



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Michele Costa de Oliveira Ribeiro

**Resposta objetiva tumoral e taxas de sobrevida de
pacientes com cirrose e carcinoma hepatocelular
submetidos à radioembolização com ^{131}I -lipiodol
versus quimioembolização arterial**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

**Botucatu
2023**

Michele Costa de Oliveira Ribeiro

Resposta objetiva tumoral e taxas de sobrevida de
pacientes com cirrose e carcinoma hepatocelular
submetidos à radioembolização com ^{131}I -lipiodol
versus quimioembolização arterial

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestra em
Fisiopatologia em Clínica
Médica.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Botucatu
2023

R484r

Ribeiro, Michele Costa de Oliveira

Resposta objetiva tumoral e taxas de sobrevida de pacientes com cirrose e carcinoma hepatocelular submetidos à radioembolização com 131I-lipiodol versus quimioembolização arterial / Michele Costa de Oliveira Ribeiro. -- Botucatu, 2023
59 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Fernando Gomes Romeiro

1. quimioembolização. 2. quimioembolização terapêutica. 3. radioembolização. 4. radioembolização arterial. 5. carcinoma hepatocelular. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Medicina, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Michele Costa de Oliveira Ribeiro

Resposta objetiva tumoral e taxas de sobrevida de pacientes com cirrose e carcinoma hepatocelular submetidos à radioembolização com ¹³¹I-lipiodol *versus* quimioembolização arterial

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Comissão Examinadora

Prof. Dr.(a)
Universidade Estadual Paulista

Prof. Dr.(a)
Universidade Estadual Paulista

Prof. Dr.(a)
Universidade Estadual Paulista

Botucatu, fevereiro de 2023.

A Deus, meu vero e fiel amigo, meu tudo sempre, que me fortalece, anima e vivifica a todo instante.

A meu esposo Tiago, que tem me apoiado e auxiliado em todas as horas, me ajudando a persistir e não desanimar.

Aos meus pais Maria e João que com toda paciência e amor do mundo me criaram, me ensinaram os bons caminhos do Senhor, também caráter, humildade, perdão e mansidão. Meus anjos de Deus que me apoiam e oram constantemente por mim.

Sem vocês nenhuma conquista valeria a pena.

Agradecimentos

A Deus por me guiar e me dar sabedoria, ser meu alto refúgio e fortaleza.

Ao meu esposo e aos meus pais por todo apoio e orações, por me animarem e me alegrarem em todas as horas.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando, por me receber como aluna de mestrado e me orientar, pela oportunidade que me concedeu, pela paciência, pelo conhecimento compartilhado e por todo auxílio durante este tempo. Serei eternamente grata!

À Dra. Marjorie do Val Ietsugo pela indicação e pela ajuda. Que Deus a abençoe infinitamente.

À Dra. Sônia Moriguchi e ao Dr. Fábio Yamashiro por fazerem parte da banca no exame de qualificação e pelos conselhos para melhor execução desta dissertação.

Aos pacientes que gentilmente consentiram em participar desse estudo.

Este estudo recebeu financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) – Processo 2017/25592-9.

Um pouco de ciência nos afasta de Deus. Muito nos aproxima.

Louis Pasteur

Resumo

Introdução: O carcinoma hepatocelular (CHC) ocorre principalmente em portadores de cirrose e seu tratamento envolve terapias como a quimioembolização transarterial (TACE), que é a terapia não cirúrgica mais utilizada. Entretanto, o risco de complicações associadas à TACE é maior em casos de trombose de veia porta (TVP), que não é rara no CHC. A radioembolização transarterial (TARE) com ^{131}I -lipiodol pode ser realizada na presença de TVP, mas não foi suficientemente avaliada nesses casos.

