



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

André Rodrigo Miquelin

Quimioembolização de Carcinoma Hepatocelular:
como Tratamento Exclusivo e também Ponte para
Transplante de Fígado

São José do Rio Preto

2019

André Rodrigo Miquelin

Quimioembolização de Carcinoma Hepatocelular:
como Tratamento Exclusivo e também Ponte para
Transplante de Fígado

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto
para obtenção do Título de Doutor
no Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde. Eixo Temático:
Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Renato Ferreira da Silva

São José do Rio Preto

2019

Miquelin, André Rodrigo
Quimioembolização de carcinoma hepatocelular: como tratamento exclusivo e também ponte para transplante de fígado.
São José do Rio Preto, 2019
44p.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
– FAMERP
Eixo Temático: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Renato Ferreira da Silva

1.Quimioembolização de carcinoma hepatocelular; 2.Sobrevivência em TACE exclusiva e as causas de óbito; 3. Eficácia da TACE como ponte em fila TF.

André Rodrigo Miquelin

Quimioembolização de Carcinoma Hepatocelular:
como Tratamento Exclusivo e também Ponte para
Transplante de Fígado

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Renato Ferreira da Silva

2º Examinador :

3º Examinador:

5º Examinador:

Suplente

São José do Rio Preto, Junho de 2019

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	i
AGRADECIMENTOS	ii
EPÍGRAFE	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	x
RESUMO.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	1
1.2 FATORES DE RISCO.....	2
1.3 DIAGNÓSTICO.....	4
1.4 TRATAMENTO.....	5
2. OBJETIVO.....	10
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	11
3.1 CASUÍSTICA.....	11
3.2 MÉTODOS.....	12
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	13

4.	RESULTADOS.....	14
4.1.	TACE EXCLUSIVA.....	14
4.1.1.	FATORES DE RISCO PARA CIRROSE: VÍRUS C, VÍRUS B E ÁLCOOL.....	14
4.1.2.	ANALISE DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E MELD TACE EXCLUSIVO.....	15
4.1.3.	CHILD-PUGH ANTES DA TACE EXCLUSIVA.....	16
4.1.4.	EVOLUÇÃO DO CHILD-PUGH A ANTES E APÓS A TACE EXCLUSIVA.....	17
4.1.5.	EVOLUÇÃO DO CHILD-PUGH B ANTES E APÓS A TACE EXCLUSIVA.....	18
4.1.6.	EVOLUÇÃO DO CHILD-PUGH C ANTES E APÓS A TACE EXCLUSIVA.....	19
4.1.7.	ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DA TACE EXCLUSIVA.....	20
4.1.8.	CURVA DE SOBREVIVÊNCIA EM CHILD-PUGH A,B E C.....	21
4.1.9.	COMPARAÇÃO DA CURVA DE SOBREVIVÊNCIA EM CHILD-PUGH A,B.....	22
4.1.10.	CURVA ROC EM RELAÇÃO AO MELD NA TACE EXCLUSIVA.....	23
4.1.11.	CURVA ROC DA ALFA-FETOPROTEÍNA NA TACE EXCLUSIVA.....	24
4.2.	TACE COMO PONTE EM FILA DE TRANSPLANTE DE FÍGADO (TF).....	25
4.2.1.	FATORES DE RISCO PARA CIRROSE EM PACIENTES EM FILA DE TF.....	25
4.2.2.	ANALISE DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E MELD EM FILA DE TF.....	26
4.2.3.	EVOLUÇÃO DO CHILD-PUGH A ANTES E APÓS A TACE EM FILA DE TF.....	27
4.2.4.	EVOLUÇÃO DO CHILD-PUGH B ANTES E APÓS A TACE EM FILA DE TF.....	28
4.2.5.	EVOLUÇÃO DO CHILD-PUGH C ANTES E APÓS A TACE EM FILA DE TF.....	29
4.2.6.	SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES A PARTIR DA FILA DE TF.....	30
4.2.7.	SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES A PARTIR DA TACE.....	31
4.2.8.	EVOLUÇÃO POS TACE EM PACIENTES EM FILA DE TF.....	32

5.	DISCUSSÃO	33
6.	CONCLUSÕES.....	39
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

DEDICATÓRIA

*A Deus, minha esposa Regislaine, meus filhos, minha família
e meus amigos e a todos que de forma direta ou indireta
contribuíram para a conclusão dessa dissertação.*

Agradeço por tudo!

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos...

Ao meu orientador **Prof. Dr. Renato Ferreira da Silva** pelo incentivo, sobretudo, pelos ensinamentos e orientações que foram fundamentais para realizar e prosseguir este estudo. Sem dizer, os vários momentos de dúvidas, que foram prontamente atendidos. Agradeço, por acreditar no meu trabalho e por compartilhar seus conhecimentos. E nos últimos quatro anos por sua dedicação, disponibilidade e principalmente por sua paciência.

Às alunas da FAMERP **Caroline Albuquerque Marcondes, Nicole de Oliveira Mazzeto e Laura Ferreira Martines**, que me auxiliaram na execução desse projeto e contribuíram para a sua conclusão.

Agradeço a minha equipe da CIRURGIA VASCULAR, **Luiz Fernando, Selma, José Maria, Daniel, Gleison, Carol, Fernando, Débora**, ao **Prof. Dr. Adinaldo (in memoriam)**, por minha formação e pelo trabalho executado no dia-a-dia.

Ao **Prof. Dr. Moacir Godoy** da FAMERP que sempre me incentivou e me recebeu de braços abertos para tirar dúvidas e me ensinar a estatística corretamente.

À **Profa. Dra. Rita de Cássia Martins Alves da Silva** pelo apoio e na experiência clínica para análise dos resultados.

Aos **docentes do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde** que contribuíram para o aperfeiçoamento dos meus conhecimentos e, conseqüentemente, para minha formação profissional.

Ao **Sr. Gersino e a Sra. Sorani** por toda a ajuda e disposição contribuindo com toda a sua sabedoria e experiência relacionada à formação da cirurgia endovascular.

À **Profa. Dra. Lilian Catiglioni** da FAMERP pelo auxílio na formação de gráficos e estatística.

À **Profa. Dra. Marcela Pinhel** pelo apoio e análise dos dados da tese, e pela experiência com trabalhos científicos que foram de grande valia na construção dessa tese.

A **Enfermeira Helen**, que me ajudou muito durante toda a tese, principalmente, pela acessibilidade, organização e disponibilidade dos dados dos pacientes na unidade de Transplante de Fígado.

A todos que de forma direta ou indireta contribuíram para realização desse projeto.

Em especial, agradeço...

A **Deus** por me tranquilizar nos momentos difíceis, mostrar o caminho correto para superar os obstáculos, me dar tempo para pensar melhor nos desafios e me dar saúde para conseguir trabalhar no dia-a-dia.

Aos meus pais **Walter e Jaiane** que me apoiaram desde sempre e acreditaram na minha escolha como médico, e compraram essa luta junto a mim; sobretudo, o exemplo de honestidade e de realidade que me transmitiram ao longo da minha vida, que foram determinantes para a minha formação pessoal e profissional. Obrigado por sempre estarem presentes.

À minha irmã **Luciane**, pela tranquilidade que sempre teve, e por ser exemplo de luta, como Mãe e sempre buscando o seu aperfeiçoamento profissional como educadora. Admiro-lhe muito como Pedagoga, professora de Piano e de Matemática, e principalmente, minha única irmã.

Ao meu irmão **Daniel** que sempre apoiou e acreditou em mim. Participou ativamente da minha formação acadêmica e sem dúvida alguma, é o grande responsável pela minha formação profissional como Cirurgião Vascular e Endovascular. Obrigado pela amizade. Não tenho palavras para agradecer, meu grande irmão.

Ao meu irmão **Lucas** que me apoiou no momento mais difícil da minha vida, na época do cursinho, e me fez acreditar que era possível sim, entrar na faculdade e dessa forma eu consegui. Mesmo de longe, sempre me apoiou e incentivou em minhas escolhas. Obrigado pelo companheirismo, pela amizade, pelas alegrias e, sobretudo, por fazer parte da minha vida.

À **minha família** e aos **amigos** por todo apoio, amor desprendido e amizade que perdura há anos, por todos os nossos encontros, os quais nos aproximaram e permitiram que compartilhássemos bons momentos, mesmo estando longe.

À minha sogra Gilda e meu sogro Luis, pela grande ajuda no dia-a-dia, sempre disponíveis e dispostos, e também pela dedicação para com meus filhos.

À minha esposa **Regislaine**, que é o meu pilar de sustentação. Sempre me aconselha, me acalma, e é o grande Amor da minha vida. É uma mulher espetacular, uma mãe dedicada e única. Tenho certeza que cheguei até aqui devido ao seu apoio e os seus sentimentos.

Ao meu filho **Felipe**, que já mudou totalmente o meu conceito de vida e me faz cada vez mais buscar um crescimento pessoal e familiar para compartilhar o Amor que sinto por ele. Ao meu filho **Henrique**, que chegou para completar a felicidade plena.

EPÍGRAFE

*“Se hoje enxergo mais longe é porque
me apoiei sobre ombro de gigantes.”*

Isaac Newton

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Modificado de Llovet et al J. Natl Cancer Inst 2008;100: 698-711.	6
Figura 2 - Tomografia pré TACE	8
Figura 3 - Imagem da arteriografia antes, durante e após a quimioembolização.	8
Figura 4 - Tomografia de controle pós TACE, que constata-se a necrose tumoral do nódulo submetido a quimioembolização e observa-se um novo nódulo.	9
Figura 5 - Segunda TACE em novo nódulo hepático	9
Figura 6 - Dos 69 pacientes, apenas em 52 foram possível o Child-Pugh, sendo 29 pacientes Child-Pugh A, 20 Child-Pugh B e 3 Child-Pugh C antes da TACE exclusiva.	16
Figura 7 - Evolução do Child-Pugh A antes e após a TACE exclusiva. Dos 29 pacientes Child-Pugh A, 21 permaneceram Child-Pugh A, 7 foi para Child-Pugh B e 3 foram para Child-Pugh C.	17
Figura 8 - Evolução do Child-Pugh B antes e após a TACE exclusiva. Dos 20 pacientes Child-Pugh B, 13 permaneceram Child-Pugh B, 4 foi para Child-Pugh A e 3 foram para Child-Pugh C.	18
Figura 9 - Evolução do Child-Pugh C antes e após a TACE exclusiva. Dos 3 pacientes Child-Pugh C, 2 evoluíram para Child-Pugh A e 1 foi para Child-Pugh B	19
Figura 10 - Curva de sobrevivência da TACE exclusiva, a taxa foi de 80,19% em 101 dias, de 54,91% em 509 dias e de 28,516 % em 1266 dias, sendo 6 pacientes mantidos na curva nesse período. Nessas análises, foram considerados pacientes que foram a óbito, que permaneceram vivos e que perderam segmento.	20
Figura 11 - Curva de sobrevivência da TACE exclusiva em relação a Child-Pugh A, B e C. Comparando a sobrevida dos pacientes Child-Pugh A, B e C, submetidos a TACE, observa-se que a média de sobrevivência do Child-Pugh A foi 870 dias (2 anos e 4 meses), do Child-Pugh B 238 dias (8 meses) e do Child-Pugh C 10 dias.	21
Figura 12 - Quando se analisa apenas a curva de sobrevivência dos pacientes Child-Pugh A e B submetidos a TACE, constata-se que é significante($p=0,0097$), e um intervalo de confiança de 0,395666 (0,168957 para 0,926574).	22

