

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



Priscila Cavedon Fontana

**TACE convencional e DEB-TACE no
tratamento do carcinoma
hepatocelular.**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2023**

Priscila Cavedon Fontana

TACE convencional e DEB-TACE no tratamento do carcinoma hepatocelular.

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

Orientador: Dr. Angelo Alves de Mattos

**Porto Alegre
2023**

Catálogo na Publicação

Fontana, Priscila Cavedon

TACE convencional e DEB-TACE no tratamento do carcinoma hepatocelular. / Priscila Cavedon Fontana. -- 2023.

51 f. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2023.

Orientador(a): Angelo Alves de Mattos.

1. quimioembolização arterial. 2. carcinoma hepatocelular. 3. DEB-TACE. I. Título.

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

AGRADECIMENTOS

Gratidão a todos que me apoiaram e colaboraram para a realização desta dissertação de alguma forma.

Ao meu pai, Roberto Fontana, que desde cedo foi minha melhor inspiração de profissional, médico e gastroenterologista, e à minha mãe, Nádia Cavedon, exemplo de ser humano, que sempre me auxiliou em todos os momentos difíceis. Obrigada pelo incentivo e apoio incondicional durante todos esses anos, sem vocês não conseguiria.

À minha avó, Lourdes, meu maior exemplo de força, determinação e fé.

Ao meu orientador, Dr. Angelo de Alves Matos, obrigada pela atenção plena ao meu projeto, incentivos constantes e imensa contribuição intelectual. É uma honra aprender com o senhor.

Ao Dr. Alex Finger Horbe, responsável pela realização de quimioembolizações, obrigada pela contribuição na coleta.

Às minhas colegas Raquel de Freitas Jotz e Beatriz Garcia Moraes, pelo companheirismo nesta jornada.

RESUMO

Introdução: A quimioembolização transarterial (TACE) é o tratamento mais utilizado em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) em estágio intermediário não candidatos a tratamento curativo. A diferença na eficácia entre os métodos de TACE convencional (cTACE) e a TACE com *drug-eluting beads* (DEB-TACE) ainda é controversa. **Objetivo:** Comparar a eficácia entre a cTACE e a DEB-TACE em pacientes com CHC que não sejam candidatos a terapia curativa. **Métodos:** Estudo retrospectivo no qual foram avaliados prontuários de pacientes com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico de CHC submetidos à cTACE ou DEB-TACE com intuito paliativo entre janeiro de 2009 e dezembro 2021. Na análise da sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Achados com valor $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** Foram avaliados 268 pacientes dos quais 70 pacientes realizaram DEB-TACE e 198 pacientes realizaram cTACE. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto sexo, idade e etiologia da cirrose. O grupo de cTACE apresentou uma maior porcentagem de resposta completa, nos exames de imagem (31,8% vs. 16,1%) e o grupo da DEB-TACE apresentou maior porcentagem de resposta parcial (33,9% vs. 19,7%), $p=0,014$. A taxa de óbitos foi semelhante nos dois grupos. A sobrevida avaliada nos grupos de DEB-TACE e cTACE foi respectivamente de 87% e 87,9% em 1 ano, 35,1% e 32,9% em 3 anos e 20,5% e 18,1% em 5 anos ($p=0,661$). Em relação a frequência de eventos adversos não houve diferença significativa entre os grupos (7,1% no DEB-TACE vs. 17,8% cTACE, $p=0,052$). A intercorrência mais comum em ambos os grupos foi a síndrome pós TACE. **Conclusão:** Embora tenha se observado uma maior frequência de resposta completa nos pacientes que realizaram a cTACE, não houve diferença na sobrevida dos doentes que realizaram DEB-TACE ou cTACE. A taxa de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos avaliados.

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

ABSTRACT

Introduction: Transarterial chemoembolization (TACE) is the most commonly used treatment for patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC) who are not candidates for curative treatment. The difference in efficacy between conventional TACE (cTACE) and TACE with drug-eluting beads (DEB-TACE) methods is still controversial. **Objective:** To compare the efficacy between cTACE and DEB-TACE in patients with HCC who are not candidates for curative therapy. **Methods:** This was a retrospective study in which records of patients aged 18 years or older diagnosed with HCC who underwent cTACE or DEB-TACE for palliative purposes between January 2009 and December 2021 were evaluated. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis. Findings with p value <0.05 were considered statistically significant. **Results:** We evaluated 268 patients of whom 70 patients underwent DEB-TACE and 198 patients underwent cTACE. There was no significant difference between the groups regarding gender, age and etiology of cirrhosis. The cTACE group showed a higher percentage of complete response, on imaging exams (31.8% vs. 16.1%) and the DEB-TACE group showed a higher percentage of partial response (33.9% vs.19.7%), $p=0.014$. The death rate was similar in both groups. The survival rate in the DEB-TACE and cTACE groups was 87% and 87.9% at 1 year, 35.1% and 32.9% at 3 years, and 20.5% and 18.1% at 5 years, respectively ($p=0.661$). Regarding the frequency of adverse events, there was no significant difference between the groups (7.1% in DEB-TACE vs. 17.8% cTACE, $p=0.052$). The most common complication in both groups was post-TACE syndrome. **Conclusion:** Although a higher frequency of complete response was observed in patients who underwent cTACE, there was no difference in the survival of patients who underwent DEB-TACE or cTACE. The rate of adverse events was similar in the two groups evaluated.

Keywords: Hepatocellular carcinoma. Transarterial chemoembolization. DEB-TACE. Survival analysis.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1: Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes submetidos à TACE	37
Tabela 2: Comparação entre as várias características do tumor e da técnica realizada e evolução após a TACE nos pacientes estudados.....	38
Figura 1: Tempo de sobrevida pela curva de Kaplan-Meier conforme grupo de pacientes tratados com TACE ou DEB-TACE.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

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

AFP – Alfa-fetoproteína

BCLC – *Barcelona Clinic Liver Cancer*

CHC – Carcinoma hepatocelular

cTACE – TACE convencional

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

DHGNA – Doença hepática gordurosa não-alcoólica

NASH – Esteatoepatite não alcoólica

HCV – Vírus da hepatite C

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HBV – Vírus da hepatite B

MELD – *Model for End-Stage Liver Disease*

MWA – Ablação por micro-ondas

mRECIST – *Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor*

RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor*

RFA – Radiofrequência

RT – Radioterapia

TACE – Quimioembolização transarterial

SUMÁRIO

1 REVISÃO DA LITERATURA	7
1.1 EPIDEMIOLOGIA	7
1.1.1 Fatores de risco.....	8
1.2 DIAGNÓSTICO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA	10
1.2.1 Quimioembolização transarterial	13
1.3 DIFERENÇA DE RESULTADO ENTRE A DEB-TACE E A cTACE	16
1.3.1 Avaliação de resposta ao tratamento	18
2 JUSTIFICATIVA.....	19
3 OBJETIVOS.....	20
3.1 OBJETIVO GERAL.....	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
4 REFERÊNCIAS.....	21
5 ARTIGO	29
6 CONCLUSÕES	51

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 EPIDEMIOLOGIA

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia maligna primária mais comum do fígado, sendo responsável por 75% dos tumores malignos hepáticos (1). Usualmente se desenvolve em pacientes com doença hepática crônica, principalmente em pacientes com cirrose e hepatite B crônica. Representa a sexta neoplasia mais prevalente no mundo, além de ser a quarta principal causa de mortalidade relacionada ao câncer. O prognóstico é ruim em todas as regiões do mundo; em 2018, a taxa de incidência global de neoplasia hepática foi de 9,3 por 100.000 pessoas-ano e taxa de mortalidade foi de 8,5 por 100.000 pessoas-ano, mostrando uma taxa de incidência e mortalidade muito próximas (2,3).

A incidência varia conforme a localização geográfica, com as maiores taxas encontradas na Ásia e na África. Entre 1978 e 2012, a incidência reduziu em muitos países da Ásia e na Itália, porém, aumentou na Índia, Américas, Oceania e na maioria dos países Europeus (4). Em sociedades multiétnicas pode haver disparidades grandes entre os grupos, como exemplo, os Estados Unidos, onde em 2016 os índios americanos/nativos do Alasca apresentaram a maior incidência (11.4 por 100.000 pessoas/ano), seguidos pelos hispânicos (9.8 por 100.000 pessoas/ano), asiáticos/ilhas do Pacífico (9.1 por 100.000 pessoas/ano), afrodescendentes não hispânicos (8.1 por 100.000 pessoas/ano) e brancos não hispânicos (4.6 por 100.000 pessoas/ano) (3).

Dados do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos sugerem que as taxas mais altas de mortalidade pela neoplasia primária do fígado vistas entre 2007 e 2013 diminuíram recentemente (variação percentual média de 3,3% entre 2007 e 2013 e 0,3% entre 2013 e 2019) (5).

A taxa de incidência no sexo masculino é duas a quatro vezes maior do que no sexo feminino na maioria dos países. A maior diferença entre sexos é vista na Europa, onde os homens podem ter incidência quatro vezes maior em comparação às mulheres (1). Em estudo epidemiológico realizado em 2010 no Brasil, a média de idade foi de 59 anos, com as mulheres apresentando o diagnóstico em idade mais tardia que os homens (idade média de 62 vs. 59 anos, respectivamente; $p < 0.0001$)

(6). Na maior parte da população a idade e as taxas de incidência de CHC estão correlacionadas até cerca de 75 anos de idade (1).

