

TÍTULO:

QUIMIOEMBOLIZAÇÃO COM MICROESFERAS CARREGADAS NO TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR: ANÁLISE DA RESPOSTA TUMORAL E DA SOBREVIVÊNCIA NUMA COORTE DE 47 DOENTES

Artigo científico original

Autor: João Pedro Pessoa Couceiro

Data de Nascimento: 14 de Abril de 1990

Naturalidade: Coimbra

Afiliação: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Email: jp.couceiro.mail@gmail.com

RESUMO

A quimioembolização transarterial é um método de tratamento paliativo do carcinoma hepatocelular. Realizámos um estudo retrospectivo com o objectivo de avaliar a resposta tumoral local e a sobrevivência após quimioembolização transarterial com partículas carregadas com doxorrubicina. Avaliou-se imagiologicamente a resposta tumoral de 47 doentes através de tomografia computadorizada e, adicionalmente, a toxicidade laboratorial após a realização da quimioembolização transarterial. Calculou-se a sobrevivência a partir da data de diagnóstico e compararam-se as medianas da sobrevivência através do teste do log-rank. Verificou-se que, segundo os critérios *modified RECIST*, a taxa de resposta ao tratamento foi de 51%, sendo que 23 % apresentaram resposta completa, e 28% resposta parcial. Apenas 10% dos doentes integraram a classe de doença progressiva. Os restantes 39% incluíram-se na classe de doença estável. Relativamente à toxicidade hepática após a quimioembolização, 70% dos doentes subiram pelo menos um ponto na classificação de Child-Pugh. A taxa de sobrevivência ao primeiro ano após quimioembolização foi de 70% e ao terceiro ano de 36%. A análise univariável de Kaplan Meier revelou 5 fatores de prognóstico significativos: metástases extra-hepáticas, trombose da veia porta, estágio *Barcelona Clinic for Liver Cancer* (BCLC), escala de *Cancer of the Liver Italian Program*, e nível de alfa-fetoproteína. A sobrevivência relativamente ao estadiamento BCLC foi de 48 meses no estágio A, 22 meses no estágio B, 4 meses no estágio C e 1 mês no estágio D ($p=0,002$). A quimioembolização com partículas carregadas com doxorrubicina revelou-se um método terapêutico minimamente invasivo, seguro e eficaz no tratamento paliativo do carcinoma hepatocelular.

Palavras-chave: Terapêutica quimioembolização, Carcinoma Hepatocelular, Sobrevivência, Microesferas, Análise coorte

ABSTRACT

Retrospective study with the purpose to determine local tumor response and survival, after transarterial chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads, in the palliative treatment of the hepatocellular carcinoma. Forty-seven patients with hepatocellular carcinoma underwent transarterial chemoembolization. Baseline laboratory and imaging characteristics were obtained, and, also, laboratory toxicity following treatment. We calculated the survival from date of diagnosis and compared the median survival through the log-rank test. According to the modified RECIST criteria, the response rate to the treatment was 51%, dividing into 23% with complete response and 28% with partial response. Only 10% of patients were in the progressive disease class. The remaining 39% were included in the stable disease class. Regarding liver toxicity following chemoembolization, 70% of patients increased at least one point on the Child-Pugh classification. The survival rate in the first year after chemoembolization was 70% and on the third year was 36%. Univariate analysis through Kaplan Meier test showed 5 significant prognostic factors: metastasis, portal vein thrombosis, Barcelona Clinic for Liver Cancer (BCLC) staging system, score of the Cancer of the Liver Italian Program, and level of alpha-fetoprotein. Concerning the BCLC staging, the survival was 48 months in Stage A, 22 months at stage B, four months in stage C and 1 month in Stage D ($p=0,002$). Chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads was a minimally invasive therapeutic method, which proved to be safe and effective in the palliative treatment of hepatocellular carcinoma.

Keywords: Therapeutic chemoembolization, Hepatocellular carcinoma, Survival, Microspheres, Cohort analysis

INTRODUÇÃO

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é o tumor maligno primário mais comum do fígado,^{1,2} responsável por mais de 90% dos casos.² Representa a terceira causa de morte por cancro, a nível mundial,¹⁻⁵ sendo a principal causa de morte em doentes com cirrose.⁶ Segundo a última estatística disponibilizada pelo Instituto Nacional de Estatística de Portugal, foram registados, só no ano de 2012, 969 óbitos por tumores malignos do fígado e das vias biliares intra-hepáticas, 32 a mais do que nos dois anos anteriores.⁷

A nível mundial, a grande maioria dos casos de CHC encontra-se em países em desenvolvimento, sobretudo onde a infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) é endémica. Porém, também a incidência em países desenvolvidos está a aumentar, especialmente devido à infecção pelo vírus da hepatite C (HCV).^{8,9} Em Portugal, a principal causa de cirrose é a alcoólica, correspondendo a dois terços do número total de casos.¹⁰

Apesar da implementação de programas de vigilância em populações de risco, a maioria dos doentes com CHC continuam a ser diagnosticados tardiamente, o que impossibilita uma terapêutica curativa.^{1,2,5,11} O tratamento do CHC requer uma equipa multidisciplinar, envolvendo especialistas de medicina interna, cirurgiões e radiologistas de intervenção.

Atualmente, o sistema de classificação *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) é o recomendado pela *European Association for the Study of the Liver* (EASL) e pela *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD). Este classifica os doentes de acordo com o estágio do tumor, a função hepática e a *performance status*, de forma a estabelecer o prognóstico e a propor uma terapêutica para o doente.^{2,12,13}

De acordo com esta classificação a quimioembolização transarterial (TACE) é a terapêutica não curativa de primeira linha do carcinoma hepatocelular em doentes no estágio

B, ou estágio intermédio, da classificação BCLC.² Neste estágio são incluídos doentes com função hepática classe A ou B de Child-Pugh, tumores multinodulares (mais de 3, independentemente do tamanho, 2 ou 3 superiores a 3cm, ou 1 não ressecável), performance status 0, e sem invasão vascular ou metástases extra-hepáticas.²

Estes doentes têm uma sobrevivência média de 16 meses, ou 49% aos 2 anos. A TACE aumenta a sobrevivência destes doentes numa mediana de 20 meses de acordo com estudos clínicos randomizados^{2,14}. Contudo, devido à heterogeneidade da população no estágio B BCLC, o prognóstico é bastante variável.¹⁵

A TACE com microesferas carregadas (TACE-DEB) consiste na injeção de fármacos citotóxicos, através de um cateter arterial, seguido da embolização dos vasos que irrigam o tumor. A embolização tem como objectivo reduzir o *wash-out* do fármaco, aumentando o tempo de exposição local, provocando um forte efeito citotóxico e isquémico. Desta forma, evita-se o metabolismo de primeira passagem do quimioterápico que ocorre na administração oral ou intravenosa.

