumas vantagens destacadas diziam respeito ao fato de que essa técnica poderia ser realizada em CHC avançado (51% dos casos BCLC-C), em tumores com ou sem invasão vascular (31% com trombose porta), em casos não elegíveis para TACE (47% dos casos) e naqueles com deterioração da função hepática. Há um estudo multicêntrico <sup>(77)</sup> que indica que a radioembolização pode traduzir uma maior sobrevida em pacientes com doença avançada (BCLC-C).

Quando realizada a radioembolização, deve-se atentar, previamente ao procedimento, para a existência de *shunting* hepatopulmonar, bem como deve ser realizada a cateterização com técnicas modernas para evitar a deposição das microesferas no trato gastrointestinal. Quando não forem tomadas essas precauções, importantes complicações decorrentes da irradiação podem advir, tais como colecistite, ulceração gástrica, gastroduodenite, pancreatite e pneumonite actínica <sup>(33)</sup>.

Ao comparar a radioembolização (123 pacientes) com a TACE (122 pacientes), um estudo retrospectivo <sup>(78)</sup> evidenciou que, embora a resposta e a sobrevida tenham sido semelhantes, o tempo de progressão do tumor foi maior nos pacientes que realizaram a radioembolização. O estudo teve várias limitações metodológicas dentre as quais o fato de os pacientes serem, em regra, mais idosos, viés criado em decorrência da radioembolização ser melhor tolerada por esse grupo de doentes e por se tratar de um procedimento ambulatorial. Para uma avaliação adequada da sobrevida de pacientes tratados com as duas terapias, faz-se necessário um estudo randomizado com mais de 1.000 pacientes.

Mais recentemente, a TACE tem sido avaliada em combinação com a terapia sistêmica. A razão para tal combinação deve-se ao fato de a TACE romper o microambiente tumoral e causar hipóxia, estimulando neoangiogênese, enquanto um agente antiangiogênico, como o sorafenibe, atua na proliferação tumoral e na neovascularização. O estudo SPACE <sup>(79)</sup>, envolvendo 307 pacientes, randomizado, controlado, duplo-cego, multicêntrico, de fase II, investigou o papel do sorafenibe em combinação com a DEB-TACE. A combinação sorafenibe e DEB-TACE foi associada a maior tempo de progressão tumoral comparada a DEB-TACE e placebo ( $p=0,072$ ). O estudo indica que essa combinação terapêutica é tecnicamente factível e geralmente bem tolerada por pacientes com CHC irressuscável. Entretanto, necessita-se de mais estudos para se estabelecer uma conduta mais definitiva.

## **2 JUSTIFICATIVA**

A crescente incidência do CHC em nosso meio e o importante impacto na sobrevida dos pacientes tornam o tratamento dessa neoplasia uma prioridade. A TACE constitui uma opção terapêutica paliativa importante, apresentando resultados satisfatórios no controle da progressão tumoral. Entende-se, assim, ser fundamental conhecer os resultados da experiência desse procedimento em um serviço terciário de referência.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a sobrevida dos pacientes com CHC irressecável submetidos à TACE em um serviço terciário de referência.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Avaliar o perfil dos pacientes com CHC submetidos à TACE.
- Avaliar as características do CHC em pacientes submetidos à TACE.
- Avaliar as intercorrências após a TACE.
- Analisar fatores associados ao óbito em pacientes com CHC submetidos à TACE.

## REFERÊNCIAS

1. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557-76.
2. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol*. 2001;2(9):533-43.
3. El Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1118-27.
4. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA; Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics*. 2010;65(12):1285-90.
5. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006;45(4):529-38.
6. Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2005;9(2):191-211.
7. Sarin SK, Thakur V, Guptan RC, Saigal S, Malhotra V, Thyagarajan SP et al. Profile of hepatocellular carcinoma in India: an insight into the possible etiologic associations. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(6):666-73.
8. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362(9399):1907-17.
9. Gonçalves CS, Pereira FEL, Gayotto LCC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1997;39(3):165-70.
10. Fassio E, Díaz S, Santa C, Reig ME, Martínez Artola Y, Alves de Mattos A, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: a prospective, multicenter, international study. *Ann Hepatol*. 2010;9(1):63-9.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatocellular carcinoma - United States, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(17):517-20.
12. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni L, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
13. Chen GJ, Yang HI, Iloeje UH. REVEAL-HBV Study Group. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S72-84.

14. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-38.
15. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*. 2010;51(1):307-28.
16. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002;155(4):323-31.
17. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2002;36(5):1206-13.
18. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):1972-8.
19. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*. 2010;51(5):1820-32.
20. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23.
21. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1682-98.
22. Davila JA, El-Serag. Racial differences in survival of hepatocellular carcinoma in the United States: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(1):104-10.
23. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*. 2008;48(Suppl 1):S20-37.
24. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Cammà C. A Meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;51(4):1274-83.
25. Tremosini S, Reig M, de Lope CR, Forner A, Bruix J. Treatment of early hepatocellular carcinoma: Towards personalized therapy. *Dig Liver Dis*. 2010;42(Suppl 3):S242-8.
26. Martin AP. Management of hepatocellular carcinoma in the age of liver transplantation. *Int J Surg*. 2009;7(4):324-9.