Objetivo: Comparar a eficácia da TARE com ^{131}I -lipiodol com a da TACE na redução tumoral, medida por meio da análise volumétrica de imagens do CHC antes e após os procedimentos. **Métodos:** Avaliamos 32 pacientes com CHC randomizados para receber TACE ou TARE com ^{131}I -lipiodol. A resposta locorregional e as taxas de sobrevida foram comparados entre os tratamentos. **Resultados:** Foram avaliados 37 tumores (19 receberam TACE e 18 receberam TARE com ^{131}I -lipiodol, dos quais sete estavam associados a TVP). A mediana da redução tumoral variou de 37,6% a 47,3%, sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,494$) e independentemente da presença de TVP. A sobrevida média foi de 345 dias, sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,656$). Entretanto, a sobrevida média nos casos de TVP foi de 196 dias, inferior à observada sem TVP ($p=0,010$). **Conclusões:** Ambos os tratamentos promoveram redução tumoral significativa, mostrando que a TARE com ^{131}I -lipiodol é eficaz não apenas em casos sem TVP mas também para os que tenham essa complicação. Esses resultados sugerem que a TARE com ^{131}I -lipiodol deve fazer parte do tratamento do CHC, tornando assim a terapia locorregional disponível também para pacientes com TVP.

Palavras-chave: quimioembolização, quimioembolização terapêutica, radioembolização, radioembolização arterial, carcinoma hepatocelular.

Abstract

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) occurs mainly in the presence of cirrhosis and its treatment involves therapies such as transarterial chemoembolization (TACE), which is the most used non-surgical therapy. However, the risk of complications associated with TACE is higher in cases of portal vein thrombosis (PVT), a finding that is not rare in HCC. Transarterial radioembolization (TARE) can be performed in the presence of PVT, but TARE with ^{131}I -lipiodol was not sufficiently assessed in these cases. **Objective:** To compare the effectiveness of TACE and TARE with ^{131}I -lipiodol regarding objective tumor reduction, measured through volumetric analysis of HCC images before and after the procedures. **Methods:** We evaluated 32 patients with HCC randomized to receive TACE or TARE with ^{131}I -lipiodol. Locoregional response and survival rates were compared between the treatments. **Results:** 37 tumors were evaluated (19 received TACE and 18 received TARE with ^{131}I -lipiodol, of which seven were associated with PVT). The median tumor reduction ranged from 37.6 to 47.3%, with no significant difference between the groups ($p= 0.494$) and regardless the PVT presence. The mean survival was 345 days, with no significant difference between groups ($p= 0.656$). However, mean survival in PVT cases was 196 days, which was lower than observed without PVT ($p= 0.010$). **Conclusions:** Both treatments promoted significant tumor reduction, showing that TARE with ^{131}I -lipiodol is effective not only in cases without PVT, but also for those with this complication. These results suggest that TARE with ^{131}I -lipiodol should be part of the HCC treatment, thus making locoregional therapy available for patients with PVT.

Key-words: chemoembolization, therapeutic chemoembolization, radioembolization, arterial radioembolization, hepatocellular carcinoma.

Lista de ilustrações

Figura 1 - Fluxograma de Execução..... 22

Figura 2 - Análise gráfica de sobrevida, mostrada em dias, de acordo com o tipo de tratamento, calculada pelo teste de Log Rank (Mantel-Cox)..... 35

Figura 3 - Análise gráfica de sobrevida, mostrada em dias, de acordo com o tipo de tratamento inicial, através do teste de Log Rank (Mantel-Cox), excluindo os casos de trombose de veia porta 36

Figura 4 - Análise gráfica de sobrevida, mostrada em dias, de acordo com a presença ou não de trombose de veia porta, através do teste de Log Rank (Mantel-Cox) 37

Figura 5 - Imagens de tomografia computadorizada e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) após a radioembolização arterial do paciente que teve sinais clínicos de alteração pulmonar, com queda na saturação periférica de oxigênio 40

Lista de tabelas

Tabela 1 - Análise comparativa da gravidade da cirrose pelo escore MELD-Na (“Model for End-Stage Liver Disease” corrigido pelo sódio sérico)	31
Tabela 2 - Proporções de pacientes em diferentes estadiamentos	32
Tabela 3 - Alterações de volume tumoral pelos critérios de RECIST modificados. São mostrados os volumes iniciais e os percentuais de redução de volume obtidos com a primeira intervenção	33
Tabela 4 - Alterações de diâmetro pelos critérios de RECIST modificados	33
Tabela 5 - Percentual de necrose obtido nos casos com e sem TVP (37 tumores)	34
Tabela 6 – Comparações da resposta objetiva tumoral pelos resultados mRECIST.	34
Tabela 7 - Análises de sobrevida de acordo com o tratamento inicialmente recebido. Resultados apresentados em dias	36
Tabela 8 - Análises de sobrevida de acordo com o tratamento inicialmente recebido, excluindo os casos de trombose.....	37
Tabela 9 - Análises de sobrevida de acordo com a presença ou não de trombose de veia porta. Resultados apresentados em dias.....	38