Inicialmente, a técnica utilizada era a TACE Convencional (cTACE) que consistia na administração dos fármacos quimioterápicos emulsionados com lipiodol. Mais recentemente, implementou-se a TACE com utilização de *drug-eluting beads* (DEB), ou seja, microesferas carregadas com agentes quimioterápicos.

A TACE-DEB tem como principal vantagem a libertação prolongada do fármaco, que apresenta um tempo de semi-vida de 150-1730 horas, comparativamente à libertação mais rápida do agente quimioterápico em emulsão de lipiodol, utilizado na cTACE, cujo tempo de semi-vida é 1 hora. Consequentemente, o tempo de contacto do tumor com o quimioterápico é aumentado e os níveis plasmáticos são inferiores aos observados na cTACE.¹⁶ Assim, a doxorubicina, em monoterapia, é o fármaco quimioterápico mais usado mundialmente na TACE-DEB.¹¹

Contudo, devido à heterogeneidade do estado intermédio BCLC, existe alguma controvérsia relativamente à eficácia e segurança da TACE em doentes submetidos a este tratamento. Torna-se premente criar novas estratégias para melhorar o processo de seleção dentro deste estágio tão heterogéneo de CHC.¹⁷ Resumindo, identificar, com precisão, os doentes que mais irão beneficiar com a TACE continua a ser um desafio.

Neste contexto avaliámos retrospectivamente a sobrevivência e os fatores determinantes de sobrevivência, após a realização de TACE-DEB para tratamento paliativo do CHC. Avaliámos também a resposta tumoral e o impacto da TACE na função hepática. Comparámos ainda as situações em que a quimioembolização é utilizada na prática clínica com as recomendações da EASL/EORTC.²

MATERIAIS E MÉTODOS

População de Doentes

O presente estudo consiste numa análise retrospectiva de dados referentes a uma coorte de 165 doentes com CHC, seguidos no serviço de Medicina Interna A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), submetidos a TACE-DEB entre 1 de Janeiro de 2008 e 31 de Dezembro de 2013. Este período foi definido de forma a analisar a sobrevivência dos doentes com uma adequada margem de tempo. Da população de 165 doentes foram selecionados 47 doentes que efetuaram TACE-DEB e cujos dados permitiram um correto estadiamento BCLC. Estes doentes apresentavam documentação de, pelo menos, uma tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) antes do tratamento e pelo menos uma TC ou RM, um mês após a TACE.

Este estudo retrospectivo, baseado em bases de dados do CHUC, não necessitou de obtenção do consentimento dos doentes, graças à anonimização integral dos dados analisados.

Avaliação pré-tratamento e Estadiamento

Na fase pré-tratamento foi realizada a história clínica e o exame físico a todos os doentes. Antes de cada procedimento foi realizada a avaliação laboratorial, incluindo doseamento de α -fetoproteína (AFP), bilirubina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), albumina, fosfatase alcalina (FA), gama glutamiltransferase (GGT), creatinina, sódio sérico, estudo da coagulação (INR) e hemograma completo. Adicionalmente foi realizada TC, com administração de produto de contraste endovenoso, para avaliação do número de nódulos, dimensão do maior nódulo, comportamento vascular do nódulo dominante e presença de invasão vascular macroscópica ou de doença extra- hepática.

A função hepática foi calculada com base na classificação de Child-Pugh, e o estado geral do doente (*performance status*) com base na classificação de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Os doentes foram também classificados segundo o *Cancer Liver Italian Program* (CLIP).¹⁸

O diagnóstico de cirrose foi estabelecido com base em dados clínicos, testes de função hepática, exames de imagem (ecografia e/ou TC abdominal), elastografia hepática transitória (Fibroscan®), com confirmação histológica nos casos de dúvida.

O diagnóstico de CHC foi efectuado segundo as recomendações da *European Association for the Study of the Liver* (EASL) e o estadiamento realizado segundo o sistema do grupo *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), de acordo também com as referidas recomendações.

Foram ainda avaliadas as características dos doentes selecionados para a terapêutica com TACE, e comparadas com as características definidas pela classificação BCLC. Segundo esta classificação, as indicações para a realização de TACE são a presença de CHC multinodular (mais de 3 nódulos, independentemente do tamanho; 2 ou 3 nódulos superiores a 3cm, ou 1 nódulo não ressecável), ausência de sintomas (PS 0) e ausência de evidência de invasão vascular ou metástases extra-hepáticas. As contra-indicações são a insuficiência hepática grave, evidência de invasão macrovascular ou metástases extra-hepáticas.²

Tratamento

A TACE-DEB consistiu na introdução de um cateter na artéria femoral comum, pela técnica de Seldinger, e realização do angiograma da artéria mesentérica superior até opacificação portal, de forma a avaliar anomalias vasculares e a permeabilidade portal. Adicionalmente, foi cateterizado o tronco celíaco e seletivamente a artéria hepática para identificação das lesões e dos vasos nutritivos. Em função da dimensão, localização e vascularização arterial do CHC, o cateter foi introduzido até às artérias segmentares. Posteriormente, um microcatéter foi introduzido super-seletivamente até às artérias que irrigavam o tumor, de forma a minimizar o insulto isquémico ao tecido não tumoral. Após superseletivação, a mistura de microesferas carregadas com doxorubicina e agente de contraste não-iónico foi libertada lentamente, sob controlo fluoroscópico, até ser identificada estase do fluxo sanguíneo ou até uma dose máxima de 150 mg (4 cc) por embolização. Estas microesferas carregadas com doxorubicina são partículas de polivinil-álcool biocompatíveis, hidrofílicas e não reabsorvíveis. Por último, foram injetadas microesferas não carregadas quando não foi possível atingir o nível de estase desejado no final do procedimento.