1.1.1 Fatores de risco

Existem múltiplos fatores de risco para o CHC e uma das características comum a muitos deles é a lesão do parênquima hepático causando cirrose (7). Cerca de um terço dos pacientes com cirrose desenvolvem CHC durante a vida (8). Os principais fatores de risco para o CHC são a cirrose hepática *per se*, a infecção pelos vírus da hepatite B e C, o etilismo, a doença hepática gordurosa não alcóolica (DHGNA), a hemocromatose e a ingestão de toxinas ambientais como aflotoxina (9).

No mundo, 50% dos casos do CHC são atribuídos infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) e 20% atribuídos ao vírus da hepatite C (HCV) (10). No Brasil, a principal etiologia foi o HCV (54%), seguido pelo HBV (16%) e o álcool (14%) (6). Apesar de a infecção crônica pelo HBV poder propiciar o desenvolvimento de CHC nos pacientes não cirróticos, a maioria dos infectados pelo HBV que desenvolverão CHC tem cirrose. Outros cofatores que aumentam risco de CHC nos pacientes com HBV são sexo masculino, idade avançada, ascendência asiática ou africana, altos níveis de replicação do HBV, duração da infecção, genótipo C, coinfeção com HCV ou vírus da imunodeficiência humana (HIV) e exposições ambientais (como exemplo, álcool, obesidade, diabetes e aflotoxina) (3,11).

A infecção crônica pelo HCV é associada a risco aumentado para o CHC. O desenvolvimento de câncer nesse caso é associado, quase que exclusivamente, quando da presença de cirrose ou de estágios avançados de fibrose hepática. Outros cofatores associados ao maior risco de desenvolvimento de CHC nos pacientes com HCV são genótipo 3, coinfeções com o HBV e HIV, fatores comportamentais (álcool e tabaco) e fatores metabólicos como diabetes e obesidade (3,11).

A ingestão excessiva de álcool é outro fator de risco bem estabelecido para cirrose e CHC. O consumo de três ou mais doses de álcool por dia parece estar associado ao aumento de 68 a 87% de chance no desenvolvimento do CHC. Uma dose de álcool corresponde a 360ml de cerveja, 120ml de vinho ou 30ml de licor. O álcool parece estar associado a um maior risco de CHC entre as mulheres do que entre os homens. A explicação deste fato pode ser associada a diferença na

atividade da álcool desidrogenase e também na associação mais forte entre consumo de álcool e cirrose nas mulheres (12).

A DHGNA e a esteatoepatite não alcoólica (NASH) estão se tornando causas cada vez mais comuns de CHC. Estima-se que 10-30% dos casos de DHGNA evoluam para cirrose. A incidência de CHC parece ser menor no NASH em comparação aos cirróticos por HCV, porém, ainda assim, a incidência anual é entre 1-2% (13). A DHGNA apresenta risco de desenvolvimento de CHC mesmo quando o paciente não é cirrótico. Metanálise recente demonstrou que a incidência de CHC em DHGNA em estágios anteriores a cirrose foi de 0,03 por 100 pessoas-ano (IC 95%, 0,01-0,07). Nos pacientes com cirrose a incidência foi de 3,78 por 100 pessoas-ano (IC 95%, 2,47-5,78) (14).

A síndrome metabólica também é associada ao maior risco de CHC, podendo aumentar o risco em 81%. Essa síndrome é caracterizada por um conjunto de condições que incluem hipertensão arterial, obesidade abdominal, dislipidemia e resistência a insulina (15).

O tabagismo também é associado ao aumento de incidência de CHC, com aumento de risco de 86%. Em indivíduos que pararam de fumar há mais de 30 anos o risco parece ser semelhante aos não fumantes (12).

A aflotoxina B₁ é considerada um carcinógeno humano do grupo 1. As aflotoxinas são toxinas carcinogênicas produzidas pelos fungos *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus* que contaminam principalmente milho e nozes. Esta aflotoxina é principalmente carcinogênica quando ocorre concomitantemente a infecção crônica pelo vírus da hepatite B, apresentando efeito sinérgico. Em metanálise de 2012, estimou-se que a aflotoxina B₁ sozinha aumenta 6 vezes o risco de CHC, a hepatite B crônica aumenta em 11 vezes o risco e, quando os dois fatores coexistem, há aumento do risco de CHC para 54 vezes (16).

Alguns dos outros fatores de risco para o CHC são mutações nos genes para hemocromatose (HFE), deficiência de alfa 1-antitripsina (SERPINA1), doenças de armazenamento de glicogênio (G6PC, SLC37A4), porfirias (HMBS, UROD), tirosinemia (FAH) e a Doença de Wilson (ATP7B) (3).

1.2 DIAGNÓSTICO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O aumento da incidência e da mortalidade do CHC determinaram a importância de se realizar exames de rastreio nos pacientes cirróticos. Atualmente, o método de vigilância utilizado é a ultrassonografia abdominal por ser custo-efetiva, não invasiva e de fácil acesso (9). A recomendação do intervalo de tempo é de 6 meses, baseada no tempo de duplicação do CHC, que é estimada em cerca de 6 meses. A sensibilidade do exame é cerca de 84% para detectar o CHC em qualquer estágio e 47% para detecção em estágio precoce. A ultrassonografia pode ser associada ou não a determinação da alfa-fetoproteína (AFP). Em metanálise comparando o desempenho do ultrassom isolado ou associado à AFP para detecção do CHC precoce, foi evidenciado aumento de sensibilidade com associação dos métodos (63% vs. 45%). Porém, esta associação mostrou redução da especificidade (84% vs. 92% RR 1,08, 95% CI 1,05–1,09) (17).

Devido a heterogenicidade do CHC, está sendo evidenciado que uma combinação de biomarcadores possa ser necessária para o diagnóstico precoce. Um dos métodos mais estudados é o GALAD, que inclui sexo, idade, porcentagem de AFP ligada a lectina, AFP e desgama carboxiprotrombina. Outros painéis incluem marcadores de DNA metilado. Os dados são promissores, porém ainda requerem validação em estudos de fase III (18).

Em nódulos maiores que 1cm é indicado proceder investigação com imagem dinâmica. O diagnóstico pode ser feito através de tomografia computadorizada com contraste dinâmico ou ressonância magnética. Se disponível, a ultrassonografia abdominal com contraste também pode ser uma modalidade utilizada para o diagnóstico. Se a lesão apresentar configuração característica, o diagnóstico é feito pelo método de imagem, não necessitando de biópsia. Para isso, a lesão deve ter realce arterial com *washout* não periférico e cápsula realçada ou crescimento de mais de 50% em até 6 meses, que a classificaria em LI-RADS 5. O sistema de classificação de LI-RADS (*Liver Imaging Reporting and Data System*) foi criado para padronizar a classificação por imagem de CHC, onde LI-RADS 1 são nódulos considerados definitivamente benignos e LI-RADS 5 são classificados como definitivamente CHC (19).

Em casos de achados radiológicos atípicos, a biópsia da lesão é recomendada, porém o risco de falso negativo é comum em pequenas lesões, o que pode levar a atraso do tratamento. O risco de disseminação do tumor é um evento raro, que varia entre 1 e 5% (18,20).

Para determinar o tratamento e o prognóstico do paciente, é importante classificar e realizar o estadiamento do CHC. O principal método de estadiamento realizado é através do sistema do *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), que classifica o CHC em cinco categorias: muito precoce, precoce, intermediário, avançado e terminal. Esta classificação avalia o estágio e a terapia a ser oferecida conforme o *status performance* do paciente, função hepática, número e tamanho dos nódulos neoplásicos, presença de invasão vascular ou metástases a distância. A presença de descompensação da cirrose com ascite, icterícia e encefalopatia hepática refletem disfunção hepática independente da pontuação do Child-Pugh ou *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) (21,22). Na atualização do BCLC de 2022, foram também incluídos o escore de albumina-bilirrubina (ALBI) e os níveis de AFP para avaliação de prognóstico (22).

O estágio muito precoce (BCLC-0) é definido com nódulo de CHC ≤ 2 cm, sem invasão vascular ou doença com propagação extra-hepática em paciente com função hepática preservada. O estágio precoce (BCLC-A) é considerado quando observamos um nódulo solitário da neoplasia ou até 3 nódulos não maiores que 3 cm em pacientes sem invasão vascular, disseminação extra-hepática, com função hepática preservada e com bom *status-performance* (22).

Para o tratamento do CHC localizado, a terapia preferida é a ressecção cirúrgica, porém a maioria dos pacientes não é elegível para esse tratamento devido a extensão tumoral ou disfunção hepática subjacente. A hepatectomia parcial para pacientes classificados com CHC muito precoce ou precoce com função hepática preservada e sem evidência de hipertensão portal é o tratamento ideal. A embolização da veia porta pré-operatória pode ser importante para aumentar o remanescente hepático futuro. Outra opção a ser considerada em pacientes passíveis de cirurgia com CHC muito precoce é a ablação, sendo a mais comum a ablação por radiofrequência (RFA) e injeção percutânea de etanol (9,23). A sobrevida nos pacientes com CHC com tamanho menor ou igual a 3 cm que realizam RFA é competitiva à ressecção (24).

