

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**EMBOLOGIA INTRA-ARTERIAL NO TRATAMENTO DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR IRRESSECÁVEL: COMPARAÇÃO DE PARTÍCULAS DE
POLIVINIL ÁLCOOL NÃO ESFÉRICAS COM MICROESFERAS NA
SÍNDROME PÓS-EMBOLOGIA, REPOSTA TUMORAL E SOBREVIVÊNCIA**

LEANDRO ARMANI SCAFFARO

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre, Brasil
2013

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**EMBOLOGIZAÇÃO INTRA-ARTERIAL NO TRATAMENTO DO CARCINOMA
HEPATOCELULAR IRRESSECÁVEL: COMPARAÇÃO DE PARTÍCULAS DE
POLIVINIL ÁLCOOL NÃO ESFÉRICAS COM MICROESFERAS NA SÍNDROME
PÓS-EMBOLOGIZAÇÃO, REPOSTA TUMORAL E SOBREVIDA**

LEANDRO ARMANI SCAFFARO

Orientador:

Prof. Dr. Cléber Dario Pinto Krue

Coorientador:

Prof. Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre/RS, Brasil

2013

CIP - Catalogação na Publicação

Armani Scaffaro, Leandro
EMBOLIZAÇÃO INTRA-ARTERIAL NO TRATAMENTO DO
CARCINOMA HEPATOCELULAR: COMPARAÇÃO DE PARTÍCULAS DE
POLIVINIL ÁLCOOL COM MICROESFERAS NA SÍNDROME PÓS-
EMBOLIZAÇÃO, REPOSTA TUMORAL E SOBREVIDA / Leandro
Armani Scaffaro. -- 2013.
126 f.

Orientador: Cléber Dario Pinto Kruel.
Coorientador: Mário Reis Álvares-da-Silva.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências em Gastroenterologia e
Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Síndrome pós-embolização. 2. Embolização intra-
arterial. I. Dario Pinto Kruel, Cléber, orient. II.
Reis Álvares-da-Silva, Mário, coorient. III. Título.

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

AGRADECIMENTOS

À minha esposa Ana Carolina, pelo amor, compreensão e paciência dedicados.

Aos meus pais; alicerce das minhas conquistas.

Aos Professores Dr. Cléber Dario Pinto Kruel e Mário Reis Álvares-da-Silva, orientadores deste trabalho, pelo incentivo, pela confiança e fundamental contribuição.

Aos pacientes do Serviço de Hepatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sem os quais este estudo não seria realizado.

Aos médicos residentes do Serviço de Hepatologia, pela contribuição e presteza na documentação dos dados de prontuários dos pacientes.

Ao Dr. Alexandre Araújo, pela contribuição direta e disponibilidade assistencial aos pacientes.

Aos coautores do trabalho, pela ajuda e paciência na coleta dos dados.

Aos colegas e professores dos Seminários em Pesquisa e à Moema Goulart, pelas contribuições, ajudas e sugestões.

Ao Prof. Dr. Sérgio Barros, pela oportunidade e pelo incentivo constante.

Ao Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia e Hepatologia, pela oportunidade.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	v
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE GRÁFICOS	viii
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
1. INTRODUÇÃO	2
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
2.1 EPIDEMIOLOGIA	4
2.2. ETIOLOGIA	4
2.3. DIAGNÓSTICO.....	5
2.4. ESTADIAMENTO.....	9
2.5. TRATAMENTO	11
2.5.1. Tratamento curativo	11
2.5.1.1. Ressecção tumoral	11
2.5.1.2. Ablação percutânea	12
2.5.1.3. Transplante hepático.....	13
2.5.2. Tratamento paliativo	14
2.5.2.1. Tratamento intra-arterial (TIA).....	14
2.5.2.1.1. Agentes embolizantes e opções de TIA	16
2.5.3. Novas tecnologias.....	24
2.5.3.1. Radioembolização.....	24
2.5.3.2. Agentes antiangiogênicos.	24
2.6. RESPOSTA LOCAL.....	25
2.7. SÍNDROME PÓS-EMBOLIZAÇÃO	27
3. JUSTIFICATIVA	30
4. OBJETIVOS	32
4.1 PRINCIPAIS	32
4.2 ESPECÍFICOS.....	32
5. PACIENTES E MÉTODOS.	34
5.1. DADOS.....	34
5.2. HIPÓTESE.....	34
5.3. DELINEAMENTO.....	34
5.3.1. Fator em estudo.....	34
5.3.2. Desfechos.....	35
5.4. AMOSTRA E AMOSTRAGEM	35
5.4.1. Critérios de Inclusão	35
5.4.2. Critérios de Exclusão	36
5.4.3. Tamanho amostral	36
5.4.4. Grupos do estudo	36
5.5. PROCEDIMENTOS	37
5.5.1. Intervalo entre os procedimentos	37
5.5.2. Aspectos técnicos	37

5.5.3. Tamanho dos agentes embolizantes.....	38
5.6. AVALIAÇÃO DOS DADOS	39
5.6.1. Seguimento dos pacientes.....	39
5.6.2. Síndrome pós-embolização.....	40
5.6.3. Complicações	41
5.6.4. Resposta tumoral.....	41
5.6.4.1. mRECIST.....	41
5.6.5. Análise de sobrevida.....	42
5.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
5.8. CUSTOS.....	43
5.9. ASPECTOS ÉTICOS	44
6. RESULTADOS	46
6.1. PACIENTES E PERDAS.....	46
6.2. CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS	46
6.3. COMPLICAÇÕES.....	47
6.4. SÍNDROME PÓS-EMBOLIZAÇÃO	48
6.5. TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO	49
6.6. RESPOSTA TUMORAL.....	49
6.7. ANÁLISE DE SOBREVIDA	50
7. DISCUSSÃO	54
7.1. ESCOLHA DA MODALIDADE DE TRATAMENTO INTRA-ARTERIAL	54
7.2. SÍNDROME PÓS-EMBOLIZAÇÃO	57
7.3. RESPOSTA TUMORAL	63
7.4. ANÁLISE DE SOBREVIDA	66
7.5. SELEÇÃO DE PACIENTES PARA TIA: HÁ NECESSIDADE DE REFORMULAÇÃO NA INDICAÇÃO DE TRATAMENTO PARA PACIENTES COM DOENÇA INTERMEDIÁRIA (BCLC B)?.....	68
7.6. TAMANHO DOS AGENTES EMBOLIZANTES	72
7.7. COMPLICAÇÕES	73
7.8. CUSTOS.....	73
7.9. LIMITAÇÕES	73
7.10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
8. CONCLUSÕES	76
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
ANEXOS.....	91
ANEXO I. CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH.....	92
ANEXO II. ESCORE CLIP (CANCER OF THE LIVER ITALIAN PROGRAM)	92
ANEXO III. PERFORMANCE STATUS (PS).....	93
ANEXO IV. MELD (MODEL FOR END- STAGE LIVER DISEASE).....	94
ANEXO V. CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	95
ANEXO VI. DADOS COLETADOS	96
ANEXO VII. ARTIGO EM INGLÊS.....	100
ANEXO VIII. TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS	113

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Disease</i>
AFP	Alfa-fetoproteína
AG	Agentes hemostáticos de colágeno
ALC	Alcoolização percutânea
AP	Anatomopatológico
ART-Score	<i>Assessment for Retreatment with TACE</i>
BCLC	Barcelona-Clinic Liver Cancer
CHC	Carcinoma hepatocelular
CLIP	<i>Cancer of the Liver Italian Program score</i>
cTACE	Quimioembolização convencional
DEB	<i>Drug-eluting beads</i>
DEB-TACE	Quimioembolização com <i>drug-eluting beads</i>
DM	Diabete <i>Mellitus</i>
EASL	<i>European Association for the Study of Liver disease</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
F	French
GIDEON	<i>Global Investigation of therapeutic Decisions in hepatocellular carcinoma and its treatment with sorafenib</i>
g/dl	Gramas/decilitro
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ME	Microesferas
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
µm	Micra
mg/dl	Miligramas/ decilitro
ml/s	Mililitros/segundo
Mm	Milímetros
mm ³	Milímetros cúbicos

MR	Ressonância Magnética
mRECIST	<i>modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
ng/ml	nanogramas/mililitro
NCCAE	<i>National Cancer Criteria for Adverse Events</i>
PS	Performance Status
PVA	Polivinil Álcool
ERA	Radioembolização
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RFA	Ablação por radiofrequência
RR	Risco Relativo
SHARP	<i>Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol</i>
SOGC	<i>Southwest Oncology Group Criteria</i>
SPE	Síndrome pós-embolização
TACE	Quimioembolização intra-arterial
SUS	Sistema Único de Saúde
TAE	Embolização intra-arterial
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TIA	Tratamento intra-arterial
TCMD	Tomografia computadorizada com múltiplos detectores
UCSF	<i>California San Francisco University</i>
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
US	Ultrassonografia
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Algoritmo de avaliação do nódulo hepático segundo recomendação da AASLD	7
Figura 2 – Algoritmo de Classificação de Barcelona (BCLC).....	10
Figura 3 – Microscopia eletrônica evidenciando a superfície irregular e amorfa das partículas de PVA.....	18
Figura 4 – Fotomicrografia (hematoxilina-eosina; magnificação original x 100) mostra PVA em rosa, acumulado no lúmen de ramo arterial interlobar, com formação de plug na bifurcação de ramo arqueado.	18
Figura 5 – Apresentação em frasco das partículas de PVA (Cook™, (Bloomington, Indiana)	19
Figura 6 – Microscopia eletrônica (120x 90) demonstrando superfície lisa, regular e arredondada das ME	20
Figura 7 – Fotomicrografia (orceína; magnificação original x 200), mostrando a porção terminal de ramo arterial interlobar	21
Figura 8 – Exemplo de apresentação comercial da ME (Biosphere medicals™, Rockland, MA, U.S.A)	21
Figura 9- Exemplos de cateterismo seletivo da artéria hepática e superseletivo tumoral	38
Figura 10 – Arteriografia hepática antes e após TAE	39
Figura 11 – Exemplo de resposta completa conforme mRECIST	42
Figura 12- Curvas de Kaplan-Meier avaliando sobrevida nos dois grupos.....	51
Figura 13- Curvas de Kaplan-Meier avaliando o número de nódulos e a sobrevida.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exemplos de protocolos de tratamento intra-arterial do carcinoma hepatocelular	17
Tabela 2 – Síndrome pós-embolização de acordo com <i>Southwest Oncology Group Criteria</i>	40
Tabela 3 – Estatísticas demográficas, laboratoriais e tumorais dos grupos.....	47
Tabela 4 – Distribuição da soma de pontos nos dois grupos de acordo com <i>Southwest Oncology Group Criteria</i>	49
Tabela 5 – Resposta tumoral conforme mRECIST.....	49
Tabela 6 – Exemplos de índices de sobrevida obtidos na literatura.....	67

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Representação gráfica da distribuição da resposta tumoral conforme mRECIST.....	50
---	----

RESUMO

O tratamento intra-arterial por meio de quimioembolização intra-arterial (TACE) ou embolização intra-arterial (TAE) promove aumento da sobrevida em pacientes com carcinoma hepatocelular irresssecável. Não há consenso sobre a melhor forma de tratamento ou sobre o melhor agente embolizante a ser utilizado. A síndrome pós-embolização (SPE) está presente na maioria dos casos após o procedimento, sendo raros os estudos que abordam essa condição como objetivo principal. Não há estudos comparando dois agentes embolizantes quanto aos sintomas relacionados à SPE.

O presente estudo tem como objetivo comparar TAE com polivinil álcool (PVA) e TAE com microesferas (ME) na SPE, assim como quanto à resposta tumoral e aos índices de sobrevida.

Foi realizada uma coorte histórica de 80 pacientes, 48 tratados com PVA e 32 com ME por meio de embolização superseletiva. A SPE foi graduada na escala do *Southwest Oncology Group Criteria*. Resposta tumoral foi estudada por meio do mRECIST e a sobrevida pelo método de Kaplan-Meier.

Houve diferença estatisticamente significativa na SPE, que esteve presente em 56.2% dos casos embolizados com ME e em 29.1% dos pacientes embolizados com PVA ($p=0.02$). Não houve diferenças significativas em relação à resposta local ($p=0.369$) e à sobrevida ($p=0.679$). Os índices de sobrevida encontrados em 12, 18, 24, 36 e 48 meses foram de 97.9, 88.8, 78.9, 53.4 e 21.4% no grupo PVA e de 100, 92.9, 76.6, 58.8 e 58% no grupo ME, respectivamente. ($p= 0.734$).

O presente estudo concluiu que TAE com ME promoveu mais sintomas relacionados à SPE em comparação à TAE com PVA, sem benefício significativo na resposta tumoral ou na sobrevida.

ABSTRACT

Transarterial chemoembolization (TACE) and transarterial embolization (TAE) have improved survival rates of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC), though the optimal TACE/TAE embolic agent has not yet been identified. Post embolization syndrome (PES) is a common condition after TACE or TAE. It has been not sufficiently described in CHC studies, and there is no study focused on the comparison of PES with two different embolic agents. We designed a study to compare PVA and ME-based TAE on PES, local response and survival rates.

Eight HCC patients submitted to TAE in a single center were retrospectively studied. TAE was performed by superselective catheterization followed by embolization with PVA or ME. PES was analyzed according to the Southwest Oncology Group Toxicity Criteria. Tumor response was evaluated using mRECIST criteria. Survival rates were based on Kaplan-Meier curves.

Forty-eight patients were PVA-treated, and 32 ME-treated. There were no differences between the groups at the baseline, regarding age, sex, BCLC stage, Child-Pugh score, and tumoral features. ME group had significant more PES ($p=0.02$) and a trend to prolonged hospital length of stay ($p=0.05$) than PVA group, although there were no differences on survival ($p=0.679$) and tumoral response ($p=0.369$). Medians for survival time were 38.2 months (ME), and 34.3 months (PVA). Survival rates at 12, 18, 24, 36 and 48 months were 97.9, 88.8, 78.9, 53.4 and 21.4% in PVA-TAE, and 100, 92.9, 76.6, 58.8 and 58%, respectively, in ME-TAE group ($p= 0.734$).

ME-TAE leads to more PES than PVA-TAE with no benefit on survival rates or local response.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O Carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia maligna primária mais comum do fígado e está ligado à evolução da cirrose de etiologia viral na maior parte dos casos.

Embora haja opções curativas bem definidas como a ressecção cirúrgica – o transplante hepático e a ablação percutânea – a grande maioria dos pacientes é diagnosticada tardiamente, impossibilitando essas abordagens. Assim, o manejo locorregional intra-arterial tem sido considerado o tratamento de escolha no controle paliativo desses pacientes, inclusive proporcionando aumento de sobrevida. Apesar dos avanços recentes no seu diagnóstico e tratamento, pacientes com CHC apresentam sobrevida inferior a 10% em cinco anos.

Na medida em que o CHC apresenta importante irrigação pelos ramos da artéria hepática, o tratamento intra-arterial dessas lesões está baseado na emboloterapia. Esse consiste na interrupção intencional dos ramos nutridores por cateterismo endovascular, com injeção de agentes embolizantes com ou sem a presença de quimioterápico associado.

Apesar do surgimento de inúmeros avanços tecnológicos em relação às propriedades dos agentes embolizantes, não há consenso na literatura quanto à forma ideal de tratamento intra-arterial do CHC, sendo raros os estudos que comparam os tipos de agentes embolizantes em relação aos potenciais efeitos adversos relacionados ao procedimento.

Esses efeitos são conhecidos com síndrome pós-embolização, e sua etiologia, seu manejo e sua classificação ainda é pouco compreendida e tampouco bem definida na literatura.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a quinta doença maligna mais comumente diagnosticada no mundo e tem apresentado importante aumento de sua incidência, tornando-se a terceira causa mais comum de mortalidade relacionada a câncer (Salem *et al.*, 2013; Bosch *et al.*, 2004; Parkin *et al.*, 2005). Sua incidência mundial é estimada em 630 mil novos casos por ano, e regiões como África, leste e sudeste da Ásia apresentam os maiores índices mundiais, ao passo que América do Norte e oeste da Europa são considerados locais de baixa incidência (Parkin *et al.*, 2005; Everhart *et al.*, 2009). Nos Estados Unidos, a incidência do CHC dobrou nas últimas duas décadas e triplicou entre 1975 e 2005 (Everhart *et al.*, 2009; Marrero JA., 2013).

No Brasil, há escassa documentação sobre incidência e prevalência dessa doença. Na última publicação sobre estimativas de câncer do Instituto Nacional do Câncer (INCA), não há menção sobre o CHC, o que pode estar relacionado ao fato de que esta condição é manejada, principalmente, por hepatologistas, e não por oncologistas, subestimando o registro nesse órgão (Portaria SAS/MS N°602, 2012).

Ainda assim, estima-se que sejam feitos 2 a 3 mil diagnósticos de novos casos por ano no Brasil; segundo dados nacionais de mortalidade por câncer de 1999, o CHC ocupa a sétima posição (Conte VP., 2000).

2.2. ETIOLOGIA

Em torno de 80% dos casos, a etiologia do CHC está associada à infecção crônica pelos vírus B e C. (Llovet, *et al.*, 2002).

No Brasil, o CHC está relacionado em 98% dos casos com cirrose hepática ligada à hepatopatia crônica secundária à infecção pelo vírus da hepatite C (54%) ou

da hepatite B (16%) e ao consumo de álcool (14%), com algumas variações regionais (Carrilho *et al.*, 2010; Kikuchi *et al.*, 2013).

Outras causas menos comuns envolvem a esteato-hepatite não alcoólica e doenças metabólicas, tais como hemocromatose, deficiência de alfa1-antitripsina, hepatite autoimune, porfiria e doença de Wilson (El-Serag HB., 2011).

Fatores de risco para desenvolvimento do CHC em pacientes infectados pelo vírus C incluem idade avançada no momento da infecção, sexo masculino, coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana, diabetes *mellitus* (DM) e obesidade. (El-Serag HB., 2011; Marrero JA., 2013).

Em até 30 a 40% dos pacientes, o CHC pode se manifestar sem a existência de infecção pelos vírus B ou C, sugerindo que alguns desses fatores possam causar a doença de forma independente, especialmente a obesidade e DM. Além disso, o uso de álcool também é considerado fator de risco independente, quando há uso diário prolongado de 40 a 60 gramas, ou mesmo fator potencializador quando em associação com o vírus C (Llovet *et al.*, 2003; El-Serag HB., 2011; Brown *et al.*, 2012).

2.3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do CHC é realizado, preferencialmente, por meio de métodos radiológicos dinâmicos, não invasivos, tais como a tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD) e a ressonância magnética (MR). Devido ao suprimento arterial abundante do CHC, essas lesões apresentam comportamento típico aos dos estudos dinâmicos, caracterizado por impregnação intensa aos meios de contraste ou agentes paramagnéticos nas fases arteriais do exame, com eliminação ou lavagem dos mesmos nas fases de equilíbrio (venosa e tardia).

O diagnóstico anatomopatológico (AP) deve ser reservado para pacientes não cirróticos e em casos onde os métodos radiológicos são inconclusivos (Portaria SAS/MS N°602, 2012).

A TCMD mostra sensibilidade em torno de 68% e especificidade de 93% comparados ao exame AP. (Colli *et al.*, 2006).

A MR apresenta resultados similares, com sensibilidade de 81% e especificidade de 85% segundo revisões sistemáticas. (Colli *et al.*, 2006). No entanto, equipamentos de maior teslagem associados ao uso de novas sequências e meios de contraste hepato-específicos têm atingido sensibilidade e valores preditivos positivos próximos a 100% (Sano *et al.*, 2011).

Assim, a *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) recomenda o diagnóstico do CHC baseado na presença das características típicas descritas (Bruix *et al.*, 2011; Marrero JA., 2013).

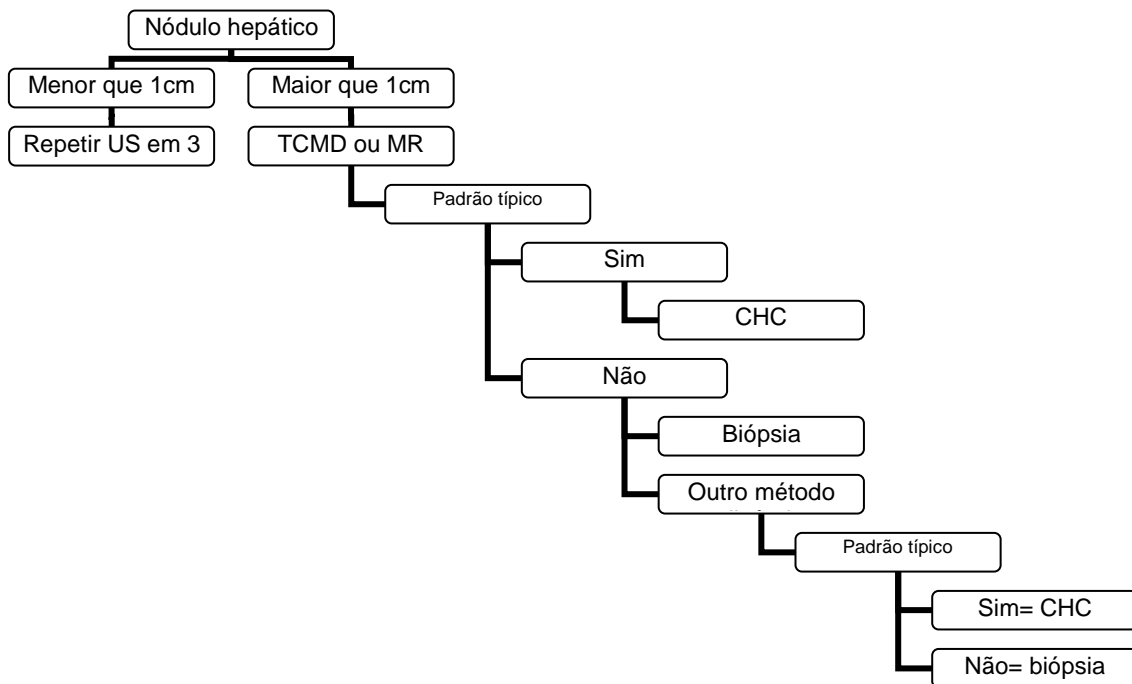
Recomendações da AASLD

Por esse consenso, no contexto de nódulo hepático em paciente portador de hepatite B ou cirrose, considera-se primariamente a hipótese de CHC. Dependendo do tamanho da lesão, a sequência investigativa da lesão suspeita deve ser efetuada conforme os critérios abaixo, também expostos na figura 1:

- A) nódulos menores que 1 cm identificados por ultrassonografia (US) devem ser acompanhados em intervalos de 3 meses. Não havendo evidência de crescimento em dois anos, considera-se como nódulo regenerativo;
- B) nódulos maiores que 1 cm de diâmetro devem ser avaliados por meio de um estudo dinâmico contrastado -TCMD ou MR- no intuito de identificar características típicas de CHC, como impregnação marcada nas fases arteriais com lavagem do meio de contraste em fase venosa;
- B1) Se as características típicas forem identificadas, não há necessidade de métodos adicionais e está estabelecido o diagnóstico de CHC;

B2) caso não haja as características típicas ao estudo dinâmico, pode ser considerada a realização de um segundo estudo dinâmico ou mesmo de biópsia.