- Figura 13 - Avaliando o MELD na curva ROC, não foi um exame adequado para prognóstico, pois a área ficou baixa (0,4), e apresentou apenas uma sensibilidade alta e uma baixa especificidade. 23
- Figura 14 - Na curva ROC para alfafetoproteína, o exame foi útil para a avaliação, pois a especificidade é alta (0,875) assim como o valor preditivo positivo. Assim a probabilidade de haver morte ou perda de segmento em quem tem o teste positivo (alfa-fetoproteína acima de 244) é de $25/26 = 96,1\%$. A área sob a curva também foi boa (0,727). 24
- Figura 15 - Evolução do Child-Pugh A antes e após a TACE em fila de TF dos 23 pacientes iniciais com Child-Pugh A, 14 permaneceram em Child-Pugh A; 8 evoluíram para Child-Pugh B e 1 evoluiu para Child-Pugh C. 27
- Figura 16 - Evolução do Child-Pugh B antes e após a TACE em fila de TF dos 20 pacientes iniciais com Child-Pugh B, 3 evoluíram para Child-Pugh A; 14 permaneceram em Child-Pugh B e 3 evoluíram para Child-Pugh C. 28
- Figura 17 - Evolução do Child-Pugh C antes e após a TACE em fila de TF dos 9 pacientes iniciais com Child-Pugh C, 1 evoluiu para Child-Pugh A; 4 evoluíram para Child-Pugh B e 4 permaneceram em Child-Pugh C. 29
- Figura 18 - Na análise de sobrevivência a partir da fila de transplante, o estudo foi considerado significativo ($p = 0.0182$) com uma diferença entre pacientes submetidos a transplante e os que não realizaram transplante, sendo que o primeiro grupo apresentou taxas de sobrevida de: 88.59% em 6 meses; 84.7% em 1 ano; 80.5% em 2 anos; 76 % em 3 anos; 71.5% em 4 anos. Já o segundo grupo apresentou taxas de sobrevivência de : 97% em 6 meses; 94% em 1 ano; 71% em 2 anos, 53.3% em 3 anos; 39.4% em 4 anos. 30
- Figura 19 - Utilizando o mesmo teste para avaliar a sobrevivência dos pacientes a partir da TACE, houve significância estatística ($p = 0,0161$), e as taxas de sobrevivência dos pacientes submetidos a transplante foram: 87.9% em 6 meses; 79.5% em 1 ano; 75.3% em 2 anos; e de 71.2 em 4 anos. Enquanto que os pacientes não realizaram transplante a taxa de sobrevivência foram: 82.1% em 6 meses; 56.2% em 1 ano; 26.5% em 2 anos e 19.8% em 4 anos. 31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Performance status test (PST)	6
Tabela 2 – Analise de 69 pacientes TACE exclusiva, sendo 55 homens (78.26%) e 14 mulheres (21.74%). A cirrose esteve presente em 69 (100%) dos casos, tendo como principal etiologia o vírus C (HCV), vírus B (HBV) e o álcool (ALD).	14
Tabela 3 – Analise dos parâmetros bioquímicos (creatinina, bilirrubina total, alfa-fetoproteína e RNI) e MELD em TACE exclusiva.	15
Tabela 4 – Fatores de risco para cirrose em pacientes com CHC submetidos à TACE em fila de transplante	25
Tabela 5 – Analise dos parâmetros bioquímicos (creatinina, bilirrubina total, alfa-fetoproteína e RNI) e MELD em fila de transplante.	26
Tabela 6 - Evolução pós TACE em pacientes em fila de transplante.	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ALD	Alcoholic Liver Disease
ARF	Ablação por radiofrequência
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CEP	Comitê Ética Pesquisa
CHC	Carcinoma hepatocelular
CP	Child-Pugh
cm	centímetro
DHA	Doença Hepática Alcólica
Drop-out	exclusão da fila de transplante
EASL	European Association for the Study of the Liver
Et al.	colaboradores
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
HCV	Hepatite C virus
HCB	Hepatite B virus
NASH	Nonalcoholic Steatohepatitis
mm	milímetro
p	probabilidade de significância
PEI	Percutaneous ethanol injection
PST	Performance status test
PVA	Polivinil álcool
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
TACE	Transcatheter arterial chemoembolization

TF Transplante de Fígado

% porcentagem

° grau

RESUMO

Introdução: Carcinoma hepatocelular (CHC) é o tipo mais comum de câncer de fígado. A ressecção cirúrgica, ablação e o transplante de fígado (TF) são as opções de tratamento curativo nos pacientes cirróticos com tumor restrito ao fígado em estadio precoce sem invasão macrovascular e/ou metástase a distância. A quimioembolização (transcatheter arterial chemoembolization-TACE) é o tratamento paliativo do CHC. Esse procedimento é benéfico em até 55% dos casos, pois reduz a velocidade de progressão do tumor e a invasão vascular, com evidências sugerindo aumento na sobrevivência. **Objetivos:** Avaliar a sobrevivência de pacientes submetidos ao procedimento de TACE exclusivo e identificar as causas de óbito dentro dos primeiros seis meses; e analisar a eficácia da TACE como procedimento ponte para transplante de fígado. **Métodos:** Foram selecionados, retrospectivamente, todos os prontuários de 134 pacientes com CHC submetidos à 224 TACE, no período de janeiro de 2000 a julho de 2016. Destes, 69 pacientes tiveram tratamento exclusivo por quimioembolização. Como tratamento ponte para transplante foram analisados 65 pacientes. Na análise estatística foi utilizado o método de Kaplan-Meier e o teste Gehan-Breslow-Wilcoxon, com nível de significância para $p < 0,05$. **Resultados:** Na TACE exclusiva, a taxa de sobrevivência foi de 28,51% em 1266 dias (três anos e cinco meses), sendo a maior taxa de sobrevivência em pacientes Child-Pugh A. Nos pacientes que foram submetidos a TACE como ponte para Transplante, a taxa de sobrevivência, em 3000 dias (oito anos e dois meses), foi de 71,55% em pacientes submetidos a transplante de fígado, e de 18,87% em pacientes que saíram de fila transplante, com significância estatística ($p = 0,0138$). **Conclusão:** A TACE é uma opção que aumenta a taxa de sobrevivência em pacientes Child-Pugh A que não têm indicação de tratamento curativo.

No entanto, os pacientes com alfafetoproteína maior que 244,4 ng/ml, Child-Pugh B e C, observou-se uma maior taxa de mortalidade quando submetidos à quimioembolização. Ao analisar o procedimento TACE como ponte para transplante de fígado, observamos que apenas 41,54% dos pacientes tiveram a efetivação do TF.

Palavras – Chave: Hepatocarcinoma, CHC, Quimioembolização, TACE.

ABSTRACT

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of liver cancer. Surgical resection, ablation and liver transplantation (LT) are the curative treatment options in cirrhotic patients with early restricted liver tumor without macrovascular invasion and / or distant metastasis. Chemoembolization (transcatheter arterial chemoembolization-TACE) is the palliative treatment of HCC. This procedure is beneficial in up to 55% of cases because it reduces the rate of tumor progression and vascular invasion, with evidence suggesting increased survival. **Objectives:** To evaluate the survival of patients undergoing the exclusive TACE procedure, and to identify the causes of death within the first six months; and to analyze the efficacy of TACE as a bridge procedure for liver transplantation. **Methods:** We retrospectively selected all records of 134 HCC patients submitted to 224 TACE, from January 2000 to July 2016. Of these, 69 patients had exclusive treatment for chemoembolization. As a bridge treatment for transplant; 65 patients were analyzed. Statistical analysis was performed using the Kaplan-Meier method and Gehan-Breslow-Wilcoxon test, with a significance level of $p < 0.05$. **Results:** The survival rate was 28.51% for 1266 days (three years and five months) in the exclusive TACE, the highest survival rate was in Child-Pugh A. Patients who underwent TACE as a bridge for transplantation, the survival rate, in 3000 days (eight years and two months), was 71.55% in patients submitted to liver transplantation, and 18.87% in patients who left the transplant waiting list, with statistical significance ($p = 0.0138$). **Conclusion:** TACE is an option that increases the

survival rate in patients Child-Pugh A who have no indication of curative treatment. However, patients with alpha-fetoprotein greater than 244.4 ng/ml, Child-Pugh B and C, a higher mortality rate was when they were submitted to chemoembolization. According to the analysis of the TACE procedure as a bridge for liver transplantation, we observed that only 41.54% of the patients had the effectiveness for LT.

Keywords: Hepatocarcinoma, CHC, Chemoembolization, TACE.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Dados Epidemiológicos

O Carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor maligno mais frequente de fígado, sendo responsável por 80-90% dos casos de câncer primário deste órgão¹. O CHC é uma complicação nos doentes com cirrose hepática, com risco de instalação de 1,4% a 3,3% ao ano nesta população² e o sexto tipo de câncer mais comum e a segunda principal causa de morte por câncer em todo o mundo^{3,4}, ocasionando mais de 700.000 mortes/ano, com taxa de mortalidade de 10 a cada 100.000 habitantes^{5,6}. Estima-se que a cada ano mais de um milhão de casos são notificados^{7,8}.

O CHC ocorre três vezes mais em homens do que em mulheres. A faixa etária com maior predomínio nos Estados Unidos e Europa são observadas entre a 6ª e 7ª década, enquanto que, nas áreas de grande incidência, o tumor ocorre em pacientes mais jovens, entre a 3ª e 5ª década de vida².

Há poucos dados acerca da real incidência deste tumor no Brasil. Uma busca sistemática no PUBMED (Janeiro de 2016, limitando a busca para estudos humanos disponíveis na integra nos últimos 6 anos) usando as palavras-chave "Liver carcinoma Brazil" mostrou apenas 150 resultados. Apesar disso, algumas descrições de séries mostram que o CHC é mais frequente nos estados de Espírito Santo, Bahia e Amazonas,

e corresponde à oitava causa de morte por câncer no país⁹. No município de São Paulo, segundo dados do SUS (Sistema Único de Saúde), a incidência do carcinoma hepatocelular em 1997 foi de 2,07/100.000 habitantes¹⁰. De acordo com estudos epidemiológicos retrospectivos, o Brasil foi anteriormente considerado como tendo uma baixa prevalência de CHC¹¹. Entretanto, em 1997, um levantamento Brasileiro de CHC mostrou que a infecção por VHB foi a causa mais comum de doença hepática em pacientes com CHC¹². No nosso grupo, Raphe et al avaliaram 272 pacientes, e sendo que 229 (84,2%) eram do sexo masculino e a média de idade foi de 57,1 anos (desvio padrão de 10,9 anos). A etiologia mais comum foi a infecção vírus da hepatite C em 145 (55,1%) pacientes, seguida da hepatite B em 46 (15,5%) e álcool em 38 (14,4%)¹³. Em relação a etiologia, está semelhante ao estudo de Carrilho et al, com HVC 716 pacientes (54%), com HVB 206 pacientes (16%) e com o DHA 184 pacientes (14%)¹⁴.

1.2. Fatores de Risco

A incidência de CHC nos Estados Unidos mais do que dobrou nas duas últimas décadas e prevê-se que continue aumentando nos próximos 20 anos devido ao crescente número de pacientes com vírus avançado da hepatite C (HCV) e / ou esteato-hepatite não alcóolica (NASH). Em seu ritmo atual, o CHC é projetado para superar os cânceres de mama e colo-retal e tornar-se a terceira principal causa de morte por câncer nos Estados Unidos até 2030¹⁵.

O Carcinoma Hepatocelular tem fatores de risco bem definidos e na maioria dos casos desenvolve-se a partir de uma hepatopatia crônica, dessa forma o tipo de doença

do fígado está intimamente associado à incidência do CHC. O tempo de instalação da hepatopatia corrobora para o acometimento da doença, aumentando ainda mais esse risco após 20 anos de evolução. Estudos demonstram que o aparecimento de CHC em fígado normal é raro, chegando a menos de 10% dos casos¹⁶.

Desde 1970 já se estabeleceu uma associação entre câncer primário do Fígado e Hepatite por vírus B, essa relação varia muito segundo os países considerados e os tipos de provas laboratoriais utilizadas para diagnóstico do CHC¹⁷. Nos Estados Unidos as infecções crônicas por vírus das hepatites B e C estão liderando as causas de morte de indivíduos acometidos de cirrose e carcinoma hepatocelular¹⁸. Existem 300 milhões de pessoas HBsAg positivas no mundo atual com risco de desenvolver hepatocarcinoma e/ou cirrose. Essa associação CHC e cirrose ocorrem em cerca de 90% dos casos no mundo ocidental, sendo rara sua ocorrência em indivíduos sem cirrose¹⁰.