Para doenças não passíveis de cirurgia as opções curativas de tratamento incluem o transplante hepático e a terapia ablativa (25). O transplante hepático é a melhor opção curativa, uma vez que trata o tumor e a doença de base. Os pacientes elegíveis são os com um nódulo solitário de CHC com tamanho menor ou igual a 5 cm ou até 3 lesões, das quais nenhuma pode ter mais de 3 cm. Além disso, não deve haver evidência de invasão vascular ou metástase (Critérios de Milão). Nos pacientes em estágio precoce com doença multinodular dentro dos critérios de Milão deve-se preferir o transplante hepático quando comparada a ressecção ou ablação, devido alto risco da recorrência de CHC. Pode-se utilizar terapias locorregionais para diminuir o estadiamento do tumor (*downstaging*) e assim aumentar a elegibilidade para transplante hepático. Enquanto o paciente está na lista para transplante, pode-se utilizar a quioembolização transarterial (TACE) ou radiofrequência (RFA) como ponte para manter o paciente elegível ao transplante (22).

No estágio intermediário (BCLC-B) classificamos pacientes com tumor não passíveis de transplante hepático, como o CHC multifocal que exceda os critérios de Milão, concomitante a função hepática preservada, sem invasão vascular ou doença extra-hepática. Nesses pacientes pode ser considerada a possibilidade de terapia TACE (9,22,23,24). Estima-se que apenas 10-30% dos pacientes diagnosticados com CHC são elegíveis para tratamento curativo (26). Para pacientes com doença tumoral hepática que não são elegíveis a ressecção, ablação ou transplante, as opções de tratamento incluem métodos paliativos como a TACE; a *Drug Eluting Beads-TACE* (DEB-TACE), a radioembolização transarterial e a terapia sistêmica (22).

Na atualização de 2022 do BCLC, o estágio B foi dividido em 3 subgrupos. O primeiro grupo são pacientes com nódulos bem definidos que atendam os critérios de transplante hepático estendido da instituição, desde que possuam AFP até 1000ng/dl – esses pacientes podem ser candidatos ao transplante. O segundo subgrupo de BCLC B são os pacientes candidatos a TACE, quando não atendem aos critérios de transplante estendido. O terceiro subgrupo são os pacientes com comprometimento hepático difuso, CHC infiltrativo e extenso, onde o benefício da terapia sistêmica é maior do que TACE (22,27).

O grupo de BCLC C engloba os pacientes em estágio avançado, ou seja, com invasão vascular e/ou acometimento extra-hepático, porém em pacientes com função hepática preservada e boa performance clínica. Nestes pacientes o tratamento sistêmico está indicado. Dentre as opções terapêuticas podemos considerar o atezolizumab-bevacizumab, o durvalumab-tremelimumab, o sorafenibe e o lenvatinibe (28,29,30,31).

Já o estágio D, engloba pacientes com tumor de qualquer tamanho, porém com função hepática comprometida e baixo status-performance, quando então, é indicado medidas de suporte (22).

1.2.1 Quimioembolização transarterial

De acordo com o BCLC, a TACE é a primeira linha de tratamento para lesões em estágio intermediário, onde estão inclusas lesões multinodulares sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática e com função hepática preservada associada a bom status performance (22).

O fígado tem seu suprimento vascular oriundo da artéria hepática e da veia porta. As neoplasias hepáticas são supridas predominantemente pela artéria hepática, então a TACE se fundamenta na obstrução e disponibilização do quimioterápico diretamente na artéria de alimentação tumoral, poupando assim o resto do parênquima hepático saudável que é suprido pela veia porta (32). O método da TACE foi introduzido em 1977 por Yamada e colaboradores, em uma coorte de 120 pacientes publicada em 1983 (33). A técnica inicia com cateterização da artéria femoral e após artéria hepática, identificando após o vaso que está nutrindo o tumor. O procedimento pode ser seletivo, quando o cateter é introduzido em ramo do vaso de segunda ordem ou superseletivo quando em ramo de terceira ordem. Quando existem múltiplos tumores, pode ser necessária a TACE em mais de um segmento hepático, sendo então associado a risco maior de síndrome pós embolização e isquemia hepática. Após a seleção do vaso o quimioterápico é infundido (34).

Na técnica da TACE convencional (cTACE), é realizada injeção intra-arterial de agentes citotóxicos como doxorubicina, cisplatina, epirrubicina, mitomicina ou irinotecano. Esses agentes são emulsificados em agente radiopaco à base de óleo, o lipiodol. Após, injeta-se agentes embólicos, causando embolização da microcirculação tumoral e consequente necrose isquêmica. O lipiodol provoca

retenção dos agentes quimioterápicos dentro do tumor e pode ser detectado por imagem após o procedimento, predizendo a resposta do tratamento. Entretanto, na TACE, o tumor nem sempre retém o lipiodol, resultando em diminuição da efetividade da terapia e risco de dano hepático (35, 36)

Em 2010, foi introduzida a DEB-TACE, com o objetivo de reduzir efeitos colaterais e melhorar os resultados gerais da cTACE (36). Este método utiliza microesferas embólicas não reabsorvíveis com eluição de drogas, que exploram ligações iônicas e são capazes de liberar lentamente o fármaco citotóxico dentro da lesão. O uso das partículas também permitiria uma embolização distal mais profunda de pequenos vasos, provocando uma oclusão seletiva das artérias que alimentam o tumor, ao contrário da cTACE pois o lipiodol pode passar dos sinusóides hepáticos para as vênulas portais, causando isquemia e embolia no parênquima hepático (32,37).

As contraindicações absolutas da TACE incluem ausência de fluxo na veia porta, cirrose descompensada (CHILD C ou CHILD B >8 pontos, encefalopatia hepática clinicamente evidente, ascite refratária, icterícia e síndrome hepatorenal). Entre as contraindicações relativas estão incluídas bilirrubinas >2 mg/dl, lactato desidrogenase >425 unidades/l, tumor envolvendo mais de 50% do fígado, comorbidades graves, varizes esofágicas não tratadas com alto risco de sangramento e a presença de *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS) (38,39).

Em relação aos eventos adversos da TACE, o mais comum foi alteração das enzimas hepáticas (em 52% dos pacientes), seguido pelos sintomas da síndrome pós TACE – dor abdominal, febre, náuseas e vômitos, que ocorreram em até 48%. Outros eventos observados foram alterações hematológicas transitórias, deterioração da função hepática e ascite (40).

Conforme referido anteriormente a TACE é mais frequentemente indicada para casos de tumores multinodulares e irressecáveis em pacientes com função hepática preservada. Llovet e colaboradores, em importante estudo, mostraram a eficácia da TACE ao avaliarem 112 pacientes com CHC irressecável, CHILD A e B, demonstrando que a sobrevida dos pacientes que realizaram TACE foi de 82% em 1 ano e 63% em 2 anos, ao passo que no tratamento conservador a sobrevida foi de 63% e 27% em 1 e 2 anos, respectivamente (41). Em 2003 foi publicada revisão

sistemática, onde foi demonstrado que a quimioembolização arterial poderia se tornar o tratamento padrão nos pacientes com CHC irressecável pois aumentava a sobrevida (42). A duração de 6 meses ou mais após resposta sustentada foi associada ao aumento de sobrevida nos pacientes com CHC. A duração da resposta sustentada é considerada o tempo em que o paciente alcançou resposta completa, parcial ou doença estável, até a data em que a doença iniciou a ser progressiva (43).

A TACE também pode ser utilizada antes da ressecção hepática, porém parece estar associada a um aumento de mortalidade. Em estudo randomizado, 52 pacientes com CHC tidos como ressecáveis foram randomizados para realizar TACE pré-operatória ou cirurgia diretamente. Os pacientes do grupo TACE apresentaram tempo operatório ligeiramente maior, maior taxa de ressecção de órgãos adjacentes, maior taxa de neoplasia extra-hepática e pior taxa de sobrevida (44). Uma possível exceção são tumores que necessitem de ressecção extensa, como, por exemplo, necessidade de hepatectomia direita (45).

Outra utilização de TACE é nos pacientes com CHC que são candidatos a transplante hepático, seja como forma de evitar progressão tumoral durante a espera do órgão com o intuito de evitar *dropout* da lista de transplante, quanto para *downstage* de tumor, para que se tornem elegíveis pelos critérios de Milão. O uso da TACE pré-transplante tem resultados inconsistentes, porém alguns relatórios mostraram benefício clínico sem impacto negativo pós-transplante (46,47,48). Como exemplo, um dos resultados mais favoráveis foi encontrado no estudo de Graziadei e colaboradores (46), que incluiu 48 pacientes dentro dos critérios de Milão, onde nenhum paciente teve que ser excluído da lista de transplante por progressão tumoral e a sobrevida, 5 anos pós transplante, foi de 93%.

Entretanto, o benefício foi questionado em outros estudos; como exemplo uma revisão sistemática e metanálise de 2018, que concluiu não haver evidências de boa qualidade para demonstrar que as terapias locorregionais estão associadas a melhores resultados após o transplante ou durante a lista de espera (49). A TACE, conforme referido, ainda pode ser realizada com o intuito de reduzir o tamanho tumoral para que o paciente entre nos critérios de Milão para realizar transplante hepático. Os resultados são bastante variáveis (22).

A TACE pode ser realizada de forma isolada ou de forma combinada com outros métodos. Assim, a TACE pode ser associada a radioablação (RFA) ou

ablação por micro-ondas (MWA) para CHC de tamanho intermediário, entre 3 e 5 cm. O *guideline* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sugere que nesses casos é preferível a associação dos métodos à TACE ou realizar RFA ou MWA isoladas (50). Uma metanálise de 2018 incluiu 55 ensaios clínicos randomizados comparando direta e indiretamente os tratamentos para CHC irressecável. TACE associada a RFA apresentou média de sobrevida maior do que TACE sozinha (33 meses vs 18,1 meses) e teve menor taxa de eventos adversos, porém, a qualidade das evidências foi baixa (51).