Figura 1. Algoritmo de avaliação do nódulo hepático segundo recomendação da *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*



US, ultrassonografia; TCMD, tomografia computadorizada com múltiplos detectores; MR, ressonância magnética; CHC, carcinoma hepatocelular (traduzido de Bruix J. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2).

Dessa forma, a biópsia da lesão suspeita estará indicada somente em casos onde TCMD ou MR não demonstre características típicas de CHC, especialmente em lesões pequenas e hipovasculares (Marrero JA., 2013).

No nosso meio, segundo a recomendação da Portaria do Ministério da Saúde sobre Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto, em lesões com diâmetro maior que 2 cm, o diagnóstico de CHC pode ser firmado se dois métodos de imagem mostrarem nódulo maior que 2 cm com presença de hipervascularização arterial e lavagem na fase venosa. Recomenda-se realizar a

biópsia se a lesão não apresentar aspecto típico de vascularização ao exame radiológico (Portaria SAS/MS N°602, 2012).

Histórico clínico, exame físico, exames laboratoriais e determinação do performance status (PS) são outros elementos importantes no estadiamento desses pacientes (Okuda *et al.*, 1985; Bruix *et al.*, 2011; Marelli *et al.*, 2007).

Marcadores tumorais

Em relação a marcadores tumorais ligados ao CHC, destaca-se a alfa-fetoproteína (AFP).

A AFP é uma glicoproteína secretada cuja elevação da concentração sérica pode estar presente em pacientes com CHC, ainda que resultados falso-positivos possam ocorrer em cirróticos sem CHC. Dessa forma, considera-se que uma elevação dos níveis séricos de AFP, especialmente se superiores a 500 ng/ml, possa estar fortemente relacionada ao surgimento de CHC em pacientes cirróticos. (Sato *et al.*, 1993; Gupta *et al.*, 2003).

Entretanto, a AFP pode não estar elevada em até 40% dos pacientes com CHC de pequenas dimensões. (Hu *et al.*, 2004; Di Bisceglie *et al.*, 2005; Riaz *et al.*, 2009).

Dessa forma, a acurácia da AFP na predição do diagnóstico do CHC mostra resultados variáveis na literatura, com sensibilidade em torno de 40 a 65% e especificidade variando entre 80 a 94%. (Gupta *et al.*, 2003)

Além disso, a AFP tem sido considerada como importante marcador relacionado ao prognóstico de pacientes submetidos à ressecção ou a transplante hepático. Estudo recente demonstrou que a presença de AFP superior a 32 ng/ml correlacionou-se com alto risco de recorrência após ressecção, independente do tamanho tumoral (Pomfret *et al.*, 2010).

Considerando que a AFP apresenta acurácia limitada; outros marcadores têm sido estudados, destacando-se o HCC1/CAPER, o p62/IMP2 e o p90/CIP2A (Dai *et al.*, 2013).

2.4. ESTADIAMENTO

No estadiamento do CHC, diversos escores e critérios têm sido propostos por diferentes escolas, destacando-se os que se seguem (Bruix *et al.*, 2001).

O escore prognóstico proposto por Okuda inclui o tamanho tumoral e medidas de severidade da cirrose, como a presença de ascite e níveis séricos de albumina e bilirrubina. Trata-se de uma classificação de enfoque clínico, já que não avalia gravidade da neoplasia, como a presença ou não de linfonodomegalias (Okuda *et al.*, 1985).

Outro critério de avaliação do CHC foi proposto por um grupo italiano de estudo do fígado, conhecido como escore CLIP (*The Cancer of the Liver Italian Program score*). Nesse escore prognóstico, há combinação de características tumorais, níveis de AFP, perviedade do sistema porta com a classificação de Child-Pugh. (*Prospective validation of the CLIP score*, 2000).

Entretanto, o critério mais comumente utilizado e reconhecido para estadiamento do CHC é realizado pela Classificação de Barcelona (BCLC), que incorpora a função hepática, características tumorais e PS do paciente, destacando-se por propor um algoritmo de tratamento para cada estágio com elevada acurácia prognóstica (Bruix *et al.*, 2005; Bruix *et al.*, 2011).

O BCLC estratifica o CHC em quatro estádios, conforme discriminação abaixo e exemplificação na figura 2:

- **Estádio 0 ou estágio muito precoce:** tumor único menor que 2 cm em doente assintomático (PS 0), sem ascite, com níveis séricos de bilirrubina total menor que 3 mg/dL e albumina maior que 3 g/dL;

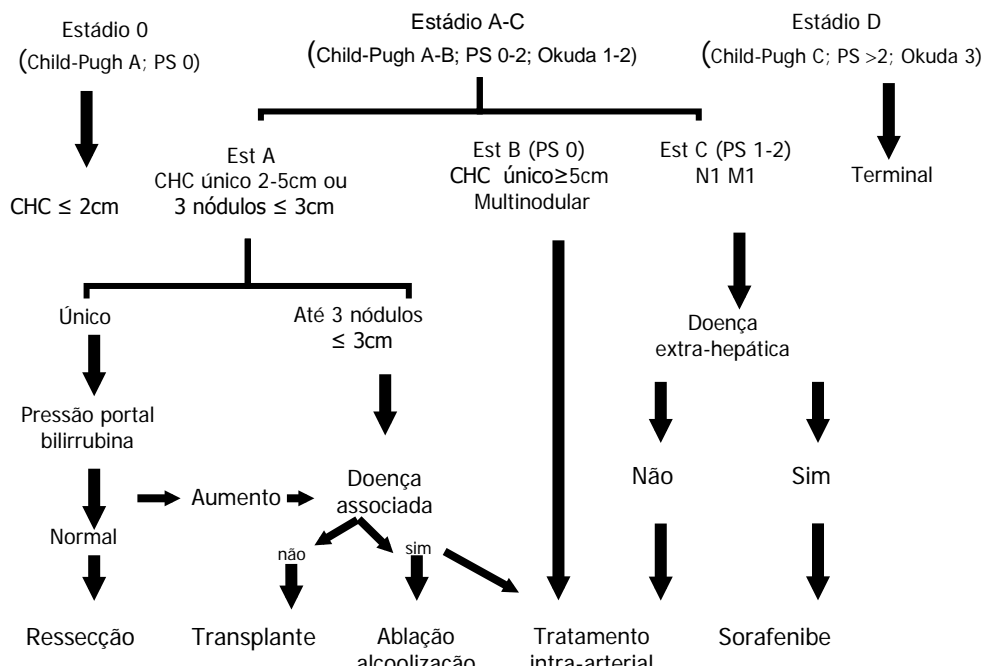
Estádio A ou estágio precoce: tumor único menor que 5 cm ou até três tumores com maior diâmetro de até 3 cm, em doente assintomático (PS 0), Child-Pugh A ou B, sem doença extra-hepática;

Estádio B ou estágio intermediário: tumor ocupando mais que 50% do fígado ou multinodular, em doente assintomático (PS 0), Child-Pugh A ou B;

Estádio C ou estágio avançado: presença de pelo menos um dos seguintes critérios: invasão vascular, disseminação extra-hepática, em doente sintomático (PS 1 ou 2), Child-Pugh A ou B;

Estádio D ou estágio terminal: doente incapacitado (PS 3 ou 4), qualquer que seja a extensão do tumor ou a função hepática (Child-Pugh A, B ou C);

Figura 2. Algoritmo da Classificação de Barcelona



PS, performance status; CHC, carcinoma hepatocelular

2.5. TRATAMENTO

Conforme o algoritmo acima, dispõem-se de opções de tratamento consideradas curativas, como a ressecção cirúrgica, o transplante hepático e a ablação percutânea, e de medidas de tratamento consideradas paliativas, como o tratamento intra-arterial e o sorafenibe.

2.5.1. Tratamento curativo

2.5.1.1. Ressecção tumoral

A ressecção cirúrgica é o tratamento que confere taxas de cura entre 40% e 50%, estando indicada em estádios 0 ou A do BCLC, em pacientes Child-Pugh A, sem sinais de hipertensão portal e com bilirrubinas totais inferiores a 1mg/dl. Entretanto, apenas 10% a 15% dos pacientes no momento do diagnóstico apresentam condições clínicas e características tumorais compatíveis com realização de cirurgia curativa (Forner *et al.*, 2010; El-Serag HB., 2011).

Dessa forma, pacientes em estágio 0 apresentariam o melhor benefício com a ressecção, com sobrevida estimada superior a 75% em 5 anos. Porém, é elevado o índice de recorrência após ressecção, podendo chegar a 70% em 5 anos (Marrero JA., 2013).

Em situações em que a localização do nódulo não é favorável à ressecção ou na presença de comorbidades que contraindiquem procedimento cirúrgico, esses pacientes podem ser abordados através de ablação percutânea por radiofrequência (RFA) (Bruix *et al.*, 2011; Lencioni *et al.*, 2012).

2.5.1.2. Ablação percutânea

A RFA permite uma ablação térmica da lesão tumoral, uma vez que é posicionada uma agulha – orientada por imagem – no interior do nódulo. A ponta dessa agulha é acoplada a um gerador de radiofrequência, que é convertida em calor. A lesão tumoral é aquecida a elevadas temperaturas, promovendo necrose de coagulação. A RFA tem-se mostrado opção segura para esses pacientes, inclusive podendo ser considerada como igualmente efetiva em relação à ressecção em pacientes estágio 0 e A, com índices de sobrevida de 76% em 5 anos (Cheng *et al.*, 2008; Cho *et al.*, 2010; Lencioni *et al.*, 2012; Marrero JA., 2013).

Entretanto, a RFA apresenta limitações, com resultados menos promissores em lesões maiores que 3 cm e em nódulos próximos a grandes vasos, pois o alto fluxo desses pode determinar resfriamento do sistema e redução da efetividade da ablação.

Outro método percutâneo de ablação, amplamente difundido, é a alcoolização percutânea (ALC), onde é realizada infusão de álcool absoluto (96° Gay Lussac) em agulha inserida no nódulo por meio de punção percutânea guiada por imagem. Trata-se de um método de baixo custo, que tem demonstrando resultados satisfatórios no controle de CHC menores que 3 cm (Mahnen *et al.*, 2009)

Recentes meta-análises encontraram benefício em sobrevida da RFA em relação à ALC, especialmente em tumores de até 2 cm. Germani e colaboradores (2010) concluíram, após avaliação de 5 ECR, que RFA promove maior necrose tumoral e maior sobrevida, com redução significativa na recorrência local. Entretanto, em lesões iguais ou menores que 2 cm, não houve diferenças significativas entre RFA e ALC. (Germani *et al.*, 2010).

2.5.1.3. Transplante hepático

Na medida em que a ressecção cirúrgica apresenta elevados índices de recorrência, em 5 anos, decorrentes da doença hepática crônica de base, o transplante hepático ortotópico em casos selecionados confere opção curativa com menores índices de recorrência em pacientes com CHC. (El-Serag HB., 2011).

O transplante ortotópico pode estar indicado em pacientes sem doença extra-hepática no contexto de nódulo único menor que 5 cm ou na presença de até 3 nódulos menores que 3 cm, promovendo sobrevida de 75% em 4 anos com sobrevida livre de recorrência de 92%. (Mazzaferro *et al.*, 1996). O contexto referido é conhecido como Critérios de Milão, cujos resultados são considerados marcantes no tratamento do CHC. No intuito de ampliar a indicação do transplante, outros critérios foram desenvolvidos, destacando-se o da Universidade de San Francisco (UCSF), que seleciona pacientes com lesões únicas menores ou igual a 6.5 cm, ou até 3 lesões menores que 4.5 cm com um diâmetro total combinado de até 8 cm (Yao FY, *et al.*, 2001). Também destaca-se o critério MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). Trata-se de um sistema de pontuação que avalia a gravidade da doença hepática crônica, utilizando valores de bilirrubina e creatinina séricas e medidas do potencial de coagulação como o INR (*International Normalized Ratio*). Esse sistema é utilizado como coadjuvante na indicação do transplante, priorizando a alocação de hepatopatias mais graves.

Recentemente, o critério *up-to-seven* tem sido debatido, cuja intenção é ampliar a indicação de transplante, considerado em pacientes onde a soma do maior nódulo em cm, mais o valor do número de nódulo não exceder a 7 (Jelic *et al.*, 2010).

Alguns estudos têm demonstrado que o uso desses novos critérios, conhecidos como “critérios de Milão ampliados” mostraram-se úteis na ampliação do número de

doentes na lista de espera para o transplante, sem diferenças significativas na sobrevida ou nas taxas de recorrência tumoral quando comparados aos critérios de Milão (Ferreira MVC *et al.*, 2012).

2.5.2. Tratamento paliativo

Já que a maioria dos pacientes, no momento do diagnóstico, apresenta-se com doença não cirúrgica, as abordagens paliativas têm sido indicadas com grande frequência no manejo do CHC, especialmente o tratamento intra-arterial (TIA).

O tratamento paliativo está indicado em pacientes estágio A que não apresentem indicação cirúrgica, isto é: com sinais de hipertensão portal ou com bilirrubinas totais maiores ou igual a 1mg/dl; principalmente, para doentes estágio B, com doença intermediária. (Bruix *et al.*, 2011; Huppert *et al.*, 2011; Lencioni *et al.*, 2012).

2.5.2.1. Tratamento intra-arterial (TIA)

O TIA está embasado na característica peculiar da vascularização dessas lesões. Enquanto o parênquima hepático é nutrido, fundamentalmente, pela veia porta, esses nódulos tumorais são nutridos, exclusivamente e de modo abundante, pela circulação arterial hepática. O crescimento tumoral também promove hipertrofia e angiogênese dos ramos arteriais envolvidos (Burrel *et al.*, 2012; Lencioni R, De Baere T., 2012; Brown *et al.*, 2012).

Assim, a abordagem endovascular como opção de tratamento por cateterismo seletivo e obstrução dos ramos arteriais nutridores do CHC passou a ser desenvolvida desde meados da década de 70, quando a interrupção intencional desses ramos com o uso de embolização começou a demonstrar benefício (Ensminger W., 1989).

Segundo a maior série de pacientes avaliada no país, o TIA é a modalidade terapêutica mais comumente utilizada no Brasil, sendo considerada em 36% dos 1405 pacientes estudados por Carrilho e colaboradores (2010). Nessa série, o transplante hepático e a ressecção foram possíveis em 19 e 7% dos casos, respectivamente, no momento do diagnóstico.

A embolização do vaso nutridor do CHC pode ser realizada com a adição de quimioterápico, caracterizando a quimioembolização intra-arterial (TACE) ou sem o uso de quimioterápico, caracterizando a embolização intra-arterial (TAE) (Marelli *et al.*, 2007; Tsochatzis *et al.*, 2010).

A partir de meados da década de 70, foram iniciados estudos com TACE no CHC. Até o final da década de 90, vários estudos de fase II demonstraram que o TIA consistia em uma opção segura e benéfica aos pacientes com CHC (May BJ *et al.*, 2012).

Finalmente, os ECR de Llovet e colaboradores (2002) e Lo e colaboradores (2002) demonstraram que o TIA é superior ao manejo conservador, consagrando a TACE/TAE como opção de primeira linha proporcionando aumento da sobrevivência desses pacientes (Llovet *et al.*, 2002; Lo *et al.*, 2002; Malagari *et al.*, 2012).

Esses dados foram revisados em metanálise de Marelli e colaboradores (2007), que avaliaram estudos de coorte e ECR, mostrando que o TIA promove melhora no prognóstico de pacientes com CHC inoperável.

Baseado nessas evidências, o TIA é recomendado e validado em pacientes com diagnóstico de CHC, especialmente nos graus intermediários da doença, conforme BCLC (Bruix *et al.*, 2011).

No TIA a interrupção intencional do ramo arterial que nutre o CHC é realizada por meio de partículas conhecidas com agentes embolizantes.

2.5.2.1.1. Agentes embolizantes e opções de TIA

Atualmente, estão disponíveis quatro opções distintas de agentes embolizantes: os agentes hemostáticos de colágeno (AG), o polivinil álcool não esférico (PVA), as microesferas (ME) e as microesferas calibradas embebidas ao quimioterápico, conhecidas como *drug-eluting beads (Biocompatibles, UK)* (DEB). (Lewandowski *et al.*, 2010; Burrell *et al.*, 2012; Ikeda *et al.*, 2013).

Assim, TAE pode ser realizada com AG, PVA ou ME.

TACE pode ser realizada também com AG, PVA ou ME, associada à infusão de quimioterápicos. Essa técnica é conhecida como quimioembolização convencional (cTACE).

Na cTACE, é realizada uma emulsão do quimioterápico com um carreador, o lipiodol (Guerbet; Roissy CdG, *France*). Essa emulsão é infundida na artéria tumoral; logo após, é realizada injeção do agente embolizante.

A técnica que utiliza TACE utilizando DEB é conhecida com quimioembolização com *drug-eluting beads* (DEB-TACE) (Marelli *et al.*, 2007; Malagari *et al.*, 2012; Osuga *et al.*, 2012; Takayasu *et al.*, 2012).

Desde os ECR de 2002 até o presente momento, vários protocolos de TIA têm sido propostos, sem haver consenso da melhor forma de cTACE, TAE ou DEB-TACE a ser empregada.

A tabela 1 resume as opções de TIA no CHC, mostrando a ampla heterogeneidade de protocolos disponíveis, não havendo padronização do TIA no CHC.

Tabela 1. Exemplos de protocolos de tratamento intra-arterial do CHC

cTACE	TAE	DEB-TACE
Doxo + AG, PVA ou ME	AG	Doxo+ DEB
Doxo+Mito + AG, PVA ou ME	PVA	
Doxo+Mito+Cis+ AG, PVA ou ME	ME	
Mito + AG, PVA ou ME		
Cis + AG, PVA ou ME		
Mito + Cis + AG, PVA ou ME		

cTACE, quimioembolização convencional; TAE, embolização intra-arterial; DEB-TACE, quimioembolização com *drug-eluting beads*; Doxo, doxorubicina; AG, agentes de colágeno; PVA, polivinil álcool; ME, microesferas; Mito, mitomicina C; Cis, Cisplatina.

Obs: também há ampla variabilidade na literatura em relação às dosagens de doxorubicina, mitomicina C ou cisplatina utilizadas por diferentes centros.

Características dos agentes embolizantes

As AG são agentes embolizantes temporários, caracterizados por colágeno biodegradável. Histologicamente, causam inflamação aguda e formação de trombos, mas são reabsorvidos em média três semanas após o uso. Além disso, esse agente tem a tendência à agregação precoce e proximal do vaso tratado, devido à sua variabilidade de tamanho e formato irregular (Coldwell *et al.*, 1994; Marelli *et al.*, 2007; Osuga *et al.*, 2012).

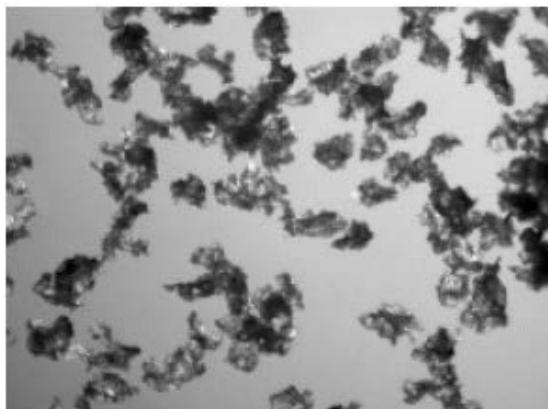
Clinicamente, as AG foram os primeiros agentes embolizantes utilizados. Os ECR de Llovet (2002) e Lo (2002) que demonstraram benefício de TACE e TAE em promover aumento da sobrevida dos pacientes com CHC utilizaram AG na maioria dos pacientes. Takayasu e colaboradores (2006) encontraram mediana de sobrevida de 34 meses, e índices de sobrevida de 1,3,5 e 7 anos de 82, 47, 26 e 16% em coorte de 8510 pacientes submetidos à cTACE com AG. (Takayasu *et al.*, 2006).

As partículas de PVA são agentes embolizantes permanentes, com melhor performance em pequenos vasos devido à disponibilidade de partículas menores (até 50 micra). Assim como as AG, apresentam superfície irregular, não hidrofílica, e ampla variabilidade de tamanho (figura 3). Histologicamente, adere à parede do vaso, criando lacunas entre as partículas, propiciando agregação plaquetária e formação de trombos entre elas (figura 4). (Coldwell *et al.*, 1994; Osuga *et al.*, 2012).