27. 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(11):693-9.
28. Davila JA, Duan Z, McGlynn KA, El-Serag HB. Utilization and outcomes of palliative therapy for hepatocellular carcinoma: a population-based study in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(1):71-7.
29. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology*. 1983;148(2):397-401.
30. Basile A, Carrafiello G, Ierardi AM, Tsetis D, Brountzos E. Quality-improvement guidelines for hepatic transarterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(4):765-74.
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(1):6-25.
32. Takayasu K. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma over three decades: current progress and perspective. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(4):247-55.
33. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;52(2):762-73.
34. 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(1):41-52.
35. 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(3):474-81
36. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol*. 2010;101(6):476-80.
37. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology*. 2011;53(5):1580-9.
38. Leung DA, Goin JE, Sickles C, Raskay BJ, Soulen MC. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12(3):321-6.

39. Brown DB, Cardella JF, Sacks D, Goldberg SN, Gervais DA, Rajan DK, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(7 Suppl):S219-S26.
40. Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2002;94(6):1747-52.
41. Sueyoshi E, Hayashida T, Sakamoto I, Uetani M. Vascular complications of hepatic artery after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(1):245-51.
42. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Disease. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2010;53(3):1020-2.
43. European Association for the Study of the Liver; European organization for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-43.
44. Berger DH, Carrasco CH, Hohn DC, Curley SA. Hepatic artery chemoembolization or embolization for primary and metastatic liver tumors: post-treatment management and complications. *J Surg Oncol*. 1995;60(2):116-21.
45. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1734-9.
46. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(5):1164-71.
47. Llovet M, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429-42.
48. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(3):212-20.
49. Reidy DL, Schwartz JD. Therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: review of the randomized clinical trials-I: hepatic arterial embolization and embolization-based therapies in unresectable hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs*. 2004;15(5):427-37.

50. Okusaka T, Kasugai H, Shioyama Y, Tanaka K, Kudo M, Saisho H, et al. Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. *J Hepatol.* 2009;51(6):1030-6 .
51. Giannini EG, Bodini G, Corbo M, Savarino V, Risso D, Di Nolfo MA, et al. Impact of evidence-based medicine on the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(4):493-501.
52. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;16(3):CD004787.
53. 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(2):143-50.
54. Schwartz M, Roayaie S, Uva P. Treatment of HCC in patients awaiting liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(8):1875-81.
55. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transpl.* 2011;17(Suppl 2):S98-108.
56. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg.* 2004;240(5):900-9.
57. Jarnagin WR. Management of small hepatocellular carcinoma: a review of transplantation, resection, and ablation. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(5):1226-33.
58. Silva MF, Sherman M. Criteria for liver transplantation for HCC: what should the limits be? *J Hepatol.* 2011;55(5):1137-47.
59. Toso C, Mentha G, Kneteman NM, Majno P. The place of downstaging for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2010;52(6):930-6.
60. Yao FY, Breitenstein S, Broelsch CE, Dufour JF, Sherman M. Does a patient qualify for liver transplantation after the down-staging of hepatocellular carcinoma? *Liver Transpl.* 2011;17(Suppl 2):S109-16.
61. Zhong JH, Li H, Li LQ, You XM, Zhang Y, Zhao YN, et al. Adjuvant therapy options following curative treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized trials. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(4):286-95.
62. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47(1):207-14.
63. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors.

- European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16.
64. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusion of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol.* 2001;35(3):421-30.
65. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Disease. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42(5):1208-36.
66. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30(1):52-60.
67. 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(6):2238-44.
68. Han K, Tzirnas GN, Barkun JS, Metrakos P, Tchervenkov JL, Hilzenrat N, et al. Preoperative alpha-fetoprotein slope is predictive of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Can J Gastroenterol.* 2007;21(1):39-45.
69. Chan SL, Mo FK, Johnson PJ, Hui EP, Ma BB, Ho WM, et al. New utility of an old marker: serial alpha-fetoprotein measurement in predicting radiologic response and survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):446-52.
70. Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5734-42.
71. Sherman, M. The resurrection of alphafetoprotein. *J Hepatol.* 2010;52(6):939-40.
72. Woo HY, Jang JW, Choi JY, Bae SH, You CR, Rha SE, et al. Tumor doubling time after initial response to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(3):332-9.
73. Lencioni R, Crocetti L, Petruzzi P, Vignali C, Bozzi E, Della Pina C, et al. Doxorubicin-eluting bead-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a pilot clinical study. *J Hepatol.* 2008;49(2):217-22.
74. Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, Pagano E, Carrara G, Gandini G. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol.* 2006;16(3):661-9.
75. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a

- comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010;138(1):52-64.
76. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology*. 2010;52(5):1741-9.
77. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology*. 2011;54(3):868-78.
78. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011;140(2):497-507.
79. Lencioni R. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol*. 2012;39(4):503-9.