A associação de TACE com MWA parece também oferecer benefícios em relação à TACE isolada. Não há ensaios clínicos randomizados comparando os dois métodos. Estudo retrospectivo comparou 91 pacientes que associaram TACE com MWA e 140 pacientes que realizaram TACE isolada em CHC irressecável. A sobrevida global e a sobrevida livre de tumor foram significativamente maiores no grupo que associaram os dois métodos (52).

A utilização da TACE associado a radioterapia (RT) tridimensional para pacientes com CHC irressecável sem trombose porta é uma possibilidade a ser considerada, embora os dados sejam limitados. Revisão da Cochrane de 2019 com 8 ensaios clínicos randomizados comparando TACE associada a RT tridimensional com a TACE isolada mostrou que a terapia combinada pode ter reduzido mortalidade em 3 anos, porém o nível de evidência foi considerado baixo a muito baixo. O grupo com associação dos métodos apresentou aumento importante das bilirrubinas (53).

1.3 DIFERENÇA DE RESULTADO ENTRE A DEB-TACE E A cTACE

Múltiplos estudos compararam a eficácia entre a cTACE e a DEB-TACE. Um importante estudo prospectivo e randomizado (estudo fase II, PRECISION V) realizado em 5 países com 212 pacientes Child A/B; ECOG 0/1, ao comparar a cTACE e DEB-TACE não mostrou diferença na resposta completa: 27% vs 22% ($p>0,05$); na resposta objetiva: 52% vs 44% ($p>0,05$) e no controle da doença (63% vs 52%) $p>0,05$. Ressalta ser a DEB-TACE mais bem tolerada e com menor toxicidade hepática, apresentando menor taxa de eventos adversos (16 vs 25%). Neste estudo, o percentual de síndrome pós-embolização foi semelhante nos dois grupos, porém o aumento de aminotransferases foi 50% menor no grupo de DEB-

TACE ($p < 0,001$). O grupo da DEB-TACE também apresentou menor diferença na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A diferença com o grupo de cTACE foi pequena, porém significativa. Quanto a eventos adversos gastrointestinais, houve maior frequência no grupo da DEB-TACE (61 vs 45%) (37).

Outro ensaio clínico randomizado (*Precision Italia Study Group*) mostrou que ambas propostas eram igualmente efetivas e seguras, com taxas de sobrevida semelhantes em 1 e 2 anos – 86,2% e 56,8% na DEB-TACE e 83,5% e 55,4% na cTACE ($P = 0,949$). A única vantagem observada na DEB-TACE foi uma menor incidência de dor abdominal após o procedimento (54).

A ausência de diferença na sobrevida entre os dois métodos em 1, 2 e 3 anos também foi encontrada em metanálise que incluiu 4 ensaios clínicos randomizados e 8 estudos observacionais, incluindo 1449 pacientes. Neste mesmo estudo, também não foram encontradas diferenças quanto aos efeitos adversos (55).

Em outra metanálise a DEB-TACE e cTACE também apresentaram mesma resposta terapêutica (56). Em estudo conduzido por Bargellini et al, a DEB-TACE ofereceu maior tolerabilidade quanto a efeitos adversos, menor tempo de hospitalização (média de 2,5 dias vs. 1,9 dias, $p = 0,03$), porém apresentando mesma sobrevida e resposta tumoral (57).

Porém os resultados são conflitantes, com alguns estudos mostrando melhor sobrevida na DEB-TACE. Assim, em uma metanálise e revisão sistemática que incluiu 16 estudos de coorte, foi demonstrado aumento significativo da taxa de sobrevida global em 1, 2 e 3 anos e aumento da sobrevida livre de doença em 1 e 2 anos nos grupos de DEB-TACE. Não houve diferença significativa na sobrevida livre de recorrência em 3 anos e eventos adversos relacionados aos dois tratamentos (58).

Verificou-se, em outro estudo de metanálise, que o DEB-TACE apresentou uma taxa significativamente maior de resposta, de controle de doença e sobrevida em 3 anos comparado a cTACE, porém, quando comparadas sobrevida em 1 e 2 anos, não houve diferença significativa. Também não houve diferença significativa em relação a segurança dos procedimentos (59). Recente revisão sistemática também sugeriu superioridade da sobrevida global em 1, 2 e 3 anos e no risco de complicações da DEB-TACE em comparação ao cTACE (60).

Quando avaliada a comparação dos custos entre dois métodos, estudo no Reino Unido mostrou um custo-benefício médio não ajustado de £ 3.770,30 para pacientes que receberam DEB-TACE em comparação com aqueles que receberam cTACE. Neste estudo, os pacientes submetidos a DEB-TACE necessitaram menor quantidade de sessões de tratamento, porém com o viés de que estes pacientes tinham significativamente menos lesões alvo em relação ao grupo de cTACE (61).

1.3.1 Avaliação de resposta ao tratamento

Em 2010, desenvolveu-se os Critérios Modificados de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (mRECIST) para o CHC. O método é utilizado para avaliar a resposta do tratamento baseado na redução tumoral. A resposta completa é definida como desaparecimento de qualquer realce arterial intratumoral em todas as lesões alvo. A resposta parcial é quando há diminuição de pelo menos 30% da soma dos diâmetros das lesões viáveis. Considera-se doença progressiva quando há aumento de pelo menos 20% na soma do diâmetro das lesões viáveis. Quando o caso não se classifica em nenhuma das opções anteriores consideramos como lesão estável (62).

2 JUSTIFICATIVA

O CHC é uma neoplasia de elevada incidência e prevalência, emprestando um mau prognóstico aos pacientes. Como na maior parte dos casos é diagnosticada tardiamente é de extrema importância avaliar o impacto do tratamento paliativo na sobrevida desses doentes.

Tendo em vista a existência de duas modalidades terapêuticas, quando da realização da TACE, é fundamental avaliar a existência ou não de superioridade entre a cTACE e a DEB-TACE.

A avaliação destes tratamentos, na vida real, em um serviço terciário de referência, é importante para elencar a melhor terapêutica a ser oferecida com o propósito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a eficácia entre a quimioembolização transarterial convencional (cTACE) e *Drug Eluting Beads* TACE (DEB-TACE) em pacientes com carcinoma hepatocelular que não sejam candidatos a terapia curativa.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar características dos pacientes submetidos a cTACE e DEB-TACE
- Avaliar resposta terapêutica com a cTACE e DEB-TACE
- Avaliar e comparar a sobrevida após a cTACE e DEB-TACE
- Avaliar e comparar intercorrências após a cTACE e DEB-TACE

4 REFERÊNCIAS

1. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. *Int J Cancer*. 2019;147:317-30.
2. 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.
3. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021;73:4-13.
4. Valery PC, Laversanne M, Clark PJ, Petrick JL, McGlynn KA, Bray F. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatology*. 2018;67:600-611.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72:7-33.
6. Carrilho FJ, Kikuchi F, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA; Brazilian HCC Study Group. Clinical and Epidemiological Aspects of Hepatocellular Carcinoma in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65:1285-90.
7. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control*. 2017;24:1073274817729245.
8. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43:1303-1310.

9. Chagas AL, Mattos AA, Carrilho FJ, Bittencourt PL; Brazilian Society of Hepatology. Brazilian Society of Hepatology updated recommendations for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Arq Gastroenterol.* 2020;57:383-95.
10. Maucort-Boulch D, de Martel C, Franceschi S, Plummer M. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *Int J Cancer.* 2018;142:2471-77.
11. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142:1264-73.
12. Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, Thistle JE, Andreotti G, Beane-Freeman LE, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer.* 2018;118:1005-12.
13. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol.* 2020;72:250-61.
14. Orci LA, Zamparelli MS, Cabollol B, Sapena V, Colucci N, Torres F, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:283-92.
15. Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48:172-77.
16. Liu Y, Chang CC, Marsh GM, Wu F. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48:2125-36.

17. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;154:1706-18.
18. Singal AM, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *Journal of Hepatology*. 2020; 72:250-261.
19. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Zielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology*. 2018; 289:816-30.
20. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008; 47:97–104.
21. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018; 391:1301-14.
22. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fabrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatology*. 2022; 76:681-93.
23. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018; 69:406-60.
24. Takayama T, Hasegawa K, Izumi N, Kudo M, Shimada M, Yamanaka N, et al. Surgery versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial (SURF Trial). *Liver Cancer*. 2021; 11:209-18.
25. Heimbach J, Kulik L. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2018; 67:358-80.

26. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003; 362:1907-17.
27. Reig M, Darnell A, Forner A, Rimola J, Ayuso C, Bruix J. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: the issue of treatment stage migration and registration of progression using the BCLC-refined RECIST. *Semin Liver Dis*. 2014; 34:444–55.
28. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020; 382:1894–1905.
29. Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *J Clin Oncol*. 2022; 40:379-379.
30. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378-90.
31. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;39:1163-73
32. Melchiorre F, Patella F, Pescaroti L, Pesapane F, Fumarola E, Biondetti P, et al. DEB-TACE: a standard review. *Future Oncol*. 2018;14:2969-84.
33. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology*.1983;14:397-401.