Outros fatores de risco para o desenvolvimento de CHC incluem: hepatite autoimune¹⁹, abuso de álcool²⁰, hepatopatias hereditárias metabólicas (hemocromatose hereditária, alfa-1-antitripsina)²¹ e esteato-hepatite não alcoólica²². Entre estes, as síndromes metabólicas e a esteatose hepática são de particular importância nos países ocidentais devido a um aumento alarmante na prevalência e elevado número de casos de CHC sem cirrose subjacente²³.

1.3. Diagnóstico

O CHC se estabelece de 20 a 50 anos após lesão primária ao hepatócito e tem como consequência a disfunção hepática, podendo levar a óbito, com uma sobrevivência média de quatro a oito meses após o diagnóstico do tumor, nos pacientes cirróticos sem possibilidade de tratamento²⁴.

O diagnóstico de CHC é feito baseado nos exames de ultrassonografia, tomografia, ressonância magnética e biópsia do tumor. Um típico tumor hepático apresenta “washout” na fase venosa portal, no exame tomográfico do abdome^{20,25}, ou seja, usando o contraste, a lesão mostra a característica radiológica do CHC, que é a hipervascularização na fase arterial do estudo de contraste (na tomografia ou ressonância) e uma diminuição ou ausência do sinal na fase venosa portal. Assim o diagnóstico radiológico é feito com alto grau de confiança se a lesão é encontrada em um paciente com cirrose, e a biópsia não é necessária³.

A alta mortalidade associada a esta doença é atribuída principalmente à dificuldade de diagnosticar em um estágio inicial pacientes com carcinoma hepatocelular²⁶. Em verdade, pacientes com CHC sintomáticos são diagnosticados em um estágio avançado, o que impede sua chance de tratamento curativo²⁷.

A infecção pelo HCV está associada a um aumento de 15 a 20 vezes no risco de desenvolver o CHC. Uma vez estabelecida a cirrose relacionada ao HCV, o CHC pode se desenvolver a uma taxa anual de 1% a 8%⁴.

1.4. Tratamento

O tratamento do CHC necessita do estágio da doença. Segundo a Clínica de câncer de fígado de Barcelona (Barcelona Clinic Liver Cancer- BCLC), estratifica os pacientes em cinco estágios da doença: muito precoce, precoce, intermediário, avançado e terminal²⁵ (figura 1).

O tratamento curativo são ressecção cirúrgica, TF e ablação são as opções de tratamento nos pacientes cirróticos com tumor restrito ao fígado em estadio precoce sem metástase a distância e invasão macrovascular. O TF é considerado uma intervenção terapêutica altamente efetiva em pacientes com cirrose complicada pela presença de CHC, visto que remove o tumor e o fígado cirrótico. Os candidatos mais adequados para o TF são aqueles que atendem aos critérios de Milão. Os critérios de Milão preconizam tumor único com diâmetro não superior a 5 cm ou até três lesões com diâmetro individual de até 3 cm, sem evidência de invasão vascular macroscópica ou metástase extra-hepática²⁸. A ressecção do nódulo de fígado é realizada nos pacientes com estágio 0, Child-Pugh A, PST 0, nódulo único ou 3 menor que 3 cm, pressão portal e bilirrubina normais^{29,30,31} (figura 1 e tabela 1).

Atualmente, a quimioembolização é considerada paliativa, ou seja, não tem a possibilidade de cura, entretanto tem a finalidade de reduzir o tamanho do tumor, controlar melhor os sintomas do CHC e aumentar a sobrevida²⁸. É utilizado no CHC estágio intermediário B, principalmente em tumores maiores ou múltiplos, com PST 0, CP A-B (figura 1 e tabela 1).

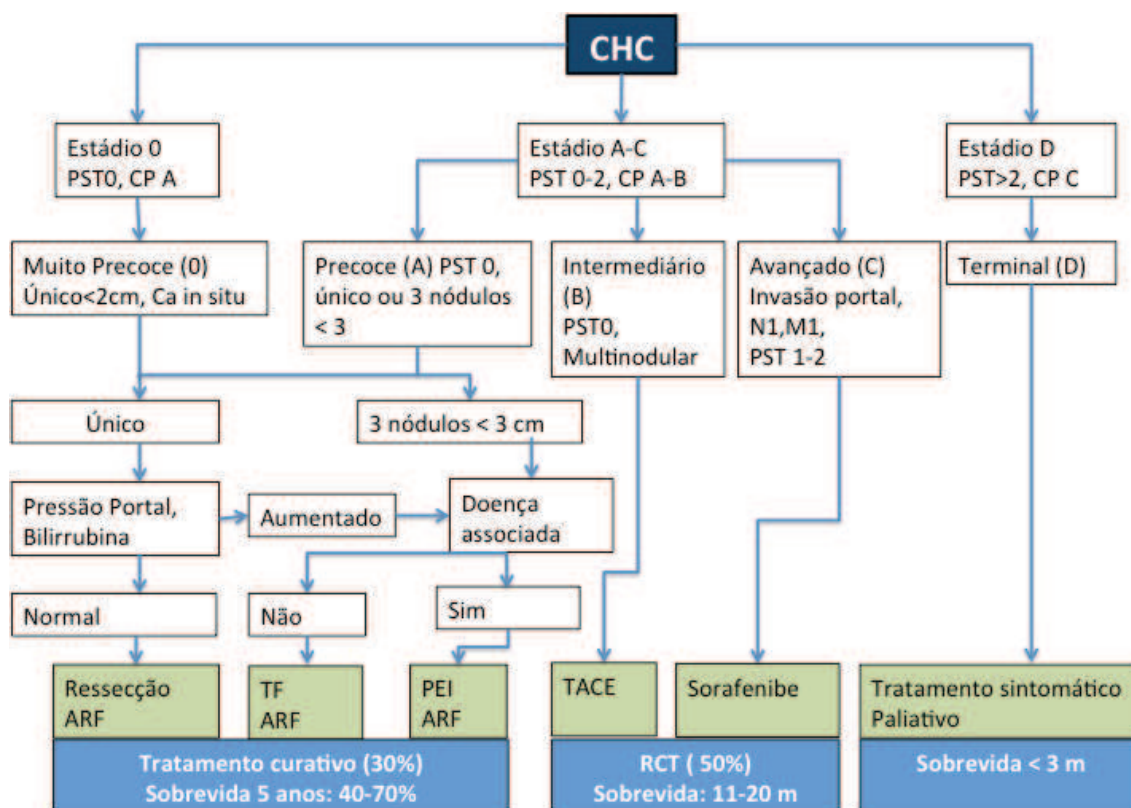


Figura 1: Modificado de Llovet et al J. Natl Cancer Inst 2008;100: 698-711.

ARF= Ablação por radiofrequência; CP = Child-Pugh; RCT = Randomized Controlled Trials; PST = Performance status test; PEI = Percutaneous ethanol injection; TF = Transplante de fígado; TACE = Transcatheter arterial chemoembolization.

Tabela 1: Performance status test (PST)

0	Sem evidência clínica de doença. O paciente desenvolve suas atividades normais, sem limitações.
1	O paciente é sintomático, porém ainda com capacidade de trabalhar e realizar suas atividades diárias.
2	O paciente não pode trabalhar, mas consegue ter autonomia. Está restrito ao leito < 50% do tempo diurno.
3	O paciente requer atenção considerável e freqüente assistência médica. Está > 50% do tempo diurno restrito ao leito.
4	Incapacitação grave. Paciente acamado.

A TACE é o procedimento padrão no estágio intermediário³². E, para avaliar a eficácia do procedimento, utiliza-se o critério de resposta no tumor sólido, chamado de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)³³. A TACE é um procedimento consiste no cateterismo seletivo da artéria femoral comum, pela técnica de Seldinger, e passagem de introdutor 5 Fr. Logo após, utiliza-se fio guia 0,035 mm x 260 cm hidrofílico e/ ou teflonado e cateter cobra 5 Fr ou Simmons 5 Fr seletivo em tronco celíaco, e em seguida, cateterismo super-seletivo da artéria hepática com micro-cateter 2.8 Fr, e realizado injeção de agentes quimioembolizantes (Doxorrubicina, lipiodol e PVA). Essa técnica emprega um efeito tumoricida sinérgico, pois o agente embólico induz morte celular por hipóxia severa, alcançada pela interrupção do fluxo sanguíneo ao tumor, e a infusão intra-arterial do agente quimioterápico entrega ao tumor uma concentração mais alta do medicamento do que seria tolerado pelo paciente através de uma via sistêmica³⁴. (figura 2,3,4 e 5).

Relevante para o estudo da TACE é a compreensão da circulação hepática, a qual se caracteriza por um duplo suprimento sanguíneo, sendo a veia Porta responsável por 80% e artéria Hepática 20% deste suprimento. Essa porcentagem é típica do tecido hepático saudável, já que em casos de tumor hepático o suprimento desse provem 99% da artéria hepática³². Apesar de não ser considerado tratamento curativo por raramente ser capaz de eliminar todas as células malignas, esse procedimento é benéfico em até 55% dos pacientes³⁵, levando a redução na velocidade da progressão do tumor, evitando a invasão vascular e aumentando a sobrevida²⁹. Entretanto, a TACE é recomendado para pacientes que tem CHC e aguardam transplante e este não deve acontecer antes de 6 meses^{36,37}.

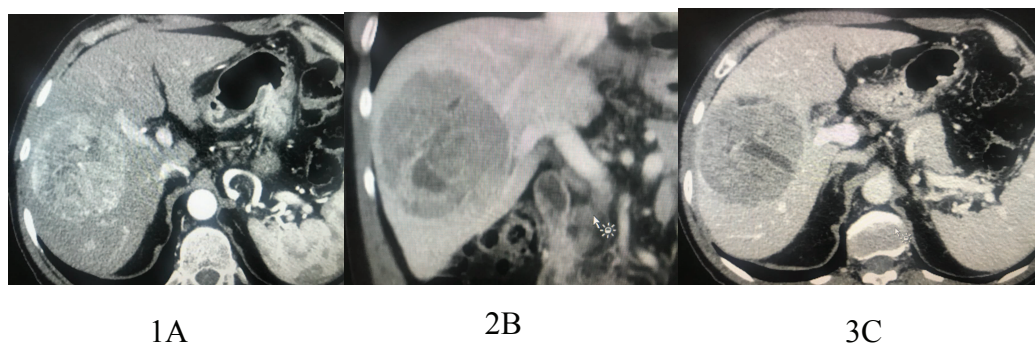


Figura 2: Angiotomografia pré TACE, em 1A observa-se nódulo contrastado em fase arterial, e em 1B e 2C, na fase portal, caracteriza o “washout”.

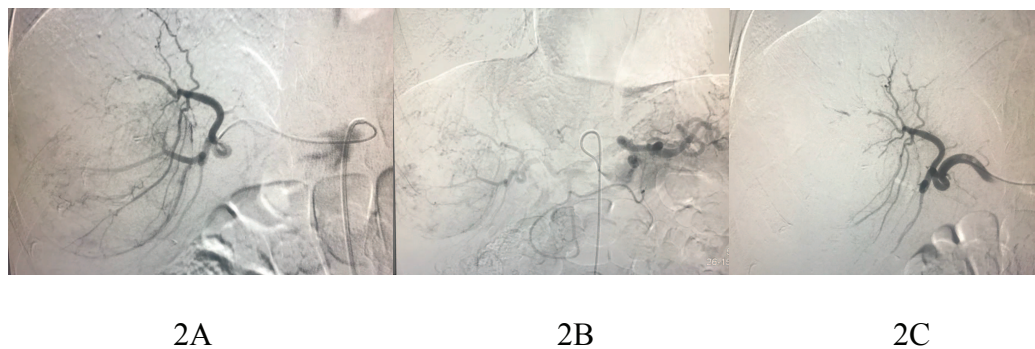


Figura 3: Imagem da arteriografia antes, durante e após a quimioembolização, respectivamente, em 2A, 2B e 2 C



3A

3B

3C

Figura 4: Angiotomografia de controle pós TACE, que constata-se a necrose tumoral do nódulo submetido a quimioembolização (3A e 3B) e observa-se um novo nódulo no segmento VIII (3C) .