Foi realizado um total de 80 quimioembolizações (média 1,67 sessões por doente, intervalo 1-6 sessões). Todos os doentes foram quimioembolizados com microesferas

carregadas com doxorubicina (100-300 micra). Todas as TACE-DEB foram realizadas por radiologistas de intervenção.

Avaliação da resposta

As lesões alvo foram identificadas e medidas. Em doentes com CHC de lesão única, esta foi avaliada e em doentes com lesões multifocais, foi avaliada a maior lesão.¹⁹ As lesões não tratadas não foram incluídas na avaliação da resposta. A eficácia do tratamento foi avaliada com base na resposta imagiológica, observada em TC ou RM, no espaço de 1 mês após a quimioembolização.

Foram aplicados os critérios *modified RECIST* (mRECIST),²⁰ que assentam na medição do diâmetro da lesão alvo e na avaliação da viabilidade tumoral. Estes critérios permitem a divisão dos doentes em 4 grupos. A resposta completa (RC) foi definida como desaparecimento total da lesão alvo ou ausência de áreas captantes de produto de contraste; a resposta parcial (RP) consiste na diminuição de 30% ou mais das lesões alvo ou da área tumoral captante de produto de contraste; a doença progressiva (DP) inclui aumento de 20% ou mais desde a dimensão mínima atingida desde início do tratamento. Os restantes casos foram classificados como doença estável (DE).²

Os doentes com registo do doseamento de AFP foram divididos em 3 grupos, de acordo com os valores pré-tratamento: inferior a 200 ng/mL, entre 200 ng/mL e 400 ng/mL e superior a 400 ng/mL. Esta divisão permite a comparação dos nossos dados com outros centros que usam estes valores como níveis limites para diagnóstico de CHC.²¹

Toxicidade

A toxicidade hepática foi analisada com base nas análises laboratoriais elaboradas no dia seguinte à realização da TACE, em 10 doentes. Os parâmetros avaliados foram

bilirrubina, FA, ALT, AST séricas. Foi também calculado o grau de gravidade da lesão hepática induzida pela TACE.²² Estas análises laboratoriais foram comparadas às análises pré-TACE.

Análise Estatística

Os dados iniciais foram explorados usando métodos univariáveis e gráficos, quando exequível, de forma a facilitar a inspeção e posterior interpretação da informação. Os *outliers* e observações influentes, com possível viés, foram identificadas e foi testado o seu rigor. Todos os dados foram sumariados usando os métodos estatísticos descritivos apropriados (i.e. média, mediana e desvio padrão para variáveis contínuas, contagem e frequência para variáveis categóricas). A comparação entre grupos foi calculada usando testes não paramétricos (Mann-Whitney e Wilcoxon).

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a sobrevivência dos doentes (mediana e intervalo de confiança de 95%), calculada a partir da data de diagnóstico do CHC.¹³ A morte do doente foi definida como o evento ocorrente, e os doentes foram censurados na data do último follow-up ou do transplante hepático.

Foi realizada uma análise univariável para identificar os fatores preditores de sobrevivência, comparando as curvas de sobrevivência através do teste do log-rank.

As variáveis com $p < 0,1$ na análise univariável foram introduzidas no modelo de riscos da Regressão de Cox para estimar o seu impacto como fatores independentes de prognóstico.

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software estatístico *IBM SPSS Statistics version 21* para OSX.

RESULTADOS

População de doentes

Os dados base dos doentes com CHC que, posteriormente, foram submetidos a TACE-DEB encontram-se resumidos na tabela 1.

Tabela 1	
Demografia de base dos doentes com CHC intervencionados com TACE-DEB	
<i>Parâmetro</i>	<i>Nº de Doentes (n=47)</i>
Idade	
<65	21 (45)
≥65	26 (55)
Sexo	
Masculino	40 (85)
Feminino	7 (15)
ECOG Performance Status	
0	37 (79)
1	7 (15)
2	3 (6)
Método de diagnóstico	
Biópsia	10 (21)
Imagiológico	37 (79)

Nota – Os dados dentro de parênteses representam percentagens. ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; TACE-DEB = Quimioembolização Transarterial com Microesferas Carregadas

A mediana da idade foi de 65 anos (com uma amplitude de 23-87). Relativamente ao sexo, 40 doentes (85%) eram homens, constituindo um rácio masculino para feminino de 5,7:1. A maioria dos doentes, 37 doentes (79%), apresentou um *performance status* de 0.

Tabela 2

Caraterísticas de base e Estadiamento dos doentes com CHC intervencionados com TACE-DEB

<i>Parâmetro</i>	<i>Nº de Doentes (n=47)</i>
Vírus	
VHB	10 (22)
VHC	16 (34)
VHB+VHC	3 (6)
Cirrose	
Presente	43 (91)
Ausente	4 (9)
Ascite	
Presente	4 (9)
Ausente	43 (91)
Hipertensão Portal	
Presente	28 (60)
Ausente	19 (40)
Esplenomegalia	
Presente	25 (53)
Ausente	22 (47)
Encefalopatia	
Presente	1 (2)
Ausente	46 (98)
Varizes Esofágicas*	
Presente	16 (62)
Ausente	10 (38)
Consumo alcoólico	
Presente	34 (72)
Ausente	13 (28)
Tabagismo	
Presente	27 (57)
Ausente	20 (43)
Diabetes	
Presente	15 (32)
Ausente	32 (68)
HTA	
Presente	18 (38)
Ausente	29 (62)
Trombose da Veia Porta	
Presente	5 (11)
Ausente	42 (89)
Metástases	
Presentes	6 (13)
Ausentes	41 (87)

Tabela 2 (continuação)

Tabela 2 (continuação)

Caraterísticas de base e Estadiamento dos doentes com CHC intervencionados com TACE-DEB