Lista de abreviaturas e siglas

BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Classification*

CDI: Centro de Diagnóstico por Imagem

CHC: Carcinoma hepatocelular

cTACE: quimioembolização transarterial convencional

DEB-TACE: TACE com esferas eluidoras de fármacos

DICOM: *Digital Imaging and Communication in Medicine*

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

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

HBV: Vírus da hepatite B

HC-FMB/UNESP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista

HCV: Vírus da hepatite C

HIV: vírus da imunodeficiência humana

LI-RADS (LR): *Liver Imaging Reporting and Data System*

mRECIST: *Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor*

NAFLD: *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*) Doença Esteatótica Não Alcoólica do Fígado

OPTN: Rede Unida para Partilha de Órgãos/Rede de Aquisição e Transplante de Órgãos

OS: (*Overall Survival*) Sobrevida Global

OTR: (*Objective Tumor Response*) Resposta Objetiva Tumoral

PCI: Pesquisa de corpo inteiro

PFS: (*Progression-Free Survival*) Sobrevida Livre de Progressão

PST: *Performance Status*

RM: Ressonância magnética

SPECT: (*Single Photon Mission Computed Tomography*) Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

TACE: (*Transarterial Chemo-Embolization*) Quimioembolização

transarterial

TARE: (*Transarterial Radioembolization*) Radioembolização transarterial

TARE com ¹³¹I-lipiodol: (*Transarterial Radioembolization*)

radioembolização arterial com ¹³¹I-lipiodol

TC: Tomografia computadorizada

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TVP: Trombose de veia porta

TWD: Transformada discreta de Wavelet

US: Ultrassonografia

Sumário

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Carcinoma Hepatocelular (CHC)	14
1.2 Estadiamento do CHC	15
1.3 Tratamentos para o CHC	16
1.4 Trombose de veia porta (TVP)	19
2 OBJETIVOS	20
2.1 Objetivo principal	20
2.2 Objetivos secundários	20
3 MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1 Pacientes e critérios de inclusão	20
3.2 Critérios de exclusão	23
3.3 Cálculo do tamanho amostral	23
3.4 Procedimento para realização da TACE	25
3.5 Procedimento para realização da TARE com ¹³¹ I-lipiodol	26
3.6 Imagens cintilográficas	27
3.7 Algoritmo	27
3.8 Análise estatística	28
3.9 Critérios de avaliação MELD-Na e perfil de segurança	28
3.10 Limite de radiação	29
4 RESULTADOS	30
4.1 Características da amostra quanto à cirrose	30
4.2 Características da amostra quanto ao estadiamento tumoral	31
4.3 Resposta objetiva tumoral	32
4.4 Análise de sobrevida	35
4.5 Comparações histológicas e radiológicas	38
4.6 Avaliação clínica quanto à segurança das intervenções	39
5 DISCUSSÃO	40
6 CONCLUSÕES	44
7 REFERÊNCIAS	45
8 ANEXOS	54

1 INTRODUÇÃO

1.1 Carcinoma Hepatocelular (CHC)

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o principal tumor primário de fígado (Gomaa, Khan et al., 2008), correspondendo a terceira causa de morte por malignidade, menor apenas que a mortalidade pelo câncer de pulmão e pelo câncer de estômago (Pascual, Herrera et al., 2016). É a principal causa de morte em portadores de cirrose decorrente de infecções pelos vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV) (Mazzanti, Arena et al., 2016).