4A

4B

4C

4D

Figura 5: Segunda TACE em novo nódulo hepático em segmento VIII (4A e 4B), e controle tomográfico em 4C e 4D

2. OBJETIVOS

Este estudo teve como objetivos:

1. Avaliar a sobrevivência de pacientes submetidos a procedimento de TACE exclusivo e identificar a causa do óbito dentro dos primeiros seis meses.
2. Analisar a eficácia da TACE como procedimento ponte para Transplante de Fígado.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Casuística

Estudo retrospectivo de análise de prontuários médicos físicos e eletrônicos dos pacientes com diagnóstico de CHC da unidade de Transplante de Fígado que foram submetidos à TACE no Serviço de Cirurgia Endovascular do Hospital de Base (independente de sexo, grupo étnico e idade), entre o período de janeiro de 2000 até julho de 2016.

Após a seleção dos prontuários, foram encontrados 134 pacientes com CHC submetidos a 224 TACE, sendo 100 homens (74.62%) e 34 mulheres (25.37%), média de idade de 60,13 anos. A cirrose esteve presente em 134 (100%) dos casos, tendo como principal etiologia o vírus C (HCV = 33,1 %), vírus B (HBV =14,8%) e o álcool (ALD = 12,9%).

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (CEP/FAMERP) e apresenta o número de protocolo: 460/2011.

3.2 Método

Os dados dos prontuários foram armazenados no Google Drive e consta no endereço (https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdrqaKSwoQI2zQR_zZ4QYL2iSQdGrvdSgDFeU9pa7ufa9AS8Q/viewform), que é uma ferramenta que utiliza tabelas e planilhas e que possibilita uma maior facilidade para preenchimento de dados e análise descritiva. O estudo foi elaborado utilizando um questionário com várias opções de respostas, dentre elas, em forma de texto, múltipla escolha e caixas de seleção. Dados Clínicos e epidemiológicos foram coletados incluindo gênero, classificação Child-Pugh, fatores de risco para doença hepática, número de TACE, transplante do fígado e evolução após quimioembolização. Foram coletados dados laboratoriais, antes e após a TACE, incluindo Bilirrubina Total, Creatinina, alfafetoproteína e RNI. Pacientes foram classificados de acordo com os fatores etiológicos em: 1) VHC, 2) VHB, 3) DHA, 4) NASH, 5) Hemocromatose, 6) etiologias associadas e 7) outras causas incluindo hepatite auto-imune, cirrose biliar primária e criptogenica. Pacientes foram subdivididos em três grupos de acordo com a classificação de Child Pugh que avalia dois parâmetros clínicos (ascite e encefalopatia) e três parâmetros bioquímicos (Bilirrubina total sérica, Albumina Sérica e RNI ou Tempo de protrombina) em: Child-Pugh A (escore de 5 a 6), Child-Pugh B (7 a 9), ou Child-Pugh C (acima de 10).

Foram selecionados todos os prontuários de 134 pacientes com CHC submetidos a 224 TACE, retrospectivamente no período de janeiro de 2000 a julho de 2016. Destes, 69 pacientes tiveram tratamento exclusivo por quimioembolização. Como tratamento ponte para transplante foram analisados 65 pacientes.

Durante o período do estudo todas as TACEs foram feitas utilizando doxorubicina e lipiodol associadas com micropartículas de PVA (polivinil álcool). A evolução clínica pós quimioembolização foi avaliada através dos prontuários e pelo contato telefônico. Nesta análise, não foi possível utilizar a classificação do RECIST, devido à falta de uniformização dos laudos de exames de imagens no período estudado.

3.3 Análise Estatística

Na análise estatística foram utilizados métodos: Kaplan-Meier para análise de sobrevida dos pacientes submetidos à TACE e teste Gehan-Breslow-Wilcoxon para análise dos parâmetros bioquímicos, incluindo Creatinina, Bilirrubina Total e RNI; e para análise do MELD e da alfafetoproteína foi utilizado a curva ROC. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade adotado foi $P < 0,05$.

4. RESULTADOS

O resultados serão apresentados em 2 tópicos: TACE exclusiva e TACE como ponte de fila de transplante de fígado

4.1. Pacientes submetidos à TACE como tratamento exclusivo

4.1.1. Em relação a TACE exclusiva, foram estudados 69 pacientes, sendo 55 homens (78.26%) e 14 mulheres (21.74%). A cirrose esteve presente em 69 (100%) dos casos, tendo como principal etiologia o vírus C (HCV), vírus B (HBV) e o álcool (ALD)-

Tabela 2.

Fatores de risco	Hospital base 2016
HCV	33.3%
ALD	12.9%
HBV	14.8%
NASH	5.5%
HCV+ALD	12.9%
HBV+ALD	9.2%
HCV + HBV	5.5%
HCV+HBV +ALD	5.5%
Outros	---

4.1.2. Os parâmetros bioquímicos como a creatinina, bilirrubina total, alfa-fetoproteína e RNI foram colhidos antes e depois da TACE, e os resultados são observados na Tabela 3.

Tabela 3: Análise dos parâmetros bioquímicos (creatinina, bilirrubina total, alfa-fetoproteína e RNI) e MELD, em TACE exclusiva.

Variáveis	*P	Máximo	Máximo	Mediana	Mediana
		Antes da TACE	pós TACE	Antes TACE	pós TACE
Creatinina	P = 0.0003	3.7	5.9	1.1	1.1
Bilirrubina Total	p = 0.0095	15.4	28.6	1.5	1.7
RNI	p = 0.6992	2.1	2.7	1.3	1.26
MELD	p = 0.0031	23.010	31	10.830	11.110
Alfa-Fetoproteína	p = 0.8223	121000	14761	190	149.15

4.1.3. Nos 69 pacientes, submetidos à TACE exclusiva, em relação ao Child-Pugh, foi possível avaliar 52 pacientes (Figura 6).

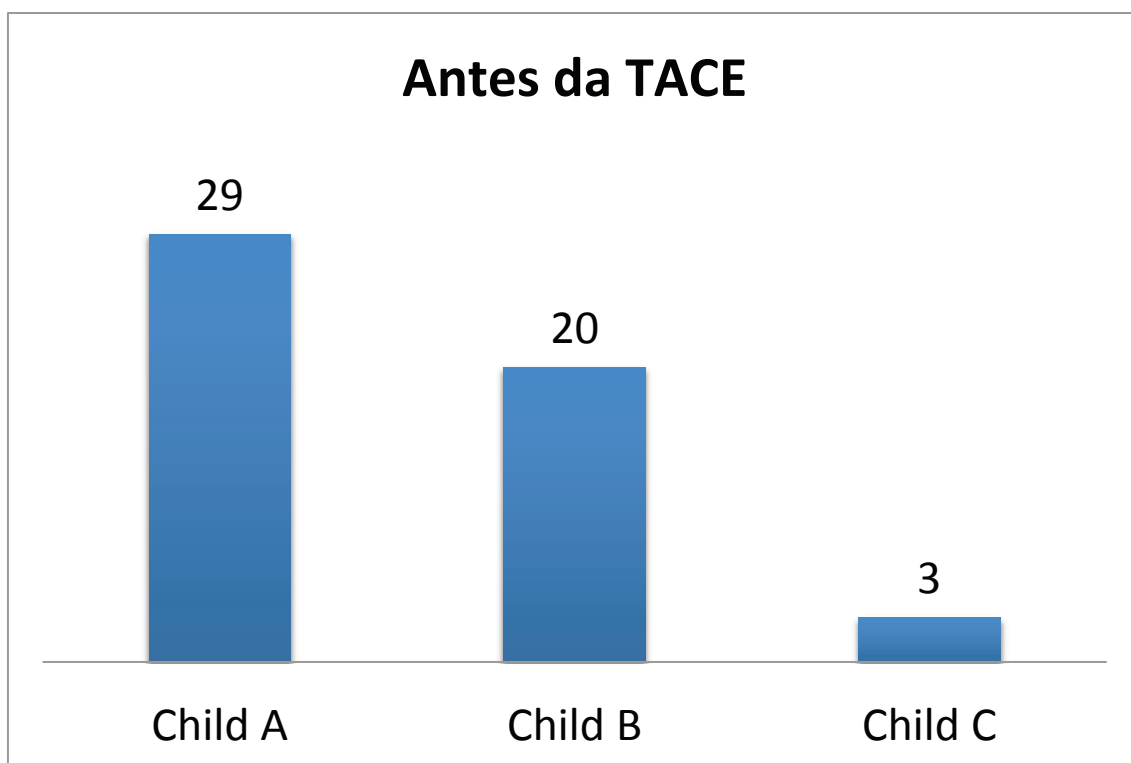


Figura 6: Número total de Child-Pugh A, B e C antes TACE exclusiva.

4.1.4. Na Figura 7, dos 29 pacientes iniciais com Child-Pugh A; 21 permaneceram em Child-Pugh A; 7 evoluíram para Child-Pugh B e 1 evoluiu para Child-Pugh C.

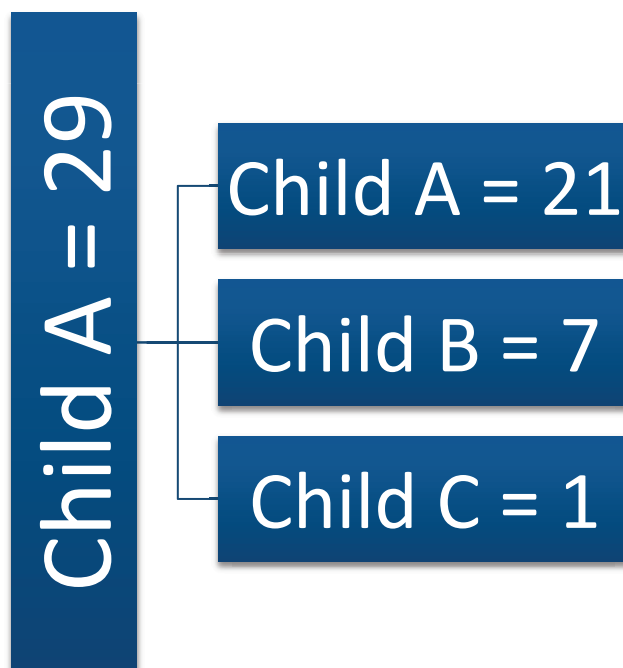


Figura 7: Evolução do Child-Pugh A antes e após a TACE exclusiva.

4.1.5. Dos 20 pacientes iniciais com Child-Pugh B; 4 evoluíram para Child-Pugh A; 13 permaneceram em Child-Pugh B e 3 evoluíram para Child-Pugh C (Figura 8).

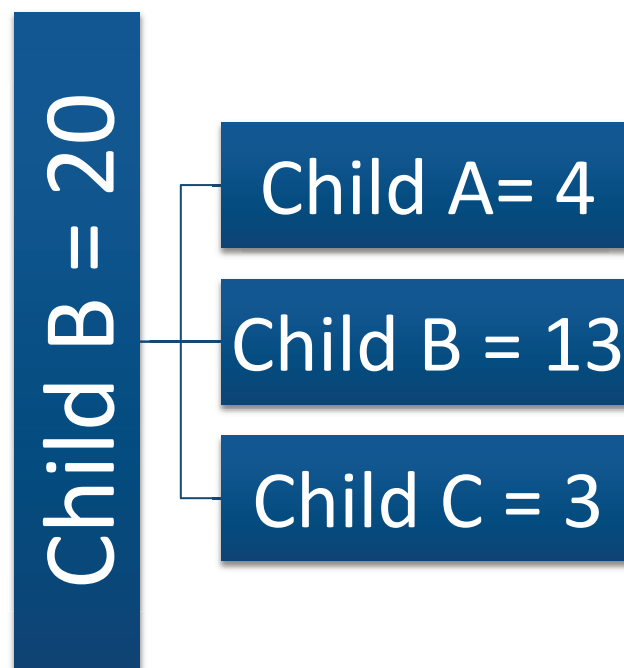


Figura 8: Evolução do Child-Pugh B antes e após a TACE exclusiva.