A figura 5 exemplifica a apresentação comercial de um frasco contendo PVA.

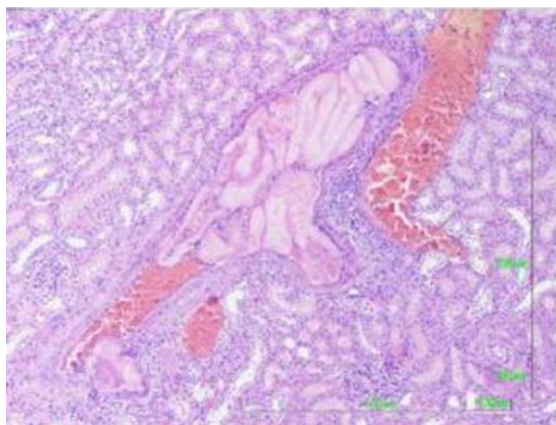
Alguns estudos comparativos não demonstraram diferença significativa em relação à sobrevida entre PVA e AG, mas houve necessidade de maior número de procedimentos em cTACE utilizando AG (Marelli *et al.*, 2007)

Figura 3. Microscopia eletrônica evidenciando a superfície irregular e amorfa das partículas de PVA.



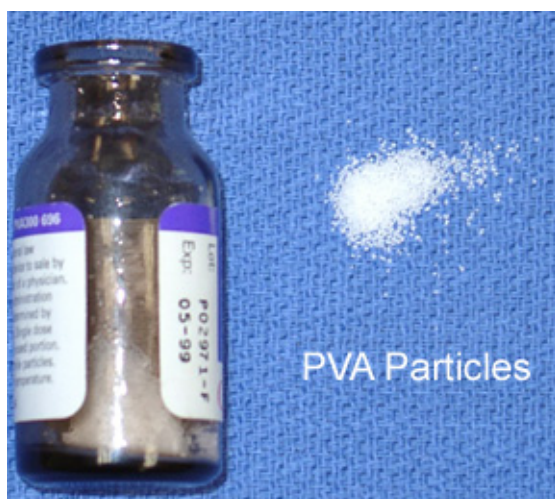
Bilbao JI, de Luis E, García de Jalón JA, de Martino A, Lozano MD, de la Cuesta AM, et al. Comparative Study of Four Different Spherical Embolic Particles in an Animal Model: A Morphologic and Histologic Evaluation. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(11):1625-38.

Figura 4. Fotomicrografia (hematoxilina-eosina; magnificação original x 100) mostra PVA em rosa, acumulado no lúmen de ramo arterial interlobar, com formação de plug na bifurcação de ramo arqueado. Há infiltrado inflamatório na porção distal do vaso.



Bilbao JI, de Luis E, García de Jalón JA, de Martino A, Lozano MD, de la Cuesta AM, et al. Comparative Study of Four Different Spherical Embolic Particles in an Animal Model: A Morphologic and Histologic Evaluation. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(11):1625-38.

Figura 5. Apresentação em frasco das partículas de PVA (Cook™, (Bloomington, Indiana).



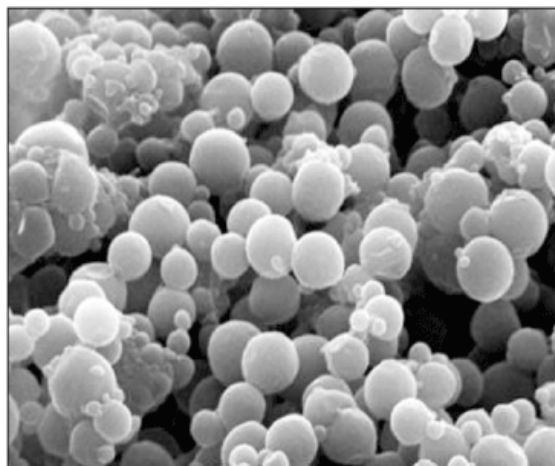
Osuga K, Maeda N, Higashibara H, Hori S, Nakazawa T, Tanaka K, et al. Current status of embolic agents for liver tumor embolization. *Int J Clin Oncol.* 2012;17:306-15.

As ME são agentes embolizantes permanentes, confeccionados por um polímero elástico dotado de uma superfície lisa e hidrofílica (figura 6). Além disso, apresentam capacidade de deformabilidade. Dessa forma, tendem a alcançar uma penetração mais distal e uniforme em pequenos vasos tumorais, permitindo uma embolização potencialmente mais precisa (Figura 7) (Ball *et al.*, 2003; Varela *et al.*, 2007; Malagari *et al.*, 2010; Osuga *et al.*, 2012)

As ME têm sido largamente utilizadas no TIA de lesões tumorais, hepáticas ou extra-hepáticas. No CHC, alguns estudos prospectivos têm evidenciado bons resultados com o uso das ME, que podem ser utilizadas embebidas com quimioterápico ou mesmo isoladamente (Dhanasekaran *et al.*, 2010; Malagari *et al.*, 2010; Osuga *et al.*, 2012).

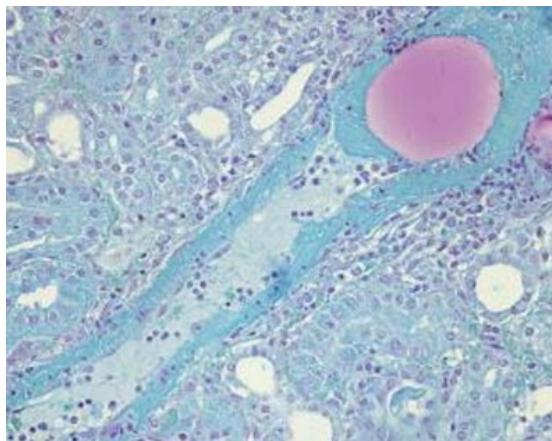
A figura 8 exemplifica um tipo de apresentação comercial da ME.

Figura 6. Microscopia eletrônica (120x 90) demonstrando superfície lisa, regular e arredondada das ME.



Bilbao JI, de Luis E, García de Jalón JA, de Martino A, Lozano MD, de la Cuesta AM, et al. Comparative Study of Four Different Spherical Embolic Particles in an Animal Model: A Morphologic and Histologic Evaluation. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(11):1625-38.

Figura 7. Fotomicrografia (orceína; magnificação original $\times 200$), mostrando a porção terminal de ramo arterial interlobar. O segmento distal apresenta-se deformado pela ME, com necrose e inflamação parietal.



Ball DS, Heckman R, Olenick SW, Folander HL, Reed J 3rd. In Vitro Stability of Tris-acryl Gelatin Microspheres in a Multipharmaceutical Chemoembolization Solution. *J Vasc Interv Radiol.* 2003; 14(1): 83-88.

Figura 8. Exemplo de apresentação comercial da ME (Biosphere medicals TM, Rockland, MA, U.S.A).



Osuga K, Maeda N, Higashibara H, Hori S, Nakazawa T, Tanaka K, et al. Current status of embolic agents for liver tumor embolization. *Int J Clin Oncol.* 2012;17:306-15.

As DEB são modificadas fisicamente com a adição de grupamentos ácidos sulfonados de carga negativa, proporcionando troca iônica com doxorubicina, que é

2. Revisão bibliográfica

~~carregada positivamente. O princípio da DEB-TACE é intensificar a retenção intratumoral do quimioterápico, já que este é injetado simultaneamente e agregado ao agente embolizante, reduzindo sua biodisponibilidade, que pode traduzir em redução da toxicidade sistêmica (Lammer *et al.*, 2010).~~

Estudos iniciais demonstraram resultados promissores, atingindo sobrevidas de 65 e 55% respectivamente em 1 e 2 anos, com mediana de 26 meses com DEB-TACE. Além disso, avaliações farmacocinéticas mostraram que a concentração sérica da doxorrubicina foi, significativamente, mais baixa quando comparada à cTACE, sugerindo um potencial benefício clínico na limitação da toxicidade com DEB-TACE (Dhanasekaran *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2006; Liapi *et al.*, 2011).

Dessa forma, surgiram ECR no intuito de comprovar o benefício clínico das DEB. Entretanto, Lammer e colaboradores (2010) não conseguiram demonstrar diferença significativa na resposta tumoral da DEB-TACE em relação à cTACE com AG, PVA ou ME (PRECISION V Trial), ainda que, na análise de subgrupos, houvesse benefício de DEB-TACE em pacientes Child-Pugh B, CHC recorrente ou com doença bilobar. No entanto, houve redução significativa do índice de complicações com o uso de DEB (Lammer *et al.*, 2010).

Sacco e colaboradores (2011) não demonstraram benefício significativo de DEB-TACE em relação à cTACE na sobrevida, com índices de 86.8% e 83.6% de sobrevida em 2 anos, respectivamente ($p=0.96$). (Sacco *et al.*, 2011).

Malagari e colaboradores (2010) compararam DEB-TACE x TAE com ME, demonstrando benefício da primeira técnica em relação à resposta local e tempo de recorrência, sem impacto na sobrevida (Malagari *et al.*, 2010).

Tratamento combinado

No intuito de aprimorar a performance do tratamento paliativo do CHC, foram realizadas tentativas de combinação das diversas opções de tratamento expostas. Dessa forma, alguns autores propõem o uso simultâneo de TIA associado à RFA ou à ALC, com resultados favoráveis (Germani *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2010). Nessa técnica, realiza-se o TIA, primariamente, determinando isquemia e redução da vascularização da lesão, seguida da abordagem percutânea.

Em metanálise de 10 ECR, Wang e colaboradores (2010) observaram benefício de TACE combinado à RFA ou ALC, com melhor sobrevida em três anos e menores índices de recorrência em relação à cTACE isolada. Ressalta-se que a opção de terapia combinada apresenta melhores resultados em tumores intermediários, entre 3 e 5 cm, na medida em que lesões maiores são pobremente responsivas à RFA ou à ALC. Cheng e colaboradores (2008) compararam a performance do tratamento combinado de cTACE e RFA em ECR. Os autores concluíram que houve benefício significativo na sobrevida de pacientes com CHC de 3 a 7.5 cm, após mediana de 28.5 meses de seguimento, no grupo de cTACE associada à RFA do que em relação aos grupos cTACE isolada ou RFA isolada. (Cheng *et al.*, 2008).

Tratamento intra-arterial com ponte para o transplante hepático

Outra indicação bastante reconhecida do TIA é o seu uso como “ponte” para o transplante ortotópico, evitando a retirada dos doentes da lista quando há progressão da doença (Marrero JA., 2013).

Além disso, pacientes que respondem ao TIA antes do transplante têm demonstrado melhora na sobrevida pós-transplante em casos selecionados (Bolondi *et al.*, 2012).

2.5.3. Novas tecnologias

2.5.3.1. Radioembolização

Mais recentemente, foi desenvolvida uma outra forma de TIA no CHC, conhecida como radioembolização (RAE). Na técnica de RAE, partículas radioativas são injetadas da circulação do segmento envolvido pelo CHC, permitindo terapia radioativa externa mais seletiva (Geschwind *et al.*, 2004; Salem *et al.*, 2010)

Também tem sido documentada a segurança da RAE em pacientes com CHC e trombose portal, que se constitui em contraindicação a outras formas de TIA. (Sato *et al.*, 2006; Kulik *et al.*, 2007).

Ainda que vários estudos de fase II tenham demonstrado resultados favoráveis em relação à sobrevida, não há ECR comparando RAE com cTACE, TAE ou DEB-TACE (Mazzaferro *et al.*, 2012).

Além disso, ressalta-se que a RAE exige uma maior complexidade de dispositivos e materiais utilizados, com alto custo, e não é disponível no Brasil até o presente momento.

2.5.3.2. Agentes antiangiogênicos

Na medida em que as formas de TIA promovem hipóxia, com elevação de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF), recentes pesquisas validaram o uso da associação de terapias anti-VEGF com opções de TIA. Nessa linha, o sorafenibe (Nexavar, Bayer), tem surgido como agente antiangiogênico que pode promover aumento da sobrevida aos pacientes com CHC.

O sorafenibe tem sido reservado, especialmente, em casos de doença avançada, estágio C. Trata-se de um agente inibidor da tirosina-quinase, que por sua vez determina inibição do VEGF. (Liu *et al.*, 2006).

Apesar de estudos de fases I e II apresentarem resultados conflitantes, ECR de fase III – *SHARP trial*– sugeriu um benefício de 37% na sobrevida comparado a placebo, em pacientes com CHC, o equivalente a um acréscimo de dois a três meses de vida. (Sato *et al.*, 2006; Llovet *et al.*, 2008; El-Serag HB, 2011).

Outros estudos têm sido publicados avaliando a eficácia da monoterapia com sorafenibe no CHC avançado, ou mesmo no tratamento combinado com cTACE ou DEB-TACE (Pawlik *et al.*, 2011).

Outras terapias moleculares têm sido desenvolvidas, como anticorpos monoclonais (bevacizumabe e cetuximabe) e outras moléculas como brivaniba e erlotinibe, ainda sem resultados consistentes (El-Serag HB, 2011).

2.6. RESPOSTA LOCAL

Em relação à avaliação da resposta tumoral, vários critérios têm sido desenvolvidos, especialmente levando em consideração as dimensões das lesões antes e após tratamento.

A primeira escala para a caracterização objetiva de resposta após tratamento oncológico em métodos de imagem foi proposta pela *World Health Organization* (WHO). (Xia *et al.*, 2006; Lencioni *et al.*, 2010). Nessa linha, também se destaca o RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Ambos os métodos abordam o controle após tratamento baseado nas dimensões das lesões antes e após a terapia, sendo primariamente desenhados para avaliação de agentes citotóxicos (Lencioni *et al.*, 2010).

Devido ao fato peculiar de o CHC apresentar marcado suprimento arterial e de não responder a agentes citotóxicos sistêmicos, criou-se a necessidade de se estabelecer critérios de resposta mais adequados às características do CHC. Dessa forma, o EASL (*European Association for the Study of Liver disease*) propôs uma reformulação nesses critérios, ressaltando a necessidade de avaliação da necrose

tumoral induzida pelo TIA (Riaz *et al.*, 2012). Assim, criou-se o conceito de que o grau de impregnação ao meio de contraste em estudos radiológicos poderia inferir a viabilidade tumoral.

Mais recentemente, foi realizada modificação do RECIST, com base nas propostas dos critérios da EASL, avaliando o padrão de impregnação das lesões na fase arterial para considerar a efetividade do tratamento. Esse critério foi reconhecido com RECIST modificado (mRECIST) e considera lesão viável toda lesão nodular mensurável a partir de 1 cm dotada de impregnação ao meio de contraste em fases arteriais na TCMD ou MR (Lencioni & Llovet., 2010; Kim *et al.*, 2013).

Assim, o mRECIST define o grau de resposta tumoral da seguinte forma:

a) Resposta completa: desaparecimento total da impregnação na fase arterial da(s) lesão(ões)-alvo;

b) Resposta parcial: Redução de pelo menos 30% da soma dos maiores diâmetros da(s) lesão(ões) viáveis;

c) Doença progressiva: Aumento de pelo menos 20% da soma dos maiores diâmetros da(s) lesão(ões) viáveis;

d) Doença estável: Quando não preencher os critérios das duas classificações acima.

Já o EASL define resposta tumoral como:

a) Resposta completa: desaparecimento total da(s) lesão(ões)-alvo, isto é, toda lesão mensurável maior que 1 cm dotada de impregnação arterial;

b) Resposta parcial: Redução de pelo menos 50% da soma dos maiores diâmetros da(s) lesão(ões) viáveis;

c) Doença progressiva: Aumento de pelo menos 25% da soma dos maiores diâmetros da(s) lesão(ões) viáveis;

d) Doença estável: Quando não preencher os critérios das duas classificações acima;

e) Resposta objetiva: refere-se à soma das repostas completa e parcial.

Tanto EASL quanto mRECIST têm se correlacionado, significativamente, com o prognóstico, de forma que a resposta tumoral baseada nesses métodos pode prever adequadamente a sobrevida dos pacientes tratados. Nesses casos, a sobrevida média dos pacientes com respostas completa ou objetiva foi de 40.8 meses com EASL e de 41.1 meses com mRECIST. Em contrapartida, pacientes com doença progressiva ou estável apresentaram sobrevidas médias de 16.9 meses com EASL e de 20.1 meses com mRECIST (Jung *et al.*, 2013).

Kim e colaboradores (2013) compararam ambos os métodos, verificando que não havia diferenças significativas entre EASL e mRECIST, como preditores de sobrevida. Entretanto, os autores relatam que o mRECIST é um método de abordagem e execução mais simples do que o EASL.

2.7. SÍNDROME PÓS-EMBOLIZAÇÃO

Independente do tipo de TIA empregado, a grande maioria dos pacientes submetidos à cTACE, TAE ou DEB-TACE irá desenvolver um conjunto de sinais e sintomas conhecido como síndrome pós-embolização (SPE).

A SPE pode ocorrer em cerca de 60 a 90% dos pacientes submetidos à TIA, e é caracterizada por dor abdominal, febre baixa, náuseas e vômitos. Sua etiologia não é totalmente esclarecida, mas deve estar relacionada à isquemia tecidual; por seu lado, associada à resposta inflamatória (Leung *et al.*, 2001; Kogut *et al.*, 2013).

Essas alterações geralmente são autolimitadas e requerem monitorização e controle da dor com analgesia por via oral, com durabilidade média de 72 horas (Leung *et al.*, 2001; Huppert P., 2011; Kogut *et al.*, 2013).

A SPE, por ser comumente observada e geralmente facilmente manejada, não é considerada como complicação do procedimento, mas pode requerer maior tempo de hospitalização ou o uso de drogas parenterais para seu controle em alguns casos.

A maioria dos estudos envolvendo TIA no CHC irressecável abordam superficialmente a SPE, com relatos variáveis e subjetivos de seus sintomas, não se observando uma padronização da sua documentação. Também são raros os estudos que abordam a SPE como objetivo principal.

Também são escassas as observações relacionadas a fatores que, potencialmente, podem exacerbar a SPE. Sabe-se que a embolização da artéria cística, assim como o volume tumoral embolizado podem refletir em maior grau de dor abdominal após o procedimento. (Leung *et al.*, 2001; Vogl *et al.*, 2008).

Grandes volumes de parênquima hepático envolvidos na embolização também tendem a promover maior SPE. Por outro lado, a presença de TIA prévio está relacionada à redução da SPE em um novo procedimento, provavelmente por necessitar doses mais reduzidas de tratamento. (Leung *et al.*, 2001; Vogl *et al.*, 2008).

Apesar desses dados, não há quantificação ou qualificação criteriosa ou objetiva na literatura em relação a esses sintomas. O primeiro estudo que utilizou um escore padronizado e objetivo na documentação da SPE foi publicado por Leung e colaboradores, que utilizaram critérios do *Southwest Oncology Group Criteria (SOGC)* para quantificação da SPE (Leung *et al.*, 2001). Apesar dessa publicação, não houve seguimento na literatura sobre o tema utilizando essa classificação.

Recentemente, surgiu novo estudo investigando a SPE em pacientes submetidos à DEB-TACE. Nessa avaliação, foi utilizado o *National Cancer Criteria for Adverse Events* para sua quantificação (Pomoni *et al.*, 2012).

Os demais estudos sobre TIA no CHC não definem objetivamente a SPE, a maioria restringindo-se a citações das frequências de alguns dos sintomas, não havendo, até o momento, comparação entre diferentes agentes embolizantes.

3. JUSTIFICATIVA

3. JUSTIFICATIVA

Apesar de promover aumento da sobrevida do CHC, as formas de TIA publicadas na literatura são caracterizadas por uma grande heterogeneidade de protocolos, de forma que ainda não há consenso sobre qual o papel dos quimioterápicos e dos diferentes agentes embolizantes no controle do CHC em relação ao tipo, dose e número de sessões. Os estudos disponíveis mostram uma ampla variabilidade no uso desses agentes. Devido às características descritas, as ME apresentam potencial de embolização mais seletiva nos vasos tumorais.

Até o momento, são raros os estudos que abordam diretamente a SPE como objetivo principal; não há, tampouco, critérios padronizados para sua avaliação.

Não há estudos comparando PVA e ME nas mesmas dimensões no TAE do CHC, especialmente avaliando as potenciais diferenças entre esses agentes embolizantes na SPE.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1 PRINCIPAIS

4.1.1. Comparar dois agentes embolizantes (PVA e ME) quanto aos sintomas relacionados à SPE;

4.1.2. Comparar os dois tratamentos em relação à resposta local após tratamento conforme mRECIST;

4.1.3. Comparar os dois tratamentos em relação à sobrevida nos intervalos de 12, 18, 24, 36 e 48 meses.

4.2 ESPECÍFICOS

4.2.1 Comparar os dois tratamentos em relação às complicações do procedimento.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1. DADOS

Tese desenvolvida no Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), com avaliação de pacientes tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), oriundos do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia.

5.2. HIPÓTESE

Devido às características físicas descritas, TAE com ME pode promover melhor resposta tumoral e maior sobrevida no TIA do CHC. Dessa forma, com maior grau de isquemia tumoral, TAE com ME pode determinar maior SPE.

5.3. DELINEAMENTO

Coorte histórica de pacientes com diagnóstico de CHC dos Serviços de Gastroenterologia e Hepatologia do HCPA tratados com TAE no período de junho de 2008 a dezembro de 2012.

5.3.1. Fator em estudo

O fator em estudo é a performance de dois agentes embolizantes (PVA e ME) no tratamento do CHC.

5.3.2.Desfechos

Os desfechos do estudo foram: a SPE, a resposta tumoral conforme critérios mRECIST e a sobrevida entre os dois grupos, nos intervalos de 12, 18, 24, 36 e 48 meses.

5.4. AMOSTRA E AMOSTRAGEM

5.4.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de CHC segundo critérios da ASSLD.