34. Brown DB, Geschwind JF, Soulen MC, Millward SF, Sacks D. Society of Interventional Radiology position statement on chemoembolization of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:217-23.
35. Chang Y, Jeong SW, Jang JY, Kim YJ. Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020; 21:8165-85.
36. Lewis AL, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, Stratford PW. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:1335-43.
37. 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.
38. Sieghart W, Huckle F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol*. 2015;62:1187-95.
39. Lencioni R, Petruzzi P, Crocetti L. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30:3-11.
40. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016;64:106-116.
41. 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1734-39.

42. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37:429-42.
43. Zhang Y, Zhang M, Chen M, Mei J, Xu L, Guo R, et al. Association of Sustained Response Duration With Survival After Conventional Transarterial Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e183213.
44. Wu CC, Ho YZ, Ho WL, Wu TC, Liu TJ, P'eng FK. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal. *Br J Surg*. 1995;82:122-6.
45. Ogata S, Belghiti J, Farges O, Varma D, Sibert A, Vilgrain V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2006;93:1091-8.
46. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl*. 2003;9:557-63.
47. Maluf D, Fisher RA, Maroney T, Cotterell A, Fulcher A, Tisnado J, Non-resective ablation and liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC): safety and efficacy. *Am J Transplant*. 2003;3:312-7.
48. Manini MA, Sangiovanni A, Martinetti L, Viganò D, La Mura V, Aghemo A, et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads is effective for the maintenance of the Milan-in status in patients with a small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2015;21:1259-69.

49. 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.
50. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Are C, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:541-565.
51. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, Maroulis I, Petsas T, Karnabatidis D. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12:e0184597.
52. Li HL, Tan J, Tan T, Na TZ, Li JX, Xiao YD. Chemoembolization Plus Microwave Ablation vs Chemoembolization Alone in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria: A Propensity Scoring Matching Study. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:1311-22.
53. Lu L, Zeng J, Wen Z, Tang C, Xu N. Transcatheter arterial chemoembolisation followed by three-dimensional conformal radiotherapy versus transcatheter arterial chemoembolisation alone for primary hepatocellular carcinoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2:CD012244.
54. 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.
55. Facciorusso A, Maso MD, Muscatiello N. Drug-eluting Beads Versus Conventional Chemoembolization for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Dig Liver Dis*. 2016;48:571-77.

56. Gao S, Yang Z, Zheng Z, Yao J, Deng M, Xie H, Zheng S, et al. Doxorubicin-eluting bead versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2013;60:813–20.
57. Bargellini I, Lorenzoni V, Lorenzoni G, Scalise P, Andreozzi G, Bozzi E, et al. Duration of response after DEB-TACE compared to lipiodol-TACE in HCC-naïve patients: a propensity score matching analysis. *Eur Radiol*. 2021;31:7512–22.
58. Chen P, Yuan P, Chen B, Sun J, Shen H, Quian 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.
59. Xan T, Yang X, Zhang Y, Liu L, Chen T, Zheng Z. 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;13:374-381.
60. Yang B, Liang J, Qu Z, Yang FY, Liao ZY, Gou HF. Transarterial strategies for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Plos one*. 2020;15:1-20.
61. Fateen W, Khan F, O'Neil RJ, James MW, Ryder SD, Aithal GP. Healthcare cost of transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma*. 2017; 4:123-130.
62. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (Mrecist) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010; 30:52-60.

5 ARTIGO

Título: TACE convencional e DEB-TACE no tratamento paliativo do carcinoma hepatocelular.

Priscila Cavedon Fontana¹, Alex Finger Horbe², Gabriela Perdomo Coral³,
Raquel de Freitas Jotz⁴, Beatriz Garcia de Moraes⁵, 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 UFCSPA, Professora e membro da Comissão Coordenadora da Pós-graduação em Medicina: Hepatologia da UFCSPA, Chefe do Serviço da Gastroenterologia da ISCMPA/UFCSPA, Supervisora da Residência Médica de Gastroenterologia e Hepatologia da ISCMPA/UFCSPA.
4. Médica Gastroenterologista, Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da UFCSPA.
5. Médica Gastroenterologista, Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da UFCSPA.
6. Professor Titular do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da UFCSPA.

Dados para correspondência:

Priscila Cavedon Fontana

Rua Marcelo Gama, 1202. CEP 90540-041. Porto Alegre/RS.

Telefone: (55) 47.999371702

E-mail: pri.fontana@gmail.com

RESUMO

Introdução: A quimioembolização transarterial (TACE) é o tratamento mais utilizado em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) em estágio intermediário não candidatos a tratamento curativo. A diferença na eficácia entre os métodos de TACE convencional (cTACE) e a TACE com *drug-eluting beads* (DEB-TACE) ainda é controversa. **Objetivo:** Comparar a eficácia entre a cTACE e a DEB-TACE em pacientes com CHC que não sejam candidatos a terapia curativa. **Métodos:** Estudo retrospectivo no qual foram avaliados prontuários de pacientes com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico de CHC submetidos à cTACE ou DEB-TACE com intuito paliativo entre janeiro de 2009 e dezembro 2021. Na análise da sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Achados com valor $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** Foram avaliados 268 pacientes dos quais 70 pacientes realizaram DEB-TACE e 198 pacientes realizaram cTACE. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto sexo, idade e etiologia da cirrose. O grupo de cTACE apresentou uma maior porcentagem de resposta completa, nos exames de imagem (31,8% vs. 16,1%) e o grupo da DEB-TACE apresentou maior porcentagem de resposta parcial (33,9% vs. 19,7%), $p=0,014$. A taxa de óbitos foi semelhante nos dois grupos. A sobrevida avaliada nos grupos de DEB-TACE e cTACE foi respectivamente de 87% e 87,9% em 1 ano, 35,1% e 32,9% em 3 anos e 20,5% e 18,1% em 5 anos ($p=0,661$). Em relação a frequência de eventos adversos não houve diferença significativa entre os grupos (7,1% no DEB-TACE vs. 17,8% cTACE, $p=0,052$). A intercorrência mais comum em ambos os grupos foi a síndrome pós TACE. **Conclusão:** Embora tenha se observado uma maior frequência de resposta completa nos pacientes que realizaram a cTACE, não houve diferença na sobrevida dos doentes que realizaram DEB-TACE ou cTACE. A taxa de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos avaliados.

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

ABSTRACT

Introduction: Transarterial chemoembolization (TACE) is the most commonly used treatment for patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC) who are not candidates for curative treatment. The difference in efficacy between conventional TACE (cTACE) and TACE with drug-eluting beads (DEB-TACE) methods is still controversial. **Objective:** To compare the efficacy between cTACE and DEB-TACE in patients with HCC who are not candidates for curative therapy. **Methods:** This was a retrospective study in which records of patients aged 18 years or older diagnosed with HCC who underwent cTACE or DEB-TACE for palliative purposes between January 2009 and December 2021 were evaluated. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis. Findings with p value <0.05 were considered statistically significant. **Results:** We evaluated 268 patients of whom 70 patients underwent DEB-TACE and 198 patients underwent cTACE. There was no significant difference between the groups regarding gender, age and etiology of cirrhosis. The cTACE group showed a higher percentage of complete response, on imaging exams (31.8% vs. 16.1%) and the DEB-TACE group showed a higher percentage of partial response (33.9% vs.19.7%), $p=0.014$. The death rate was similar in both groups. The survival rate in the DEB-TACE and cTACE groups was 87% and 87.9% at 1 year, 35.1% and 32.9% at 3 years, and 20.5% and 18.1% at 5 years, respectively ($p=0.661$). Regarding the frequency of adverse events, there was no significant difference between the groups (7.1% in DEB-TACE vs. 17.8% cTACE, $p=0.052$). The most common complication in both groups was post-TACE syndrome. **Conclusion:** Although a higher frequency of complete response was observed in patients who underwent cTACE, there was no difference in the survival of patients who underwent DEB-TACE or cTACE. The rate of adverse events was similar in the two groups evaluated.

Keywords: Hepatocellular carcinoma. Transarterial chemoembolization. DEB-TACE. Survival analysis.

Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia maligna primária mais comum do fígado, sendo responsável por 75% dos tumores malignos hepáticos (1). Representa a sexta neoplasia mais prevalente no mundo, além de ser a quarta principal causa de mortalidade relacionada ao câncer. O prognóstico é ruim em todas as regiões do mundo e, em 2018, a taxa de incidência global de neoplasia hepática foi de 9,3 por 100.000 pessoas-ano e taxa de mortalidade foi de 8,5 por 100.000 pessoas-ano, mostrando uma taxa de incidência e mortalidade muito próximas (2,3).

Existem múltiplos fatores de risco para o CHC e uma das características comum a muitos deles é a presença de cirrose (4). Cerca de um terço dos pacientes com cirrose desenvolvem CHC durante a vida (5). Os principais fatores de risco para o CHC são a cirrose hepática *per se*, a infecção pelos vírus da hepatite B e C, o etilismo, a doença hepática gordurosa não-alcóolica, a hemocromatose e a ingestão de toxinas ambientais como aflotoxina (6).

Estima-se que apenas 10-30% dos pacientes diagnosticados com CHC sejam elegíveis para tratamento curativo (7). Para pacientes com doença tumoral hepática que não são elegíveis a ressecção, ablação ou transplante, as opções de tratamento incluem métodos paliativos como a quimioembolização transarterial (TACE); a *Drug Eluting Beads-TACE* (DEB-TACE), a radioembolização transarterial e a terapia sistêmica (8).