A patogenia do CHC está relacionada à inflamação hepática crônica e à cirrose. As principais etiologias são as hepatites B e C e o consumo excessivo de álcool. A infecção por esses vírus, quando não resolvida na fase aguda, acaba levando à inflamação contínua do órgão, caracterizando, portanto, a hepatite crônica. Com a progressão da agressão há desenvolvimento de cirrose hepática e/ou do CHC. Na maior parte dos casos, decorrentes de infecção pelo HCV, a cirrose ocorre antes da neoplasia e é considerada um dos principais fatores de risco. Essa sequência de doenças ocorre em 55-90% dos pacientes, mas a ausência de cirrose pode não excluir a presença de CHC, especialmente na hepatite B crônica (Llovet, 2005). Ademais às infecções pelo HBV e HCV, outras etiologias menos comuns também estão relacionadas ao desenvolvimento do CHC como o diabetes, a esteatose hepática não alcoólica, obesidade, hemocromatose e esquistossomose. Também existem causas tóxicas, como a aflatoxina B1, uma substância fúngica contaminante de diversos alimentos, como amendoins, milho e legumes. A doença também ocorre em portadores de doenças imunomediadas, como a hepatite autoimune e a cirrose biliar primária (Mazzanti, Arena et al., 2016; Pascual, Herrera et al., 2016).

O diagnóstico do CHC é comumente realizado por exames de

imagem como a ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Segundo consenso sobre a conduta em casos de CHC organizado na Ásia em 2009, a US deve ser utilizada apenas como ferramenta de triagem, visto que pode não detectar lesões pequenas em fígados cirróticos. Ainda de acordo com o consenso, a TC apresenta maior especificidade que a RM no diagnóstico do CHC, 93% *versus* 85%, tornando-a a técnica de escolha na avaliação inicial do tumor (Poon, Anderson et al., 2009).

Dessa forma, a biópsia não é mais rotineiramente utilizada para o diagnóstico, pelo risco de dispersão de células tumorais pelo trajeto da agulha e pela alta especificidade da TC trifásica no diagnóstico do CHC (Lau and Lai, 2008). Assim, diante da importância da TC no diagnóstico e estadiamento tumoral e a fim de padronizar a interpretação das lesões hepáticas, o Colégio Americano de Radiologia elaborou o *Liver Imaging Reporting and Data System* (LI-RADS). O LI-RADS (LR) é dividido em 5 categorias, variando de LR 1, que implica em lesões hepáticas benignas, a LR 4 e 5, representando definitivamente o diagnóstico de CHC (Jha, Mitchell et al., 2014; Pascual, Herrera et al., 2016).

1.2 Estadiamento do CHC

Após o diagnóstico, o modelo mais utilizado mundialmente para o estadiamento do CHC é o *Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Classification* (BCLC), que relaciona capacidade funcional do paciente, tamanho tumoral, invasão local e sistêmica e função hepática, a fim de estadiar o CHC e definir o tratamento mais apropriado a cada paciente, que pode ser classificado em quatro estadiamentos distintos com suas respectivas condutas terapêuticas (Bruix, Sherman et al., 2001; Diaz-Gonzalez, Reig et al., 2016).

Os estádios BCLC 0 e BCLC A denotam pacientes com boa capacidade funcional, boa reserva de função hepática e tumor pequeno,

com indicação de tratamento curativo (cirúrgico ou por ablação local), enquanto que o BCLC B representa pacientes com boa capacidade funcional, boa reserva de função hepática e tumor acima dos critérios para tratamento curativo no momento. Nesses casos a indicação é de tratamento paliativo, principalmente por meio de quimioembolização arterial.

O estágio BCLC C compreende pacientes com capacidade funcional parcialmente comprometida, com invasão tumoral em ramos da veia porta ou metástases à distância. Nessa situação, se a função hepática estiver relativamente preservada (classificação de Child-Pugh A ou B), a indicação é de tratamento paliativo com novos agentes antitumorais sistêmicos, como o sorafenib, que se mostrou capaz de prolongar a sobrevida nesses pacientes. O estágio BCLC D inclui pacientes com capacidade funcional bastante comprometida, tumores grandes e função hepática ruim (Child-Pugh C). Nessa situação a indicação é de tratamento sintomático, buscando apenas a melhora da qualidade de vida.

1.3 Tratamentos para o CHC

Considerando que o diagnóstico de CHC é frequentemente tardio e associado à insuficiência hepática em aproximadamente 80% dos casos (Yuen, Chan et al., 2003), sem tratamento específico a sobrevida média para pacientes com tumor inicial ou avançado é de, respectivamente, 6-9 meses e 1-2 meses (Lau and Lai, 2008). Após qualquer modalidade terapêutica, o tratamento definitivo ideal seria o transplante hepático, evitando recidiva da doença. Entretanto, apenas 28% dos pacientes têm critérios suficientes para serem submetidos a tratamentos cirúrgicos (Lo, Ngan et al., 2002; Guan and Liu, 2006).