Os critérios de inclusão seguiram a classificação de Barcelona (BCLC), conforme abaixo:

- Estádio A: pacientes do estágio A com nódulo maior que 3,0 cm e com critérios de irresscabilidade para CHC: níveis de bilirrubina total superior a 1,0 mg/dl ou com evidência de hipertensão portal. Também foram incluídos paciente do estágio A com nódulos menores que 3 cm, igualmente irresscáveis, sem acesso percutâneo seguro para alcoolização.

- Estádio B: todos os pacientes do estágio B.

- Estádio C: pacientes no estágio C com ou sem linfonomegalias regionais, desde que não haja indício de doença extra-hepática.

Pacientes listados para transplante hepático que apresentarem os critérios de inclusão acima também foram considerados e a TAE indicada.

5.4.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes no estágio D de Barcelona, bem aqueles que se encontram no estágio C com evidência de doença extra-hepática. Trombose do tronco portal ou de um dos seus ramos ou evidência de fluxo hepatofugal à US com Doppler também foram considerados critérios de exclusão.

Também foram excluídos pacientes com diagnóstico definido de metástases extra-hepáticas, ascite de difícil controle, pacientes transplantados, portadores de outras doenças malignas em atividade ou com as seguintes alterações laboratoriais: creatinina sérica acima de 1,5 mg/dl, bilirrubina total acima de 4,0 mg/dl, número de plaquetas menor que 50000 milímetros cúbicos (mm³) e tempo de protrombina menor que 50%.

5.4.3. Tamanho amostral

A partir de dados da literatura atual relacionados à resposta tumoral e à sobrevida em 1, 2 e 3 anos, respectivamente, foi estimado um tamanho amostral de 70 pacientes (cerca de 35 em cada grupo) para promover diferenças entre os grupos, considerando um nível de significância estatística de 5% e poder de 80% em detectar um aumento de sobrevida.

5.4.4. Grupos do estudo

O estudo foi composto pela análise de dados de 80 pacientes no período, sendo divididos em dois grupos:

- Grupo PVA, formado por 48 pacientes;
- Grupo ME, formado por 32 pacientes.

A escolha do agente embolizante utilizado foi determinada, aleatoriamente, de acordo com a disponibilidade do produto no Serviço. Cabe ressaltar que, a cada período de 4 a 6 meses, havia possibilidade de modificação do produto disponível devido a alterações no fornecimento dos mesmos após nova licitação.

Em caso de repetição de TAE, foi mantido o agente embolizante utilizado para cada paciente.

5.5. PROCEDIMENTOS

5.5.1. Intervalo entre os procedimentos

Todos os pacientes realizaram sessões de tratamento em intervalos de 30 a 60 dias. O TAE foi interrompido em casos de impossibilidade clínica ou técnica, ou em casos submetidos a transplante hepático.

5.5.2. Aspectos técnicos

Os procedimentos foram realizados sempre pelo mesmo profissional – especialista em radiologia intervencionista pelo Colégio Brasileiro de Radiologia – em sala de hemodinâmica sob sedação por punção femoral comum com técnica de Seldinger, onde é inserido introdutor valvulado 5 French (F). A seguir, foi realizado cateterismo seletivo do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior com cateter Cobra curva 2 ou Mikaelson 5F para estudo da circulação hepática. A artéria hepática foi cateterizada, seletivamente, procedimento seguido de cateterismo superseletivo tumoral com microcateter 2.8F (Embocath plus®, Biosphere medicals™, Rockland, MA, U.S.A), e micro-guia 0,014 polegadas (Seagway®, Biosphere medicals™, Rockland, MA, USA) (Figuras 9 e 10).

No grupo PVA, foi realizada injeção seletiva na artéria tumoral de PVA. No grupo ME, foi efetuada injeção seletiva de ME na artéria tumoral.

As partículas de PVA utilizadas foram Cook®, (Bloomington, Indiana).

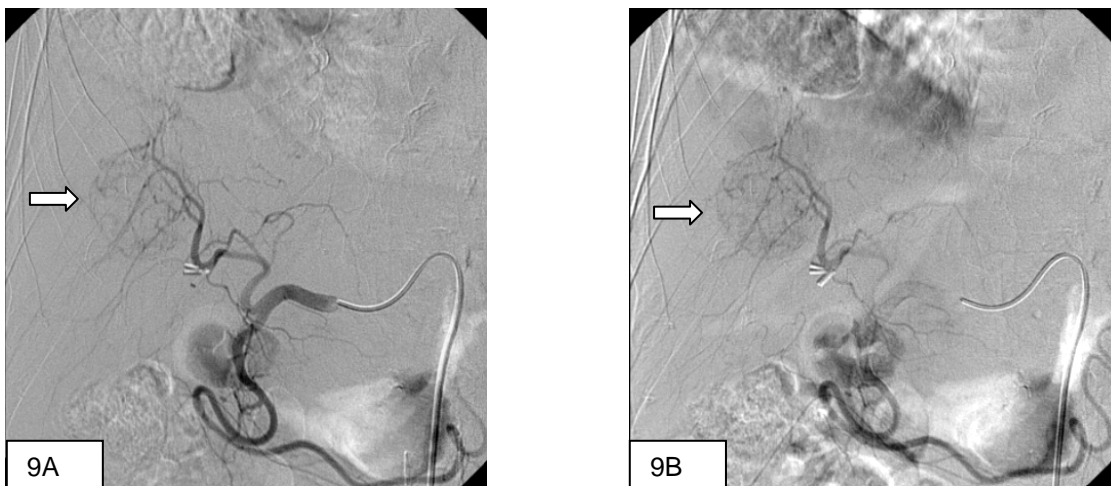
As ME utilizadas foram da marca embospheres®, (Biosphere medicals™, Rockland, MA, U.S.A).

Não foram utilizados antieméticos ou analgésicos profiláticos. Em pacientes com histórico de manipulação da via biliar, cirúrgica ou percutânea, foi indicado uso de ampicilina/sulbactam profilática.

5.5.3. Tamanho dos agentes embolizantes

Em ambos os grupos os tamanhos das partículas foram de 100- 300 micra para tumores de até 5 cm 300- 500 micra para tumores maiores ou iguais a 5 cm.

Figura 9. Exemplos de cateterismo seletivo da artéria hepática e superseletivo tumoral.



Figuras 9A e 9B mostram angiografia seletiva da artéria hepática comum, com identificação de nódulo hipervasculares compatíveis com CHC (setas).

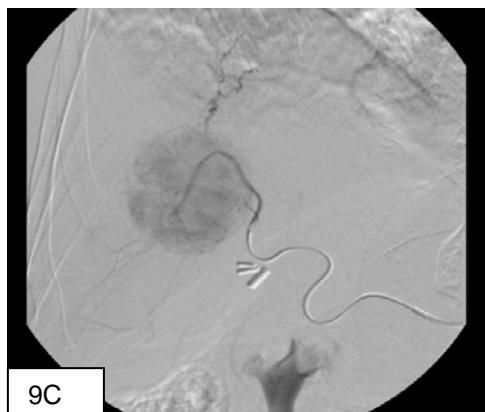
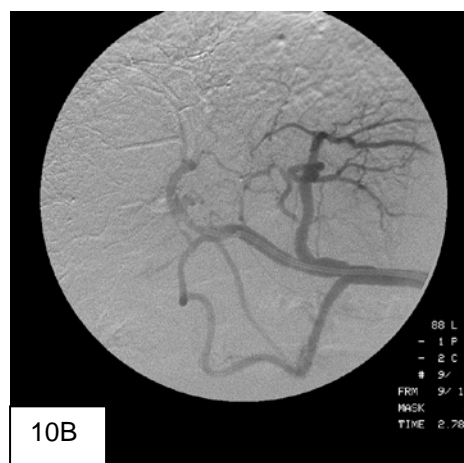


Figura 9C demonstra o cateterismo superseletivo do ramo tumoral

Figura 10. Arteriografia hepática antes e após TAE.



Figuras 10A e 10B demonstrando arteriografia hepática antes (10A) e após (10B) TAE, evidenciando interrupção completa do fluxo tumoral após TAE.

5.6. AVALIAÇÃO DOS DADOS

5.6.1. Seguimento dos pacientes

Os pacientes foram acompanhados por hepatologistas clínicos, sendo internados antes do procedimento para realização de exames laboratoriais. Também foram acompanhados após o procedimento em regime hospitalar e em regime ambulatorial após a alta em consultas médicas a cada 30-40 dias.

A primeira consulta ambulatorial se deu entre 30 a 50 dias após o procedimento, onde foram avaliados os exames laboratoriais e a resposta tumoral baseada na TCMD.

5.6.2. Síndrome pós-embolização

Para diagnóstico e mensuração da SPE, foram utilizados critérios do *Southwest Oncology Group Criteria* (SOGC), conforme escala da tabela 2. Para cada sintoma, de acordo com a sua gravidade, necessidade de medicação ou medidas de suporte, é estabelecida uma pontuação, de 0 a 4. Após, é avaliada a soma das pontuações obtidas.

A SPE está presente quando a soma obtida é de dois ou mais pontos.

O critério referido foi escolhido, pois é, atualmente, um dos únicos utilizados em algum estudo relacionando especificamente à SPE após TIA em lesões hepáticas.

Na avaliação da SPE foram considerados os dados relativos ao primeiro procedimento de cada paciente.

Também foi avaliado tempo de hospitalização dos pacientes nos dois grupos.

Tabela 2. Síndrome pós-embolização de acordo com *Southwest Oncology Group Criteria*

Categoria	Grau				
	0	1	2	3	4
Dor	não	uso de não narcóticos	narcóticos oral	parenteral	incontrolavel
Náusea	não	condições de VO	redução da ingesta	sem ingesta -	
Vômitos	não	1/ 24h	2 a 5/24h	6 a 10/24h	parenteral
Febre	não	37.1- 38°C	38.1-40.0°C	mais de 40°C	mais de 24h hipotensão

5.6.3. Complicações

Foi avaliado surgimento de potenciais complicações após o procedimento, como a presença – ou não – de encefalopatia, hemorragia digestiva, ascite, colecistite aguda, abscesso hepático ou óbito de até 30 dias após o procedimento.

5.6.4. Resposta tumoral

A resposta tumoral foi avaliada após estudo dinâmico por TCMD, realizada em intervalos de 30 a 50 dias após TAE; posteriormente, a cada semestre, conforme rotina do Serviço de Hepatologia do HCPA. Isso se deu por meio de estudo trifásico contrastado em equipamento de 64 detectores do Serviço de Radiologia do HCPA, com espessura de corte de 5mm, intervalo de reconstrução de 2mm, utilizando-se 120 ml de contraste iodado em bolus de 2ml/s.

Foram consideradas as dimensões tumorais em diferentes planos, o surgimento de novas lesões, bem como o grau de impregnação na fase arterial, conforme mRECIST.

Assim, foi considerada lesão-alvo todo nódulo mensurável de pelo menos 1 cm dotado de impregnação ao meio de contraste na fase arterial da TCMD.

Foi considerada lesão viável qualquer porção do nódulo que apresente a impregnação referida.

5.6.4.1. mRECIST

Pelo mRECIST, a resposta tumoral foi definida como:

a) Resposta completa: desaparecimento total da impregnação na fase arterial da(s) lesão(ões)-alvo (figura 11);

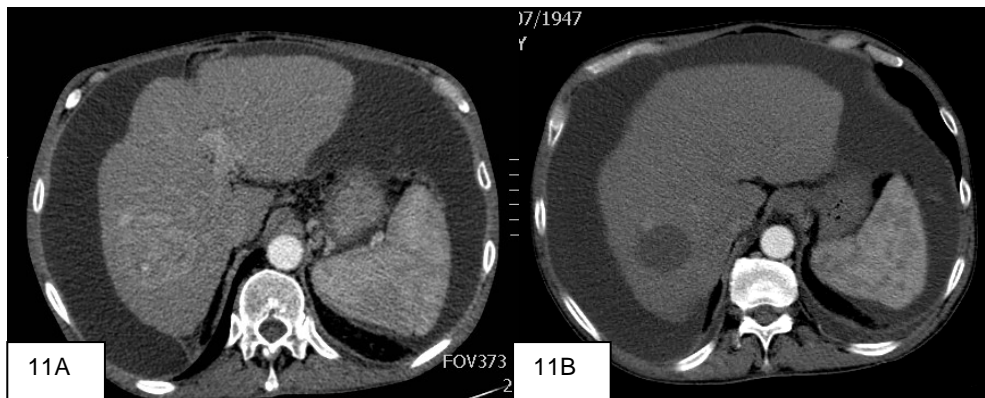
b) Resposta parcial: Redução de pelo menos 30% da soma dos maiores diâmetros da(s) lesão(ões) viáveis;

c) Doença progressiva: Aumento de pelo menos 20% da soma dos maiores diâmetros da(s) lesão(ões) viáveis;

d) Doença estável: Quando não preencher os critérios das duas classificações acima.

A avaliação da TCMD foi realizada por dois radiologistas independentes, cegados em relação ao tipo de agente embolizante empregado. No caso de discordância, houve reavaliação conjunta para realização de um consenso.

Figura 11. Exemplo de resposta completa conforme mRECIST.



Na figura 11A, observa-se CHC com impregnação típica na fase arterial de TCMD. Na figura 11B, observa-se que, apesar da redução parcial das dimensões da lesão, não mais se observa impregnação ao meio de contraste na fase arterial, caracterizando resposta completa segundo mRECIST após TAE.

5.6.5. Análise de sobrevida

A sobrevida dos dois grupos foi estudada em intervalos de 12, 18, 24, 36 e 48 meses.

Sua avaliação se deu a partir da data da primeira TAE até a data do óbito, do transplante ou do último seguimento.

5.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais.

As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram descritas pela média e o desvio padrão e as com distribuição assimétrica pela mediana e o intervalo interquartil (Percentil 25-Percentil 75). Foram comparadas as variáveis categóricas pelo teste de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher.

As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram comparadas entre os grupos pelo teste t de Student para amostras independentes. As variáveis com distribuição assimétrica foram comparadas entre os grupos pelo teste de Mann-Whitney.

Avaliação da sobrevida foi definida pela data da primeira embolização até a data do óbito, transplante ou do último seguimento. Foram calculadas as sobrevidas pelo método de Kaplan-Meier e comparados os grupos pelo teste do log-rank. Foi utilizado modelo de regressão de Cox para ajustes de algumas possíveis variáveis de confusão na análise de sobrevida.

Os cálculos foram efetuados em planilhas excel e programa SPSS (versão 19.0). Foi considerado um nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas.

5.8. CUSTOS

Os procedimentos realizados fazem parte da rotina assistencial dos pacientes com CHC no HCPA. Dessa forma, os custos relacionados à TAE com PVA, TAE com

ME, TCMD e exames laboratoriais são contemplados pelo repasse do Sistema Único de Saúde (SUS).

5.9. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA sob o número 11-0261.

Foi assinado e aprovado o Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais dos pacientes envolvidos.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. PACIENTES E PERDAS

Foram estudados 48 pacientes submetidos à TAE com PVA e 32 com ME entre junho de 2008 e dezembro de 2012 no HCPA.

Durante o período, houve 8 transplantes e 1 perda no grupo PVA e 5 transplantes e 1 perda no grupo ME.

6.2. CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS

Não houve diferenças, estatisticamente significativas, em relação a dados demográficos, estadiamento, exames laboratoriais e características do CHC, conforme mostra a tabela 3.

A maioria dos pacientes envolvidos era do sexo masculino, cor branca, idade em torno de 60 anos, com doença hepática caracterizada por cirrose com vírus C positivo, BCLC B, PS zero e com CHC único, com tamanho entre 4 e 6 cm.

Provas de função hepática não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Também não houve diferenças significativas em relação ao número de procedimentos em cada grupo, com média de 2.33 TAE no grupo PVA e 2.13 no grupo ME.

Tabela 3. Características demográficas, laboratoriais e tumorais dos grupos.

Característica	PVA (n=48)	ME (n=32)	p	
Idade	61+-8.3	60.4+-9.6	.75	
Sexo masculino	58.3%	81.3%	.057	
Cor branca	93%	99%	.28	
IMC	26.12+-4.25	26.42+-4.39	.759	
HCV positivo	82.2%	74.25%	.577	
HCVRNA PCR qualit	90%	81.8%	.598	
Álcool	34.8%	34.5%	1.0	
BCLC A/B/C	36%/60%/4%	25%/75%/0	.358	
Child-Pugh A/B/C	44%/50%/6%	60%/31%/9%	.250	
PS zero	93.8%	84.4%	.256	
TGO U/L	36.65	37.63	.849	
TGP U/L	62.34	79.72	.849	
GGT U/L	134.93	117.25	.478	
Plaquetas x1000/UL	100.75	115.66	.246	
TP %	72.9	76.9	.262	
Albumina U/L	3.25	3.46	.224	
BT MG/dl	1.49	1.2	.08	
AFP ng/ml	(44) 2747	(28) 1027	.217	
MELD	(37) 12.45	(20) 14.33	.12	
Creatinina	0.93	0.95	.723	
TCMD	65%	51.60%	.339	
Tamanho tumoral	4.71	5.43	.113	
Número de lesões				
	1	54.2%	40.6%	.488
	<3	81.3%	18.8%	.477
	≥ 3	71.9%	28.1%	.477
Número de TAE	2.33	2.13	.187	

PVA, polivinil álcool; ME, microesferas; IMC, índice de massa corporal; HCV, hepatite C vírus; HCVRNA PCR qualit, proteína C reativa RNA qualitativo para hepatite C; BCLC, Barcelona Cancer Liver Disease; PS, performance status; TGO, transaminase glutâmico oxalacética; TGP, transaminase glutâmico pirúvica; GGT, gama-glutamil transferase; TP, tempo de protrombina; BT, bilirrubina total; AFP, alfa-fetoproteína; MELD, Model for End-stage Liver Disease; TCMD, tomografia computadorizada com múltiplos detectores; TAE, embolização intra-arterial.

6.3. COMPLICAÇÕES

Não foram observadas complicações significativas nos procedimentos realizados.

Hematoma inguinal no local da punção esteve presente em 3 pacientes (6.5%) no grupo PVA e em 1 paciente (3.2%) no grupo ME, todos autolimitados, resolvidos com compressão manual e repouso.

Descompensação da ascite foi observada em 5 pacientes (11.1%) no grupo PVA e em 1 paciente (3.2%) no grupo ME após TAE.

Ocorreu surgimento de abscesso hepático em 1 paciente no grupo ME.

Não foram observados colecistite aguda ou óbito 30 dias após o procedimento em nenhum dos grupos.

6.4. SÍNDROME PÓS-EMBOLIZAÇÃO

A SPE (definida pela presença de 2 ou mais pontos segundo critérios da SOGC) foi mais comum nos pacientes do grupo ME.

Treze pacientes (29.1%) do grupo PVA apresentaram SPE, observada em 20 pacientes (56.2%) no grupo ME, havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0.02$).

O risco relativo (RR) da SPE após TAE com ME em relação à TAE com PVA foi de 1.93 (1.23 a 7.96; intervalo de confiança de 95%).

A tabela 4 mostra a distribuição dos sinais e sintomas relacionados à SPE encontrados entre os grupos.

Tabela 4. Distribuição dos sintomas da síndrome pós-embolização nos dois grupos de acordo com *Southwest Oncology Group Criteria*.

Soma dos pontos

	0	1	2	3	4	5	> 5
PVA (n=48)	26 (54.2%)	8 (16.7%)	4 (8.3%)	6(12.5%)	0	3 (6.3%)	1 (2.1%)
ME (n=32)	11 (34.4%)	3 (9.4%)	11 (34.4%)	3 (9.4%)	3 (9.4%)	1 (3.1%)	0

PVA, polivinil álcool; ME, microesferas.

6.5. TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO

Houve tendência à diferença entre os grupos em relação ao tempo de hospitalização, com média de 3.35 dias no grupo PVA e de 6.59 dias no grupo ME ($p=0.05$).

6.6. RESPOSTA TUMORAL

Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à resposta tumoral segundo mRECIST, conforme atesta a tabela 5. ($p=0.369$).

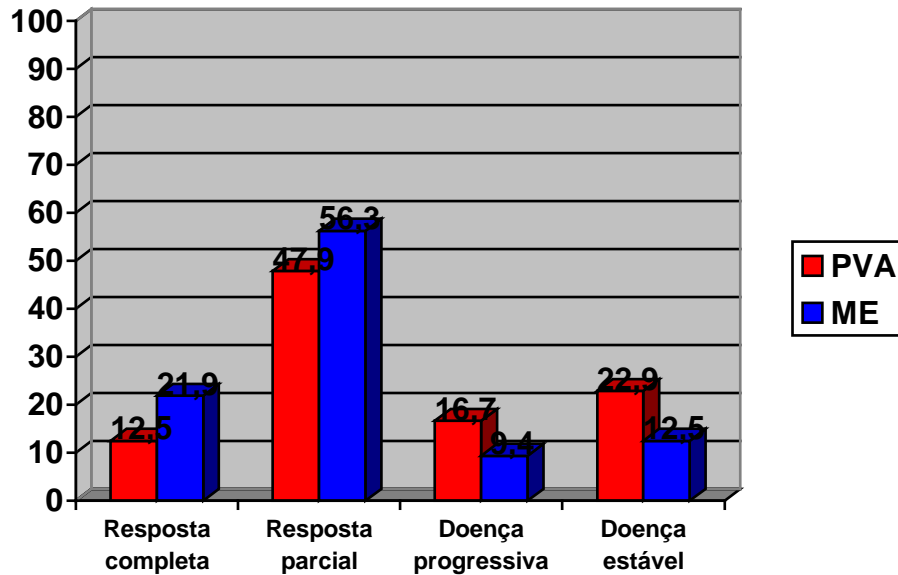
A maioria dos casos apresentaram resposta parcial após TAE (23 pacientes - 47.9%- no grupo PVA e 18 -56.3%- no grupo ME), de acordo com o gráfico 1.