<i>Parâmetro</i>	<i>Nº de Doentes (n=47)</i>
Caraterísticas do Tumor	
Distribuição	
Solitário	20 (43)
Multifocal	27 (57)
Localização do Tumor	
Bilobar	26 (56)
Unilobar	21 (44)
Tumor de maiores dimensões*	
Geral	47 [5.4, 2-18]
< 5cm	23 (49) [3.5, 2-4.7]
5 – 10cm	17 (36) [6.4, 5.4-10]
> 10cm	7 (15) [13, 11.6-18]
Dados do Laboratório	
AFP (ng/mL)*	
<200	32 (78)
200-400	2 (5)
>400	7 (17)
Bilirrubina Total (mg/dL)	
<2	36 (77)
2-3	8 (17)
>3	3 (6)
Albumina (mg/dL)	
>3.5	26 (55)
2.8-3.5	17 (36)
<2.8	4 (9)
Estadiamento	
Score de Child-Pugh	
A	38 (81)
B	8 (17)
C	1 (2)
Estádio BCLC	
A	6 (13)
B	35 (74)
C	4 (9)
D	2 (4)
Critérios de Milão	
Dentro	12 (25)
Excluído	35(75)

* não existem dados de todos os doentes

• dados dentro de parênteses rectos representam a mediana das dimensões do tumor e amplitude, respectivamente, em centímetros.

Nota – Os dados dentro de parênteses representam percentagens. VHB = Vírus Hepatite B, VHC = Vírus Hepatite C, HTA = Hipertensão Arterial, AFP= Alfa-Fetoproteína

Considerando as comorbilidades (Tabela 2), em 43 doentes (92%) o CHC foi associado a cirrose hepática, e 28 (60%) apresentaram, simultaneamente, hipertensão portal. Em 33 doentes (77%) a cirrose hepática foi associada ao consumo de álcool, em 15 (35%) à infecção por VHC, em dez (23%) à infecção por VHB, e 3 doentes (7%) revelaram co-infecção VHB e VHC. A hemocromatose foi a causa de cirrose hepática num doente. Relativamente a características pouco proeminentes na amostra detectámos um doente com obesidade, 2 com VIH, 3 com doença renal crónica e nenhum doente tinha esteatose hepática não-alcoólica (NASH).

Relativamente às características do CHC, o diâmetro médio do maior tumor foi de 6,3 ± 4,1 cm. A 12 doentes (26%) foi diagnosticado tumor solitário com tamanho superior a 5cm, 11 (23%) apresentaram 2 ou 3 nódulos com pelo menos um superior a 3cm e outros 12 (26%) revelaram mais de 3 nódulos. Seis doentes (13%) tinham metástases extra-hepáticas (3 com nódulos linfáticos aumentados, 1 com metástase peritoneal, 1 com metástases ósseas e 1 com metástases na glândula supra-renal). Em 10 doentes (21%) o diagnóstico de CHC foi confirmado por biopsia.

Tratamento

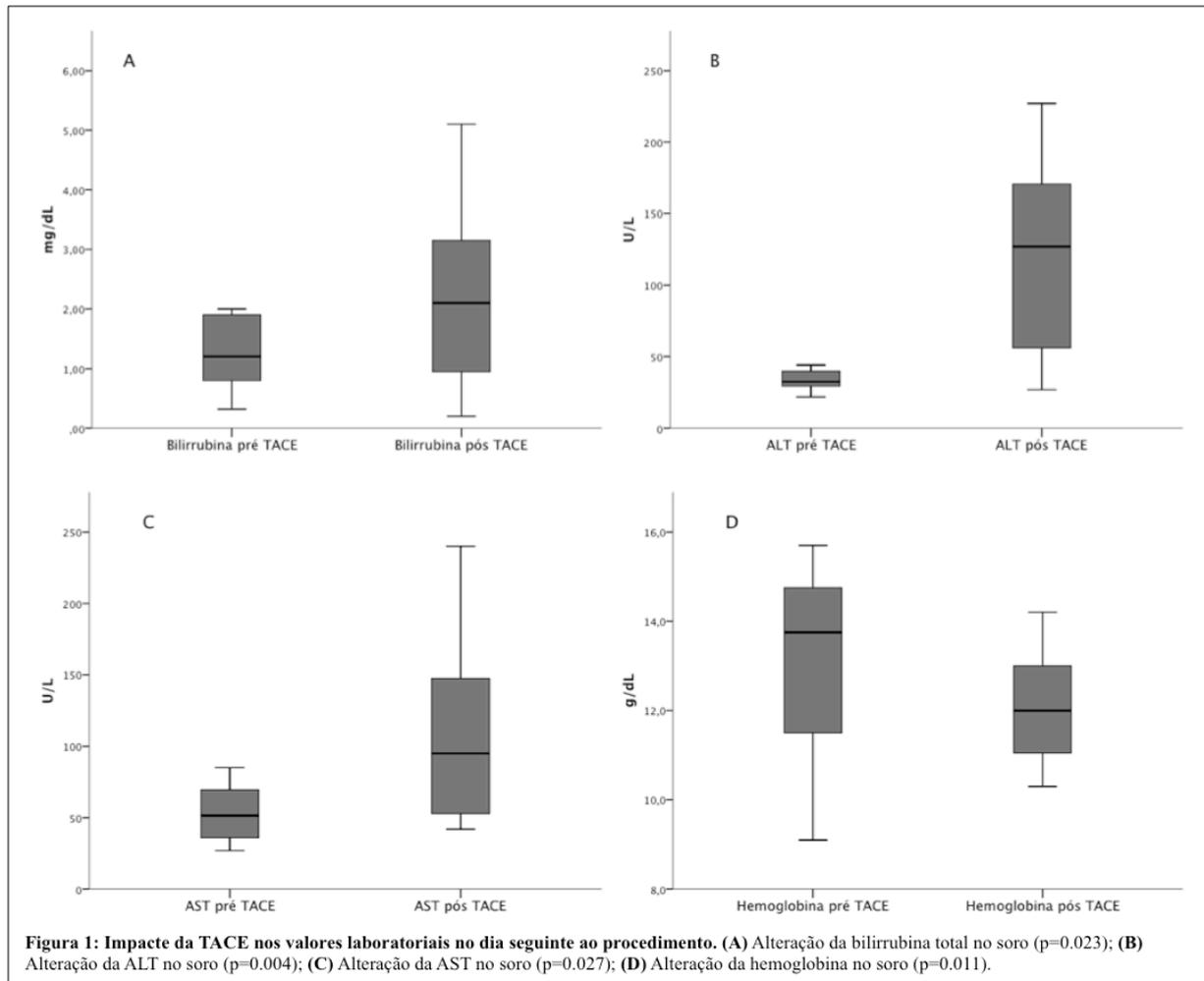
Previamente à realização da TACE-DEB, 44 doentes (94%) não tinham sido sujeitos a qualquer tratamento, 2 tinham realizado ressecção hepática e 1 fora submetido a ablação por radiofrequência.