4.1.6. Na Figura 9, dos 3 pacientes iniciais com Child-Pugh C; 1 evoluiu para Child-Pugh A e 2 permaneceram em Child-Pugh C.

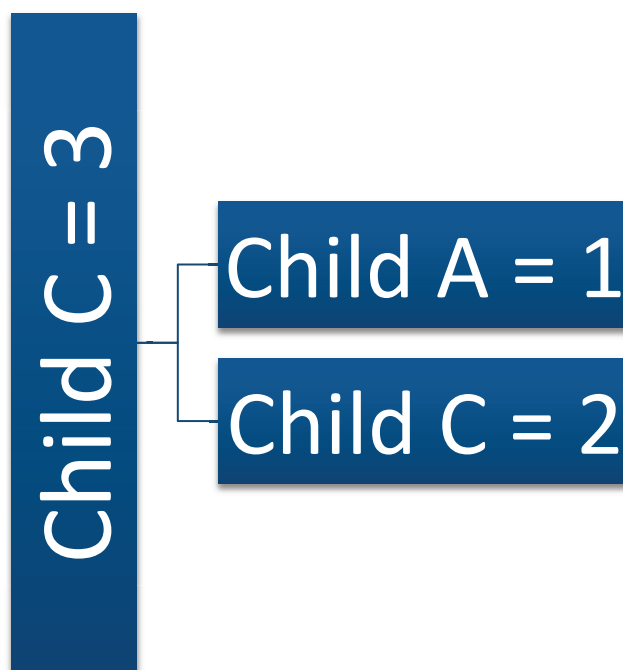


Figura 9: Evolução do Child-Pugh C antes e após a TACE exclusiva.

4.1.7. Na análise da sobrevivência, a taxa foi de 80,19% em 101 dias (acima de 3 meses), de 54,91% em 509 dias (1 ano e 4 meses) e de 28,516 % em 1266 dias (3 anos e 5 meses), sendo 6 pacientes mantidos na curva nesse período (Figura 10). Nessas análises, foram considerados pacientes que foram a óbito, que permaneceram vivos e que perderam segmento.

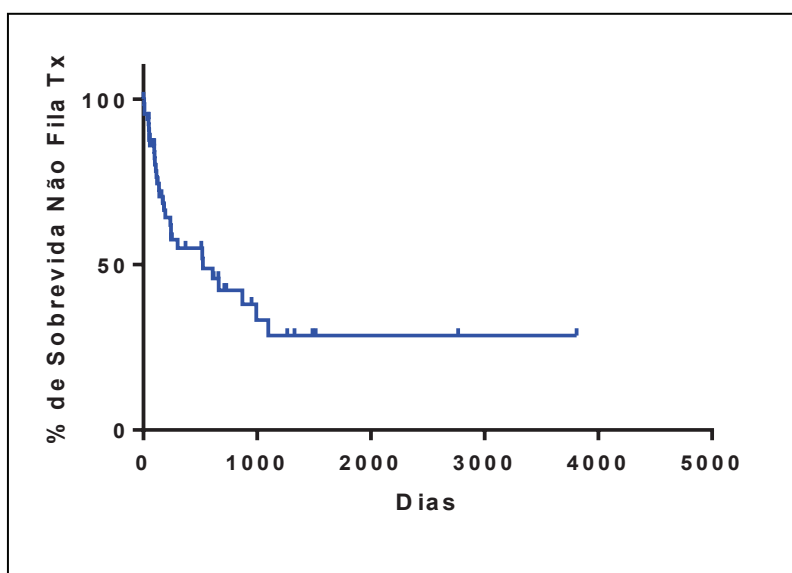


Figura 10: Curva de sobrevivência da TACE exclusiva.

4.1.8. Comparando a sobrevivência dos pacientes Child-Pugh A, B e C (Figura 11), submetidos a TACE, observa-se a sobrevivência do Child-Pugh A foi 100% em 30 dias e de 83% em 6 meses; do Child-Pugh B foi 96% em 30 dias e de 52% em 6 meses, e do Child-Pugh C foi de 50% em 10 dias e de 25% em 30 dias.

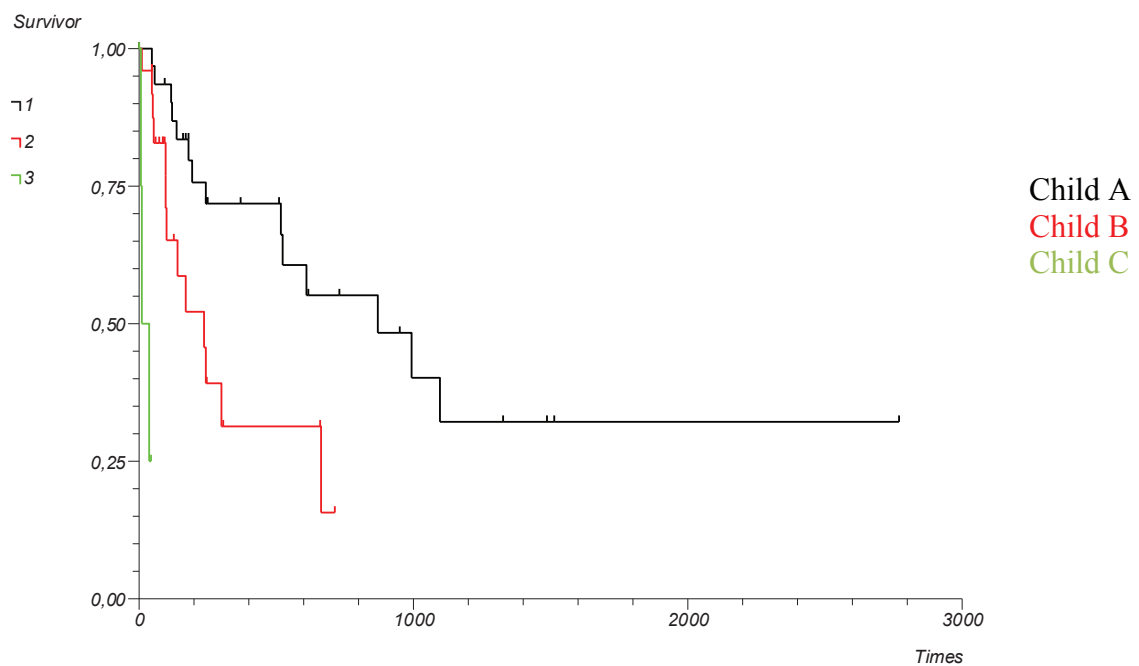


Figura 11: Curva de sobrevivência da TACE exclusiva em relação a Child-Pugh A, B e C.

4.1.9. Quando se analisa apenas a curva de sobrevivência dos pacientes Child A e B submetidos à TACE (Figura 12), constata-se que é significativa ($p=0,0097$), e um intervalo de confiança de 0,395666 (0,168957 para 0,926574).

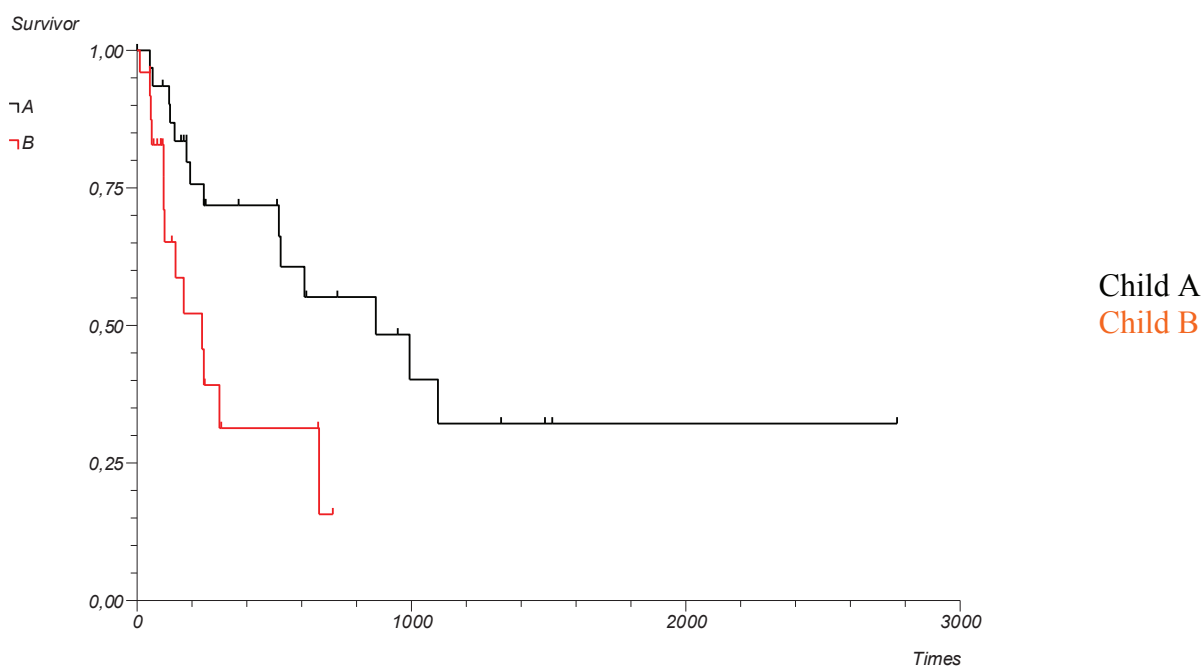


Figura 12: Curva de sobrevivência TACE exclusiva em relação ao Child-Pugh A e B.

4.1.10. Avaliando o MELD na curva ROC (Figura 13), não foi um exame adequado para prognóstico, pois a área ficou baixa (0,4), e apresentou apenas uma sensibilidade alta e uma baixa especificidade.

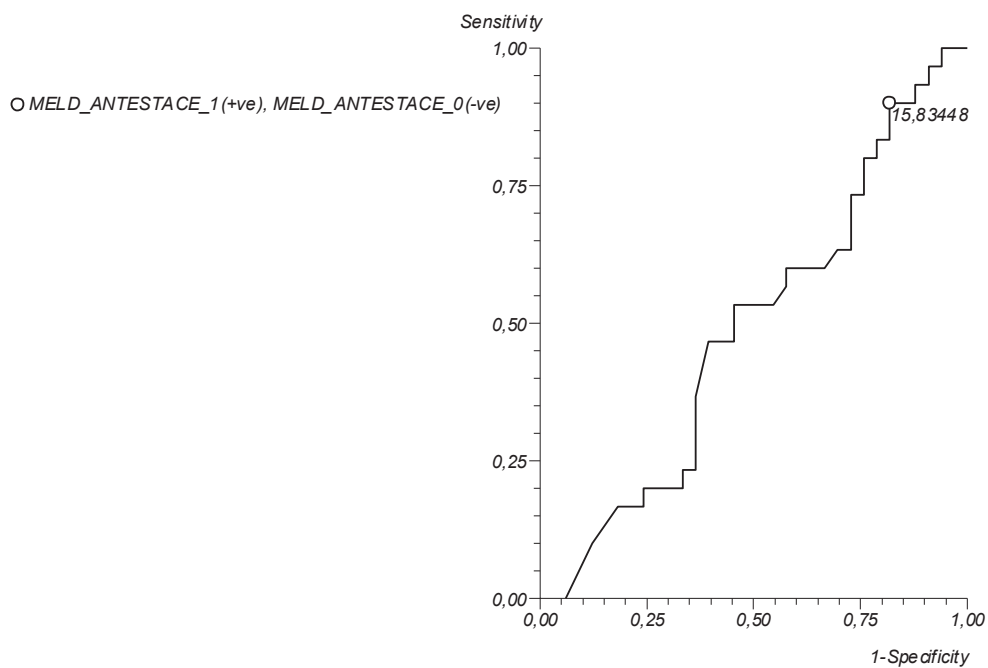


Figura 13: Curva ROC em relação ao MELD na TACE exclusiva.