O método de TACE foi introduzido em 1977 por Yamada e colaboradores, em uma coorte de 120 pacientes (9). Na técnica de TACE convencional (cTACE), é realizada injeção intra-arterial de agentes citotóxicos como doxorubicina, cisplatina, epirrubicina, mitomicina ou irinotecano. Esses agentes são emulsificados no agente radiopaco à base de óleo, o lipiodol. Após, injeta-se agentes embólicos, causando embolização da microcirculação tumoral e consequente necrose isquêmica. O lipiodol provoca retenção dos agentes quimioterápicos dentro do tumor e pode ser detectado por imagem após o procedimento, predizendo a resposta do tratamento. Entretanto, na cTACE, o tumor nem sempre retém o lipiodol, resultando em diminuição da efetividade da terapia e risco de dano hepático (10,11,12).

Em 2010, foi introduzida a DEB-TACE, com o objetivo de reduzir efeitos colaterais e melhorar os resultados gerais da cTACE (12). Este método utiliza microesferas embólicas não reabsorvíveis com eluição de drogas citotóxicas, que exploram ligações iônicas e são capazes de liberar lentamente o fármaco dentro da lesão. O uso das partículas também permitiria uma embolização distal mais profunda de pequenos vasos, provocando uma oclusão seletiva das artérias que alimentam o tumor (13,14).

Os estudos comparando a eficácia de cTACE e DEB-TACE tem resultados controversos, mostrando uma tendência de eficácia semelhante, porém com menor porcentagem de efeitos adversos na DEB-TACE (14,15,16).

O presente artigo objetiva comparar os resultados da DEB-TACE e cTACE no tratamento paliativo do CHC.

Pacientes e Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo realizado no Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia e de Radiologia Intervencionista da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), hospital de atendimento terciário no sul do Brasil. Foram selecionados, de forma consecutiva, todos os pacientes com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico de CHC, submetidos à TACE ou DEB-TACE com intuito paliativo, entre janeiro de 2009 e dezembro 2021.

Após a seleção, foi realizada revisão dos prontuários médicos dos pacientes. Foram excluídos pacientes que haviam realizado ambos os métodos de cTACE e DEB-TACE, pacientes que haviam realizado hepatectomia ou outra modalidade terapêutica previamente a TACE, pacientes com prontuários com registros incompletos e os que realizaram TACE como terapia adjuvante ao transplante de fígado.

O diagnóstico de CHC foi estabelecido de acordo com os critérios da *American Association for the Study of Liver Disease - AASLD* (17) utilizando tomografia abdominal trifásica e/ou 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.

Foram avaliadas as seguintes variáveis associadas às características dos pacientes: idade, gênero, etiologia da cirrose, escore de Child-Pugh e MELD (*Model for End Stage Liver Disease*). Em relação ao CHC, as variáveis estudadas foram: método do diagnóstico, estágio BCLC (*Barcelona Clinic Liver Center*), valor da alfa-fetoproteína (AFP), diâmetro do maior nódulo neoplásico, número de nódulos, presença de trombose porta e localização dos nódulos. Quanto ao procedimento de TACE foram avaliados: tipo cateterização (seletiva ou superseletiva), tipo de quimioterápico utilizado, número de sessões de cTACE ou DEB-TACE, complicações da cTACE ou DEB-TACE, controle de imagem pós-cTACE ou DEB-TACE, sobrevida global e causa do óbito.

A resposta à TACE foi descrita pelos critérios do *Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor* (mRECIST) (18) após reavaliação por radiologista independente, em um período de 1 a 2 meses após o procedimento.

Os pacientes foram acompanhados até o óbito ou último registro em dezembro de 2021.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, conforme parecer 3473656.

Análise estatística

Os dados foram armazenados em planilha do MS Excel® e posteriormente, analisados através do programa SPSS 28.0 (SPSS, Chicago, IL). As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica. As categóricas foram expressas em frequência absoluta e percentagem. Para comparar médias, o teste *t-student* foi utilizado. Em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney foi aplicado. Na comparação de proporções, os testes qui-quadrado ou exato de Fisher foram utilizados. Na comparação entre os níveis de AFP no diagnóstico e pós-TACE em cada tipo de quimioembolização, o teste de Wilcoxon foi aplicado. O tempo de sobrevida foi estimado pela curva de Kaplan-Meier e comparado entre os grupos pelo teste de log-rank. Para controle de fatores confundidores, os modelos multivariados de Regressão de Azares Proporcionais de Cox (óbito), Poisson (intercorrência) e Logística Multinomial

(mRECIST) foram aplicados. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos

Resultados

Entre 1^o de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2021, um total de 328 pacientes foram submetidos a TACE com intuito paliativo. Dezoito pacientes foram excluídos pois realizaram as duas modalidades de cTACE e DEB-TACE, três o foram por terem realizado radiofrequência e TACE, onze pacientes foram excluídos pois haviam realizado hepatectomia previamente a TACE. Vinte e oito pacientes não tiveram seguimento, e com isso também foram excluídos. No total, restaram 268 pacientes dos quais 70 pacientes realizaram DEB-TACE e 198 pacientes realizaram cTACE. As características dos pacientes estão demonstradas na tabela 1.

Não houve diferença significativa entre grupos em relação a sexo e idade: no grupo da DEB-TACE, 75,7% dos pacientes eram do sexo masculino e com idade média de 65,3 anos, enquanto no grupo da cTACE, 67,3% eram homens com idade média de 66,8 anos.

Houve diferença significativa entre os grupos em relação a presença ou não de cirrose: 91,3% tinham cirrose no grupo de DEB-TACE e 97,4% no grupo cTACE. As etiologias mais frequentes de cirrose em ambos os grupos, foi decorrente do vírus da hepatite C e do uso excessivo de álcool.

A maior parte dos pacientes eram CHILD A (85% no DEB-TACE e 79,4% no cTACE) e o escore do MELD nos dois grupos também não apresentou diferença significativa, com pontuação de 10,8 no grupo DEB-TACE e 11,2 na cTACE. A maior parte dos participantes foram classificados como BCLC – B.

Na tabela 2 observamos aspectos relativos ao tumor, da técnica terapêutica realizada e da evolução dos pacientes estudados

O diagnóstico de CHC, nos dois grupos, foi realizado predominantemente por métodos de imagem (95,7% e 94,4%, nos grupos de DEB-TACE e cTACE, respectivamente). O lobo hepático esquerdo apresentou a maioria das lesões neoplásicas com indicação de TACE nos dois grupos (54,3% no DEB-TACE e 64,6% no cTACE, $p=0,190$) e ambos apresentaram mediana de 2 nódulos, sendo que mais de 90% dos casos não apresentavam trombose de veia porta.

A quase totalidade dos pacientes realizaram um cateterismo exitoso, sendo que em mais de 80% ele foi superseletivo. O quimioterápico utilizado foi a doxorubicina e a mediana de procedimentos realizados foi de duas quimioembolizações por paciente, em ambos os grupos.

Quando avaliada a resposta após o tratamento da lesão alvo, o grupo de cTACE apresentou significativamente uma maior porcentagem de resposta completa (31,8% vs. 16,1%) e o grupo da DEB-TACE apresentou uma maior porcentagem de resposta parcial (33,9% vs. 19,7%); $p=0,014$.

A mediana de AFP no diagnóstico no grupo DEB-TACE e cTACE foi respectivamente de 16,9ng/dL e 30,7ng/dL ($p=0,192$) e após a TACE de 15,5ng/dL e 31,7ng/dL ($p=0,494$).

Ocorreram 46 (65,7%) óbitos nos grupos da DEB-TACE e 150 (75,8%) no grupo da cTACE, sem haver diferença significativa. A maior parte dos óbitos esteve relacionado ao tumor. Dentre as causas não relacionadas ao tumor salientamos infecções e outras complicações da cirrose.

A sobrevida avaliada nos grupos de DEB-TACE e cTACE, como pode ser observada na figura 1, foi respectivamente de 87% e 87,9% em 1 ano, 35,1% e 32,9% em 3 anos e 20,5% e 18,1% em 5 anos ($p=0,661$).

Quando comparado as intercorrências após a TACE, o grupo de DEB-TACE apresentou menor taxa de eventos adversos, porém, o resultado não foi estatisticamente significativo (7,1% vs. 17,8%, $p=0,052$). A intercorrência mais comum em ambos os grupos foi a síndrome pós TACE.

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes submetidos à TACE

Variáveis	Tipo de quimioembolização		p
	DEB-TACE	TACE Convencional	
Idade (anos) – média ± DP	65,3 ± 12,3	66,8 ± 10,1	0,333
Sexo			0,237
Masculino	53 (75,7)	133 (67,2)	
Feminino	17 (24,3)	65 (32,8)	
Cirrose			0,040
Não	6 (8,7)	5 (2,6)	
Sim	63 (91,3)	189 (97,4)	
Etiologia			0,130
Hepatite C	38 (60,3)	107 (56,6)	
Álcool	8 (12,7)	28 (14,8)	
Hepatite B	2 (3,2)	8 (4,2)	
Doença hepática gordurosa não alcóolica	5 (7,9)	7 (3,7)	
Hepatite C + Álcool	3 (4,8)	29 (15,3)	
Hepatite B + Álcool	1 (1,6)	1 (0,5)	
Hepatite B + Hepatite C	0 (0,0)	2 (1,1)	
Criptogenica	3 (4,8)	6 (3,2)	
Hemocromatose	1 (1,6)	0 (0,0)	
Outra	2 (3,2)	1 (0,5)	
Child – n(%)			0,449
A	51 (85,0)	143 (79,4)	
B	9 (15,0)	37 (20,6)	
MELD – média ± DP	10,8 ± 5,3	11,2 ± 4,9	0,601
BCLC– n(%)			0,757
A	15 (21,4)	35 (17,8)	
B	48 (68,6)	144 (73,1)	
C	7 (10,0)	18 (9,1)	

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

Abreviaturas: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; MELD, *Model for End-Stage Liver Disease*;

Tabela 2. Comparação entre as várias características do tumor e da TACE nos pacientes estudados.