Aplicando os critérios de estadiamento BCLC verificámos que 12 doentes (26%) não se incluíam no estágio BCLC B, estando divididos entre estágio A (n= 6), C (n=4), e D (n=2). Trinta e oito doentes (81%) foram classificados no estágio Child-Pugh A. Só um doente apresentou encefalopatia e 4 tinham ascite.

A mediana do número de tratamentos por doente foi de um (amplitude inter-quartis, 1-2; amplitude, 1-5). Nos doentes que não foram submetidos a transplante a mediana do número de tratamentos foi de dois por doente (amplitude inter-quartis, 1-2; amplitude, 1-5). Na maioria dos doentes os valores de bilirrubina total foram inferiores a 2,0 mg/dL (36 doentes (77%)).

Toxicidade Laboratorial

A nível da toxicidade hepática pós-TACE (Figura 1) foram considerados 10 doentes cujas análises laboratoriais foram realizadas no dia seguinte a este procedimento. Segundo a classificação de Child-Pugh, 7 dos 10 doentes (70%) subiram pelo menos um ponto. Foram identificados 4 doentes (40%) com níveis de bilirrubina total grau III-IV, 3 doentes (30%) com níveis ALT grau III-IV, 2 doentes (20%) com níveis AST grau III-IV e nenhum doente com grau III-IV de FA.



Follow-up

Dos 47 doentes, foi realizado *follow-up* imagiológico a 39 (83%). Ao fim de 1 ano, 9 doentes morreram e 17 doentes foram perdidos. Assim, a taxa de sobrevivência ao 1 ano foi de 70% (21 em 30 doentes), aos 3 anos de 36% (9 em 25 doentes) e ao fim de 5 anos é de 10% (2 em 21 doentes). Os dois doentes em estágio D - BCLC que foram submetidos a TACE-DEB, após decisão em reunião multidisciplinar, faleceram após 1 e 8 meses. Em 4 doentes (9%), a TACE-DEB resultou em *downstaging* tumoral, permitindo posterior transplante hepático.

Até ao final do estudo, em Junho de 2014, morreram 21 doentes, 4 foram transplantados e 26 foram perdidos do *follow-up*.

Resposta ao tratamento

Segundo os critérios mRECIST, a taxa de resposta ao tratamento foi de 51% (20 em 39), tendo 23 % apresentado resposta completa, e 28% resposta parcial. Em 67% (26 em 39) dos doentes as lesões hepáticas apresentaram algum grau de diminuição pós-tratamento. Apenas 10% (4 em 39) dos doentes revelaram uma evolução correspondente à classe de doença progressiva. Os restantes 38% (15 em 39), por não cumprirem os critérios de nenhum outro grupo, incluem-se na classe de doença estável.

Analisando a taxa de resposta completa de acordo com o tamanho do tumor, constatámos que houve regressão completa deste em 5 dos 21 doentes (24%) com lesão hepática inferior a 5cm, em 2 dos 12 doentes (17%) com tumor entre 5 e 10cm, e 2 dos 6 doentes (33%) com tumor superior a 10cm. Agrupando de igual forma a taxa de resposta parcial, verificámos a ocorrência desta em 6 dos 21 doentes (29%) com lesão tumoral inferior a 5cm, em 4 dos 12 doentes (33%) com lesão entre 5 e 10cm, e em 1 dos 6 doentes (17%) com lesão superior a 10 cm.

A figura 2 consiste num gráfico *waterfall* que demonstra a alteração percentual das dimensões do tumor após o tratamento, relativamente ao tamanho base.