Tabela 5. Resposta tumoral conforme mRECIST

	RC	RP	DP	DE
PVA	6 (12.5%)	23 (47.9%)	8 (16.7%)	11 (22.9%)
ME	7 (21.9%)	18 (56.3%)	3 (9.4%)	4 (12.5%)

mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RC, resposta completa; RP, resposta parcial; DP, doença progressiva; DE, doença estável; PVA, polivinil álcool; ME, microesferas

Gráfico 1. Representação gráfica da resposta tumoral conforme mRECIST.



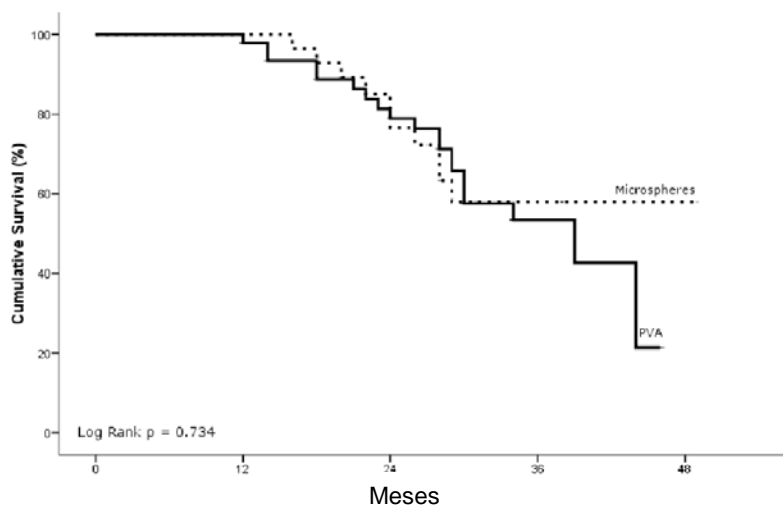
PVA, Polivinil álcool não esférico; ME, microesferas.

6.7. ANÁLISE DE SOBREVIDA

Ao longo do seguimento (1 a 52 meses, mediana de 39 meses), as médias e medianas de sobrevida foram de 34.3 e 39 meses no grupo PVA (mínima 25.1; máxima 52 meses) e 38.14 e 39 meses no grupo ME (mínima 27.58; máxima 50.41 meses), não havendo diferenças significativas entre os grupos ($p=0.679$).

A figura 12 mostra a curva de sobrevida dos dois grupos, conforme método de Kaplan-Meier com comparação entre os grupos pelo teste do log-rank.

Figura 12. Curvas de Kaplan Meier avaliando sobrevida nos dois grupos.



As sobrevidas em 12, 18, 24, 36 e 48 meses foram de 97.9, 88.8, 78.9, 53.4 e 21.4% no grupo PVA e de 100, 92.9, 76.6, 58.8 e 58% no grupo ME, respectivamente, sem diferenças entre os dois grupos ($p=0.734$).

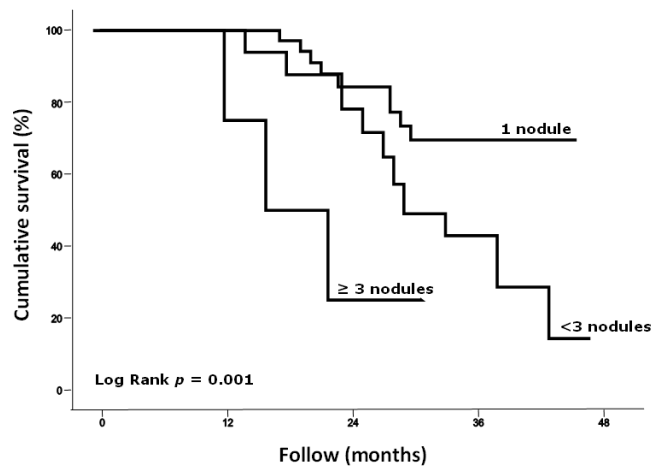
Para ajustar a relação entre os grupos e a sobrevida aos 48 meses para potenciais fatores de confusão, foi utilizado o modelo de regressão de Cox.

A partir desse modelo, tendo como variáveis independentes o grupo, classificação BCLC, o número de nódulos e classificação de Child-Pugh, foi calculado o *hazard ratio* de óbito no grupo PVA em relação ao grupo ME. Aos 48 meses, pacientes do grupo PVA apresentaram 1.34 (intervalo de confiança de 95%: 0.49-3.64) vezes o risco de óbito quando comparados ao grupo ME. Esse risco também não foi, estatisticamente, significativo ajustando para número de nódulos, BCLC e Child-Pugh ($p=0.569$). As variáveis BCLC e Child-Pugh não resultaram, estatisticamente, significativas em relação à sobrevida nesse modelo.

O número de nódulos correlacionou-se de maneira significativa com a sobrevida, conforme a figura 13 ($p=0.001$).

Para detectar uma diferença significativa na sobrevida entre os grupos em 48 meses (21,4% de sobrevida no grupo PVA e 58% no grupo ME), considerando um nível de significância de 5% e um poder de 80%, seriam necessários mais 33 pacientes para cada grupo.

Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier avaliando número de nódulos e sobrevida.



7. DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

7.1. ESCOLHA DA MODALIDADE DE TRATAMENTO INTRA-ARTERIAL

Terapias intra-arteriais (cTACE, TAE ou DEB-TACE) são comumente utilizadas no tratamento paliativo do CHC irressecável, promovendo aumento de sobrevivência desses pacientes segundo ECR (Llovet *et al.*, 2002; Lo *et al.*, 2002; Forner *et al.*, 2010; Malagari *et al.*, 2012). A razão para seu uso está baseada no padrão exclusivamente arterial de vascularização do CHC, onde a interrupção do suprimento arterial tumoral pode promover controle local da doença.

Foram marcantes na literatura relacionada ao tratamento do CHC os dois ECR publicados no ano de 2002, que consagraram o papel do TIA no aumento da sobrevivência em relação ao manejo conservador ou de suporte em pacientes com doença irressecável (Llovet *et al.*, 2002; Lo *et al.*, 2002). Nesses estudos, o benefício demonstrado se deu tanto com cTACE como com TAE. Após essas publicações, talvez fosse o momento ideal de organizar uma padronização no tratamento locorregional do CHC; principalmente, definir pelo ECR se o acréscimo do quimioterápico seria realmente superior à embolização isolada (TAE).

Entretanto, após 2002, vários estudos prospectivos e séries de casos utilizaram diferentes formas de abordagem intra-arterial, de forma que ainda não há consenso ou padronização em relação ao melhor esquema de tratamento. Não há, igualmente, definição do melhor esquema quimioterápico ou mesmo de qual o melhor agente embolizante a ser utilizado.

Além disso, ainda não há ECR que mostre, definitivamente, o benefício de TACE em relação à TAE.

A primeira metanálise que reuniu ECR foi publicada por Cammá e colaboradores (2002). Esse estudo reuniu 5 ECR que comparavam TIA com manejo conservador, bem como outros 13 ECR que avaliaram diferentes formas de TIA. Os

autores concluíram que havia um benefício bem definido do TIA na sobrevida, com clara redução da mortalidade dos pacientes com CHC irresssecável em 2 anos. Também concluíram que não havia definição de que TACE era mais efetiva que TAE (Cammá *et al.*, 2002). Já nessa oportunidade, os autores relataram as dificuldades em realizar estudos de metanálises relacionadas ao TIA devido à heterogeneidade dos procedimentos realizados em relação a aspectos técnicos e também à seleção dos pacientes.

Após esse período, outra metanálise de importante relevância foi publicada por Marelli e colaboradores (2007). Nesse estudo, a análise de 9 ECR (631 pacientes) corroborou a evidência de que o TIA promove aumento de sobrevida. Além disso, a avaliação de 3 ECR (412 pacientes) não demonstrou diferença significativa entre TACE e TAE, com 2 estudos favorecendo TAE, sugerindo que a isquemia promovida pela embolização seja o principal fator no controle tumoral.

Ainda que persistisse na literatura a dúvida de se agregar o quimioterápico na abordagem intra-arterial do CHC, não ocorreu o surgimento de nenhum estudo randomizado que avaliasse definitivamente TACE *versus* TAE. Pelo contrário, foram sendo agregados novos modelos de protocolos ao TIA, com combinação entre quimioterápicos e acréscimos de novas tecnologias em relação a agentes embolizantes.

A dúvida do real benefício do quimioterápico no TIA também é ressaltada em publicações de revistas ligadas à oncologia, que consideram necessários ECR comparando TACE *versus* TAE para realmente consolidar o seu uso no tratamento do CHC (Tsochatzis *et al.*, 2010).

O único ECR na literatura comparando o uso ou não do quimioterápico com o mesmo agente embolizante entre os grupos foi realizado por Malagari e colaboradores (2010). Nesse estudo, foram randomizados 84 pacientes, onde 41 receberam TIA com DEB-TACE e 43 foram tratados com TAE com ME.

Esses autores evidenciaram melhor resposta tumoral em 6 meses com DEB-TACE, bem como redução significativa da recorrência tumoral em 12 meses e do tempo até progressão da doença. Entretanto, não houve benefício na sobrevida ao final de 12 meses de seguimento.

É importante ressaltar que a escolha de oferecer TAE aos nossos pacientes também é fortemente determinada pelo não fornecimento do quimioterápico pelo Serviço de Oncologia do HCPA. No nosso Centro, todas as medicações dessa linha devem ser prescritas, liberadas e controladas pelo Serviço de Oncologia; ao se basear nas evidências descritas acima, reforçam a necessidade de ECR que comprove, definitivamente, o benefício do quimioterápico.

Agentes embolizantes

Da mesma forma, também é bastante variada na literatura a opção de escolha dos agentes embolizantes, tanto em cTACE quanto em TAE (Marelli *et al.*, 2007; Huppert P., 2011; Osuga *et al.*, 2012).

Ikeda e colaboradores (2013), em estudo retrospectivo de 99 pacientes, mostraram mediana de sobrevida de 37 meses e médias de 89 e 75% de sobrevida em 1 e 2 anos respectivamente com cTACE. Esse estudo foi realizado em centros do Japão e Coréia do Sul, onde se utiliza as AG como agente embolizante.

Brown e colaboradores (2005) compararam cTACE com AG *versus* cTACE com PVA e não demonstraram diferenças significativas em relação à sobrevida. Entretanto, houve uma necessidade significativamente maior de procedimentos quando se utilizou AG.

Sacco e colaboradores (2011) demonstraram índices de sobrevida semelhante entre DEB-TACE e cTACE com PVA.

Assim, além de não haver consenso sobre a melhor forma ou protocolo de TIA, também na opção de tratamento conhecida com cTACE não há consenso, havendo diferenças técnicas entre vários estudos.

São escassas as publicações comparando agentes embolizantes no CHC. Em outros sítios, como na miomatose uterina, foram realizados estudos comparando ME e PVA. Siskin e colaboradores (2008) avaliaram o grau de necrose de miomas uterinos após embolização, tendo como desfecho a impregnação do meio de contraste em MR de controle. Nesse estudo, embolização uterina com ME apresentou maior necrose tumoral na MR; entretanto, não houve correlação com desfecho clínico.

No tratamento do CHC, Maluccio e colaboradores (2008) realizaram uma avaliação retrospectiva de pacientes submetidos à TAE, utilizando PVA e ME, com objetivo de demonstrar que a sobrevida dos pacientes tratados foi semelhante em relação às demais publicações utilizando TACE. De fato, os autores obtiveram índices de sobrevida de 84%, 66% e 51% em 1,2 e 3 anos, respectivamente, em pacientes sem doença extra-hepática ou invasão portal. Entretanto, o objetivo desse estudo não foi comparar o desempenho dos dois agentes embolizantes.

7.2. SÍNDROME PÓS-EMBOLIZAÇÃO

SPE está relacionada à isquemia tumoral e à resposta inflamatória local. Vários estudos relacionados à cTACE, TAE ou DEB-TACE mostram apenas citações relacionadas aos sintomas após esses procedimentos, sem, entretanto, qualificar ou quantificar de maneira objetiva a SPE, ou mesmo definir o critério utilizado para sua documentação.

Lo e colaboradores (2002) documentaram a presença de febre em 32.8%, dor abdominal em 26% e vômitos em 16.7% dos casos após cTACE.

Já Poon e colaboradores (2007) atestaram até 77.1% de SPE após cTACE. Em contrapartida, Vogl e colaboradores (2011) referiram SPE em 25.9% de seus procedimentos.

A primeira tentativa de utilização de critérios objetivos na definição da SPE foi proposta por Paye e colaboradores (1999). Esses autores consideraram SPE na presença de aumento da temperatura superior a 38,5º Celsius ou do aumento de 100 unidades por litro nos valores TGP após cTACE desde que o dobro do valor obtido antes do procedimento.

Nesse estudo, foi examinada a associação de SPE em pacientes submetidos à cTACE pré-ressecção. A análise AP da peça cirúrgica de 29 CHC não evidenciou correlação positiva entre a extensão da necrose tumoral e a SPE.

Após esse estudo, outra menção na literatura com SPE como objetivo principal se deu por Patel e colaboradores (2000), que estudaram os efeitos de 130 tratamentos, cTACE e TAE, com PVA. O objetivo proposto era avaliar possíveis preditores que inferissem maior grau de SPE após o procedimento, especialmente ligados a alterações laboratoriais prévias. Não houve relação significativa de aspectos relacionados ao tumor ou alterações laboratoriais na dor ou náusea após o procedimento. É importante ressaltar que a avaliação de dor e náusea se deu através de uma escala verbal aplicada 24 horas após o tratamento, não havendo critérios objetivos nesse estudo.

O primeiro estudo que utilizou um escore padronizado e objetivo na documentação da SPE contemplando todos os sintomas principais contemplando todos os sintomas principais foi publicado por Leung e colaboradores (2001), que utilizaram critérios do SOGC para quantificação da SPE. Nesse estudo, foram avaliados possíveis fatores determinantes de gravidade da SPE em pacientes submetidos à cTACE com PVA, sugerindo que a embolização da artéria cística e o uso de altas doses de quimioterápicos poderia estar relacionada à presença de maior número de sintomas relacionadas à SPE e maior permanência hospitalar. Esses

autores encontraram SPE em 66.7% dos procedimentos na primeira cTACE, e 52% em casos de reembolização. Nosso estudo mostrou SPE em 29.1% do grupo PVA e em 56.2% dos pacientes no grupo ME. Essas diferenças provavelmente estão relacionadas ao fato de que, em Leung e colaboradores (2001), foram utilizados três quimioterápicos no procedimento de cTACE (doxorubicina, cisplatina e mitomicina C), tornando o mesmo potencialmente mais tóxico.

Além disso, ressalta-se que nesse estudo foram utilizados antiemético e corticóide profiláticos, no intuito de minimizar náuseas e vômitos ligados aos quimioterápicos. No nosso estudo, não foi utilizada profilaxia para sintomas à SPE.

Nessa linha, Kogut e colaboradores (2013) testaram o uso de corticoterapia profilática visando à redução da necessidade de medicações analgésicas e antieméticas após cTACE. Entretanto, não houve benefício significativo da profilaxia nos casos estudados (Kogut *et al.*, 2013).

Já Pomoni e colaboradores (2012) investigaram SPE em pacientes submetidos à DEB-TACE, observando a presença de SPE em 86.5% de 237 pacientes, sendo que a presença de febre e dor abdominal se correlacionaram, positivamente, com o tamanho e número de lesões tratadas. Nesse estudo, os autores utilizaram o *National Cancer Criteria for Adverse Events* (NCCAE) para documentação da SPE, mesmo considerando que não há terminologia precisa para sua descrição nesta classificação, reforçando a necessidade de estabelecer critérios mais objetivos e uniformes no estudo na SPE (Pomoni *et al.*, 2012).

O NCCAE classifica os efeitos adversos em grau 1 (complicações leves, não requerendo intervenção, grau 2 (complicações requerendo medicação em regime de internação, grau 3 (complicações severas requerendo medidas adicionais), grau 4 (complicações levando à incapacidade crônica) e grau 5 (morte). Também define SPE grau 1 quando não requer administração de medicações sistêmicas no controle dos seus sintomas e SPE grau 2 quando requer tais medicações (*National Cancer Institute*, 2003).

Podemos notar que não há pormenorização detalhada dos principais sintomas e sinais relacionados à SPE na NCCAE, restringindo-se à diferenciação entre a necessidade ou não de medicação parenteral para controle dos mesmos.

Em nenhum desses estudos houve comparação entre agentes embolizantes na SPE, fato que foi o objetivo principal dessa tese.

Nosso estudo comparou dois agentes embolizantes na SPE, demonstrando diferença significativa entre PVA e ME, com 29.1% de SPE com PVA e 56.2% com ME conforme escala da SOGT ($p=0.02$), sem repercussão na sobrevida ou na resposta tumoral com mRECIST.

Em outro estudo recente relacionado à SPE, Jun e colaboradores (2013) avaliaram se a presença de febre pós-embolização (definida como temperatura corporal superior a 38 graus Celsius até 3 dias do procedimento) se correlacionava com o prognóstico desses pacientes, testando se, quanto maior a necrose tumoral e a resposta inflamatória, maior probabilidade de haver febre. A avaliação retrospectiva de 443 pacientes submetidos à cTACE com doxorubicina e AG mostrou febre pós-embolização em 26.41% dos casos. Em análise multivariada, a presença da febre não esteve associada com melhor prognóstico, não havendo relação positiva da mesma com a mortalidade em 20 meses.

No nosso estudo, febre foi observada em 8.4% dos pacientes no grupo PVA e em 15.7% dos casos no grupo ME, não havendo diferença significativa entre os grupos. A menor frequência desse achado em relação ao estudo de Jun e colaboradores (2013) provavelmente se deve ao não uso de quimioterápico na nossa amostra.

Ressalta-se que a febre pós-embolização raramente está ligada a complicações infecciosas. Jun e colaboradores (2013) também revisaram o risco de infecção bacteriana após TIA, estimado em 0.26% dos casos, não justificando o uso de antibioticoterapia profilática nesses procedimentos, fato também corroborado por Ong e colaboradores (2004) após revisão de 3878 procedimentos.

No nosso estudo não foi utilizada antibioticoterapia profilática em nenhum caso, ainda que estivesse indicada para pacientes com histórico de manipulação cirúrgica, percutânea ou endoscópica da via biliar. Não foi observada peritonite ou colangite após o procedimento. Ocorreu a formação de abscesso hepático em 1 paciente no grupo ME. Esse paciente apresentava DM descompensada, e a lesão embolizada apresentava cerca de 6.0 cm no maior diâmetro.

Recente estudo prospectivo de Cohen e colaboradores (2013) avaliaram a eficácia e segurança da cTACE em pacientes acima de 75 anos. Nesse estudo, foram divididos grupos de acordo com a faixa etária, com a hipótese de que cTACE em idosos promoveria maior índice de complicações. Os autores relatam que SPE esteve presente em 23% de todos os casos, sem diferenças significativas na comparação de pacientes acima de 75 anos, entre 65 e 74 anos e menores que 65 anos. Entretanto, é importante ressaltar que não há menção no estudo de como foi quantificada e avaliada a SPE, havendo apenas descrição da frequência de alguns dos sintomas mais comuns.

Assim vimos que, apesar das publicações de Leung e colaboradores (2001) e Pomoni e colaboradores (2012), terem proposto o uso de escalas na avaliação da SPE, não houve – até o momento – reflexo significativo na literatura na abordagem desses eventos. Esses, no entanto, são apresentados como citações ou descrições simples das frequências de alguns sinais ou sintomas, sem tentativas de organização ou padronização.

A ausência de padronização também é sentida na publicação de Vogl e colaboradores (2011), que analisaram resultados do *PRECISION Trial* quanto à toxicidade hepática, gastrintestinal e cardíaca. Nesse estudo, observa-se uma indefinição metodológica na abordagem da SPE, já que são listados e categorizados – em separado – os sintomas da SPE, baseados no *Medical Dictionary for Regulatory Affairs* versão 9.1 e a própria SPE, esta citada conforme SOGC, ainda que sem discriminação ou pormenorização da escala ou pontuação obtidas. Os autores

relatam, inclusive, que tal indefinição possa ter influenciado os resultados, reforçando a ideia dessa Tese da necessidade de uma padronização da SPE na literatura.

Esse aspecto reflete, de certa forma, o padrão heterogêneo observado na literatura em relação ao próprio tratamento do CHC como regra geral, já que ao longo de várias décadas observamos a presença de protocolos distintos e bastante diferentes entre si na abordagem intra-arterial do CHC. Assim, já que existe uma carência de padronização de protocolos de tratamento intra-arterial do CHC, essa característica também se estende à documentação da SPE, ou mesmo à avaliação de outras complicações.

A nova tecnologia da DEB-TACE surge talvez, também, como uma tentativa de padronizar o tratamento, já que, nesta técnica, há utilização de apenas doxorubicina como quimioterápico e não exige, na maioria dos casos, complementação com uso de agente embolizante adicional. No entanto, ainda não se dispõem de dados que justifiquem seu uso indiscriminado, já que não há evidência robusta de superioridade na sobrevida dos pacientes em relação às outras formas de TIA.

SPE e aspectos técnicos

Nicolini e colaboradores (2008) realizaram 50 TAE com ME, reportando ausência de descompensação hepática ou de necessidade de analgésicos no controle pós-procedimento. Menores índices de SPE – como encontrados no nosso estudo – podem estar relacionados à necessidade de um cateterismo mais seletivo da artéria nutridora, já que a cTACE exige a liberação da droga com lipiodol, tornando a mistura viscosa e densa, que não transita facilmente em pequenos vasos.

O cateterismo dos vasos nutridores tumorais pode ser mais seletivo com TAE do que em relação à cTACE, o que minimiza a embolização do parênquima adjacente, com potencial redução dos efeitos adversos.