Variáveis	Tipo de quimioembolização		P
	DEB-TACE	TACE Convencional	
Diagnóstico de CHC – n(%)			0,915
Imagem	67 (95,7)	187 (94,4)	
Biópsia	1 (1,4)	4 (2,0)	
Ambas	2 (2,9)	7 (3,5)	
Número de nódulos – mediana (P25 – P75)	2 (1 – 2,5)	2 (1 – 2,5)	0,719
Tamanho no maior nódulo (cm)– mediana (P25 – P75)	3,95 (3,1 – 5,8)	4,3 (2,9 – 6,1)	0,908
Segmento alvo – n(%)			0,190
Lobo direito	17 (24,3)	44 (22,2)	
Lobo esquerdo	38 (54,3)	128 (64,6)	
Ambos	15 (21,4)	26 (13,1)	
Característica da Imagem - n(%) –			0,082
Típica (LIRADS 4-5)	66 (94,3)	192 (98,5)	
Não típica (LIRADS 1-2-3)	4 (5,7)	3 (1,5)	
Trombose porta – n(%)			0,488
Não	55 (90,2)	172 (94,5)	
Tumoral	5 (8,2)	8 (4,4)	
Não Tumoral	1 (1,6)	2 (1,1)	
Intercorrência – n(%)			0,052
Não	65 (92,9)	162 (82,2)	
Sim	5 (7,1)	35 (17,8)	
Tipo de intercorrência – n(%)			0,837
Síndrome pós TACE	4 (80,0)	25 (71,4)	
Vasculares	0 (0,0)	4 (11,4)	
Infecção	0 (0,0)	1 (2,9)	
Outras	1 (20,0)	5 (14,3)	
Sucesso no cateterismo – n(%)			0,653
Não	2 (2,9)	4 (2,0)	
Sim	68 (97,1)	194 (98,0)	
Tipo de cateterismo – n(%)			0,655
Superseletivo	56 (86,2)	166 (89,2)	
Parcial	9 (13,8)	20 (10,8)	
Alfafetoproteína no diagnóstico – mediana (P25 – P75)	16,9 (5,6 – 101)	30,7 (7,7 – 248)	0,192
Números TACE – mediana (P25 – P75)	2 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0,128
mRECIST de lesão alvo			0,014
Resposta completa	9 (16,1)	55 (31,8)*	
Resposta parcial	19 (33,9)*	34 (19,7)	
Doença estável	1 (1,8)	14 (8,1)	
Doença progressiva	27 (48,2)	70 (40,5)	
Alfafetoproteína pós TACE – mediana (P25 – P75)	15,5 (5,1 – 265)	31,7 (6,1 – 388)	0,494
Intercorrência			
Óbito – n(%)			0,141
Não	24 (34,3)	48 (24,2)	
Sim	46 (65,7)	150 (75,8)	
Causa do óbito – n(%)			0,946
Não relacionado ao tumor	7 (31,8)	27 (35,5)	
Relacionado ao tumor	15 (68,2)	49 (64,5)	

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

Abreviaturas: CHC, carcinoma hepatocelular; TACE, quimioembolização transarterial.

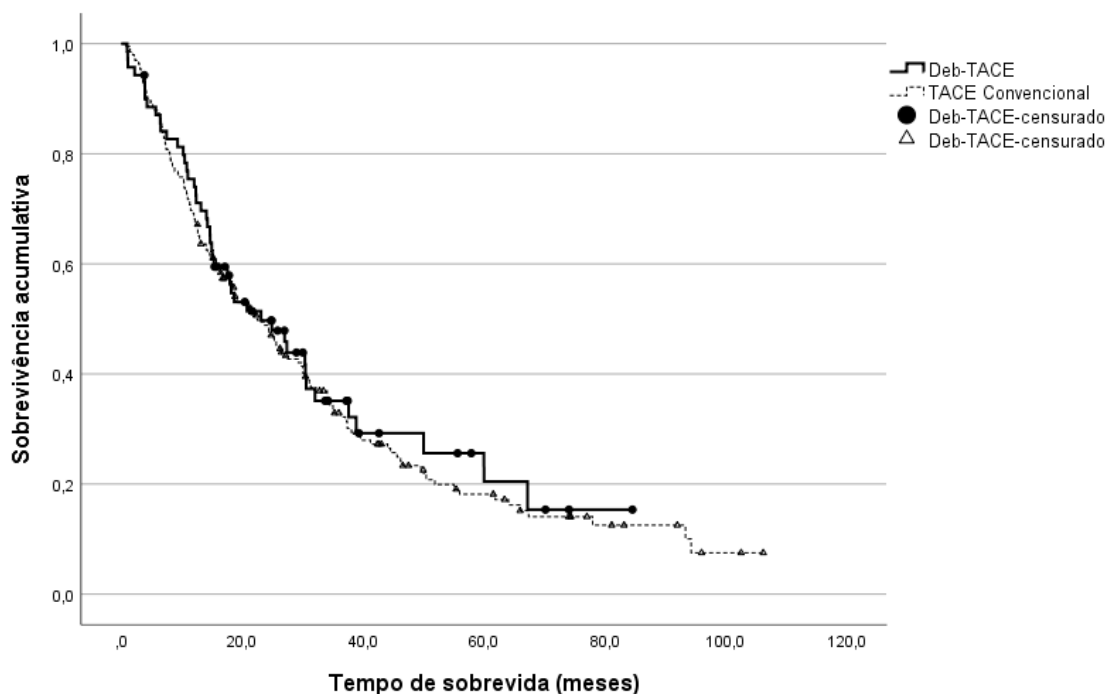


Figura 1 - Tempo de sobrevida pela curva de Kaplan-Meier conforme grupo de pacientes tratados com TACE ou DEB-TACE ($p=0,661$)

Discussão

Apesar da necessidade de realizar *screening* e vigilância nos pacientes com cirrose, com o intuito de diagnosticar de forma mais precoce a presença do CHC, esta prática com frequência não é seguida (19). Desta forma, na maior parte dos casos, quando é feito o diagnóstico desta neoplasia, não é mais possível oferecer uma terapia curativa. Nestes pacientes, quando no estágio intermediário da classificação do BCLC, a TACE é o tratamento de escolha (8).

No Brasil (20) e na América Latina (21) a TACE é o tratamento mais frequentemente oferecido aos pacientes com CHC.

No estudo em foco, assim como observado por outros autores, na população brasileira (20), a etiologia mais comum de cirrose foi o vírus da hepatite C, diferentemente da população mundial, onde a principal causa é o vírus B, principalmente na Ásia e África (22,23). A idade do diagnóstico da doença e sexo também estão de acordo com a literatura (24,25). Como esperado, a maioria dos

pacientes eram CHILD A e apresentavam MELD <15, uma vez que a descompensação da cirrose representa uma contraindicação para a realização da TACE (26,27,28).

O cateterismo em regra foi exitoso e em 80% dos casos foi superseletivo, conforme recomenda a literatura (29). Golfieri et al. (30) relataram que resposta completa e necrose tumoral igual ou superior a 90% foram observadas aproximadamente duas vezes mais frequentemente com a TACE seletiva/superseletiva ao ser comparada com TACE não seletiva ($P=0,013$ e $P=0,008$, respectivamente).

A resposta completa ao tratamento, quando realizada a cTACE foi semelhante à descrita anteriormente em nosso centro (31), no entanto, chamou atenção o baixo índice registrado com a DEB-TACE, embora resultados semelhantes tenham sido descritos (14). Por outro lado, a despeito de Golfieri et al (15) terem observado índices maiores de resposta da DEB-TACE, os mesmos foram inferiores daqueles observados na cTACE, embora sem significância estatística. Estudo prospectivo e randomizado, fase II realizado em 5 países com 212 pacientes (PRECISION V), também não mostrou diferença entre os métodos (ao comparar a cTACE e DEB-TACE não houve diferença significativa na resposta completa: 27% vs 22%) (14).

Revisão sistemática e metanálise recente, avaliando 34 estudos envolvendo 4.841 pacientes com CHC, com acompanhamento médio de 1,5 a 18 meses, não mostrou diferença significativa entre resposta completa e parcial quando comparado os dois métodos de TACE (32).

Os valores de AFP foram baixos, indo ao encontro dos dados observados em inquérito epidemiológico realizado no Brasil, onde a maior parte dos pacientes apresentava AFP inferior a 100ng/ml (20).