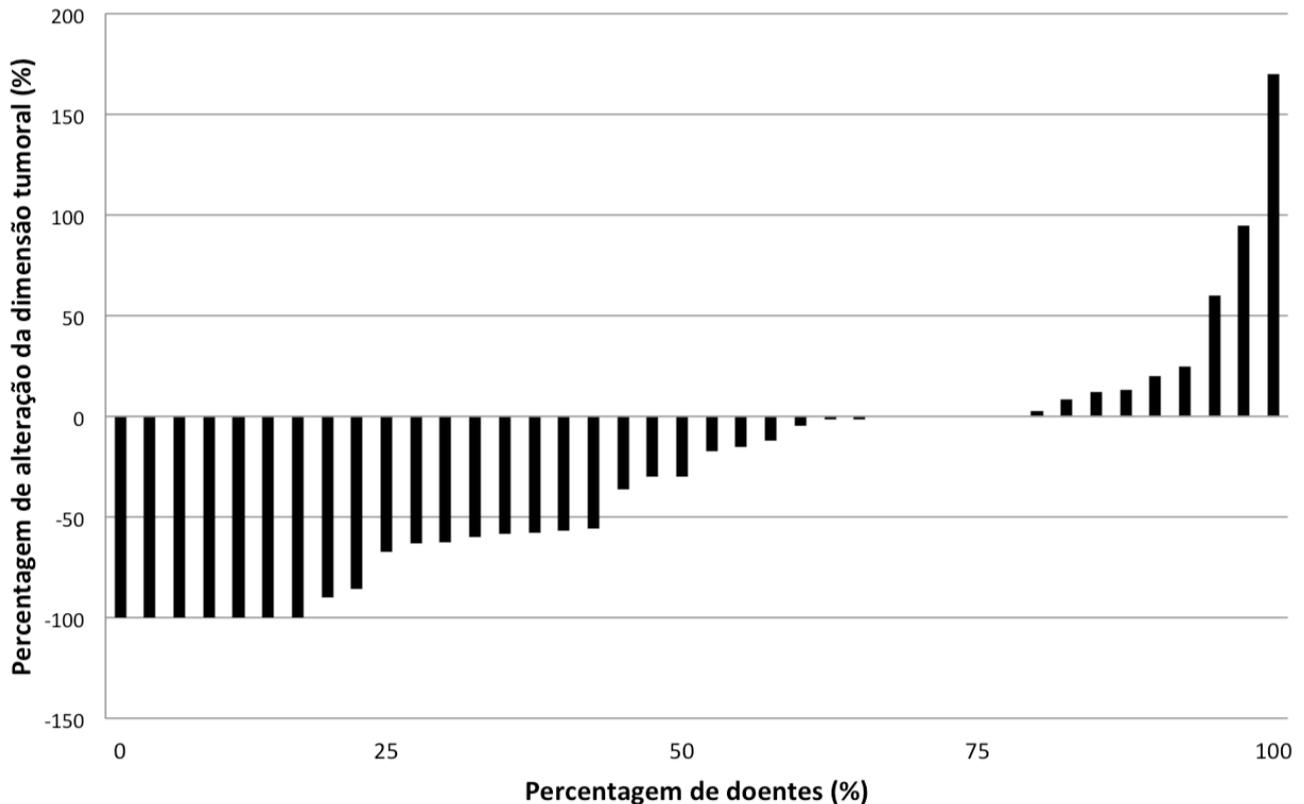


Figura 2: Gráfico *waterfall* demonstra a alteração da dimensão do tumor pós-TACE.

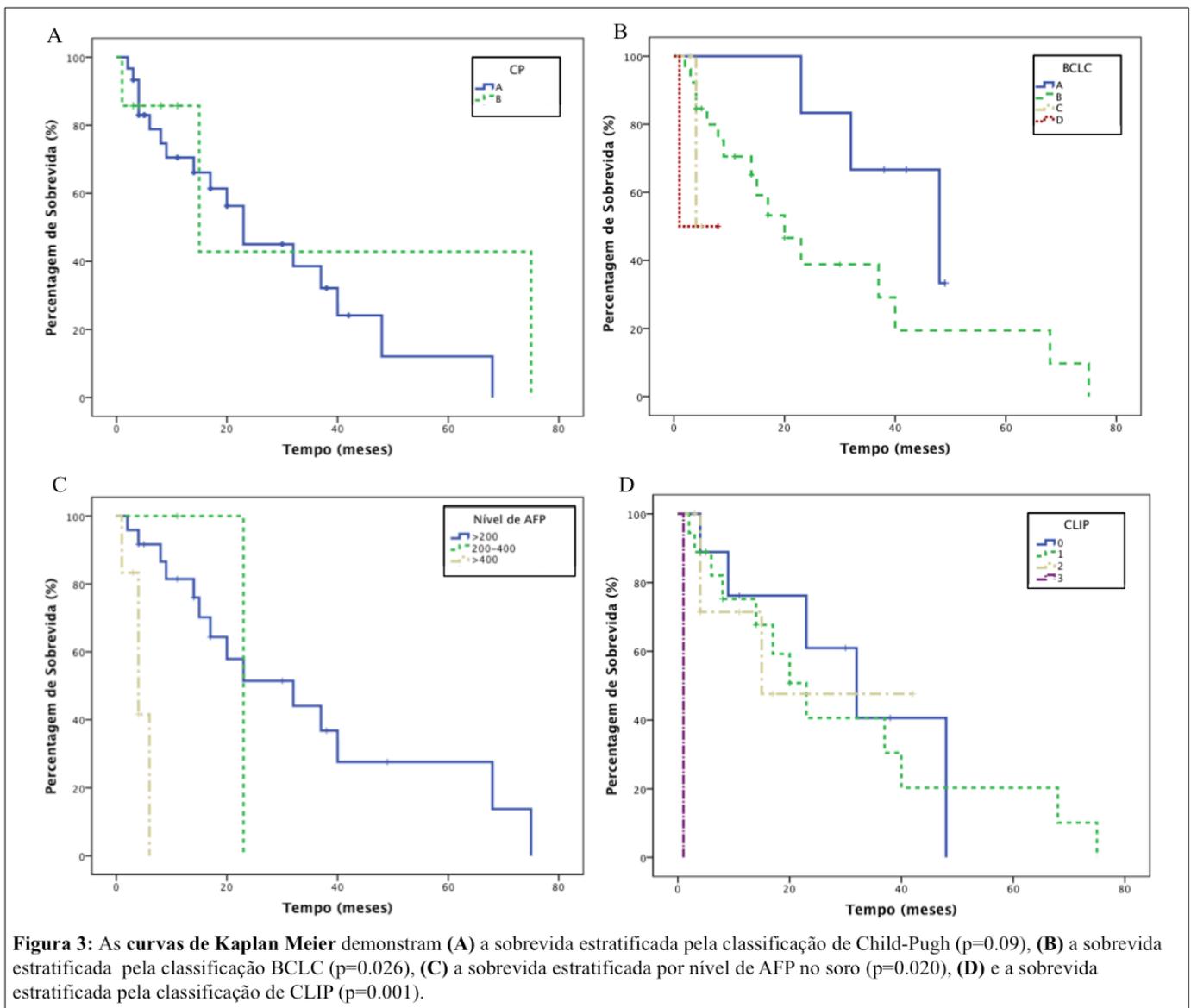
Análise da Sobrevivência

Os doentes foram agrupados segundo os valores de AFP, classificação BCLC, Child-Pugh e CLIP e a sua sobrevivência foi posteriormente comparada (Figura 3).

A AFP foi medida em 41 dos 47 doentes e, relativamente aos valores pré-tratamento, 78% (32 em 41) dos doentes apresentaram valores inferiores a 200 ng/dL, 5% (2 em 41) valores entre 200 e 400 ng/dL e 17% (7 em 41) valores superiores a 400 ng/dL. A diferença de sobrevivência entre estes grupos foi significativa ($p=0,004$), com a mediana de sobrevivência de 40, 23 e 6 meses respectivamente.

A mediana da sobrevivência dos doentes incluídos na classe Child-Pugh A foi de 23 meses e na classe Child-Pugh B de 15 meses ($p=0,280$). A sobrevivência relativamente ao estadiamento BCLC foi de 48 meses no estágio A, 22 meses no estágio B, 4 meses no estágio C e 1 mês no estágio D ($p=0,002$).