4.1.11. Na curva ROC para alfafetoproteína (Figura 14), o exame foi útil para a avaliação, pois a especificidade é alta (0,875), assim como, o valor preditivo positivo (96,1%). A área sob a curva também foi boa (0,727).

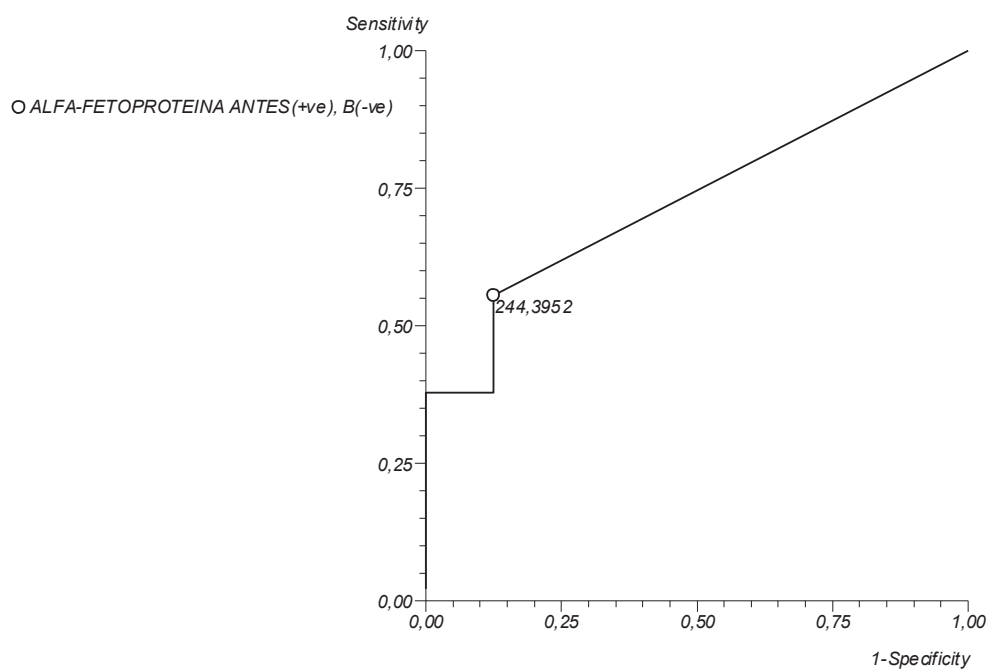


Figura 14: Curva ROC em relação a alfa-fetoproteína na TACE exclusiva.

4.2. Pacientes submetidos a TACE como ponte de fila de TF.

Nos 65 pacientes em fila de transplante que foram submetidos à TACE, são 45 homens (69.2%) e 20 mulheres (30.7%) (ratio 3:1).

4.2.1. A cirrose esteve presente em 65 (100%) dos casos. A etiologia e fatores de risco estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Fatores de risco para cirrose em pacientes com CHC submetidos à TACE em fila de transplante.

Fatores de Risco	N	%
VHC	19	29,2
VHB	8	12,3
DHA	5	7,69
NASH	4	6,15
VHC+DHA	9	13,84
VHC+DHA+VHB	2	3,07
VHC+VHB	10	15,38
VHB+DHA	1	1,538
Outros	7	10,07
Total	65	100

VHC = Vírus da Hepatite C; VHB = Vírus da Hepatite B; DHA = Doença Hepática Alcólica; NASH = Esteato-hepatite não alcólica.

4.2.2. Utilizou-se o teste Gehan-Breslow-Wilcoxon, estudo não paramétrico pareado, para analisar os parâmetros bioquímicos antes e pós TACE, apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Análise dos parâmetros bioquímicos (creatinina, bilirrubina total e RNI) e MELD em pacientes em fila de transplante.

Variáveis	*P	Máximo Antes da TACE	Máximo pós TACE	Mediana Antes TACE	Mediana pós TACE
Creatinina	P = 0.0003	3.7	5.9	1.0	1.1
Bilirrubina Total	p = 0.7240	5.0	19.1	1.7	1.8
RNI	p = 0.4303	2.1	2.0	1.3	1.3
MELD	p = 0.1694	23.99	34.6	12.96	12.91

*Teste Gehan-Breslow-Wilcoxon; RNI = Índice internacional normalizado derivado do tempo de atividade da protrombina

4.2.3. Em relação ao Child-Pugh, em 51 pacientes foram possível analisar, sendo antes do TACE; 23 são Child-Pugh A; 20 Child-Pugh B e 9 Child-Pugh C.

Na Figura 15, dos 23 pacientes iniciais com Child-Pugh A, 14 permaneceram em Child-Pugh A; 8 evoluíram para Child-Pugh B e 1 evoluiu para Child-Pugh C.

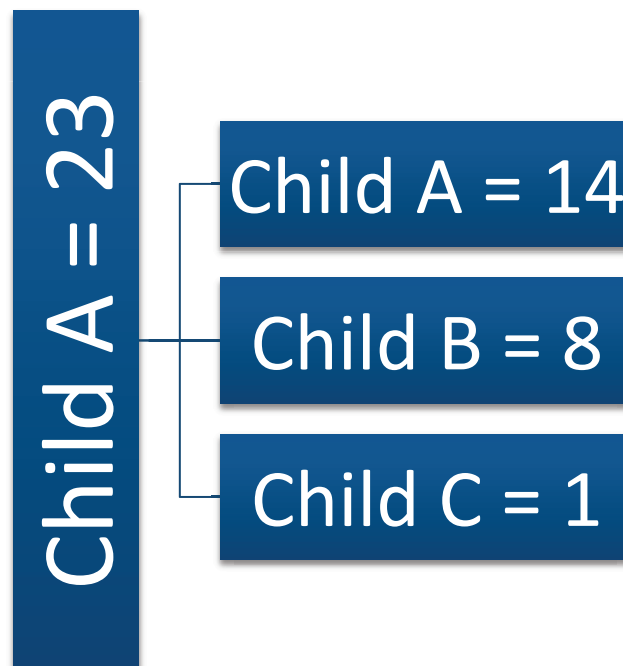


Figura 15: Evolução do Child-Pugh A antes e após a TACE em fila de Transplante

4.2.4. Na Figura 16, dos 20 pacientes iniciais com Child-Pugh B; 3 evoluíram para Child-Pugh A; 14 permaneceram em Child-Pugh B e 3 evoluíram para Child-Pugh C.

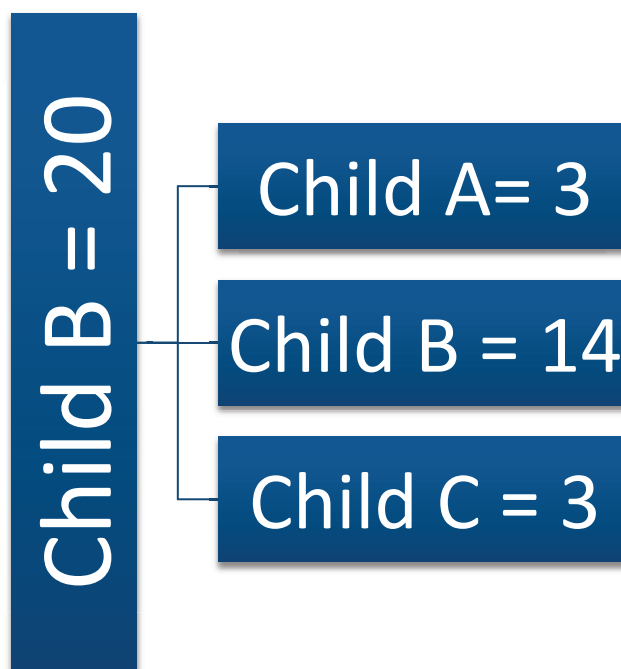


Figura 16: Evolução do Child-Pugh B antes e após a TACE em fila de Transplante.

4.2.5. Na Figura 17, dos 9 pacientes iniciais com Child-Pugh C; 1 evoluiu para Child-Pugh A; 4 evoluíram para Child-Pugh B e 4 permaneceram em Child-Pugh C.

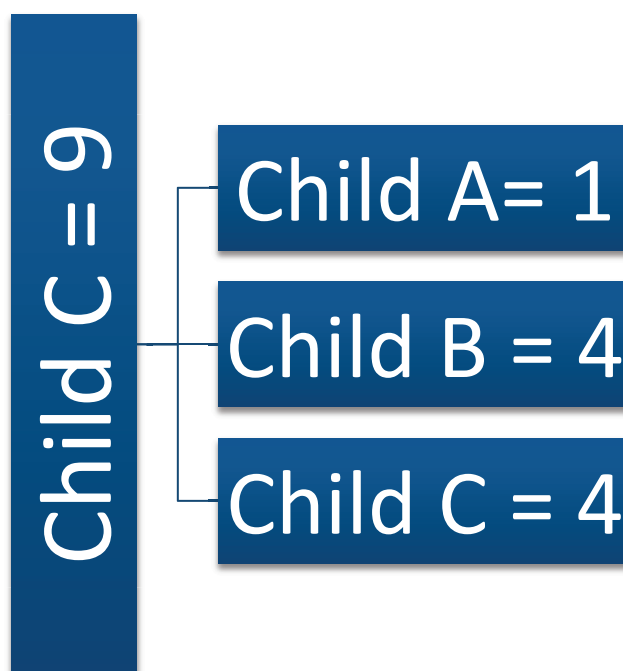


Figura 17: Evolução do Child-Pugh C antes e após a TACE em fila de Transplante.

4.2.6. Na análise da sobrevivência a partir da fila de transplante , o estudo foi considerado significativo ($p = 0.0182$) com uma diferença entre pacientes submetidos a transplante e os que não realizaram transplante, sendo que o primeiro grupo apresentou taxas de sobrevivência de: 88.59% em 6 meses; 84.7% em 1 ano; 80.5% em 2 anos; 76 % em 3 anos; 71.5% em 4 anos. Já o segundo grupo apresentou taxas de sobrevivência de : 97% em 6 meses; 94% em 1 ano; 71% em 2 anos, 53.3% em 3 anos; 39.4% em 4 anos (Figura 18).

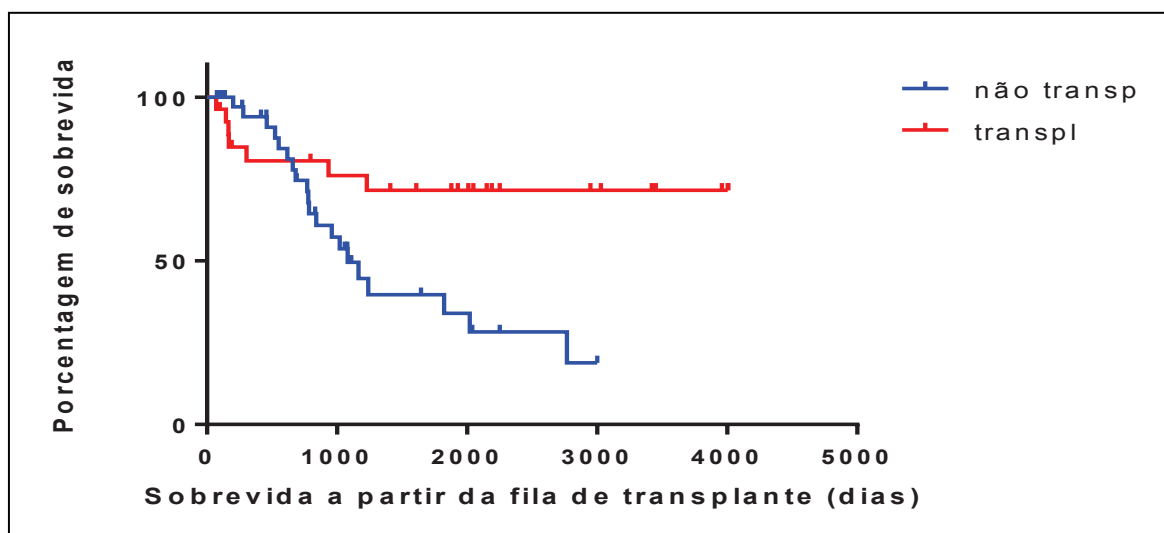


Figura 18: Sobrevivência dos pacientes a partir da fila de transplante.