#### 4 ARTIGO

(Elaborado segundo as normas de publicação da revista *Liver International*)

### **Tratamento do carcinoma hepatocelular com quimioembolização transarterial: um estudo de vida real**

Título resumido: TACE e estudo de vida real

Lívia Caprara Lionço<sup>1</sup>, Angelo Alves de Mattos<sup>2</sup>, Alex Finger Horbe<sup>3</sup>, Ane Micheli Costabeber<sup>1</sup>, Dorvaldo Paulo Tarasconi<sup>3</sup>

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

2 Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia e do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da UFCSPA.

3 Médico radiologista intervencionista da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Dados para correspondência:

Lívia Caprara Lionço

Rua Germano Petersen Júnior, 433/1503. CEP 90540-140. Porto Alegre / RS.

Telefone: (55 51) 9969 1858

Email: [livialionco@yahoo.com.br](mailto:livialionco@yahoo.com.br)

Contagem de palavras do resumo: 249

Contagem de palavras do texto principal: 2.813

## Resumo

**Introdução:** A quimioembolização transarterial (TACE) é a opção de tratamento mais utilizada para pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) em estágio intermediário, não candidatos à abordagem curativa. **Objetivo:** Avaliar a sobrevida dos pacientes com CHC irresssecável submetidos à TACE. **Métodos:** Foi realizado estudo de coorte retrospectiva com 95 pacientes. A resposta ao tratamento foi avaliada pelo mRECIST. Foram utilizados método de Kaplan-Meier para analisar a sobrevida e regressão de Cox para avaliar associação com o óbito. **Resultados:** A maioria dos pacientes era do sexo masculino (72,6%), com média de idade de  $64,8 \pm 9,7$  anos, e de MELD de  $10,4 \pm 3,0$ . A mediana da AFP foi de 29,3 ng/ml. A média do número de nódulos foi de  $2,7 \pm 1,5$  e do diâmetro do maior nódulo,  $5,5 \pm 2,9$  cm. Intercorrências foram observadas em 31,6%. Na avaliação pelo mRECIST da lesão alvo, 35,8% obtiveram resposta completa, 22,1% resposta parcial, 27,4% doença estável e 14,7% doença progressiva. Pelo mRECIST geral, 63,2% apresentou doença progressiva. O tempo mediano de sobrevida foi de 32 meses. A taxa de sobrevida em 1, 2, 3 e 5 anos foi de 80%, 59%, 44% e 29%, respectivamente. No modelo multivariável do mRECIST da lesão alvo MELD  $\geq 15$  e AFP  $\geq 100$  ng/ml foram fatores independentes. Resposta completa e parcial foram fatores de proteção independentes. No ajuste multivariável do mRECIST geral, apenas AFP  $\geq 100$  ng/ml apresentou-se associada a óbito independentemente. **Conclusão:** A TACE mostrou ser uma terapêutica eficaz, no entanto, nível de AFP  $\geq 100$  ng/ml está associado a prognóstico mais reservado.

**Palavras-chave:** carcinoma hepatocelular, quimioembolização transarterial, análise de sobrevida.

## Introdução

Carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia maligna primária mais comum do fígado, a quinta mais frequente e a terceira causa de morte por câncer no mundo.<sup>(1,2)</sup>

A cada ano, o CHC é diagnosticado em mais de um milhão de novos casos. Cirrose é o maior fator de risco para seu desenvolvimento. Cerca de 80% dos casos está relacionada à hepatopatia crônica pelos vírus da hepatite B (VHB) e C (VHC).<sup>(3,4,5,6)</sup>

O risco cumulativo para o desenvolvimento do CHC em 5 anos em pacientes com cirrose varia entre 5% e 30%, dependendo da etiologia (maior nos pacientes com infecção pelo VHC), da região geográfica ou do grupo étnico bem como da gravidade da cirrose (maior nos pacientes com doença avançada).<sup>(7)</sup>

Quando avaliados estudos populacionais de pacientes com CHC<sup>(8)</sup> e comparada a sobrevida entre as décadas de 80 e 90, verificou-se uma melhora de 22% na sobrevida dos doentes. Tal resultado deveu-se a vários fatores, entre os quais se destacam o aumento do diagnóstico precoce e a oferta de um tratamento curativo em população melhor selecionada. No entanto, quando o diagnóstico é estabelecido em estágios mais avançados, conforme Llovet e Bruix<sup>(9)</sup>, a média de sobrevida em 5 anos de pacientes com CHC não tratados no estágio intermediário (B) da classificação do *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) é de cerca de 16 meses, no estágio avançado (BCLC-C) de 6 meses e no estágio terminal (BCLC-D) de 3 a 4 meses.