Já com DEB-TACE, a liberação da droga se faz conjuntamente com a ME embebida à doxorrubicina, não havendo necessidade do emulsionante lipiodol. Dessa forma, é possível a sua infusão por meio de um cateterismo superseletivo, reduzindo efeitos da SPE.

Malagari e colaboradores (2011) compararam DEB-TACE com TAE com ME. Apesar de haver redução significativa do tempo de progressão da doença com DEB-TACE, não houve repercussão na sobrevida nos dois grupos. Entretanto, não houve avaliação da SPE entre os grupos.

O benefício do cateterismo superseletivo também tem sido avaliado quanto à própria eficácia do TIA. Golfieri e colaboradores (2011) compararam cTACE superseletiva com cTACE lobar, demonstrando que o procedimento realizado em territórios segmentar ou subsegmentar levou a índices significativos de maior necrose tumoral na análise AP de explantes.

7.3. RESPOSTA TUMORAL

Recentemente, surgiram estudos comparando valores prognósticos na predição de sobrevida utilizando mRECIST e EASL. Tais publicações são unânimes em demonstrar equivalência entre os dois métodos, ressaltando o fato de que o mRECIST apresenta maior rapidez e simplicidade na sua avaliação. (Kim BK *et al.*, 2013; Shim JH *et al.*, 2013).

O conceito de viabilidade tumoral é a maior diferença entre critérios tradicionais como o WHO e o RECIST e o EASL ou mRECIST. Ao contrário de agentes citotóxicos sistêmicos tradicionais, onde a resposta ao tratamento é baseada na redução ou desaparecimento das lesões, o tratamento locorregional no CHC está fundamentado no característico suprimento arterial dessas lesões, representado em estudos por imagem pela impregnação ao meio de contraste. Dessa forma, a busca da viabilidade

tumoral, ou seja, da presença de impregnação ao meio de contraste em estudos após TIA deve basear a conduta e o prognóstico desses pacientes.

Esse aspecto foi documentado por Gilmore e colaboradores (2011), que mostraram uma associação significativa entre a resposta tumoral por EASL ou mRECIST com a sobrevida. Em estudo prospectivo de 83 pacientes submetidos à cTACE, foram observadas respostas objetivas em 74%, 73% e 7% segundo EASL, mRECIST e RECIST, respectivamente. Essa resposta esteve associada a uma redução do risco de morte em 44% segundo EASL e em 42% conforme mRECIST.

Em outra análise retrospectiva de Jung e colaboradores (2013), observou-se uma redução significativa do risco de morte em pacientes que com resposta tumoral adequada segundo EASL e mRECIST. A média de sobrevida em pacientes com resposta objetiva com EASL foi de 40.8 meses, ao passo que a média entre os que apresentaram doença progressiva ou estável foi de 16.9 meses, havendo diferença significativa entre os dois padrões. Essa diferença também se fez presente quando avaliados por mRECIST, com médias de sobrevida de 41.1 meses e 20.1 meses, respectivamente, entre os de resposta parcial/completa e de doença progressiva/estável.

A redução do risco de morte foi de 79% e 73% respectivamente com EASL e mRECIST (Jung e colaboradores, 2013).

Dessa forma, observa-se uma importante relevância clínica na priorização desses critérios no prognóstico do CHC, sendo a resposta tumoral baseada nesses dois critérios que consideram a viabilidade tumoral durante fases contrastadas em métodos de imagem considerada fator independente na predição de sobrevida após TIA.

No nosso estudo, utilizando o mRECIST, encontramos respostas completa e parcial em 60.4% dos pacientes no grupo PVA (12.5% e 47.9%, respectivamente), com sobrevida média de 34.3 meses (mediana de 39 meses), e em 78.2% dos

pacientes no grupo ME (21.9% e 56.3%, respectivamente), sobrevida média de 38.14 meses (mediana de 39 meses). Nossos resultados assemelham-se aos da literatura.

Ikeda e colaboradores (2013) encontraram respostas completa e parcial 73% dos casos (42 e 31%, respectivamente) com mRECIST em estudo prospectivo de 99 cTACE.

Lammer e colaboradores (2010) em ECR comparando DEB-TACE com cTACE encontraram respostas completa e parcial segundo EASL após 6 meses de 26.9% e 24.7%, respectivamente no grupo DEB-TACE e de 22.2% e 21.3%, respectivamente no grupo cTACE. Entretanto, é importante ressaltar que esse estudo careceu de homogeneidade entre os grupos em relação à técnica proposta, já que, no grupo cTACE, foram utilizados AG, PVA e ME, dependendo da escolha do centro envolvido na pesquisa. Assim, nos parece que a comparação ideal deveria se dar com uso de ME, já que estas apresentam características físicas semelhantes ao DEB-TACE.

Mesmo com essas diferenças técnicas, o benefício de DEB-TACE foi obtido apenas na análise de subgrupos, onde houve diferença significativa na resposta objetiva em pacientes com doença bilobar, doença recorrente e Child-Pugh B.

Malagari e colaboradores (2010), ao compararem DEB-TACE com TAE com ME em ECR encontraram respostas completa e parcial em 6 meses de 26.8% e 46.3%, respectivamente com DEB-TACE e de 14% e 41.9%, respectivamente com TAE.

Em outras revisões na literatura, os índices de respostas completa e parcial obtidos variam entre 20-32% e 38-46% quando utilizados critérios de EASL ou mRECIST, tanto em cTACE quanto em DEB-TACE (Riaz *et al.*, 2010; Gilmore *et al.*, 2011; Jung *et al.*, 2013).

7.4. ANÁLISE DE SOBREVIDA

A importância dos tratamentos paliativos no CHC foi recentemente enfatizada por Cabibbo e colaboradores (2012), que avaliaram o curso natural de 320 pacientes com CHC que receberam apenas tratamento clínico de suporte, que não realizaram alternativas terapêuticas em função da idade avançada, PS elevado, comorbidades, recusa ao tratamento, tumor infiltrativo ou doença extra-hepática. Os autores relatam que esses pacientes não tratados apresentaram sobrevida mediana de 6.8 meses, com índice de sobrevida de 33% em 1 ano. Houve diferença significativa na sobrevida entre pacientes BCLC A, B, C e D, com medianas de 33, 17.4, 6.9 e 1.8 meses, respectivamente.

Ascite, baixos níveis de albumina, PS, bilirrubinas elevadas, INR prolongado e o logaritmo da AFP foram identificados como fatores de risco independentes para mortalidade em análise univariada (Cabibbo *et al.*, 2012).

Dessa forma, o estudo reforça a importância de alguma forma de tratamento paliativo do CHC, ainda que não haja consenso sobre o melhor protocolo.

Llovet e colaboradores (2002) mostraram sobrevida em 1 e 2 anos de 82 e 63% com TACE e 75 e 50% com TAE, respectivamente. Já Maluccio e colaboradores (2008) observaram sobrevida de 84, 66 e 51% em 1, 2 e 3 anos em 150 pacientes tratados com TAE.

Nosso estudo demonstrou índices de sobrevida semelhante à literatura, mesmo quando comparados com cTACE ou DEB-TACE, com sobrevida média de 34.3 meses com PVA e 38.14 meses com ME.

Os índices de sobrevida obtidos na amostra estudada foram, em 12, 24, 36 e 48 meses, de 97.9, 88.8 53.4 e 21.4% no grupo PVA, respectivamente, e de 100, 76.6%, 58.8 e 58% no grupo ME, respectivamente, sem diferenças entre os dois grupos ($p= 0.734$).

A tabela 6 mostra exemplos na literatura de índices de sobrevida com diferentes formas de TIA, onde a maior série avaliada foi publicada por Takayasu e colaboradores (2012), após seguimento de 8510 tratados com cTACE.

Tabela 6. Exemplos de índices de sobrevida obtidos na literatura.

Autor	Técnica	Sobrevida (meses)			
		12	24	36	48
Llovet et al., 2002	TACE/AG	82%	63%	29%	
Llovet et al., 2002	TAE/AG	75%	50%	29%	
Lo et al., 2002	TACE/AG	57%	31%		
Marelli et al., 2007	Metanálise	62+-20%	42+-17%	30+-15%	
Maluccio et al., 2008	TAE/PVA e ME	84%	66%	51%	
Dhanasekaram, 2010	DEB-TACE	71%	58%		
Takayasu, 2012	TACE/AG	88%	69%	55%	28%
Ikeda et al., 2013	TACE/AG	90%	75%		

TACE, Quimioembolização intra-arterial; AG, agentes hemostáticos de Gelatina; TAE, embolização intra-arterial; PVA, polivinil álcool não esférico; ME, microesferas; DEB-TACE, quimioembolização com *Drug eluting-beads*.

Ressalta-se que até o momento não há estudos de médio e longo prazo avaliando a sobrevida com o uso de DEB-TACE.

Também é importante observar que, devido à heterogeneidade dos protocolos de TIA empregados na literatura, é particularmente difícil realizar comparações precisas em relação à sobrevida.

No nosso estudo, observou-se um grande número de pacientes submetidos à TAE do estágio BCLC A, sendo 36% dos pacientes no grupo PVA e 25% dos pacientes no grupo ME. Não se dispõe de RFA no nosso centro, e muitas vezes a opção de ALC não é possível por limitações na qualidade da imagem da US disponível, de forma que TAE acaba sendo indicada primariamente em muitos casos.

Ainda que não tenham ocorrido diferenças significativas na classificação BCLC entre os grupos, esse número representativo de pacientes BCLC A em ambos os grupos talvez possa explicar os satisfatórios índices de sobrevida obtidos na nossa amostra.

O modelo de regressão de Cox não encontrou diferenças em relação à sobrevida entre os grupos ao ajustar para variáveis como número de nódulos, classificação BCLC e Child-Pugh.

Diferenças significativas na sobrevida após cTACE entre pacientes BCLC A e B foram encontradas por Lewandowski e colaboradores (2010), com médias de 40 meses em BCLC A e 17.4 meses em BCLC B após coorte de 172 pacientes. Entre os estudos citados na tabela 6, Llovet e colaboradores (2002), assim como Lo e colaboradores (2002) não incluíram pacientes BCLC A em sua amostra. Maluccio e colaboradores (2008) não utilizou a classificação de Barcelona na caracterização de sua amostra, e a análise de subgrupos do estudo de Takayasu e colaboradores (2012) mostrou índices de sobrevida de até 94, 83 e 73% em 1,2 e 3 anos, respectivamente, em pacientes com doença inicial (Child-Pugh A com lesão única ou com até 3 lesões menores que 3 cm).

Dessa forma, tais avaliações devem ser consideradas na interpretação dos índices de sobrevida observados em nosso estudo.

7.5. SELEÇÃO DE PACIENTES PARA TIA: HÁ NECESSIDADE DE REFORMULAÇÃO NA INDICAÇÃO DE TRATAMENTO PARA PACIENTES COM DOENÇA INTERMEDIÁRIA (BCLC B)?

Sabe-se que o TIA está indicado, fundamentalmente, para pacientes BCLC B e para alguns pacientes BCLC A e C em casos selecionados.

Bolondi e colaboradores (2012) discutiram a ampla heterogeneidade dos pacientes incluídos no estágio B, reforçando que pode haver casos de condições

clínicas e com função hepática bastante diferentes entre si, mas que recebem o mesmo tipo de tratamento. Dessa forma, há recomendação e validação do uso de diferentes formas de TIA em pacientes BCLC B, mas a efetividade desses tratamentos pode apresentar diferenças importantes, em função da ampla variabilidade que o tipo B de Barcelona pode contemplar, já que pode envolver inclusive pacientes Child-Pugh A ou B na mesma categoria. O próprio consenso da AASLD recomenda cautela na seleção do tratamento para esses pacientes, sugerindo flexibilidade na sua indicação, dependendo do contexto clínico (Bruix *et al.*, 2005).

Diante do exposto, esses autores propuseram uma subdivisão do estágio B, em 4 subestádios, baseados na pontuação da classificação Child-Pugh, no PS, na presença ou não de trombose de ramos portais e no uso do critério *up-to-seven*, descrito inicialmente como forma de indicação de transplante hepático, que considera a soma da maior lesão em cm com o número de lesões.

Dessa forma, os autores sugerem que essa estratificação mais detalhada na doença intermediária possa inclusive modificar as indicações de tratamento, podendo ser considerado o transplante hepático para subestádios precoces ou mesmo sugerindo a não realização de TIA em casos de maior comprometimento da função hepática ou com lesões volumosas ou numerosas.

Esse argumento tem sido reforçado por publicações na literatura que demonstram que a extensão dos critérios de Milão, incluindo pacientes BCLC B, tem se mostrado opção segura e efetiva. Ferreira e colaboradores (2012) avaliaram 23 publicações que utilizaram diferentes critérios para indicação de transplante, mostrando que a extensão dos critérios de Milão amplia o número de pacientes em lista, sem diferenças significativas na sobrevida e nos índices de recorrência em relação aos critérios de Milão. Esses autores ressaltam que esses resultados devem ser melhor avaliados em estudos adicionais, e que a invasão microvascular ainda é o principal fator preditor de pobre resposta em análises multivariadas.

A identificação de doença microvascular tem sido fonte de preocupação na avaliação das opções de tratamento do CHC. Talvez a sua presença também possa refletir em pobres respostas ao TIA. Atualmente, o uso de meios de contraste hepato-específicos na MR, sendo o mais estado o ácido gadoxético, demonstram aumento da acurácia na identificação de lesões precoces. Trata-se de um agente paramagnético que apresenta excreção em canalículos biliares, acrescentando a fase hepatocelular ao estudo MR (Goodwin MD *et al.*, 2011; Sano K *et al.*, 2011). Entretanto, seu uso na avaliação dos pacientes antes do transplante hepático ou antes de TIA ainda não foi estabelecido.

Ainda na discussão da escolha do tratamento para pacientes com doença intermediária, atualmente se observa na literatura uma crescente consideração sobre a ampliação do uso do sorafenibe em pacientes BCLC B, ou mesmo o seu uso combinado ao TIA. Sabe-se que o benefício dessa droga foi inicialmente avaliada no *SHARP Trial*, com acréscimo discreto na sobrevida (2 a 3 meses) (Llovet JM *et al.*, 2008). A subanálise desse estudo mostrou sobrevidas de 14.5 meses em BCLC B e de 9.7 meses em BCLC C. Outro estudo retrospectivo conhecido como GIDEON (*Global Investigation of therapeutic Decisions in hepatocellular carcinoma and its treatment with sorafenib*) mostrou que o sorafenibe pode ser prescrito a pacientes BCLC B, ainda que efeitos adversos tenham sido observados em 69% dos pacientes nesse estágio, inclusive com 32% de efeitos considerados graves (Marrero J. *et al.*, 2011). Alguns autores sugerem que o uso do sorafenibe poderia ser considerado em pacientes BCLC B que não respondam a dois ciclos de TIA (Bolondi *et al.*, 2012).

O tratamento combinado de TIA com sorafenibe também tem sido avaliado. No entanto, os resultados ainda são pouco consistentes, com limitada melhora no tempo de progressão da doença, sem benefício na sobrevida global (Bolondi *et al.*, 2012).

É válido ressaltar que outras técnicas de tratamento combinado foram descritas na literatura, associando TIA à RFA ou ALC, com resultados bastante consistentes em relação ao incremento na sobrevida. Em ECR de Cheng e colaboradores (2008),

observaram-se índices de sobrevida de 87, 50 e 15% respectivamente com cTACE isolada, ao passo que a combinação de cTACE com RFA promoveu índices de sobrevida de 93, 79 e 53%, respectivamente, em 1, 2 e 3 anos. Tanaka e colaboradores (1992) publicaram surpreendentes índices de sobrevida de 100, 85 e 85% em 1, 2 e 3 anos, respectivamente, com tratamento de TAE associado à ALC para lesões maiores que 3 cm.

Em metanálise de 10 ECR, totalizando 595 pacientes, Wang e colaboradores (2010) demonstraram aumento significativo na sobrevida com uso de TIA combinado à RFA ou à ALC em 1,2 e 3 anos. Também evidenciaram redução significativa na recorrência tumoral quando comparado a TIA isolado. Esses resultados foram encontrados tanto na associação de cTACE com RFA como com ALC, ainda que o autor considere limitada a qualidade dos ECR envolvidos, sugerindo necessidade de novos estudos de primeira linha.

Além disso, o uso da opção combinada de TIA com ALC é alternativa de fácil execução e baixo custo, especialmente quando comparada ao sorafenibe (Mahnken *et al.*, 2009; Gao *et al.*, 2011). Koda e colaboradores (2001) mostraram índices de sobrevida de 100, 94.4 e 80.8% em 1,2 e 3 anos respectivamente, com a associação de cTACE com ALC em CHC de até 5 cm, ainda que com o número de pacientes envolvidos nesse ECR tenha sido restrito, com 26 pacientes em cada grupo.

Recorrência após TIA

Sabe-se que muitos pacientes apresentam respostas distintas após o TIA, e que, na medida em que há lesão viável e o paciente apresenta condições clínicas, em geral se prossegue em subseqüentes sessões de tratamento até a busca de melhores respostas. No entanto, sabe-se que em alguns pacientes a gravidade da doença hepática pode sobrepor-se à performance do tratamento, impedindo que o objetivo de prolongar a sobrevida com TIA se estabeleça.

Nessa linha, recente estudo de Sieghart e colaboradores (2013) se propôs a estabelecer uma pontuação para auxiliar na decisão de retratamento em pacientes previamente submetidos à cTACE, TAE ou DEB-TACE. Por meio de modelos de regressão multivariada, foram realizadas duas coortes, definindo que a ausência de resposta tumoral (EASL) e o aumento maior ou igual a 25% dos níveis de aspartato aminotransferase (TGO) ou elevação na pontuação de Child-Pugh estiveram associadas a níveis extremamente baixos de sobrevida. Com essas características, os autores propuseram o *ART-Score (Assessment for retreatment with TACE)*, indicando que a presença marcada de alterações nesse escore pode sugerir a não realização de novo TIA.

7.6. TAMANHO DOS AGENTES EMBOLIZANTES

Tem sido estudada a potencial vantagem da diminuição do tamanho das partículas utilizadas no TIA do CHC. ME menores que 100 micra (μm) podem causar uma penetração mais profunda da vasculatura tumoral, permitindo passagem transsinusoidal, causando maior grau de necrose e prevenção de colateralização arterial precoce (Huppert P., 2011).

Bonomo e colaboradores (2010) conseguiram promover respostas completa e parcial de 7 e 51%, respectivamente, ao final de 12 meses de seguimento, conforme critério RECIST. Esses autores utilizaram ME de 40 μm em 50 pacientes submetidos à TAE.

Entretanto, embolização com ME de 40 μm pode estar associada à passagem arteriovenosa dessas partículas, com potencial risco de embolia pulmonar (Huppert P., 2011). Dessa forma, novos estudos são necessários, especialmente em relação a um eventual benefício na sobrevida do CHC, com maior tempo de seguimento.

No nosso Serviço, preferimos a utilização de agentes embolizantes de 100-300 μm , por haver maior quantidade de estudos garantindo sua segurança em relação ao

risco referido, e por não haver benefício definido quanto ao uso de partículas menores que 100 μm , conforme descrito.

7.7. COMPLICAÇÕES

Os estudos relacionados a TIA sugerem que cTACE, DEB-TACE ou TAE podem estar relacionadas ao risco de 4 a 7% de complicações maiores, e de 1% de mortalidade em 30 dias após o procedimento. Nosso estudo não demonstrou a presença de complicações maiores ou óbito relacionado ao procedimento, reforçando a ideia de que a ausência do quimioterápico torna o procedimento mais seguro e provavelmente menos tóxico.

7.8. CUSTOS

Ressalta-se que a ME apresenta 2.2 vezes mais custo em relação ao PVA no nosso meio. As partículas de PVA são oferecidas em frascos, sendo que valor desses em torno de 500 reais. As ME são oferecidas em frascos ou seringas, a um custo de 1.100 reais para o SUS.

Nosso estudo demonstrou mais SPE com ME, inclusive com aumento dos dias de internação hospitalar após TAE, com média de 3.35 dias no grupo PVA e 6.59 dias no grupo ME ($p=0.05$).

Não nos propomos a realizar análise de custo-benefício, mas infere-se que esse acréscimo de dias de internação possa representar um impacto significativo nos custos totais do tratamento do paciente com CHC.

7.9. LIMITAÇÕES

Nosso estudo apresenta limitações. Trata-se de uma avaliação retrospectiva, unicêntrica, onde a escolha do agente embolizante foi baseada na disponibilidade do produto no momento do procedimento.

7.10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme exposto, nossos resultados sugerem que ainda há espaço para TAE no tratamento paliativo do CHC, e que esta forma de tratamento pode ser realizada com resultados semelhantes à literatura em relação à sobrevida, inclusive com agente embolizante de menor custo, como o PVA, com menor incidência de SPE, levando à redução do tempo de hospitalização desses pacientes.

Estudos relacionados especificamente à graduação e à caracterização da SPE são necessários, e podem aprimorar a capacidade de selecionar pacientes de baixo risco para complicações ligadas ao procedimento, podendo sugerir que alguns deles poderiam ser realizados em regime ambulatorial, especialmente em casos de reembolização, reduzindo custos ligados ao tratamento do CHC. Também é necessário o prosseguimento da discussão na literatura a respeito da ampliação de outras formas de tratamento para pacientes BCLC B, com uso de critérios ampliados de Milão para transplante hepático ortotópico, terapias combinadas com TIA e RFA ou ALC ou mesmo com o uso de sorafenibe.

8. CONCLUSÕES

8. CONCLUSÕES

Em relação aos objetivos propostos, concluímos que:

1. Embolização intra-arterial com microesferas determinou mais síndrome pós-embolização comparada à embolização intra-arterial com polivinil álcool não esférico;
2. Não houve diferenças significativas entre os dois agentes embolizantes na resposta tumoral conforme critérios modificados do *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* após tomografia computadorizada de controle;
3. Não houve diferenças significativas entre os dois agentes embolizantes nos índices de sobrevida nos intervalos de 3,6, 12, 24, 36 e 48 meses;
4. Não houve complicações significativas relacionadas à embolização intra-arterial, independente do agente embolizante utilizado.