4.2.7. Utilizando o mesmo teste para avaliar a sobrevivência dos pacientes a partir da TACE, houve significância estatística ($p = 0,0161$), e as taxas de sobrevivência dos pacientes submetidos a transplante foram: 87.9% em 6 meses; 79.5% em 1 ano; 75.3% em 2 anos; e de 71.2 em 4 anos. Enquanto que os pacientes não realizaram transplante a taxa de sobrevivência foram: 82.1% em 6 meses; 56.2% em 1 ano; 26.5% em 2 anos e 19.8% em 4 anos (Figura 19).

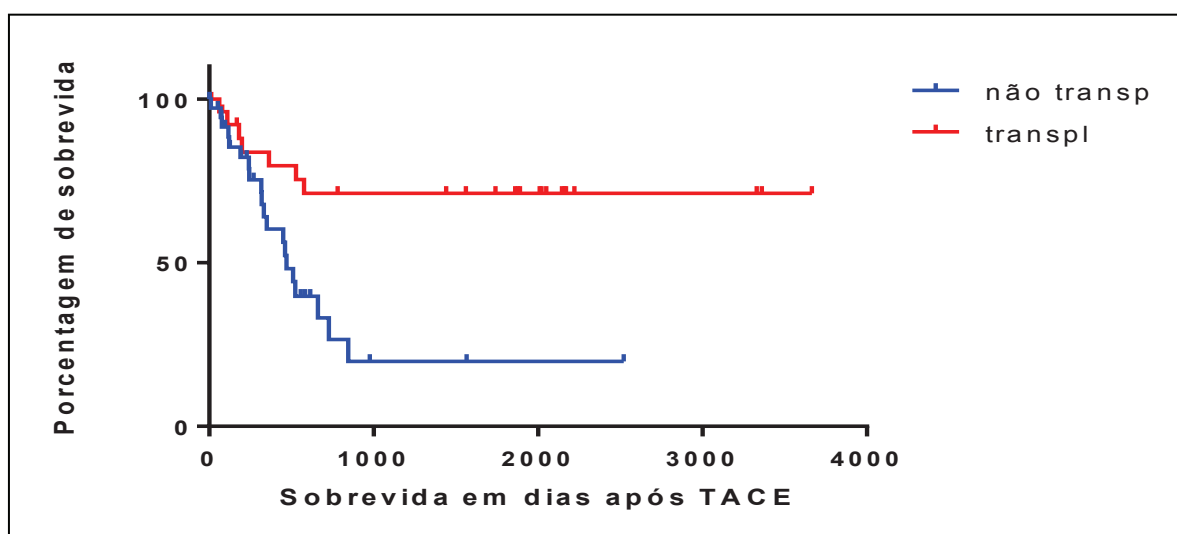


Figura 19: Sobrevivência dos pacientes a partir da TACE.

4.2.8. Foram realizados 104 TACE em 65 pacientes. Destes, 30 (46,15%) evoluíram para óbito; 17 (26,15%) permanecem vivos e 18 (27,7%) perderam seguimento com o serviço. No total foram realizados 27 transplante hepático, sendo que 17 estão vivos (Tabela 6).

Tabela 6: Evolução pós TACE

Evolução pós TACE	N
Óbito	30
Pacientes vivos que realizaram transplante	17
Perda de contato	18
Total	65

N: número de indivíduos

5. DISCUSSÃO

A incidência de CHC está aumentando em todo o mundo. Terapias curativas, como a ressecção, transplante de fígado, ou tratamentos percutâneos, beneficiam apenas 25% dos pacientes. Apesar da implementação de programas de vigilância para CHC precoce, a maioria dos tumores são diagnosticados em estágios avançados³⁸, mas o sucesso da vigilância é influenciado pela incidência da população alvo, disponibilidade e aceitação de testes diagnósticos eficientes e a disponibilidade de tratamento efetivo²⁵. No entanto, o tratamento do CHC mudou drasticamente, pois antigamente, os pacientes diagnosticados com esse câncer não tinham terapias seguras e confiáveis para se beneficiar e seu prognóstico era uniformemente sombrio. Agora, todos os estágios da doença podem receber uma terapia eficaz^{39,25}.

A TACE é um procedimento minimamente invasivo, e é indicado no tratamento de pacientes assintomáticos com CHC maior ou multifocal, sem invasão macrovascular ou metástases extra-hepática (CHC intermediário, BCLC estágio B^{40,25}). Além disso é procedimento utilizado para tratar CHC avançado, controle clínico dos sintomas, prolongar a sobrevida e dar qualidade de vida^{41,42}. Mazzaferro et al. relatou que a quimioembolização é considerada paliativa, ou seja, não tem a possibilidade de cura, entretanto tem a finalidade de reduzir o tamanho do tumor, controlar melhor os sintomas do CHC e aumentar a sobrevida²⁸. Segundo Hucke et al. o procedimento TACE pode ser realizado de 3 maneiras: Embolização transarterial (TAE), TACE convencional com PVA, lipiodol – doxorubicina (cTACE) e TACE com drogas com micropartículas (DEB–TACE). No ensaio randomizado de esferas eluidoras de

doxorrubicina versus quimioembolização convencional para carcinoma hepatocelular são igualmente eficazes e seguros, com a única vantagem de DEB-TACE ter menos dor abdominal após o procedimento⁴³. No presente estudo todas as TACE's foram realizadas com o método convencional, utilizando PVA, lipiodol e doxorrubicina, que são os materiais disponíveis no sistema único de saúde (SUS).

No nosso estudo, foram realizadas 120 TACE exclusiva em 69 pacientes. Destes, 38 pacientes foram submetidos apenas a 1 TACE e os outros 31 pacientes, foram realizados mais de uma TACE, sendo: 2 TACE em 17 pacientes, 3 TACE em 10, 4 TACE em 2 pacientes e 5 TACE em 2 pacientes.

No trabalho seminal de Llovet com $n = 38$ pacientes a taxa de sobrevida no grupo de TACE em 1, 2 e 3 anos, foi, respectivamente, de 82%, 63% e 29%³⁸. Comparado ao nosso estudo com $n = 69$, observamos uma taxa de sobrevida no 1, 2 e 3 anos de 54,91%, 42,24% e 28,51% respectivamente. Essa taxa de sobrevivência menor, nos dois primeiros anos, no nosso estudo, pode ser atribuída ao fato de ter sido realizado quimioembolização hepática em pacientes Child-Pugh B, C e com alfa-fetoproteína acima de 244 ng/ml. Além disso, o paciente Child-Pugh A tem 57% menor mortalidade que o Child-Pugh B ($p=0,0097$) e o intervalo de confiança é significativo, e também possui 95% menor mortalidade que o paciente Child-Pugh C, ou seja, possui grande relevância clínica, no entanto não houve significância estatística, pois o n do Child-Pugh C foi pequeno.

Dentro dos parâmetros bioquímicos houve resultado estatisticamente significativo para creatinina ($P = 0.0003$), com um aumento do parâmetro, porém não ocorreram indícios de alteração clínica, como por exemplo, insuficiência renal com necessidade de

hemodiálise, devido à realização da TACE. Esses dados já eram esperados e está condizente com a literatura, segundo o estudo realizado no ano de 2014 nenhum paciente apresentou sinais clínicos ou sintomas de falência renal aguda, nenhum paciente necessitou de hemodiálise ou sequer apresentou prejuízo na taxa de filtração glomerular estimada⁴⁴.

A Bilirrubina Total também apresentou resultado estatisticamente significante ($p = 0.0095$) com um aumento do seu valor pós TACE, o resultado já era esperado uma vez que o procedimento oclui o vaso sanguíneo provocando uma reação inflamatória local. Num estudo envolvendo pacientes com hiperbilirrubinemia submetidos à TACE concluiu que nenhum paciente apresentou descompensação hepática devido ao procedimento, com isso ressaltava que a seleção desses pacientes para a TACE deveria ser feita com cautela e que poderia, inclusive, prevenir a progressão da doença enquanto o paciente aguarda na fila de transplante hepático⁴⁵.

No estudo não houve significância estatística para o RNI ($p = 0.6992$), de acordo com o estudo de Garwood, que avaliou os fatores de risco de desenvolver hepatotoxicidade irreversível pós TACE em pacientes com CHC e algum grau de disfunção hepática, concluiu que a quimioembolização pode ser feita com segurança em pacientes com Bilirrubina total menor ou igual a 4.0mg/dL ($p = 0.01$), RNI elevado ($p < 0.001$), hipoalbuminemia com albumina sérica < 2.0 g/L ($p = 0.001$), creatinina sérica > 2.0 mg/dL ($p = 0.02$), ascite volumosa ($p = 0.002$), encefalopatia ($p = 0.005$) ou valor do MELD maior ou igual a 20 ($p < 0.001$), no entanto, uma reserva hepática muito baixa aumenta os riscos de hepatotoxicidade irreversível, podendo levar à morte ou à necessidade de transplante de fígado com urgência⁴⁶.

A quimioembolização arterial pode beneficiar um subconjunto de pacientes com CHC inoperável, aumentando a taxa de sobrevida e, portanto, propõe esta terapia como a intervenção padrão para estes casos. No entanto, as contraindicações absolutas para TACE são: cirrose descompensada, carga tumoral extensa, fluxo reduzido da veia porta, insuficiência renal ou qualquer contraindicação técnica para a quimioembolização²⁵. Contraindicações relativas importantes incluem : oclusão do ducto biliar ou papila incompetente, PST reduzida, função hepática prejudicada (Child-Pugh B)⁴⁷. Assim, no nosso estudo observou que o paciente Child-Pugh B possui uma taxa de sobrevida menor que o paciente Child-Pugh A.

A taxa de sobrevida foi de 28,516% em 1266 dias (3 anos 5 meses), ou seja, sobreviveram 6 pacientes nesse período. Esta taxa se mantém até 3810 dias (10 anos e 4 meses), no entanto, restou apenas 1 paciente.

O carcinoma hepatocelular é considerado uma das causas mais importantes de doenças malignas na atualidade e lidera as causas de morte mais comum por complicação em pacientes com cirrose. Nos últimos anos sua incidência tem crescido e estima-se que o numero de casos continue a crescer².

No que se refere ao procedimento TACE, outra indicação consiste no uso do procedimento como terapia neoadjuvante para futuro tratamento com transplante hepático, ou seja, aumentar a sobrevida com o objetivo de realizar o transplante⁴¹. Ainda não existe um consenso para o melhor protocolo de quimioembolização pré-transplante hepático, variando de acordo com os critérios de cada serviço²⁴. No nosso estudo, 65 pacientes em fila de transplante de fígado, foram submetidos a TACE.

A taxa de sobrevivência a partir da TACE, apresentou significância estatística ($p=0,0161$), e manteve-se maior a curva de sobrevida dos transplantados maior em relação aos que não realizaram transplante hepático.

Em relação a taxa de sobrevivência, a partir da fila de transplante hepático, apresentou significância estatística ($p= 0,0182$). Entretanto, houve uma queda maior na curva da sobrevida dos pacientes que realizaram transplante em relação aos que não fizeram, no primeiro ano, devido a 4 óbitos no pós operatório intra-hospitalar, e que depois a curva de sobrevida dos transplantados manteve-se maior.