As opções de tratamento do CHC abrangem as terapias cirúrgicas (ressecção e transplante hepático) e as não cirúrgicas (ablação percutânea, quimioembolização transarterial - TACE, radioembolização e terapia sistêmica).<sup>(10,11)</sup> Estima-se que apenas 10% a 30 % dos pacientes com diagnóstico de CHC são elegíveis para tratamento curativo.<sup>(11)</sup> Grande parte dos casos são diagnosticados nos estágios intermediário e avançado da classificação do BCLC, para os quais são reservados os tratamentos paliativos, em que se destacam TACE, radioembolização e quimioterapia com sorafenibe.<sup>(12)</sup>

Conforme recomendações das diretrizes da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD)<sup>(13)</sup> e da *European Association for the Study of the Liver* (EASL)<sup>(14)</sup>, a TACE está primariamente indicada para pacientes com CHC em estágio intermediário (BCLC-B), o que inclui tumores únicos com mais de 5 cm de diâmetro ou tumores multinodulares; sendo contraindicada para pacientes com doença hepática descompensada, quando há invasão vascular macroscópica e/ou

disseminação extra-hepática. Em regra, prefere-se realizar a TACE em pacientes Child A, embora não se possa excluir os pacientes Child B com reserva funcional adequada.<sup>(15)</sup> Além da terapêutica paliativa, a TACE também está indicada para pacientes em lista de transplante hepático, com objetivo de diminuir a progressão tumoral e evitar o *dropout*, bem como para a realização de *downstaging* do tumor.<sup>(16,17,18)</sup>

Recentemente, foram descritos procedimentos de TACE realizados com microesferas calibradas que permitem a liberação de grandes quantidades de fármacos dentro do tumor em um período maior de tempo, diminuindo os níveis séricos dos agentes quimioterápicos e os efeitos sistêmicos potencialmente tóxicos, técnica conhecida como *drug-eluting beads transarterial chemoembolization* (DEB-TACE).<sup>(19,20,21)</sup> Apesar de muitos autores preconizarem seu uso, não existe comprovação de sua superioridade na resposta terapêutica em relação à proporcionada pela TACE convencional.<sup>(22,23)</sup>

O presente artigo objetiva avaliar os resultados da TACE no tratamento paliativo do CHC, na vida real, em um serviço terciário de referência.

### **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 no período de 1º de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2011 no Serviço de Radiologia Intervencionista no Complexo Hospitalar da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

O diagnóstico de CHC foi estabelecido de acordo com os critérios da AASLD<sup>(24)</sup> utilizando tomografia abdominal trifásica e ressonância magnética com gadolínio como os métodos de imagem dinâmicos. Nos casos em que o diagnóstico não era possível com os métodos de imagem, a biópsia hepática era realizada.

Os dados foram obtidos através de revisão de prontuário médico, sendo excluídos os pacientes submetidos à TACE por outra indicação que não o tratamento de CHC, os sem adequado registro de dados em prontuário e os que realizaram TACE como terapia adjuvante ao transplante de fígado.

Foram avaliadas as seguintes variáveis associadas às características dos pacientes: idade, gênero, cor da pele, presença de cirrose, etiologia da hepatopatia crônica, classificação de Child-Pugh<sup>(25)</sup> e escore *Model for End-stage Liver Disease*

(MELD)<sup>(26)</sup>. Em relação ao CHC, as variáveis estudadas foram: método do diagnóstico, número de nódulos, diâmetro do maior nódulo, localização da lesão alvo, presença de trombose da veia porta e nível sérico da alfa-fetoproteína (AFP) no momento no diagnóstico. Pacientes incluídos com presença de trombose da veia porta nos exames de imagem não apresentavam sinais radiológicos de trombose tumoral e de progressão tumoral no seguimento. Quanto ao procedimento da TACE, foram avaliados: número de sessões, fármacos quimioterápicos utilizados, agentes embolizantes empregados, tipo de cateterismo arterial, 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)<sup>(27)</sup>, após reavaliação por radiologista independente.

Os pacientes foram acompanhados até o óbito ou o último registro ambulatorial até setembro de 2012. A sobrevida foi avaliada a partir do diagnóstico em 1, 2, 3 e 5 anos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, conforme protocolo 3.547/11 e parecer 211/11.

### **Análise estatística**

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão e os categóricos, por contagens e percentuais. Na presença de variáveis quantitativas assimétricas foram utilizadas a mediana e a amplitude (mínimo e máximo). As comparações entre os grupos envolveram o teste t de Student para médias, o teste U de Mann-Whitney para medianas e o teste exato de Fisher para dados categóricos. A ocorrência de óbito foi inicialmente descrita pelo método de Kaplan-Meier, considerando os eventos e as censuras. O tempo mediano de sobrevida representou o momento no qual a estimativa de eventos atingiu 50% dos indivíduos. O tempo mediano de seguimento representou o período mediano no qual os pacientes foram acompanhados, sendo calculado na curva de Kaplan-Meier pelo método das censuras reversas.

Para avaliar a associação com o óbito, adotou-se um modelo de regressão de azares proporcionais de Cox simples que forneceu o *hazard ratio* (HR), equivalente ao risco relativo, seu respectivo intervalo de confiança de 95% e nível de significância (p) para cada um dos fatores estudados. O fator que apresentou valor de  $p < 0,10$  (AFP  $\geq 100$  ng/dl) juntamente com os considerados de relevância clínica (idade  $\geq 60$ , Child, MELD, número de nódulos e cateterismo superselativo), foram

incluídos em um modelo de regressão de azares proporcionais de Cox múltiplo para fornecer o ajuste multivariável para a avaliação do mRECIST. Análises univariadas com  $p < 0,05$  foram consideradas significativas e análises multivariáveis com  $p < 0,10$  como possuindo significância limítrofe. Os dados foram processados e analisados com o programa SPSS versão 18.0.