9.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amesur NB, Zajko A, Carr BI. Chemo-embolization for unresectable hepatocellular carcinoma with different sizes of embolization particles. *Dig Dis Sci*. 2008;53:1400-4.

Ball DS, Heckman R, Olenick SW, Folander HL, Reed J 3rd. In Vitro Stability of Tris-acryl Gelatin Microspheres in a Multipharmaceutical Chemoembolization Solution. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(1):83-8.

Bilbao JI, de Luis E, García de Jalón JA, de Martino A, Lozano MD, de la Cuesta AM, et al. Comparative Study of Four Different Spherical Embolic Particles in an Animal Model: A Morphologic and Histologic Evaluation. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(11):1625-38.

Bolondi L, Burroughs A, Dufour J-F, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: Proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis*. 2012;32:348-59.

Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L, Della Vigna P, Poretti D, Orgera G, et al. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2010;33:552-9.

Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127(5 suppl 1):S5-S16.

Brown DB, Gould JE, Gervais DA, Goldberg SN, Murthy R, Millward SF, et al. Transcatheter therapy for hepatic malignancy: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20(suppl 7):S425-S34.

Brown DB, Pilgram TK, Darcy MD, Fundakowski CE, Lisker-Melman M, Chapman WC, et al. Hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of survival rates with different embolic agents. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16:1661-6.

Brown DB, Nikolic B, Covey AM, Nutting CW, Saad WE, Salem R, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23:287-94.

Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53:1020.

Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208-36.

Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35:421-30.

Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012;56:1330-5.

Cabibbo G, Maida M, Genco C, Parisi P, Peralta M, Antonucci M, et al. Natural history of untreatable hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *World J Hepatol*. 2012;4(9):256-61.

Cammá C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2002;224:47-54.

Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA; Brazilian HCC Study Group. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(12):1285-90.

Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(14):1669-77.

Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology*. 2010; 51(4):1284-90.

Cohen MJ, Boom AI, Barak O, Klimov A, Neshet T, Shouval D, et al. Trans-arterial chemoembolization is safe and effective for very elderly patients with hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(16):2521-8.

Coldwell DM, Stokes KR, Yakes WF. Embolotherapy: agents, clinical applications, and techniques. *Radiographics*. 1994;14:623-43; quiz 645-646.

Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):513-23.

Constantin M, Fundueanu G, Bortolotti F. Preparation and characterisation of poly(vinyl alcohol)/cyclodextrin microspheres as matrix for inclusion and separation of drugs. *Int J Pharm*. 2004;285:87-96.

Conte VP. Carcinoma Hepatocelular: considerações gerais e diagnóstico. Parte 1. *Arq Gastroenterol*. 2000;37(1):58-67.

Dai L, Lei N, Liu M, Zhang JY. Autoantibodies to tumor-associated antigens as biomarkers in human hepatocellular carcinoma (HCC). *Experimental Hematology & Oncology*. 2013;2(15):1-7.

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;101:476-80.

Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol*. 2005;43(3):434-41.

Eksborg S, Cedermark BJ, Strandler HS. Intrahepatic and intravenous administration of adriamycin--a comparative pharmacokinetic study in patients with malignant liver tumours. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1985;2:47-54.

El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011;365:1118-27.

Ensminger W. Hepatic arterial chemotherapy for primary and metastatic liver cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;23 Suppl:S68-S73.

Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part III: liver , biliary tract and pancreas. *Gastroenterology.* 2009;136:1134-44.

Ferreira MV, Chaib E, Nascimento MU, Nerdessian RS, Setuguti DT, D'Albuquerque LA. Liver transplantation and expanded Milan Criteria. Does it really work? *Arq Gastroenterol.* 2012;49(3)- jul/set:189-94.

Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer.* 2009;115:616-23.

Forner A, Llovet JM, Briux J. Chemoembolization for intermediate HCC: is there proof of survival benefit? *J Hepatol.* 2012;56:984-6.

Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: The BCLC update and future prospects. *Seminars in Liver Dis.* 2010;20(1):61-74.

Gao F, Gu Y-K, Fan W-J, Zhang L, Hunag J-H. Evaluation of transarterial chemoembolization combined with percutaneous ablation for large hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2001;17(26):3145-50.

Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2010;52(3):380-8.

Geschwind JF, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127:S194-S205.

Gilmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol.* 2011 Dec; 55(6):1309-16.

Golfieri R, Capelli A, Cucchetti A, Piscalia F, Carpenzano M, Peri E, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small hepatocellular carcinomas. *Hepatology*. 2011 May;53(5):1580-9.

Goodwin MD, Dobson JE, Sirlin CB, Lim BG, Stella DL. Diagnostic challenges and pitfalls in MR imaging with hepatocyte-specific contrast agents. *Radiographics*. 2011;31: 1547-68.

Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:46.

Hu KQ, Kyulo NL, Lim N, Elhazin B, Hillebrand DJ, Bock T. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):860-5.

Huppert P. Current concepts in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging*. 2011;36:677-83.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012 : incidência de câncer no Brasil.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro : Inca, 2011. PORTARIA SAS/MS Nº 602, DE 26 DE JUNHO DE 2012. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 28 jun. 2012, Seção 1, p.216-218. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto.

Ikeda M, Arai Y, Park SJ, Takeuchi Y, Anai H, Kim JK, et al. Prospective study of transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: an asian cooperative study between Japan and Korea. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24:490-500.

Jelic S, Sotiropoulos GC. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(5):59-64.

Jun CH, Ki HS, Lee HK, Park KJ, Park SY, Cho SB. Clinical significance and risk factors of postembolization fever in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(2):284-9.

Jung ES, Kim JH, Yoon EL, Lee HJ, Lee SJ, Suh SJ, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial embolization. *J Hepatol.* 2013;58(6):1181-7.

Kikuchi L, Chagas AL, Alencar RS, Paranaguá-Vezozzo DC, Carillho FJ. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Antivir Ther.* 2013;18(3 pt B): 445-9.

Kim BK, Kim KA, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Han KH, et al. Prospective comparison of prognostic values of modified response evaluation criteria in solid tumors with European Association for the study of the liver criteria in hepatocellular carcinoma following chemoembolization. *Eur J of Cancer.* 2013;49:826-34.

Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, Oyama K, Okamoto K, Idobe Y, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2001;92:1516-24.

Kogut MJ, Chewning RH, Harris WP, Hippe DS, Padia SA. Postembolization syndrome after hepatic transarterial chemoembolization: effect of prophylactic steroids on postprocedure medication requirements. *J Vasc Interv Radiol.* 2013 Mar;24(3):326-31.

Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF. Safety and efficacy of (90)Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology.* 2007;47:71-81.

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.

Lencioni R, Crocetti L. Local-Regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology.* 2012;262(1):44-58.

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;49:217-22.

Lencioni R, de Baere T, Burrel M, Caridi JG, Lammer J, Malagari K, et al. Transcatheter Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): Technical Recommendations. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35:980-5.

Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30:52-60.

Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Kulik LM, Riaz A, Ryu RK, Baker TB, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comprehensive imaging and survival analysis in a 172-patient cohort. *Radiology.* 2010;255:955-65.

Leung DA, Goin JE, Sickles C, Barbara J, Raskay RN, Soulen MC. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:321-6.

Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;34:37-49.

Liu DM, Kos S, Buczkowski A. Optimization of doxorubicin loading for superabsorbent polymer microspheres: in vitro analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35:391-8.

Liu L, Cao Y, Chen C, Zhang X, McNabola A, Wilkie D, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res.* 2006;66(24):118-51.

Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37:429-42.

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;359:1734-9.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.

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;35:1164-71.

Mahnken AH, Bruners P, Gunther RW. Local ablative therapies in HCC: percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation. *Dig Dis*. 2009;27(2):148-56.

Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:541-51.

Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefaniotou A, et al. Chemoembolization with Doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:1119-28.

Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, Schubert J, Brody LA, Sofocleus CT. transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of inresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19:862-9.

Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30:6-25.

Marrero JA. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma: where are we today? *Semin Liver Dis*. 2013;33(S1):S3-S10.

Marrero JA, Lencioni R, Kudo M, Heldner S, Yoon SK, Papandreou C. Global Investigation of Therapeutic Decisions in Hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib (GIDEON) second interim analysis in more than 1500 patients: clinical findings in patients with liver dysfunction. *J Clin Oncol*. 2011;29(Suppl): Abstract 4001.

May BJ, Muthy R, Madoff DC. What is new in transarterial therapies for hepatocellular carcinoma? *Gastrointest Cancer Res*. 2012;5(1):S14-S19.

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-9.

Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa S, Morosi C, et al. Yttrium(90) radioembolization for intermediate-advanced hepatocarcinoma: A phase II study. *Hepatology*. 2013;57(5):1826-37.

National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for adverse events, version 3.0, Bethesda MD. National Cancer Institute; 2003.

Nicolini A, Fasani P, Manini MA, Martinetti L, Forzenigo LV, Lavarone N, et al. Transarterial embolization with microspheres in the treatment of monofocal HCC. *Dig Liver Dis*. 2009;41(2):143-9.

Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985;56(4):918-28.

Ong GY, Changchien CS, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Chuah SK. Liver abscesses complicating transcatheter arterial embolization: a rare but serious complication. A retrospective study after 3878 procedures. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:737-42.

Osuga K, Maeda N, Higashibara H, Hori S, Nakazawa T, Tanaka K, et al. Current status of embolic agents for liver tumor embolization. *Int J Clin Oncol*. 2012;17:306-15.

Parkin DM BF, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.

Patel NH, Hahn D, Rapp s, Bergan K, Coldwell DM. Hepatic artery embolization: factors predisposing to postembolization pain and nausea. *J Vasc Interv Radiol*. 2000 Apr;11(4):453-60.

Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind JF. Phase II Trial of Sorafenib Combined With Concurrent Transarterial Chemoembolization With Drug-Eluting Beads for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:3960-7.

Paye F, Farges O, Dahmane M, Vilorain V, Flejou JF, Belghiti J. Cytolysis following chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 1999;86(2):176-80.

Pomfret EA, Washburn K, Wald C. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl*. 2010;16(3):262-78.

Pomoni M, Malagari K, Moschouris H, Spyridopoulos TN, Dourakis S, Kornezos J, et al. Post embolization syndrome in doxorubicin eluting chemoembolization with DC bead. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:820-5.

Poon RT, Tso WK, Pang RW, Ng KK, Woo R, Tai KS, et al. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1100-8.

Prospective validation of the CLIP score: A new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2000; Apr;31(4):840-845.

Riaz A, Memon K, Miller FH, Nikolaidis P, Kulik LM, Lewandowski RJ, et al. Role of the EASL, RECIST, and WHO response guidelines alone or in combination for hepatocellular carcinoma: Radiologic–pathologic correlation. *Journal of Hepatology*. 2011;54:695-704.

Riaz A, Miller FH, Kulik LM, Nikolaidis P, Yaghami V, Lewandowski RJ, et al. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *JAMA*. 2010;303:1062-9.

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;27:5734-42.

Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petruzzi P, et al. conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22:1545-52.

Salem R, Lewandowski RJ. Chemoembolization and radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(6):604-11.

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;138:52-64.

Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Muhi AM, Matsuda M, et al. Imaging study of early hepatocellular carcinoma: usefulness of gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2011;261(3):835-44.

Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, Omary R, Hunter RD, Kulik L, et al. Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006;29:522-9.

Sato Y, Nakata K, Kato Y, Shima M, Ishii N, Koji T, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *N Engl J Med*. 1993;328(25):1802-6.

Sersté T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme MP, Bedossa P, Farges O, et al. Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatology*. 2012;55(3):800-6.

Shim JH, Han S, Shin YM, YU E, Park W, Kim KM, et al. optimal measurement modality and method for evaluation of responses to transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma bases on enhancement criteria. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24:316-25.

Sieghart W, Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART of decision making: retreatment with TACE in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, accepted article, DOI: 10.1002/hep.26256.

Silva R, Kunita MH, Girotto EM. Synthesis of Ag-PVA and Ag-PVA/PET-s20 composites by supercritical CO₂ method and study of silver nanoparticle growth. *J Braz Chem Soc*. 2007;19(6):103-13.

Solomon B, Soulen MC, Baum RA, Haskal ZJ, Shlansky-Goldberg RD, Cope C. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: prospective evaluation of response and survival in a U.S. population. *J Vasc Interv Radiol.* 1999;10:793-8.

Takayasu K, Aii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology.* 2006;131:461-9.

Takayasu K, Aii S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol.* 2012;56:886-92.

Tanaka K, Nakamura S, Numata K, Okazaki H, Endo O, Inoue S, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with percutaneous ethanol injection and transcatheter arterial embolization. *Radiology.* 1992;185:457-60.

Tsochatzis EA, Germani G, Burroughs AK. Transarterial chemoembolization, transarterial chemotherapy and intra-arterial chemotherapy for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Oncol.* 2010;37(2):89-93.

Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol.* 2007;46:474-81.

Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, Malagari K, Watkinson A, Pilleul F, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. *Am J Roentgenol.* 2011;197:W562-W570.

Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int.* 2010 May;30(5):741-9.

WHO. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO offset publication, Geneva, Switzerland, WHO 1979;No.48.

Xia J, Ren Z, Ye S, Sharma D, Lin Z, Gan Y, et al. Study of severe and rare complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer. *Eur J Radiol.* 2006;59:407-12.

Yao FY, Ferrell I, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33(6):1394-1403.

ANEXOS

ANEXO I. CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH

	1	2	3
Ascite	Ausente	Leve	Moderada
Bilirubina	<2 mg/dL	2 a 3 mg/dL	>3 mg/dL
Albumina	>3.5 g/dL	2.8 to 3.5 g/dL	<2.8 g/dL
Tempo de protrombina	<4	4 to 6	>6
RNI	<1.7	1.7 a 2.3	>2.3
Encefalopatia	Não	Grau 1 a 2	Grau 3 a 4

Escore 5 ou 6= Child-Pugh A, caracterizando doença compensada;
 Escore 7,8 ou 9= Child-Pugh B, caracterizando comprometimento funcional;
 Escore 10 a 15= Child-Pugh C, caracterizando doença descompensada.

Pugh RN, Murray-lyon IM, Dawson JL. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. British Journal of Surgery. 193;60:646-9.

ANEXO II. ESCORE CLIP (*CANCER OF THE LIVER ITALIAN PROGRAM*)

Child-Pugh	
A	0
B	1
C	2
Morfologia tumoral	
Único, envolvendo ≤50 % do parênquima	0
Multinodular envolvendo ≤50% do parênquima	1
Multinodular, envolvendo >50% do parênquima	2
Alfa-fetoproteína	
<400	0
≥400	1
Trombose de veia porta	
Não	0
Sim	1

Prospective validation of the CLIP score: A new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2000; Apr;31(4):840-5.

ANEXO III. PERFORMANCE STATUS (PS). ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

PS zero	Paciente sem evidência clínica de doença. Paciente desenvolve atividades normais, sem limitações.
PS 1	Paciente sintomático, ainda com capacidade de trabalhar e de realizar atividades diárias
PS 2	Paciente não pode trabalhar, mas consegue ter autonomia. Restrito ao leito menos de 50% do tempo diurno.
PS 3	Paciente requer atenção considerável e assistência médica frequente. Está mais de 50% do tempo diurno restrito ao leito.
PS 4	Incapacitação grave. Paciente acamado.

ANEXO IV. MELD (*MODEL FOR END- STAGE LIVER DISEASE*).

$$\mathbf{MELD= 3.78 (log. Bilirrubina sérica) + 11.2 (log. INR) + 9.57 (log. creatinina sérica) + 6.43}$$

Log., Logaritmo natural.

Bilirrubina sérica em mg/dl.

Creatinina sérica em mg/dl.

Pontuação:

- 40 ou mais: 100% de mortalidade
- 30 a 39: 83% de mortalidade
- 20 a 29: 76% de mortalidade
- 10 a 19: 27% de mortalidade
- menor que 10: 4% de mortalidade

ANEXO V. CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO DO COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

A Comissão Científica e o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000621) analisaram o projeto:

Projeto: 110261

Data da Versão do Projeto: 19/05/2011

Pesquisadores:

MARIO REIS ALVARES DA SILVA

LEANDRO ARMANI SCAFFARO

CLEBER DARIO PINTO KRUEL

Título: PVA x MICROESFERAS NA EMBOLIZAÇÃO INTRA-ARTERIAL NO TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR IRRESSECÁVEL

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as diretrizes e normas nacionais e internacionais de pesquisa clínica, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

- Os membros da Comissão Científica e do Comitê de Ética em Pesquisa não participaram do processo de avaliação dos projetos nos quais constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do projeto deverá ser comunicada ao CEP/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEP/HCPA.

Porto Alegre, 24 de novembro de 2011.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

ANEXO VI. DADOS COLETADOS

Paciente: _____ Reg: _____ n _____

Idade: _____ sexo: ()M ()F Cor: ()B ()N ()outro Peso: _____ Altura: _____

Contatos telefônicos: _____

Critérios de inclusão:

BCLC ()A ()B ()C Child-Pugh ()A ()B ()C

Critérios de exclusão:

CHC infiltrativo () Child-Pugh C () trombose portal () fluxo hepatofugal ()

metástases extra-hepáticas () ascite de difícil controle () outras neoplasias ()

creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl () BT $\geq 2,5$ mg/dl () leuc total ≤ 1500 ()

plaquetas ≤ 50000 mm³ () TP $\leq 50\%$ () albumina $\leq 3,0$ mg/dl ()

Sorologias positivas:

anti-HCV () HCV-RNA PCR qualitativo e/ou quantitativo ()

genotipagem/HBsAg () HBeAg () anti-HBe () HBV-DNA() PCR/anti-HIV

() HIV-RNA PCR quantitativo () CD4 _____ TARV () _____

Cirrose: () sim () não

Diagnóstico HCC: ()TC ()RM ()AP Data:

Consumo excessivo crônico de álcool: () sim () não

Co-morbidades: DM () sim () não Síndrome metabólica () sim () não

HIV : () sim () não

Demais exames: Ht: Hb: Leucocitos: Plaquetas: BT: BD:

AST: ALT: GGT: TP(%): INR: creatinina: albumina:

glicemia: glicemia pós-prandial: ferritina: saturação da transferrina:

colesterol/HDL: colesterol LDL: colesterol total: triglicerídios:

AFP:

Número de nódulos: ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 () mais de 5

Tamanho:

US () TC () RM() Padrão de impregnação: () típica () atípica

Localização da maior lesão: segmento: _____

Child-Pugh: () A () B () C

MELD:

Status de performance no tempo zero:

Primeira Embolização:

1. Data:

Origem da artéria hepática: () TC () AMS () outro

Cateter utilizado para cateterismo: () cobra () mikaelson () outro

Contraste iodado: () 200ml () 200-400ml () 400-600 ml () mais de 600ml

Tempo do procedimento: () 1h () 1-2h () 2-3h () 3-4h () mais de 4h

Complicações:

Hematoma ()sim () não

TGO ou TGP $\geq 2x$ o valor de base ()

Encefalopatia ()

Hemorragia gastrointestinal ()

Ascite ()

Colecistite aguda ()

Abscesso hepático ()
Óbito ()

SPE:

Categoria	0	1	2	3	4
Dor	não	uso de não narcóticos	narcóticos oral	parenteral	incontrolavel
Náusea	não	condições de VO	redução da ingesta	sem ingesta -	
Vômitos	não	1/ 24h	2 a 5/24h	6 a 10/24h	parenteral
Febre	não	37.1- 38°C	38.1-40.0°C	mais de 40°C	mais de 24h hipotensão

SOMA:

TC controle: tempo após procedimento:

MRECIST

resposta completa () resposta parcial ()

doença progressiva () doença estável ()

numero de procedimentos: _____

2. segundo procedimento

TC controle: tempo após procedimento:

mRECIST

resposta completa () resposta parcial ()

doença progressiva () doença estável ()

3. terceiro

TC controle: tempo após procedimento:

mRECIST

resposta completa () resposta parcial ()

doença progressiva () doença estável ()

Consultas:

1. Data:

BCLC:

Child pugh:

AnexosMeld:

AFP:

TC: () sim () não

Mrecist
 resposta completa () resposta parcial ()
 doença progressiva () doença estável () resposta objetiva ()
 Conduta:

2. Data:

BCLC:
 Child pugh:
 Meld:

AFP:

TC: () sim () não
 mRECIST
 resposta completa () resposta parcial ()
 doença progressiva () doença estável ()
 Conduta:

3. Data:

BCLC:
 Child pugh:
 Meld:

AFP:

TC: () sim () não

Mrecist
 resposta completa () resposta parcial ()
 doença progressiva () doença estável ()
 Conduta:

4. Data:

BCLC:
 Child pugh:
 Meld:

AFP:

TC: () sim () não

Mrecist
 resposta completa () resposta parcial ()
 doença progressiva () doença estável ()
 Conduta:

5. Data:

BCLC:
 Child pugh:
 Meld:

AFP:

TC: () sim () não

Mrecist
 resposta completa () resposta parcial ()
 doença progressiva () doença estável ()

Conduta:

6. Data:

BCLC:

Child pugh:

Meld:

AFP:

TC: () sim () não

Mrecist

resposta completa () resposta parcial ()

doença progressiva () doença estável ()

Conduta:

7. Data:

BCLC:

Child pugh:

Meld:

AFP:

TC: () sim () não

Mrecist

resposta completa () resposta parcial ()

doença progressiva () doença estável ()

Conduta:

8. Data:

BCLC:

Child pugh:

Meld:

AFP:

TC: () sim () não

Mrecist

resposta completa () resposta parcial ()

doença progressiva () doença estável ()

Conduta:

SEGUIMENTO

- TRANSPLANTE () SIM () NÃO
DATA: TEMPO DE SEGUIMENTO (MESES):

- OBITO () SIM () NÃO
DATA: TEMPO DE SEGUIMENTO (MESES):

- VIVO: () SIM () NÃO
TEMPO DE SEGUIMENTO (MESES):

ANEXO VII. ARTIGO EM INGLÊS.