Além disso, o tempo de espera do transplante é longo e a oferta de órgãos é escassa, exigindo outras modalidades terapêuticas para evitar a progressão tumoral.

A TACE (quimioembolização transarterial) corresponde à

cateterização da artéria hepática e seus ramos para injeção de agentes quimioembólicos, isto é, emulsão de agentes quimioterápicos seguidos da administração de agentes embólicos para oclusão do vaso responsável pela nutrição tumoral. O objetivo do procedimento é reduzir o tamanho da neoplasia, provocando necrose focal do tumor. Como o parênquima hepático é mais dependente da irrigação venosa, seu dano é menor que o causado no tumor (Marelli, Stigliano et al., 2007; Lencioni, de Baere et al., 2016).

A técnica de TACE mais comum utiliza o lipiodol, o qual atua tanto como veículo para os quimioterápicos quanto como agente microembólico para CHC irrigado por vasos estreitos. Por apresentar iodo estável em sua constituição, também exerce a função de meio de contraste iodado durante a técnica de cateterização (Marelli, Stigliano et al., 2007). Dentre os quimioterápicos mais utilizados na técnica, destaca-se a doxorrubicina seguida da cisplatina e mitomicina. Para a embolização, as partículas mais utilizadas são as esponjas de gelatina (Gel-foam), partículas de polivinil e microesferas de amido (Marelli, Stigliano et al., 2007; Lencioni, de Baere et al., 2016).

Diante dessas limitações e eventos adversos da TACE, a radioembolização transarterial, do inglês Transarterial radioembolization (TARE), tem-se mostrado uma interessante técnica intervencionista emergente no tratamento de pacientes com CHC em estágio BCLC B. A técnica baseia-se na administração tumoral de substâncias embolizantes marcadas com radioisótopos β - emissores com alta transmissão linear de energia, principal responsável pela morte das células tumorais, por meio da cateterização da artéria hepática.

Dentre as modalidades de TARE comumente empregadas encontram-se as microesferas marcadas com ítrio-90 (90Y-Microesferas) (Salem and Thurston, 2006; Moreno-Luna, Yang et al., 2013; Pitton, Kloeckner et al., 2015; Bozkurt, Salanci et al., 2016; Mahnken, 2016) e lipiodol marcado com iodo 131 (^{131}I -lipiodol) (Ahmadzadehfar, Sabet et al.,

2011; Lintia-Gaultier, Perret et al., 2013; Dumortier, Decullier et al., 2014; Bozkurt, Salanci et al., 2016).

Resultados comparando a eficácia dos tratamentos são ainda conflitantes. Alguns estudos mostram taxas de OS semelhantes após TARE e após TACE (Moreno-Luna, Yang et al., 2013; Dumortier, Decullier et al., 2014; Pitton, Kloeckner et al., 2015; Kim and Han, 2016).

Porém há autores que mostraram superioridade da TARE nesse indicador (Xie, Zang et al., 2012). No que diz respeito à PFS, certos estudos não mostraram diferenças significativas entre a terapia com radionuclídeo e a TACE (Pitton, Kloeckner et al., 2015; Kim and Han, 2016), enquanto outros afirmam a superioridade da TARE (Dumortier, Decullier et al., 2014). Quanto à OTR avaliada diante da TARE e TACE, alguns autores não verificaram diferenças significativas entre as técnicas de embolização (Moreno-Luna, Yang et al., 2013), enquanto outros já demonstram melhor resposta tumoral após a TARE (Zhang, Li et al., 2015). Vale ressaltar que na maioria desses estudos foram utilizadas 90Y-Microesferas na TARE (Xie, Zang et al., 2012; Moreno-Luna, Yang et al., 2013; Pitton, Kloeckner et al., 2015; Kim and Han, 2016) e, conseqüentemente, pouco se sabe sobre os indicadores OS, PFS e OTR diante da radioembolização com ¹³¹I-lipiodol.

Na avaliação de resposta tumoral aos tratamentos do CHC, a TC é uma importante ferramenta na avaliação da OTR após a TACE ou a TARE, sendo que a RM representa uma técnica alternativa à TC diante de contraindicações. Esses tratamentos levam à necrose tumoral sem necessariamente reduzir seus diâmetros, o que levou à modificação dos critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (mRECIST).