## **Resultados**

Entre 1º de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2011, um total de 195 pacientes foram submetidos à TACE. Cinco deles foram excluídos da análise por apresentarem classificação de Child-Pugh C, nove o foram por terem realizado o procedimento em razão de outra indicação que não o tratamento de CHC (seis por metástases hepáticas, dois por sarcoma e um por tumor neuroendócrino), dezenove por falta de registro adequado de dados em prontuário e 67 por terem realizado terapia adjuvante à ressecção cirúrgica ou ao transplante hepático. Assim, um total de 95 pacientes foi incluído na análise.

As características demográficas e clínicas dos pacientes bem como os dados referentes ao tumor estão descritos na Tabela 1. A distribuição dessas variáveis entre o grupo de pacientes sobreviventes e os que foram a óbito foi semelhante do ponto de vista estatístico.

As características relacionadas ao procedimento da TACE podem ser observadas na Tabela 2. Na maioria dos procedimentos, o protocolo incluiu os embolizantes definitivos, mais especificamente, partículas de polivinil-álcool (PVA). Intercorrências após a TACE foram verificadas em 31,6% dos pacientes. A síndrome pós-embolização foi a mais comum e foi observada em dezesseis pacientes (16,8%). Outros seis pacientes apresentaram sinais de descompensação da cirrose, cinco de infecção, dois apresentaram complicações vasculares (dissecção arterial e pseudoaneurisma arterial) e, em um paciente, foi observado sangramento no sítio de punção arterial.

Quando se avaliou a resposta ao procedimento pelo mRECIST da lesão alvo, 35,8% dos pacientes obtiveram resposta completa, 22,1% resposta parcial, 27,4% doença estável e 14,7% doença progressiva. Na avaliação do mRECIST geral, a maioria dos pacientes apresentou doença progressiva (63,2%). A distribuição das respostas favoráveis (resposta completa e resposta parcial) foi maior no grupo dos

sobreviventes em relação ao grupo dos que foram a óbito, tanto na avaliação pelo mRECIST da lesão alvo quanto pelo mRECIST geral.

**Tabela 1 – Características dos pacientes submetidos à TACE que foram a óbito e sobreviventes**

<b>Característica</b>	<b>Total n=95</b>	<b>Óbitos n=49</b>	<b>Sobreviventes n=46</b>	<b>p</b>
Idade, anos	64,8±9,7	64,7±10,0	64,8±9,5	0,935
Sexo masculino, n° (%)	69 (72,6)	38 (77,6)	31 (67,4)	0,358
Cor branca, n° (%)	82 (86,3)	41 (83,7)	41 (89,1)	0,555
Cirrose, n° (%)	94 (98,9)	49 (100)	45 (97,8)	0,484
Etiologia da hepatopatia, n° (%)				0,663
VHC	58 (61,1)	32 (65,3)	26 (56,5)	
VHB	2 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	
Álcool + VHC	12 (12,6)	6 (12,2)	6 (13)	
Álcool	13 (13,7)	4 (8,2)	9 (19,6)	
NASH	3 (3,2)	1 (2,0)	2 (4,3)	
Criptogênica	3 (3,2)	2 (4,1)	1 (2,2)	
Outras	4 (4,2)	3 (6,1)	1 (2,2)	
Child, n° (%)				0,192
A	63 (66,3)	29 (59,2)	34 (73,9)	
B	32 (33,7)	20 (40,8)	12 (26,1)	
MELD	10,4±3,0	10,6±3,3	10,2±2,7	0,123
Diagnóstico por imagem, n° (%)	80 (84,2)	44 (89,8)	36 (78,3)	0,162
Número de nódulos	2,7±1,5	2,7±1,6	2,7±1,5	0,877
Diâmetro do maior nódulo, cm	5,5±2,9	6,0±3,4	5,0±2,1	0,070
Trombose de veia porta, n° (%)	13 (13,7)	8 (16,3)	5 (10,9)	0,555
AFP, ng/ml	29,3 (1,1 a 36.300)	51,0 (1,5 a 36.300)	22,7 (1,1 a 19.645)	0,273