Na fila de transplante, 38 pacientes, não foram submetidos ao transplante. O motivo foi devido ao drop-out, sendo que nos primeiros 6 meses foi de 10,5%, e chegou a 39,47% até 1 ano (dos 15 pacientes, 8 saíram de fila devido, respectivamente, aumento do nódulo para 7,2; metástases abdominais após 5 meses em fila, , lesão infiltrativa, carcinoma metastático em gânglio de artéria gástrica esquerda, metástase óssea para trocanter maior de fêmur, metástase pulmonar, nódulo grande e aumento de nódulo para 4 cm dos 3 nódulos; e 7 pacientes morrem), que se apresenta semelhante a literatura, que varia de 7-11% em 6 meses e de 40% em 1 ano⁴⁸.

O maior tempo de espera na fila de transplante, pode selecionar melhor os candidatos ao transplante, pois tumores de comportamento mais agressivo, o risco de drop-out é maior devido a progressão mais rápida da doença e não iriam para transplante⁴⁹. Além disso, estudos recentes demonstraram aumento na sobrevida após transplante de fígado por CHC em pacientes que esperaram mais tempo na fila^{50,49}.

Por fim, como vemos na tabela 5, 46,15% dos pacientes evoluíram para óbito, 26,15% permanecem vivos e 27,7% perderam seguimento com o serviço. No total

foram realizados 27 transplante hepático, sendo que 17 estão vivos e 10 morreram, sendo que 4 óbitos foram pós transplante intra-hospitalar e 5 após 1 ano e 6 meses, devido a recidiva do CHC, e 1 óbito foi após 5 anos, sendo por uma pneumonia. Além disso, o número de pacientes que estavam em fila de transplante e que não transplantaram, está relacionado ao drop-out que chegou até 76%, ou seja, a progressão e a gravidade do CHC impossibilitou a permanência desses pacientes em fila de TF. No entanto, se não houvesse realizado a TACE, os pacientes não teriam permanecido em fila de TF e não teriam realizado o transplante de fígado.

6. CONCLUSÕES

A sobrevivência de pacientes submetidos à TACE exclusiva foi de 65,9% em seis meses e de 45,76% em 20 meses, mas os pacientes que mais se beneficiaram foram Child-Pugh A, com taxa de sobrevivência de 79,7% em seis meses e de 55,19% em 20 meses.

Os fatores identificados e associados à mortalidade dentro de seis meses foram: Child-Pugh C, com 0% sobrevivência, Child-Pugh B, com 52% de sobrevivência e pacientes com alfafetoproteína maior que 244 ng/ml.

Assim, o nosso estudo concluiu que a TACE aumenta a taxa de sobrevivência em pacientes sem indicação de tratamento curativo, principalmente, em pacientes Child-Pugh A. Deve-se evitar em pacientes Child-Pugh B e C, e também com alfafetoproteína maior que 244 ng/ml.

Na TACE como procedimento ponte para transplante de fígado, 38 pacientes (58,46%) saíram da fila, e a taxa de sobrevivência foi de 18,87% em 3000 dias (oito anos e dois meses). Entretanto, a sobrevivência de 27 pacientes (41,54%) submetidos a TACE e que realizaram transplante de fígado, foi de 71,55% em 3000 dias.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tretiakova MS, Shabani-Rad MT, Guggisberg K, Hart J, Anders RA & Gao Z-h. Genomic and immunophenotypical differences between hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis, *Histopathology*, 2010;56, 683–693.
2. El-Serag, H.B., and Rudolph, K.L. (2007). Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 132, 2557–2576.
3. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B., Schwartz M, Sherman M, Gores G, Hepatocellular carcinoma, *Nature Reviews/ Disease Primers* , 2016, Vol. 2, 1-23.
4. Singal AG, El-Serag HB *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:2140–2151.
5. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516.
6. Matsuda M, Omata F, Fuwa S, Saida Y, Suzuki S, Uemura M, et al. Prognosis of patients with Hepatocellular Carcinoma Treated Solely with Transcatheter Arterial Chemoembolization: Risk Factors for one-year Recurrence and Two-year Mortality (preliminary Data). Department of Internal Medicine, St. Luke's International Hospital, Japan and Japan, Dezembro de 2012.
7. Parkin M, Pisani P, Ferlay J, *Global Cancer Statistics*, 2008 Dec 31, <https://doi.org/10.3322/canjclin.49.1.33>
8. Wang Z, Wu X. L, Zeng W. Z, Xu G. S, Xu H, Weng M, et al. Meta-analysis of the Efficacy of Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013; Vol.14, DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.2.691>.
9. Santos CER. Tumores Primários do Fígado, In: Castro LS, Corrêa JHS. *Tratamento Cirúrgico do Câncer Gastrintestinal*. Rio de Janeiro, Revinter, 2005;417-429.
10. Conte VP. Carcinoma Hepatocelular. Parte 1. Considerações Gerais e diagnóstico. *Arq. Gastroenterol*. Jan./Mar. 2000; vol.37, no.1.
11. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R, “Primary Liver Cancer: Worldwide Incidence and Trends,” *Gastro- enterology*, Vol. 127, No. 5, 2004, pp. S5-S16.
12. Gonçalves CS, Pereira FE, Gayotto LC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997;39:165–70.

13. Raphe R, Duca W. J, Arroyo P. C, Silva R. C, Silva R. F. Hepatocellular Carcinoma: Risk Factors, Diagnosis, Staging and Treatment in a Referral Centre. *Journal of Cancer Therapy*, 2013, 4, 384-393. doi:10.4236/jct.2013.42A046 Published Online February 2013(<http://www.scirp.org/journal/jct>).
14. Carrilho JF, Kikuchi L, Branco F, Gonçalves CS, Mattos AA, Brazilian HCC study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *CLINICS* 2010;65(12):1285-1290.
15. Njei B, Rotman Y, Ditch Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality. *Hepatology* 2015; 61:191–199.
- 16- Machado MC. Hepatocarcinoma, In: Kowalski, LP. *Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia*. 3ª Ed, São Paulo, Âmbito Editores, 2006;336-348.
- 17- Lutwick LI. Relation between aflatoxin, hepatitis B virus and hepatocarcinoma. *Lancet*. 1979;1:755-9.
- 18- Kirkey K, MacMaster K, Suryaprasad A, Xu F, Klevens M, Roberts H, et al. Completeness of Reporting of Chronic Hepatitis B and C Virus Infections — Michigan, 1995–2008. *CDC*, 2013. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6206a2.htm>.
- 19- Lemos LVB, Schiavon JLN, Ferraz MLG. Hepatite auto-imune. *Prática hospitalar*; Ano IX; nº52; jul-ago/2007.
- 20- Machida K, Chen C. L, Liu J. C, Kashiwabara C, Feldman D, French S. W, et al. Cancer stem cells generated by alcohol, diabetes, and HCV. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Março; 27(Suppl 2): 19–22.
- 21- R. Pinho, S. Fernandes, S. Leite, J. Pinto, M. Afonso, A.P. Silva, L. Alberto, J. Fraga. Revisão das manifestações da hemocromatose. *J. Port Gastroenterol*. 2008; 15: 161-167.
- 22- Padoin AV, Staub HL, Chatkin JM, Moretto M, Maggioni L, Rizzolli J, Mottin CC. Doença hepática não alcoólica e risco de cirrose. *Scientia Medica*. Out/dez 2008 ;V.18, nº4, p 172-176.
23. Paradis V, Emna S. Z, Guedj C. N, Degos C, Vilgrain V, Bedossa P, Belghiti J. First published: 24 February 2009 <https://doi.org/10.1002/hep.22734>.
24. Langer LF, Gonzales AM, Amorim JE, Ajzen SA. Contribution of transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinomas in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Radiol Bras São Paulo* Jan./Feb 2005; vol.38 no.1.

25. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. *Anais de Oncologia*, Volume 29, Suplemento de Emissão_4, outubro de 2018, páginas iv238 – iv255, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>.
26. Asghar U, Meyer T, Are there for chemotherapy in the treatment of hepatocellular câncer? *J Hepatol.* 2012 Mar; 56(3):686-95. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.031. Epub 2011 Oct2.
27. Yuen MF, Cheng CC, Lauder IJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology.* 2000; 31:330-5.
- 28- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzeti F, Montolito F, Annaturoni M, Moobito A, Gennari L. Liver transplation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-9.
29. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bruix C, Rodes J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology.* 1996;111:1018-22.
30. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379(9822):1245–1255.
31. EASL (European Association for the Study of the Liver) Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69 j 182–236.
- 32- Murata S, Mine T, Ueda T, Nakazawa K, Onozawa S, Yasui D, et al. Transcatheter Arterial Chemoembolization Based on Hemodynamics for Hepatocellular Carcinoma. *The Scientific World Journal*,2013: 8 pages.
33. Els L, Persijn V, Meerten V, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol.* 2010 June; 20(6): 1456–1467.
34. Gbolahan OB, Schachth MA, Beckley EW, LaRoche TP, O’Neil BH, Pyko M. Locoregional and systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2017;8(2):215-28.
35. Lo CM; Ngan H; Tso WK; Liu CL; Lam CM; Poon RT; Fan ST; Wong J Randomized controlled Trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.*2003;35(5):1164-71.

36. Bruix J and Sherman M, Management of hepatocellular carcinoma : An update. *Hepatology*, 2011 Mar;53(3):1020-21 doi: 10.1002/hep.24199.
37. Clavien, P.-A. *et al.* Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 13, e11–e22 (2012). This publication outlines consensus guidelines for the management of HCC with liver transplantation.
38. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al; Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359(9319):1734–1739.
39. Forner A, Reig M, Lope CR, Bruix J, Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects SEMINARS IN LIVER DISEASE/VOLUME 30, NUMBER 1 2010.
40. Hucke F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART-strategy: Sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. *Journal of Hepatology*, vol. 60 j 118–126, 2014.
41. Leng JJ, Xu YZ, Dong JH. Efficacy of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a meta-analysis. *ANZ Journal of Surgery*, 2014.
42. Petersen J, Henninger B, Glodny B, Jaschke W. Transarterielle perkutane Chemoembolisation beim Leberzellkarzinom. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. March 2013, Volume 163, Issue 5-6, pp 123-127.
43. Golfieri R, Giampalma E, Renzeulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014;111(2):255-64.

44. Hayakawa K, Tanikake M, Kirishima T, Yoshinami N, Shintani H, Yamamoto E, Morimoto T. The incidence of contrast-induced nephropathy (CIN) following transarterial chemoembolisation (TACE) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol.* 2014 May;24(5):1105-11. doi: 10.1007/s00330-014-3099-8. Epub 2014 Feb 13.
45. Thorat A, Lee CF, Wu TH, Chan KM, Chou HS, Lee WC. Safety of transarterial chemoembolization as bridging therapy in HCC patients with hyperbilirubinemia on the waiting list for liver transplantation: a centre experience. *Hepatogastroenterology.* 2013 Nov-Dec;60(128):2076-9.
46. Garwood E. R, Fidelman N, Hoch, Kerlan Jr RK, Yao FY. Morbidity and mortality following transarterial liver chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and synthetic hepatic dysfunction. *Liver Transplantation Vol. 19, Issue 2, pages 164–173, February 2013.*
47. Sangro B, Salem R. Transarterial chemoembolization and radioembolization. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 435–443.
48. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl.* 2002;8(10):873–83.
49. Schlansky B, Chen Y, Scott DL, Austin D, Naugler WE. Waiting time predicts survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A cohort study in the unos registry. *Liver Transpl.* 2014;
50. Guerrero-Misas M, Rodríguez-Perálvarez M, De la Mata M. Strategies to improve outcome of patients with hepatocellular carcinoma receiving a liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015 Apr 8;7(4):649.