**TRANSARTERIAL EMBOLIZATION FOR HEPATOCELLULAR
CARCINOMA: A COMPARISON OF NON-SPHERICAL PVA AND
MICROSPHERES IN POST EMBOLIZATION SYNDROME, LOCAL
RESPONSE AND SURVIVAL RATES**

Autores: Scaffaro LA; Álvares-da-Silva MR; Gravina G; Filho GM; Almeida CPB; Pinto LCPF; Kruel CDP

ABSTRACT

Background: transarterial chemoembolization (TACE) and transarterial embolization (TAE) have improved survival rates of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC), though the optimal TACE/TAE embolic agent has not yet been identified. This study was designed to compare two embolic agents – non-spherical polyvinyl alcohol (PVA) and microspheres (ME) on post-embolization syndrome (PES) and TAE results in HCC.

Methods: Eight HCC patients (AASLD guidelines diagnosis-based) submitted to TAE between August 2008 and December 2012 in a single center were retrospectively studied. TAE was performed by superselective catheterization followed by embolization with PVA 100-300 micra or ME 100-300 micra. PES was analyzed according to the Southwest Oncology Group Toxicity Criteria. Tumor response was evaluated using mRECIST criteria. Survival rates were based on Kaplan-Meier curves.

Results: Forty-eight patients were PVA-treated, and 32 ME-treated. There were no differences between the groups at the baseline, regarding age, sex, BCLC stage, Child-Pugh score, and tumoral features. ME group had significant more PES ($p=0.02$) and a trend to prolonged hospital length of stay ($p=0.05$) than PVA group, although there were no differences on survival ($p=0.679$) and tumoral response ($p=0.369$). Medians for survival time were 38.2 months (ME), and 34.3 months (PVA). Survival rates at 12, 18, 24, 36 and 48 months were 97.9, 88.8, 78.9, 53.4 and 21.4% in PVA-TAE, and 100, 92.9, 76.6, 58.8 and 58%, respectively, in ME-TAE group ($p= 0.734$).

Conclusion: ME-TAE leads to more PES than PVA-TAE with no benefit on survival rates or local response.

Uniterms: hepatocellular carcinoma; post embolization syndrome; embolization; transarterial embolization.

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cancer and the third leading cause of cancer-related death ¹. Curative treatments cannot be applied for the majority of HCC patients ^{1,2}. Therefore, locoregional treatments like transarterial chemoembolization (TACE) or transarterial embolization (TAE) have been used as a standard technique for intermediate CHC patients, promoting an increase on overall survival ^{3,4,5,6,7}.

TACE and TAE may be performed with different embolizing agents. The most widely employed agents are non-spherical polyvinyl alcohol (PVA) and, more recently, calibrated, hydrophilic microspheres (ME) ^{8,9}. There is no consensus in regard to the best guidelines for TACE or TAE, especially concerning the best embolizing agent ^{6,7,10}.

Post embolization syndrome (PES) comprises a group of symptoms consisting of abdominal pain, nausea, vomiting and low-grade fever, and occurs in up to 90% of patients after TACE or TAE ⁵. Its etiology is not fully understood but is probably relates to the combination of tissue ischemia and inflammatory response. Although PES is usually self-limited and requires only supportive care, it can be responsible to the need for and length of hospitalization. ^{5,6,7}

As PES has been not sufficiently described in CHC studies, and there is no study focused on the comparison of PES with two different embolic agents, we designed a study to compare PVA and ME-based TAE on PES, local response and survival rates.

Patients and methods

We retrospectively analyzed a historical cohort of patients older than 18 years with AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases)-diagnosed-based HCC ¹ treated from June 2008 to December 2012 at the Gastroenterology Division - Hepatology Unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

TAE was indicated according to the Barcelona algorithm (Barcelona Cancer Liver Disease- BCLC) for patients with HCC BCLC A with nodules greater than 3 cm or without safety percutaneous access, and BCLC B and BCLC C with no signs of extra-hepatic disease ¹.

Patients BCLC D, or BCLC C with evidence of extra-hepatic disease, portal vein thrombosis (or thrombosis of one of its branches), or yet hepatofugal portal flow were excluded. Patients with definitive diagnosis of extra-hepatic metastasis, difficult to control ascites, other active malignant diseases or the following laboratorial anomalies were also excluded: serum creatinine above 1.5 mg/dl, total bilirubin above 4.0 mg/dl, platelets lower than 50.000 mm³ and prothrombin time less than 50%.

In this period, 80 patients were treated with PVA or ME-TAE. The choice of the embolizing agent was according to the agent's availability at the procedure time. Data have been obtained, and patients were divided in two groups: a) PVA Group - TAE with PVA; and ME Group - TAE with ME.

Procedure

The same interventional radiologist in all cases, under sedation, performed TAE through a common femoral access. Selective catheterization of the celiac trunk and of the superior mesenteric artery was performed with a Cobra or Mikaelson 5F catheter to allow liver blood flow study. Hepatic artery was selectively catheterized, followed by a superselective feeding branch tumor catheterization with a 2.8 F microcatheter

(Progreat®, Terumo™). In the PVA group, a selective injection of PVA (Cook™, Bloomington, Indiana) was done in the feeding artery as distal as possible. In the ME group, this selective injection was done with ME - embospheres (Biosphere medicals™, Rockland, MA, U.S.A). In both groups the particles size were 100 - 300 micra for tumors up to 5 cm and 300 - 500 micra for tumors equal or larger than 5 cm.

Patients with previous history of biliary manipulation received piperacilin/tazobactam to minimize risk of infection. Antiemetic or analgesics were not given preemptively. Patients admission and discharge records were carefully evaluated by the authors. The effects related to PES were analyzed according to the Southwest Oncology Group Criteria (SOGC)⁵, which defines PES when there is at least two points (Table1). PES symptoms were analyzed based on the first TAE in each patient.

Possible complications related to TAE, such hematoma, liver failure, acute cholecystitis, liver abscess or death within 30 days of the procedure were also evaluated.

We used mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) to assess tumoral response to TAE, which determines the response based on enhancement pattern during the arterial phase of the dynamic study¹¹. Tumor response was defined as: a) Complete response: total disappearance of enhancement of the target lesion(s) during the arterial phase; b) Partial response: at least 30% reduction in the sum of the maximum diameters of the viable lesion(s); c) Progressive disease: at least 20% increase in the sum of the maximum diameters of the viable lesion(s); d) Stable disease: When the criteria of the two classifications above are not fulfilled¹¹.

Statistical analysis

Categorical variables were described by frequency and percentages. Quantitative variables with symmetric distribution were expressed by their mean values and standard deviation; the ones with asymmetric distribution were described by the

median and inter-quartile interval (25th Percentile - 75th Percentile). Chi-squared test or Fisher's Exact Test compared the categorical variables. Quantitative variables with symmetric distribution between groups were compared using the Student's-t test for the independent samples. Variables with asymmetric distribution were compared between the groups using Mann-Whitney U test.

Date of the first embolization until death or last follow-up date defined assessment of survival. The survival rates were calculated using the Kaplan-Meier's method and the groups were compared using the log-rank test.

Calculations were done in SPSS software version 19.0. The statistical level of significance was set on 0.05.

Results

Forty-eight patients were submitted to PVA-TAE and 32 to ME-TAE. There were 8 liver transplants and 1 follow-up loss in the PVA group, and 5 liver transplants and 1 follow-up loss in the ME group. Table 2 summarizes the groups' characteristics. There were no significant differences at the baseline in regard to demographic data, staging, laboratory and HCC characteristics.

Regarding complications, hematoma at the puncture site was detected in 3 patients (6.5%) in the PVA group and 1 (3.2%) in the ME group. Decompensated ascites after TAE occurred in 5 patients (11.1%) in the PVA group and in 1 patient (3.2%) in the ME group. Only one patient, from ME group, developed a liver abscess. No acute cholecystitis or death 30 within days after the procedure was seen in either group.

PES, defined by the presence of 2 or more points according to the SOGC criteria, was seen in 13 patients (29.1%) in the PVA group and in 20 patients (56.2%) in the ME group, with statistically significant difference between the two groups ($p=0.02$).

Table 3 depicts the distribution of PES founded in the groups.

There was a trend to difference between the groups regarding length of hospital stay, with a mean of 3.35 days for the PVA group and 6.59 days for the ME group ($p=0.05$).

Throughout the analysis, follow up time was 1 to 52 months (median 39 months).

The survival mean rates and medians were 34.3 and 39 months in the PVA group (minimum 25.1; maximum 52 months) and 38.14 and 39 months in the ME group (minimum 27.58; maximum 50.41 months), with no significant difference between the groups ($p=0.679$). Figure 1 presents the Kaplan-Meier curve in the two groups.

Survival rates at 12, 18, 24, 36 and 48 months were 97.9, 88.8, 78.9, 53.4 and 21.4% for the PVA group, and 100, 92.9, 76.6, 58.8 and 58% for the ME group, respectively, with no differences between the two groups ($p= 0.734$).

There was no statistical difference between the groups in tumoral response according to the mRECIST, as seen in Table 4. Most cases had partial response after TAE (23 patients - 47.9% - in the PVA group and 18 - 56.3% - in the ME group).

Discussion

PES is related to tumor ischemia and to the local inflammatory response. Several studies related to TACE or TAE mention only anecdotal references to the symptoms after these procedures without qualifying or quantifying PES in an objective way, or even defining the criteria utilized for those reports. Lo et al have documented the presence of temperature in 32.8%, abdominal pain in 26%, and vomiting in 16.7% of the cases after TACE¹³. Poon et al described up to 77.1% PES after TACE¹⁴. On the other hand, Vogl et al describe PES in 25.9% of their procedures¹⁵.

Furthermore, there are no comparative studies between two embolizing agents in regard to PES.

Leung et al were the first authors to standardize a score on PES, applying the SOGC criteria⁵. In this study PES severity determining factors were also assessed in

patients submitted to TACE using PVA, suggesting the embolization of the cystic artery and the use of high doses of chemotherapy may be associated to more symptoms related to PES and longer hospital stay ⁵. Authors found PES in 61.4% of TACE procedures. Our findings were slightly different from them, as 29.1% in the PVA group and 56.2% in the ME group, according to the same criteria, presented the clinical complication. That difference is probably related to the use of three chemotherapy agents (doxorubicin, mitomycin-C and cisplatinum) in TACE, suggesting that TAE could induce fewer side effects.

More recently, Pomoni et al investigated PES in 237 patients submitted to DEB-TACE; they reported PES in 86.5%. Fever and abdominal pain correlated positively to the size and number of lesions treated ¹⁶. In this study, the authors utilized the National Cancer Criteria for adverse events to document PES, even considering that there is no precise terminology to describe PES on that classification, reinforcing the need to establish more objective and uniform criteria for the study of this clinical complication ¹⁶. Kogut et al evaluated the role of prophylactic steroids for the control of PES symptoms, concluding that there is no benefit on steroids in reducing the symptoms ¹⁷.

The main goal of our study was to objectively compare PES following injection of two different embolizing agents. Our results demonstrated significant difference between PVA and ME, with SPE in 29.1% of PVA-treated patients and 56.2% in ME-treated ($p=0.02$).

Moreover, PVA or ME-based TAE presented similar results regarding survival rates and tumor response based on mRECIST.

Also, our survival curve suggests that there still is a role for TAE in the palliative treatment of HCC. We showed survival rates similar to the literature, even when comparing to drug-eluting Beads (DEB-TACE), with a mean survival of 34.3 months using PVA and 38.14 months with the use of ME. Llovet et al have previously

demonstrated 1 and 2 years survival rates of 82 and 63% with TACE and 75 and 50% with TAE ⁶.

Maluccio et al found survival rates of 84, 66 and 51% in 1, 2 and 3 years in patients treated with TAE ¹².

Takayasu et al found a median survival of 34 months, and 1, 3, 5 and 7 years survival rates of 82, 47, 26 and 16% in a cohort of 8510 patients submitted to TACE with sponge gelatin particles¹⁸. Furthermore, Sacco and colleagues did not demonstrate significant benefit of DEB-TACE when compared to conventional TACE in regard to survival, with 2-years survival rates of 86.8% and 83.6% respectively ($p=0.96$) ¹⁹.

Perhaps we could explained these good survival rates in our sample because the number of BCLC A patients treated, 36% in PVA group and 25% in ME group. In fact, in our institution, we do not have radiofrequency ablation availability for CHC patients, and even for ethanol ablation some lesions had not favorable localization for percutaneous access. Comparing cited studies, Llovet et al for example had excluded BCLC A patients in his sample ³. Maluccio et al had not used BCLC classification and a subgroup analysis of Takayasu et al cohort showed survival rates of 94, 83 and 73% in 1, 2 and 3 years in Child-Pugh A patients with single or less than 3 tumors ^{12, 18}.

In regard to local response, most studies present the results of conventional TACE, DEB-TACE or TAE by using the classification systems WHO (World Healthy Organization) or RECIST ¹¹. However, more recently, mRECIST and EASL (European Association for the Study of the Liver) appeared as the most logical option for the assessment of HCC, since they consider tumor viability through enhancement pattern in imaging dynamics studies ¹¹. Lammer et al in the Precision V Trial compared DEB-TACE with conventional TACE. Although no significant difference in survival was demonstrated, there was better performance of DEB-TACE according to EASL criteria, with 22% complete response with conventional TACE and 27% with DEB-TACE ⁴. Malagari et al found partial and complete responses of 26.8 and 46.3% respectively,

with DEB-TACE after 6 months follow up, and 14 and 41.9% with TAE using ME according to the EASL criteria²⁰.

Our study demonstrated complete and partial response of 12.5 and 47.9% respectively in the PVA group and 21.9 and 56.3% in the ME group, with no significant difference between groups. The mRECIST criteria was used for the assessment of tumor response, which seems to be more compatible with the dynamic behavior of HCC in imaging exams and easier and faster than EASL to document.

The present study has some limitations. It is single-centered, retrospective, and the choice of the embolizing agent was not randomized. Nevertheless, the survival rates we found suggest this issue still deserves to be further studied.

In conclusion, ME-based TAE leads to more PES when compared to PVA-based TAE.

References

1. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: The BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis.* 2010;20(1):61-74.
2. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2007;13(21):2952-5.
3. Llovet JM, Real MI, Montana X. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1734-9.
4. Lammer J, Malagari K, Vogl T. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(1):41-52.
5. Leung DA, Goin JE, Sickles C, Barbara J, Raskay RN, Soulen MC. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:321-6.
6. Lencioni R, Crocetti L. Local-Regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology.* 2012;262(1):44-58.
7. Marelli L, Stigliano R, Triantos C. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30:6-25.

8. Osuga K, Maeda N, Higashibara H, Hori S, Nakazawa T, Tanaka K. Current status of embolic agents for liver tumor embolization. *Int J Clin Oncol*. 2012;17:306-15.
9. Huppert P. Current concepts in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging*. 2011;36:677-83.
10. Tsochatzis EA, Germani G, Burroughs AK. Transarterial chemoembolization, transarterial chemotherapy and intra-arterial chemotherapy for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Oncol*. 2010;37(2):89-93.
11. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Liver Dis*. 2010;30(1):52-60.
12. Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, Schubert J, Brody LA, Sofocleus CT, et al. transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of inresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19:862-9.
13. Lo CM, Ngan H, Tso WK. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:1164-71.
14. Poon RN, Tso WK, Pang RW. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1100-8.
15. Vogl TJ, Lee C, Lencioni R. Liver, gastrointestinal and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treatment with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. *AJR*. 2011;197(4):W562-70.
16. Pomoni M, Malagari K, Moschouris H, Spyridopoulos TN, Dourakis S, Kornezos J, et al. Post embolization syndrome in doxorubicin eluting chemoembolization with DC bead. *Hepatogastroenterology*. 2011 oct 24;49:1115-6.
17. Kogut MJ, Chewing RH, Harris WP, Hippe DS, Padia SA. Postembolization syndrome after hepatic transarterial chemoembolization: effect of prophylactic steroids on postprocedure medication requirements. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Mar;24(3):326-31.
18. Takayasu K, Arii S, Ikai I. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology*. 2006;131:461-9.
19. Sacco R, Bargellini I, Bertini M. conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22:1545-52.

20. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:541-51.

Table 1

PES according to the *Southwest Oncology Group Toxicity*

Category	Grade				
	0	1	2	3	4
Pain	no	use of non-narcotics	oral narcotics	parenteral	untreatable
Nausea	no	oral intake ok	reduction in oral intake	no intake -	parenteral
Vomits	no	1/ 24h	2 to 5/24h	6 to 10/24h	more than 24h
Temperature	no	37.1- 38C	38.1-40.0C	above 40C	hypotension

PES post embolization syndrome; C, Celsius.

Table 2 . Baseline and tumoral characteristics

Characteristics	PVA (n=48)	ME (n=32)	p value	
Age	61+-8.3	60.4+-9.6	.75	
Gender	58.3% male	81.3% male	.057	
Caucasians	93%	99%	.28	
BMI	26.12+-4.25	26.42+-4.39	.759	
HCV positive	82.2%	74.25%	.577	
HCVRNA PCR qualit	90%	81.8%	.598	
Alcohol	34.8%	34.5%	1.0	
BCLC A/B/C	36%/60%/4%	25%/75%/0	.358	
Child-Pugh A/B/C	44%/50%/6%	60%/31%/9%	.250	
PS zero	93.8%	84.4%	.256	
AST U/L	36.65	37.63	.849	
ALT U/L	62.34	79.72	.849	
GGT U/L	134.93	117.25	.478	
Platelets x1000/UL	100.75	115.66	.246	
PT %	72.9	76.9	.262	
Albumin U/L	3.25	3.46	.224	
BT MG/dl	1.49	1.2	.08	
AFP ng/ml	(44) 2747	(28) 1027	.217	
MELD	(37) 12.45	(20) 14.33	.12	
Creatinine	0.93	0.95	.723	
CTMD	65%	51,60%	.339	
Tumor size	4.71	5.43	.113	
Number of tumors				
	1	54.2%	40.6%	.488
	<3	81.3%	18.8%	.477
	≥ 3	71.9%	28.1%	.477
Number of TAE	2.33	2.13	0.187	

PVA, polyvinyl alcohol; ME, microspheres; BMI, body mass index; HCV, hepatitis C virus; HCVRNA PCR qualit C-reactive protein qualitative RNA hepatitis C virus; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; PS, performance status; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; GGT, gamma-glutamyl transferase; PT, prothrombine time; BT, total bilirubin; AFP, alpha-fetoprotein; MELD, Model for End-stage Liver Disease; CTMD, computed tomography multidetector; TAE, transarterial embolization

Table 3

Post embolization syndrome according to Southwest Oncology Group Criteria

	0	1	2	3	4	5	> 5
PVA (n=48)	26 (54.2%)	8 (16.7%)	4 (8.3%)	6(12.5%)	0	3 (6.3%)	1 (2.1%)
ME (n=32)	11 (34.4%)	3 (9.4%)	11 (34.4%)	3 (9.4%)	3 (9.4%)	1 (3.1%)	0

PES, post embolization syndrome; SOGT, Southwest Oncology Group Toxicity; PVA, polivinil alcohol; ME, microspheres

Figure 1. Kaplan-Meier Curve

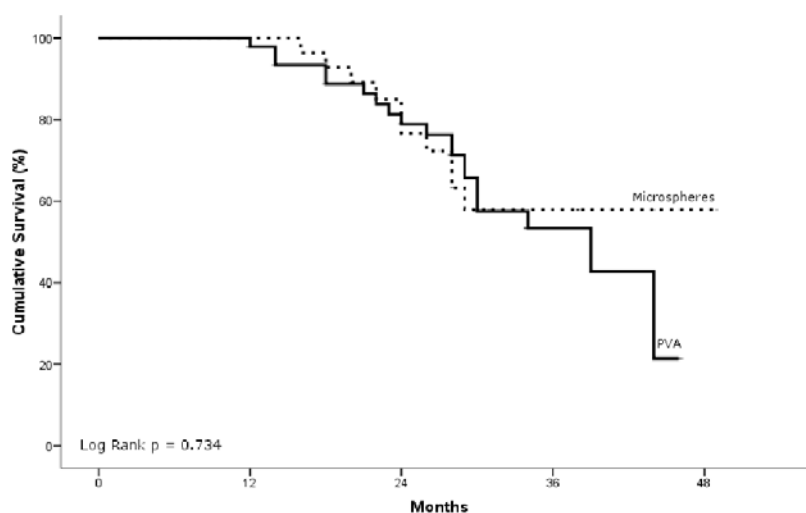


Table 4. Response rates according mRECIST

	CR	PR	PD	SD
PVA	6 (12.5%)	23 (47.9%)	8 (16.7%)	11 (22.9%)
ME	7 (21.9%)	18 (56.3%)	3 (9.4%)	4 (12.5%)

mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CR, complete response; PR, partial response; PD, progressive disease; SD, stable disease; PVA, polyvinyl alcohol; ME, microspheres.

Anexo VIII. Termo de Compromisso para utilização de Dados



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

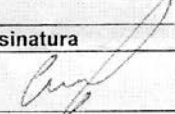
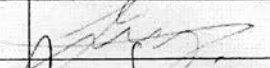
Termo de Compromisso para Utilização de Dados

Título do Projeto

<p align="center">PVA x MICROESFERAS NA EMBOLIZAÇÃO INTRA-ARTERIAL NO TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR IRRESSECÁVEL</p>	<p align="center">Cadastro no GPPG</p>
---	--

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, 20 de maio de 2011

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Cleber D Kruehl	
Leandro Scaffaro	
MARIO NEIS RIVARES-DA-SILVA	