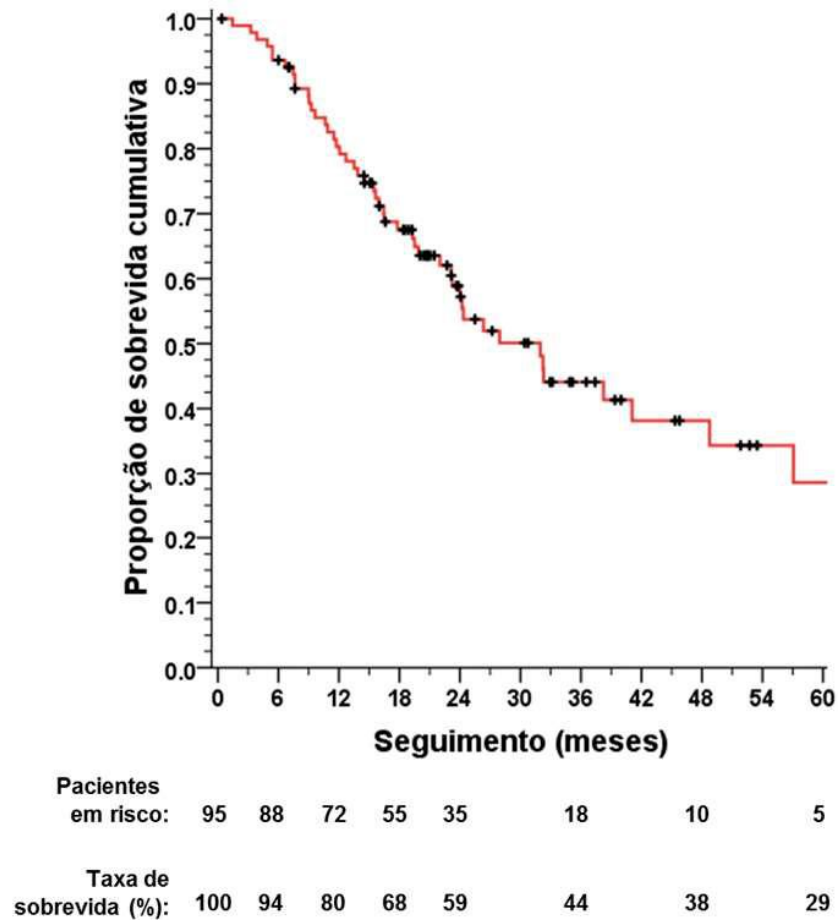
Os dados são apresentados como média ± desvio padrão, mediana (mínimo a máximo) ou contagem (percentual). VHC: vírus da hepatite C, VHB: vírus da hepatite B, NASH: *nonalcoholic steatohepatitis*, MELD: *Model for End-stage Liver Disease*, AFP: alfa-fetoproteína, p: significância estatística.

**Tabela 2** – Características do procedimento de TACE dos pacientes que foram a óbito e sobreviventes

Característica	Total n=95	Óbitos n=49	Sobreviventes n=46	p
Número de sessões de TACE	2,2 ± 1,7	2,2 ± 1,8	2,07 ± 1,3	0,235
Localização da lesão alvo				0,055
Lobo D	79 (83,2)	37 (75,5)	42 (91,3)	
Lobo E	16 (16,8)	12 (24,5)	4 (8,7)	
Cateterismo superseletivo	68 (71,6)	33 (67,3)	35 (76,1)	0,372
Quimioterápico				0,799
Doxorrubicina	19 (20,0)	9 (18,4)	10 (21,7)	
Doxorrubicina + mitomicina C	76 (80,0)	40 (81,6)	36 (78,3)	
Embolizante				1,000
Temporário	5 (5,3)	3 (6,1)	2 (4,4)	
Definitivo	89 (93,7)	46 (93,9)	43 (95,6)	
Intercorrências pós-TACE	30 (31,6)	17 (34,7)	13 (28,3)	0,517
mRECIST da lesão alvo				0,028
Resposta completa	34 (35,8)	15 (30,6)	19 (41,3)	
Resposta parcial	21 (22,1)	8 (16,3)	13 (28,3)	
Doença estável	26 (27,4)	14 (28,6)	12 (26,1)	
Doença progressiva	14 (14,7)	12 (24,5)	2 (4,3)	
mRECIST geral				0,011
Resposta completa	12 (12,6)	3 (6,1)	9 (19,6)	
Resposta parcial	7 (7,4)	1 (2,0)	6 (13,0)	
Doença estável	16 (16,8)	7 (14,3)	9 (19,6)	
Doença progressiva	60 (63,2)	38 (77,6)	22 (47,8)	

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão, mediana (mínimo a máximo) ou contagem (percentual). TACE: quimioembolização transarterial, *mRECIST*: *modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, p: significância estatística.

Ocorreram 49 óbitos (51,6%) no período de seguimento. A curva de sobrevida está representada na Figura 1. O tempo mediano de seguimento foi de 33,2 meses e o tempo mediano de sobrevida calculado a partir do diagnóstico foi de 32 meses. A taxa de sobrevida em 1, 2, 3 e 5 anos foi de 80%, 59%, 44% e 29% respectivamente.