A mediana da sobrevivência dos doentes com metástases extra-hepáticas e sem metástases foi de 4 meses (intervalo de confiança 95%: 0,87-7,1) e 37 meses (intervalo de confiança 95%: 13,3 – 60.7) ($p=0,004$), respectivamente. A mediana da sobrevivência dos doentes com trombose da veia porta (TVP) foi de 4 meses, contrastando com a de 37 meses dos doentes sem TVP ($p=0,013$).



Após TACE-DEB foi realizada quimioterapia com sorafenib em 9 doentes (19%), dos quais 6 morreram antes do fim do estudo. Não foi demonstrada melhoria significativa na sobrevivência de doentes tratados com sorafenib. A mediana da sobrevivência foi de 20 meses em doentes não submetidos a quimioterapia com sorafenib, e de 21 meses em doentes em doentes submetidos a a sorafenib ($p=0,559$).

Análise univariável e multivariável

As análises univariável e multivariável encontram-se resumidas na tabela 3. A análise univariável revelou 5 fatores de prognóstico significativos: metástases, trombose da veia porta, estágio BCLC, escala de CLIP, e nível de AFP. A presença de metástases ($p=0,004$) e a trombose da veia porta ($p=0,013$) revelaram-se significativamente associadas à diminuição da sobrevivência.

No âmbito da análise multivariável, todas as variáveis cuja análise univariável revelou $p<0,1$ foram inseridas na análise de regressão de Cox, excepto o estadiamento CLIP e BCLC, prevenindo a multicolinearidade, uma vez que estas classificações englobam fatores inseridos independentemente na regressão. Assim, evitando a redundância, foram inseridas as variáveis TVP, metástases e AFP. Nesta análise salienta-se, como preditor mais influente do prognóstico, a presença de metástases.

Tabela 3**Análise univariável e multivariável**

Preditor	Análise Univariável (Kaplan Meier e Teste de Log-Rank)	Análise Multivariável (Modelo de riscos proporcionais de Cox)	
	Valor de p	Razão de Risco (95% CI)	Valor de p
Idade			
<65 / ≥ 65	0.405		
Sexo			
Masculino / Feminino	0.205		
ECOG Performance Status			
0 / 1 / 2	0.399		
Cirrose			
Presente / Ausente	0.653		
Ascite			
Presente / Ausente	0.112		
Hipertensão Portal			
Presente / Ausente	0.129		
Esplenomegália			
Presente / Ausente	0.163		
Distribuição			
Solitário / Multifocal	0.113		
Trombose da Veia Porta			
Presente / Ausente	0.013	2.83 (0.29, 27.42)	0.36
Metástases			
Presente / Ausente	0.004	4.66 (0.72, 30.52)	0.10
Tumor de maiores dimensões			
< 5 / 5-10 / >10 cm	0.771		
AFP (ng/mL)			
<200 / 200-400 / >400	0.003	1.78 (0.21, 15.08)	0.59
Albumina (mg/dL)			
<4 / ≥4	0.182		
Bilirrubina			
<2 / ≥2	0.288		
Resposta EASL			
Presente / Ausente	0.437		
Escala de Child-Pugh			
A / B	0.280		
Estádio BCLC			
A / B / C / D	0.002		
Escala de CLIP			
0 / 1 / 2 / 3	0.001		
Nº de TACE-DEB			
≤2 / >2	0.667		

Nota – Os dados dentro de parênteses representam intervalos de confiança de 95%.

DISCUSSÃO

A TACE como opção de tratamento do CHC é aplicada desde há décadas. Ao longo do tempo, a sua técnica tem evoluído, assim como os critérios de seleção dos doentes que mais beneficiarão com a aplicação deste método de tratamento. De facto, a TACE foi definida como terapêutica de primeira linha para doentes em estágio intermédio BCLC, em 2002, quando diversos estudos randomizados provaram aumento do tempo de sobrevivência dos doentes após quimioembolização do tumor.^{23,24} Mais de uma década depois, a TACE mantém-se como terapêutica de primeira linha^{2,25} e continuam a ser feitos progressos no tratamento do CHC nas suas diversas vertentes através de métodos cirúrgicos, sistémicos e locoregionais.

O nosso estudo consistiu numa coorte de doentes submetidos a TACE-DEB para tratamento do CHC, com o objetivo de comprovar a utilidade deste tratamento não-curativo.

Este tipo de estudo tem algumas limitações, uma vez que consistiu num estudo retrospectivo realizado num número reduzido de doentes e que 21% dos doentes foram submetidos a outros tratamentos antes ou depois da realização de TACE-DEB, maioritariamente a administração de sorafenib posterior à TACE-DEB. Apesar de existirem variações na execução da técnica de quimioembolização, este viés foi minimizado pela realização destas no mesmo centro.

Avaliando os critérios estabelecidos pela classificação BCLC verificámos que doze doentes (26%) não se incluíam no estágio B BCLC. Concluimos que, na prática, um quarto dos doentes estudados, submetidos a TACE-DEB, não integravam os critérios estabelecidos nas orientações BCLC. Este dado reforça a necessidade de reestruturação das guidelines, com vista a alargar a população recomendada para TACE.

Relativamente à segurança da TACE-DEB concluímos que 40% dos doentes sofreram toxicidade superior ao grau III, salientando a bilirrubina como indicador de toxicidade.

Apesar do modelo de riscos proporcionais de Cox apontar para uma redução da sobrevivência em doentes com metástases e TVP, a elevada potência deste teste reduz a significância destes valores não permitindo extrapolá-los com segurança para a população de doentes. Contudo, identificámos fatores independentes preditores da sobrevivência concordantes com os de outros estudos^{4,26}, como a presença de metástases, a TVP, o estadiamento CLIP, os níveis de AFP, e o estadiamento BCLC.^{1,11,27} É importante realçar que, apesar da baixa sensibilidade e especificidade da AFP, esta mostrou ser um bom fator de prognóstico. Este facto reforça a importância do estudo da associação da AFP a outros parâmetros laboratoriais, com o fim de aumentar a sua capacidade diagnóstica.²⁸ A TACE é uma terapêutica local, como tal, não permite o tratamento da doença extra-hepática. De facto, constatámos uma relação significativa entre a presença de metástases extra-hepáticas e a diminuição do tempo de sobrevivência do doente.