Utilizando-se o mRECIST, a avaliação da OTR utiliza a quantificação do maior diâmetro contrastado da área tumoral na fase arterial ao invés de considerar toda a área tumoral, viável ou não, critério anteriormente padronizado pelo RECIST (Lencioni and Llovet, 2010). Nosso grupo desenvolveu um algoritmo baseado na transformada Wavelet

para a quantificação do maior diâmetro tumoral após a TACE, de acordo com os critérios mRECIST. Os resultados foram animadores, mostrando elevada correlação ($R=0,97$) entre a análise do algoritmo e a quantificação médica do maior diâmetro tumoral, mas com a vantagem de calcular automaticamente a área e o volume do tumor após a TACE sem contar as áreas de necrose tumoral, ou seja, quantificando objetivamente o tecido tumoral viável após a TACE (Alvarez, de Pina et al., 2014). Dessa forma, o algoritmo tem sido capaz de quantificar a OTR de forma muito mais precisa.

1.4 Trombose de veia porta (TVP)

A trombose de veia porta (TVP) está presente em 35% a 50% dos pacientes com CHC e tem alto impacto prognóstico, principalmente quando decorrente de invasão vascular tumoral. A maioria dos casos de TVP recebe apenas terapia sistêmica, sem possibilidade de tratamento locorregional, pois a TACE é geralmente evitada nessa situação.

A detecção de TVP pode ser feita pela ultrassonografia (US) com Doppler, capaz de diagnosticar essa complicação com precisão de 88%-98% e sensibilidade e especificidade de 80%-100%. O trombo aparece como um material hipo/isoecóico, não homogêneo, obstruindo o vaso parcial ou totalmente (Cerrito L. et al., 2019). Para diagnóstico diferencial entre TVP benigna e neoplásica, a ultrassonografia com contraste tem desempenho ainda melhor que a tomografia computadorizada (TC), com sensibilidade de 88% a 100% e especificidade de 94%-96%.

Casos de invasão tumoral da veia porta tem comportamento semelhante ao CHC durante o uso de contraste, com wash-in na fase arterial e wash-out na fase portal, enquanto o trombo benigno não sofre realce em nenhuma dessas fases (Cerrito L. et al., 2019). Essa diferenciação referente ao tipo de trombose tem relevância clínica, pois os pacientes com TVP causada por invasão vascular tumoral são um grupo com menor sobrevida.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Comparar a eficácia locorregional (medida pela OTR) da TARE com ^{131}I -lipiodol e da TACE em casos de CHC associado a cirrose.

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar a captação tumoral do ^{131}I -lipiodol e se existe espalhamento significativo através de *shunt* pulmonar pós procedimento, medindo a atividade residual no paciente por meio de PCI e SPECT;
- Avaliar a eficácia do tratamento assim como possíveis reações adversas em pacientes com TVP.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Pacientes e critérios de inclusão

O estudo foi realizado nos setores de Hemodinâmica e Medicina Nuclear do centro de diagnóstico por imagem (CDI) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB/UNESP). As análises das imagens tomográficas e cintilográficas foram realizadas no Departamento de Clínica Médica da FMB/UNESP.