**Figura 1** – Sobrevida dos pacientes com CHC submetidos à TACE

Para avaliar a associação entre variáveis selecionadas e a ocorrência de óbito, foi realizada regressão de Cox (Tabela 3). Na análise univariada, os seguintes fatores atingiram significância estatística: AFP  $\geq$  100 ng/ml e mRECIST. Na avaliação do mRECIST da lesão alvo, a ocorrência de resposta completa ou parcial foi fator de proteção para o óbito com significância estatística em relação à doença progressiva ( $p=0,004$  e  $p=0,004$ ). Na avaliação do mRECIST geral, apenas a resposta completa esteve associada à proteção em relação à doença progressiva, com significância limítrofe ( $p=0,068$ ). Para obter o ajuste multivariável da avaliação do mRECIST, foi realizado modelo de regressão de azares proporcionais de Cox múltiplo. No modelo para o ajuste multivariável do mRECIST da lesão alvo, MELD  $\geq$  15 e AFP  $\geq$  100 ng/ml foram fatores independentes associados a óbito. Adicionalmente, idade  $\geq$  60 anos atingiu significância limítrofe ( $p=0,060$ ). Resposta completa e resposta parcial foram fatores de proteção independentes. Já no modelo para o ajuste multivariável do mRECIST geral, apenas AFP  $\geq$  100 ng/ml apresentou-se associada a óbito independentemente das demais variáveis consideradas ( $p=0,035$ ).

**Tabela 3 – Associação entre variáveis selecionadas e a ocorrência de óbito em pacientes submetidos à TACE**

Variável	Óbito (%)	Análise Multivariável								
		Análise Univariada			mRECIST lesão alvo			mRECIST geral		
		HR	IC95%	p	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Idade ≥ 60 anos	52,4	1,19	0,65 a 2,18	0,569	2,20	0,97 a 5,00	0,060	1,43	0,67 a 3,04	0,355
< 60 anos	50,0	–								
Sexo feminino	42,3	0,58	0,29 a 1,17	0,130						
masculino	57,7	–								
Child A	46,0	–								
B	62,5	1,21	0,68 a 2,17	0,515	1,70	0,74 a 3,94	0,211	1,32	0,56 a 3,12	0,528
MELD ≥ 15	70,0	1,55	0,69 a 3,47	0,288	2,67	1,03 a 6,89	0,043	1,56	0,62 a 3,94	0,342
< 15	49,4	–								
Nº de nódulos > 3	44,8	0,92	0,49 a 1,77	0,821	0,83	0,31 a 2,20	0,704	0,89	0,37 a 2,14	0,787
≤ 3	54,5	–								
Maior nódulo ≥ 5 cm	53,2	1,35	0,76 a 2,38	0,308						
< 5 cm	50,0	–								
TVP: presente	61,5	1,38	0,64 a 2,98	0,407						
ausente	50,0	–								
AFP ≥ 100 ng/ml	66,7	2,69	1,36 a 5,31	0,004	2,60	1,20 a 5,67	0,016	2,35	1,06 a 5,18	0,035
< 100 ng/ml	39,7	–								
Cat.: superseletivo	48,5	0,73	0,40 a 1,35	0,318	0,68	0,31 a 1,42	0,291	0,58	0,29 a 1,18	0,136
lobar ou segmentar	59,3	–								
Qtz: doxo	47,4	–								
doxo+mito	52,6	0,96	0,46 a 1,98	0,901						
Embolizante: definitivo	51,7	–								
temporário	60,0	1,34	0,41 a 4,33	0,631						
mRECIST lesão alvo										
resposta completa	44,1	0,33	0,15 a 0,71	0,004	0,27	0,10 a 0,76	0,014			
resposta parcial	43,1	0,25	0,10 a 0,65	0,004	0,14	0,04 a 0,52	0,003			
doença estável	53,8	0,56	0,26 a 1,23	0,148	0,67	0,23 a 1,94	0,458			
doença progressiva	85,7	–			–					
mRECIST geral										
resposta completa	25,0	0,33	0,10 a 1,08	0,068				0,42	0,09 a 1,92	0,260
resposta parcial	14,3	0,36	0,05 a 2,69	0,323				0,00	0,00	0,981
doença estável	43,8	1,06	0,47 a 2,40	0,895				1,40	0,54 a 3,60	0,490
doença progressiva	63,3	–						–		

TACE: quimioembolização transarterial, MELD: *Model for End-stage Liver Disease*, TVP: trombose de veia porta, AFP: alfa-fetoproteína, Cat.: cateterismo, Qtz: quimioterápico, doxo: doxorubicina, mito: mitomicina, mRECIST: *modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, HR: *hazard ratio*, IC: intervalo de confiança, p: significância estatística.