O objectivo principal na investigação sobre o cancro é a avaliação do impacte de diversas técnicas na sobrevivência dos doentes. Porém, a resposta tumoral tem sido um dos fatores considerados pioneiros na avaliação da eficácia da terapêutica²⁹. Em termos de resposta ao tratamento, os resultados obtidos foram equiparáveis aos obtidos no estudo PRECISION V. Este estudo europeu multicêntrico de referência em TACE-DEB com doxorubicina obteve uma resposta completa de 27%, resposta objectiva de 52% e controlo de doença de 63% nos doentes submetidos a esta terapêutica.²⁶ Após a utilização de TACE-DEB, como terapêutica neo-adjuvante, verificou-se a diminuição do estágio tumoral em quatro doentes, possibilitando, assim, a aplicação de métodos de tratamento curativo a doentes anteriormente seleccionados para tratamento paliativo.

Diversos estudos clínicos demonstraram que a TACE com partículas carregadas com quimioterápico apresenta melhores resultados comparativamente à TACE convencional.^{26,30} Contudo, em 2014, surgiu um estudo que refuta a existência de diferenças estatisticamente significativas entre a aplicação de cTACE e TACE-DEB.³¹ Sugere-se, por isso, a realização de mais estudos no sentido de averiguar as diferenças entre os dois métodos. Igualmente, verifica-se a necessidade de realização de estudos prospectivos com vista a determinar os efeitos a longo prazo da quimioembolização.

Concluimos que a quimioembolização com partículas carregadas com doxorubicina é um método terapêutico minimamente invasivo, seguro e eficaz no tratamento paliativo do carcinoma hepatocelular.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Serviço de Medicina Interna A do CHUC, ao qual pertencem o meu orientador Prof. Doutor Armando Carvalho, e co-orientadora Doutora Adélia Simão, e também a D. Lurdes Correia, a Dra. Raquel Silva e o Dr. Pedro Correia. Agradeço igualmente ao Serviço de Imagem Médica do CHUC.

Por último, um especial agradecimento à minha família.

BIBLIOGRAFIA

1. Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Kulik LM, Ryu RK, Baker TB, Ibrahim SM, et al. Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma : Analysis in a 172-Patient Cohort. *Radiology*. 2010;255:955–65.
2. Dufour JF, Greten TF, Raymond E, Roskams T, De T, Ducreux M, et al. Clinical Practice Guidelines EASL – EORTC Clinical Practice Guidelines : Management of hepatocellular carcinoma European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2012;56.
3. Nishikawa H, Kita R, Kimura T, Ohara Y, Takeda H, Sakamoto A, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: clinical outcome and safety in elderly patients. *J Cancer*. 2014;5:590–7.
4. White J a, Redden DT, Bryant MK, Dorn D, Saddekni S, Abdel Aal AK, et al. Predictors of repeat transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2014;16:1095–101.
5. Lencioni R, Petruzzi P, Crocetti L. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *HBP*. 2013;1:3–11.
6. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43:1303–10.
7. Henriques ADA, Carvalho ADC, Henrique F, George M. Risco de Morrer 2012. *Instituto Nacional de Estatística*. 2014;1–6.

8. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59:514–24.
9. Alan PV, Christos P, Junji F. The Incidence and Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: A Global and Regional Perspective. *The Oncologist.* 2010;15:5–13.
10. Marinho RT, Giria J, Moura MC. Rising costs and hospital admissions for hepatocellular carcinoma in Portugal (1993-2005). *World J Gastroenterol.* 2007;13:1522–7.
11. Wu J, Song L, Zhao D-Y, Guo B, Liu J. Chemotherapy for transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2014;20:10960–8.
12. Colombo M, Sangiovanni A. Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. *Liver Int.* 2015;35 Suppl 1:129–38.
13. Farinati F, Vanin V, Giacomini A, Pozzan C, Cillo U, Vitale A, et al. BCLC stage B hepatocellular carcinoma and transcatheter arterial chemoembolization: a 20-year survey by the Italian Liver Cancer group. *Liver Int.* 2014;1–9.
14. Forner A, Gilibert M, Bruix J, Raoul J-L. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:525–35.
15. Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, Hall B, Tang Y, Willis SL, et al. DC Bead: In Vitro Characterization of a Drug-delivery Device for Transarterial Chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;17:335–42.

16. Raoul J-L, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev.* 2015;37:212–20.
17. Talian LII, Clip PR. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology.* 2000;31:840–5.
18. Dennis MK, Field AS, Burai R, Ramesh C, Whitney K, Bologna CG, et al. Imaging Response in the Primary Index Lesion and Clinical Outcomes Following Transarterial Locoregional Therapy for Hepatocellular Carcinoma. 2012;127:358–66.
19. Bernardi M. Randomized Control Trials on Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Is There Room for New Studies ?. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:383–9.
20. Day P, Serrano J, Hoofnagle JH. Standardization of Nomenclature and Causality Assessment in Drug-Induced Liver Injury: Summary of a Clinical Research Workshop. *Hepatology.* 2013;52:730–42.
21. 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.
22. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RTP, et al. Randomized controlled trial of transarterial Lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002;35:1164–71.

23. Fitzmorris P, Shoreibah M, Anand BS, Singal a K. Management of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014
24. Chen J, Xi W, Wu B, Yu H, Chen S. Clinical observation of transcatheter arterial chemoembolization plus sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *J Clin Gastroenterol*. 2014;94:2566-9
25. Choi GH, Kim KM, Lee HC. Sorafenib Alone versus Sorafenib Combined with Transarterial Chemoembolization Hepatocellular Carcinoma. *Radiology*. 2013;269.
26. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: Results of the PRECISION v study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:41–52.
27. Terzi E, Piscaglia F, Forlani L, Mosconi C, Renzulli M, Bolondi L, et al. TACE performed in patients with a single nodule of Hepatocellular Carcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:601.
28. Ge T, Shen Q, Wang N, Zhang Y, Ge Z, Chu W, et al. Diagnostic values of alpha-fetoprotein, dickkopf-1, and osteopontin for hepatocellular carcinoma. *Med Oncol*. 2015;32.
29. 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. 2001;35:421–30.

30. Gao S, Yang Z, Zheng Z, Yao J, Deng M, Xie H, et al. Doxorubicin-eluting bead versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2013;60:813–20.
31. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111:255–64.