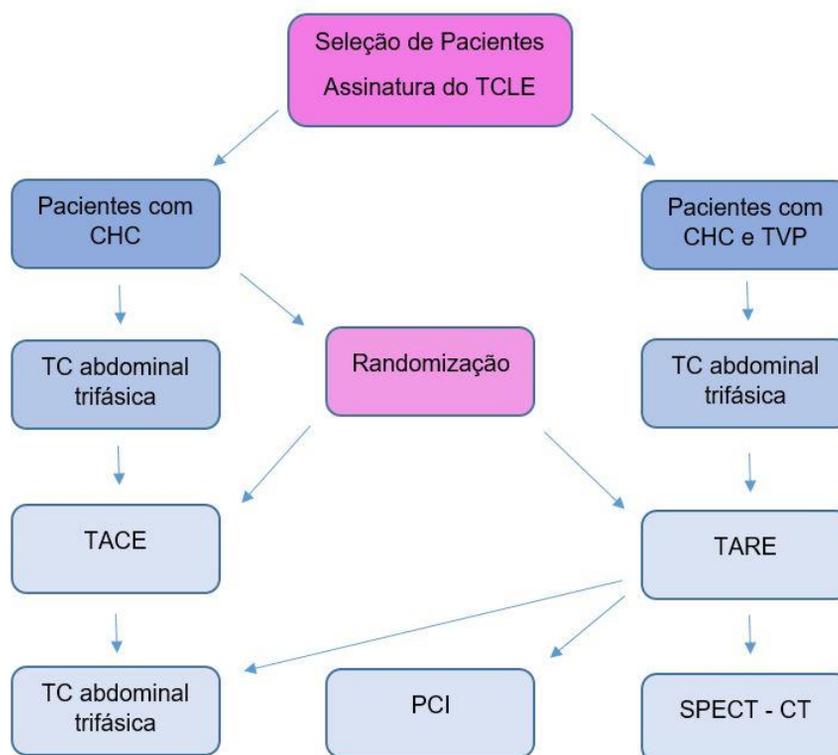
O estudo foi prospectivo e randomizado através de randomização em blocos. A lista de participantes e seus respectivos tratamentos foi gerada através do endereço eletrônico <http://www.randomization.com> e os pacientes foram direcionados para TACE ou TARE segundo a ordem em que entravam no estudo (exceto os casos de TVP que eram direcionados diretamente para TARE).

A resposta aos tratamentos foi avaliada por meio da análise de exames de TC dos participantes. Todos eles foram avaliados pela TC abdominal trifásica previamente e posterior ao procedimento, sendo esta última refeita nas mesmas condições que o primeiro exame e em um intervalo máximo de 30 dias após a intervenção. A resposta objetiva tumoral, do inglês “objective tumoral response” (OTR) foi avaliada por meio do algoritmo desenvolvido pelo nosso grupo, comparando-se o tamanho das lesões entre as imagens tomográficas antes e após o primeiro procedimento de acordo com os critérios mundialmente adotados para avaliação da neoplasia ainda ativa, ou seja, pelos critérios de mRECIST (Alvarez, de Pina et al., 2014). Dessa forma, o algoritmo foi aplicado para medir mais precisamente a resposta locorregional e o volume do tumor pré e pós TACE e TARE com ^{131}I -lipiodol (Lencioni and Llovet, 2010), comparando a eficácia entre os procedimentos. A indicação de outros procedimentos e tratamentos foi mantida a critério da equipe responsável pelos pacientes.

Foram convidados a participar do estudo pacientes com CHC, sendo que os pacientes com TVP foram direcionados à TARE com ^{131}I -lipiodol. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), conforme descrito no Anexo 1.

Todos os pacientes que concordaram em participar do estudo preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – (Anexo 2). O fluxograma de execução do estudo pode ser visualizado na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de Execução



TCLE= Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; CHC= carcinoma hepatocelular; TVP= trombose de veia porta; TACE= quimioembolização arterial; TARE = radioembolização arterial com iodo 131; PCI= pesquisa de corpo inteiro; TC= tomografia computadorizada; SPECT= Single Photon Emission Computed Tomography (Tomografia computadorizada por emissão de fóton único).

Os critérios de inclusão foram:

- Ter idade igual ou superior a 18 anos;
- Ter CHC;
- Ter cirrose hepática documentada através de exames de imagem e/ou biopsia;
- Ter performance status (PST) igual a 0 ou 1 no momento do procedimento;

- Não ter realizado tratamento anterior para CHC, exceto por TACE prévia;
- Ter realizado exame de imagem contrastado (3 fases), antes e depois do tratamento, para avaliação e controle da resposta ao tratamento realizado TACE ou TARE com ^{131}I -lipiodol.

3.2 Critérios de exclusão

- Presença de outro tipo de neoplasia maligna concomitante ao CHC;
- Realização incompleta da TACE ou TARE com ^{131}I -lipiodol;
- Ausência de seguimento adequado por exames de imagem;
- Presença de outras doenças graves e em estado avançado, que possam interferir mais na sobrevivência do que a neoplasia e a cirrose hepática, como doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva, imunossupressão (induzida pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou por medicações com esse objetivo) e insuficiência renal dialítica;
- Ter sido submetido a outro tipo de tratamento local no(s) tumor(es) avaliado(s), como injeção percutânea de etanol, ablação por radiofrequência, crioablação ou radioterapia ou outros tipos de tratamento com o objetivo de reduzir a neoplasia;
- Gestantes ou lactantes.