## Discussão

A TACE é a opção de tratamento mais amplamente utilizada para pacientes com CHC em estágio intermediário, não candidatos à abordagem curativa.<sup>(13,14)</sup> Neste estudo, assim como no observado em vários nos países do Ocidente<sup>(1,4,5,12)</sup>, a etiologia da cirrose mais frequente foi infecção pelo VHC, diferentemente de muitos países do Oriente, onde o VHB é endêmico.<sup>(5,28)</sup> Idade de apresentação da doença, sexo e cor da pele dos pacientes também estão de acordo com os dados da literatura.<sup>(4,29,30,31)</sup> Como esperado<sup>(13,14,15,22)</sup>, no presente trabalho, no geral, a maioria dos pacientes submetidos à TACE, era Child A e possuía MELD < 15. De acordo com as orientações de avaliação e tratamento do CHC dos consensos americano<sup>(13)</sup> e europeu<sup>(14)</sup>, a grande maioria dos pacientes estudados obtiveram diagnóstico baseado em exames de imagem. A presença de trombose de veia porta não foi frequente (13,7%) assim como em outros estudos<sup>(4,32,33,34)</sup> nos quais esse achado variou de 6% a 21%. O diâmetro médio do maior nódulo foi superior ao encontrado em estudo epidemiológico realizado na América Latina<sup>(31)</sup> ( $4,89 \pm 3,1$  cm). Os níveis de AFP variaram amplamente, refletindo a assimetria dos valores, porém com mediana < 100 ng/ml. Esse valor é inferior ao da mediana de AFP do estudo de Lo e colaboradores<sup>(35)</sup> (505 ng/ml), entretanto coincide com o da maioria dos pacientes de um inquérito epidemiológico realizado no Brasil<sup>(4)</sup>, no qual 658 de 1.157 pacientes tinham AFP < 100 ng/ml, e da coorte americana<sup>(32)</sup> de Lewandowski e colaboradores, na qual 65% de 172 pacientes apresentavam AFP  $\leq$  200 ng/ml.

Em relação à realização da TACE, o número de sessões por paciente foi semelhante à média descrita na revisão sistemática de Marelli e colaboradores<sup>(22)</sup> ( $2,5 \pm 1,5$ ) e a maioria dos pacientes foi submetida ao cateterismo superseletivo. Golfieri e colaboradores<sup>(36)</sup> estudaram a TACE seletiva/superseletiva em comparação com a TACE lobar. De sessenta e sete pacientes com CHC com menos de 5 cm de diâmetro, num total de 122 nódulos, mais de 53% foram submetidos à TACE seletiva/superseletiva. Neles, foram maiores o nível médio de necrose (75% x 52%) e a taxa de necrose completa (53% x 29%). TACE seletiva/superseletiva e presença de nódulo único foram fatores preditores de resposta completa. Os quimioterápicos e embolizantes mais utilizados nos pacientes do presente trabalho também seguiram as orientações da literatura.<sup>(19,20,22)</sup>

Quanto às intercorrências após a TACE, a síndrome pós-embolização foi registrada em 16,8% dos casos, um valor mais baixo quando comparado ao descrito em outros estudos, que mostram até 50% <sup>(37,38)</sup>

Mais da metade dos pacientes apresentou algum grau de resposta ao procedimento, quando avaliada a lesão alvo: 34% de resposta completa e 21% de resposta parcial. Ao avaliar o mRECIST geral, considerando o surgimento de novas lesões no período de seguimento, a maioria dos pacientes apresentou doença progressiva (63%), o que, na verdade, é esperado na evolução desta neoplasia em estágio intermediário. Gillmore e colaboradores<sup>(39)</sup> estudaram 83 pacientes submetidos à TACE e encontram 73% e 57% de respondedores (resposta completa e parcial) quando avaliadas a lesão alvo e a resposta geral, respectivamente, no critério do mRECIST, sendo a resposta geral associada à melhor sobrevida (redução do risco de morte em 42%). Outro estudo mais recente,<sup>(40)</sup> com 98 pacientes, evidenciou 34,7% de resposta completa, 28,6% de resposta parcial, 31,6% de doença estável e 5,1% de doença progressiva, sendo que também foi demonstrada melhor sobrevida média nos respondedores em relação aos não respondedores (41,1 x 20,7 meses,  $p < 0,001$ ) na avaliação do mRECIST geral. Esses achados promissores talvez reflitam uma população mais selecionada, já que não se tratava de um estudo de vida real.

As taxas de sobrevida da presente casuística em 1, 2 e 3 anos foram de 80%, 59% e 44%, respectivamente, sendo superiores às constatadas por Lo e colaboradores.<sup>(35)</sup> Esses autores, ao estudar 80 pacientes, registraram sobrevida de 57% em 1 ano, de 31% em 2 anos e de 26% em 3 anos, para pacientes com CHC irrissecável submetidos à TACE. Já no estudo de Llovet e colaboradores<sup>(41)</sup>, com 112 pacientes, as taxas de sobrevida em 1, 2 e 3 anos dos pacientes submetidos à TACE foram de 82%, 63% e 29%, respectivamente. Em metanálise posterior<sup>(42)</sup>, a sobrevida geral em 3 anos de pacientes com CHC em estágio intermediário submetidos à TACE permaneceu baixa (30%). Outro estudo<sup>(12)</sup>, que avaliou 395 pacientes submetidos à TACE no tratamento paliativo do CHC, evidenciou maiores taxas de sobrevida em 1 e em 3 anos (53,2% e 14,9%, respectivamente), quando comparados a um grupo que recebeu quimioterapia sistêmica (20,9% e 3,7%) e a outro que não recebeu tratamento específico (13,9% e 3,6%).

Mais recentemente, Kim e colaboradores<sup>(43)</sup> realizaram um estudo que, embora não tenha a avaliação da sobrevida como desfecho primário, analisou uma coorte com