No presente estudo, não houve diferença na sobrevida dos pacientes quando comparado os resultados com os dois métodos. Resultados semelhantes foram descritos em alguns estudos e metanálises (15,33,34,35,36). Um importante ensaio clínico randomizado (*Precision Italia Study Group*) mostrou que ambas propostas eram igualmente efetivas e seguras, com taxas de sobrevida semelhantes em 1 e 2 anos – 86,2% e 56,8% na DEB-TACE e 83,5% e 55,4% na cTACE ($p=0,949$) (14). A sobrevida observada foi maior em relação ao presente estudo, principalmente no

segundo ano de seguimento, uma vez que observamos taxas de sobrevida em 1 ano pra DEB-TACE e cTACE, respectivamente, de 75,4% e 68,2% e em dois anos de 49,7 e 48,8% respectivamente. Chama atenção o fato de que no presente estudo a cTACE apresentou maior resposta radiológica completa em comparação a DEB-TACE, porém este achado não parece ter influenciado na sobrevida.

Em contrapartida, metanálises orientais mostraram diferença na sobrevida entre os dois métodos de TACE, com resultados a favor da DEB-TACE (37,38,39).

De qualquer forma, tanto a AASLD (40), quanto a *European Association for the Study of the Liver* - EASL (26) não sugerem que um método seja mais eficaz que o outro.

A despeito de não ter sido objeto do presente estudo, nos parece de interesse realizar uma reflexão em relação aos custos envolvidos na realização destes procedimentos. Ao ser avaliado, em trabalho realizado no Reino Unido, foi observado um custo-benefício médio não ajustado de £ 3.770,30 para pacientes que receberam DEB-TACE em comparação com aqueles que receberam cTACE. Neste estudo, os pacientes submetidos a DEB-TACE necessitaram menor quantidade de sessões de tratamento, porém com o viés de que estes pacientes tinham significativamente menos lesões alvo em relação ao grupo de cTACE (41) De qualquer maneira a realidade no Brasil é distinta, tendo em vista o alto valor cobrado pelas empresas fornecedoras das microesferas para a realização da DEB-TACE e desconhecemos qualquer estudo que tenha sido realizado, em nosso meio, para aferir a custo efetividade do procedimento. Soma-se a isso o fato de que o sistema público de saúde não proporciona a realização deste procedimento para os pacientes (somente a cTACE).

Quanto a taxa de efeitos adversos, não houve diferença estatística entre os dois grupos, porém, esse achado pode ser controverso. No estudo PRECISION V o percentual de síndrome pós-embolização foi semelhante nos dois grupos, mas o aumento das aminotransferases foi menor no grupo de DEB-TACE. O grupo de pacientes que realizaram DEB-TACE também apresentaram menor diferença na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Quanto a eventos adversos gastrointestinais, houve maior frequência no grupo de DEB-TACE (61 vs 45%) (14). No ensaio clínico randomizado do *Precision Italia Study Group* a única vantagem observada da DEB-TACE foi uma menor incidência de dor abdominal após o

procedimento (15). No entanto, não foi observado diferença nos eventos adversos em várias revisões sistemáticas realizadas (16,32,37,38).

As limitações do presente estudo se devem principalmente a sua natureza retrospectiva e ao menor número de pacientes que realizaram DEB-TACE em relação a cTACE.

Em conclusão podemos avaliar que, pelos achados do presente estudo de vida real, não houve vantagens em realizar a DEB-TACE em relação a cTACE, tanto no que tange a sobrevida, quanto na presença de efeitos adversos.

Referências

1. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. *Int J Cancer* 2019;**147**:317-30. <https://doi.org/10.1002/ijc.32723>
2. 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. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
3. McGlynn KA, Petrick, JL, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2021;**73**: 4-13. <https://doi.org/10.1002/hep.31288>
4. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Control* 2017;**24**:1-11. 1073274817729245. <https://doi.org/10.1177/1073274817729245>
5. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; **43**:1303-10. <https://doi.org/10.1002/hep.21176>
6. Chagas AL, Mattos AA, Carrilho FJ, Bittencourt PL. 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>
7. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;**362**: 1907-17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14964-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14964-1)

8. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fabrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatology* 2022;**76**:681-93. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
9. Yamada, R, Sato, M, Kawabata, M, Nakatsuka, H, Nakamura, K, Takashima, S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983;**148**:397-401. <https://doi.org/10.1148/radiology>.
10. Brown DB, Geschwind JF, Soulen MC, Millward SF, Sacks D. Society of Interventional Radiology. Position statement on chemoembolization of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 2006;**17**:217-23. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.04.015>.
11. Chang, Y, Jeong, SW, Jang, JY, Kim, YJ. Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci* 2020;**21**:8165-85. <https://doi.org/10.3390/ijms21218165>.
12. Lewis AL, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, Stratford PW. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006;**17**:1335-43. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000228416.21560.7F>.
13. Melchiorre F, Patella F, Pescaroli L, Pesapane F, Fumarola E, Biondetti P, Sacco, R. DEB-TACE: A standard review. *Future Oncol* 208;**14**: 2969-84. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0136>.
14. 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.org/10.1007/s00270-009-9711-7>.
15. 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.org/10.1038/bjc.2014.199>.
16. 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.org/10.4254/wjh.v7.i16.2009>.
17. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Disease. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; **4**:1208-36. <https://doi.org/10.1002/hep.20933>.
18. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;**30**:52-60. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247132.19>.
19. Wolf E, Rich NE, Marrero JA, Parikh ND, Singal AG. Use of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology* 2021;**73**: 713-25. <https://doi.org/10.1002/hep.31309>.
20. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA; Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;**65**:1285-90. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322010001200010>.
21. 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. <https://doi.org/10.1111/liv.13502>.
22. Maucort-Boulch D, de Martel C, Franceschi S, Plummer M. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *Int J Cancer* 2018;**142**: 2471-77. <https://doi.org/10.1002/ijc.31280>.

23. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2018;**4**:18035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.35>.
24. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017;**3**:1683-91. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>.
25. Fassi E, Díaz S, Santa C, Reig, ME, Artola YM, Mattos AA, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: A prospective, multicenter, international study. *AnN Hepatol* 2010;**9**: 63-69.
26. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, Llovet JM. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. *Med Clin (Barc)* 2016;**146**:511. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028>
27. 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>
28. Kloeckner R, Galle PR, Bruix J. Local and Regional Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2021;**73**:137-149. <https://doi.org/10.1002/hep.31424>
29. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E, Gramenzi A. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 2011;**53**:1580-9. <https://doi.org/10.1002/hep.24246>
30. Golfieri R, Renzulli M, Mosconi C, Forlani L, Giampalma E, Piscaglia F, et al. Hepatocellular carcinoma responding to superselective transarterial

chemoembolization: an issue of nodule dimension? *J Vasc Interv Radiol* 2013;**24**:509–17. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.12.013>.

31. Lionço LC, Mattos AA, Horbe AF, Costabeber AM, 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>
32. Bzeizi KI, Arabi M, Jamshidi N, et al. Conventional Transarterial Chemoembolization Versus Drug-Eluting Beads in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2016;**13**: 6172. <https://doi.org/10.3390/cancers13246172>
33. Karalli A, Teiler J, Haji M, et al. Comparison of lipiodol infusion and drug-eluting beads transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma in a real-life setting. *Scand J Gastroenterol* 2019;**54**:905-12. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1632925>.
34. Facciorusso A, Maso MD, Muscatiello N. Drug-eluting Beads Versus Conventional Chemoembolization for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Dig Liver Dis* 2016;**48**:571-7. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.02.005>
35. Gao S, Yang Z, Zheng Z, Yao J, Deng M, Xie H, Zheng S, et al. Doxorubicin-eluting bead versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *HepatoGastroenterology* 2013; **60**: 813-20. <https://doi.org/10.5754/hge121025>
36. Savic LJ, Chen, E, Nezami N, Murali N, Hamm CA, Wang C, et al. Conventional vs. drug-eluting beads transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma—A propensity score weighted comparison of efficacy and safety. *Cancers* 2022;**14**: 35847. <https://doi.org/10.3390/cancers14235847>

37. Chen P, Yuan P, Chen B, Sun J, Shen H, Quian 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;**4**:75-85. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.05.013>
38. Xan T, Yang X, Zhang Y, Liu L, Chen T, Zheng Z. 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**: 374-381. <https://doi.org/10.5582/bst.2019.01153>
39. Yang B, Liang J, Qu Z, Yang FY, Liao ZY, Gou, HF. Transarterial strategies for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review. *PLoS ONE* 2020;**15**: e0227475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227475>
40. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Heimbach, JK. 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. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>
41. Fateen W, Khan F, O'Neill RJ, James MW, Ryder SD, Aithal GP. Healthcare cost of transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma* 2017; **4**:123-30. <https://doi.org/10.2147/JHC.S144068>

6 CONCLUSÕES

O tratamento para CHC intermediário, não candidato ao tratamento curativo, com DEB-TACE ou cTACE parecem ter a mesma eficácia.

Quanto ao perfil dos pacientes do estudo, a maioria era do sexo masculino, com média de idade em torno da sétima década de vida, sendo a infecção pelo vírus da hepatite C a causa mais frequente de cirrose e, em regra, os pacientes eram Child-Pugh A.

Apesar da cTACE apresentar resposta completa tumoral significativamente maior em comparação a DEB-TACE (31,8% vs. 16,1%), a sobrevida com ambos os métodos foi semelhante. Assim, a sobrevida dos pacientes que realizaram DEB-TACE e cTACE foi respectivamente de 87% e 87,9% em 1 ano; 35,1% e 32,9% em 3 anos e 20,5% e 18,1% em 5 anos.

Embora a DEB-TACE tenha provocado menos efeitos adversos que a cTACE, esses resultados não foram significativos (7,1% vs. 17,8%, P 0,052).