3.3 Cálculo do tamanho amostral

Considerando que as possíveis perdas de seguimento, dificuldades técnicas e de acesso a exames durante o estudo atingissem no máximo 25% dos indivíduos incluídos, que já seria um valor alto, o tamanho total da amostra deveria ser de 40 indivíduos. Esse valor foi

calculado através do *software* disponível no endereço virtual www.quesgen.com/SSMeans.php. O erro alfa foi definido como 0,05 e o erro beta como 0,2. O valor do desvio padrão da população de pacientes com CHC submetidos a TACE foi considerado como 40,9%, de acordo com estudo prévio que avaliou variações obtidas no percentual de necrose tumoral após a TACE convencional comparada a uma nova modalidade de TACE (Nicolini, Svegliati-Baroni et al., 2013). As abreviaturas usadas e a demonstração do cálculo são descritas a seguir:

H0 (hipótese nula) = os dois tratamentos atingem a mesma redução tumoral

H1 (hipótese alternativa) = um dos tratamentos promove maior redução tumoral

Alfa= probabilidade de erro tipo I (rejeitar hipótese nula verdadeira)

Beta= probabilidade de erro tipo II (não rejeitar hipótese nula falsa)

Q1= proporção de indivíduos no grupo 1

Q2= proporção de indivíduos no grupo 2

E= magnitude de efeito

S= desvio-padrão na população em estudo

E/S= magnitude padronizada de efeito

Z-Alfa= distância da média na curva normal padrão associada a alfa

Z-Beta= distância da média na curva normal padrão associada a beta

Alpha (Two-tailed)	Beta	Q1	Q2	E	S	E/S
0.05	0.2	0.5	0.5	0.41	0.409	1.00244498778

Z-Alpha	Z-Beta
1.96	0.84
A =	4.00
B =	7.85
C =	1.00
AB/C =	31.24
N1	16
N2	16
Total	

3.4 Procedimento para realização da TACE

No preparo para esse procedimento todos os pacientes receberam hiper-hidratação desde 24 horas antes até 24 horas após o procedimento para minimizar as lesões renais pelo contraste. O procedimento foi realizado através de cateterismo da artéria femoral direita, obtendo-se acesso às artérias aorta, hepática comum e seus ramos subsequentes, observando-se o fluxo até chegar aos ramos próximos da neoplasia e posicionando o cateter nos vasos envolvidos no suprimento tumoral, da forma mais seletiva possível, fazendo assim com que o restante do fígado recebesse o mínimo da terapêutica.

O quimioterápico utilizado foi a doxirrubicina, na dose de 60 a 75 mg/m² de superfície corporal, de acordo com os níveis de bilirrubinas. Pacientes com bilirrubinas totais até 1,2 mg/dl receberam dose completa,

de 1,2 mg/dl até 3 mg/dl receberam 50% da dose completa, enquanto 25% da dose completa foi administrada aos pacientes com níveis de bilirrubina totais entre 3,1 mg/dl e 5 mg/dl. Para embolização do vaso responsável pelo suprimento tumoral foram utilizadas microesferas de 300 a 500 μm ou gel-foam.

3.5 Procedimento para realização da TARE com ^{131}I -lipiodol

Antes do procedimento todos os pacientes receberam solução de lugol a 5% na dose de 1,3 ml ao dia por uma semana antes da TARE e por 4 semanas após sua realização. A TARE e a TACE foram realizadas com cateterismo da artéria femoral direita, obtendo-se acesso às artérias aorta, hepática comum e seus ramos, até chegar aos ramos próximos da neoplasia e posicionando o cateter em vasos envolvidos no suprimento tumoral, fazendo assim com que o restante do fígado e demais órgãos recebessem o mínimo de exposição possível e que essa exposição fosse seletiva e segura ao paciente (Ahmadzadehfar, Sabet et al., 2011).

O ^{131}I -lipiodol foi fracionado no setor de medicina nuclear e acondicionado em uma seringa de 10 ml, a qual foi encaminhada ao serviço de hemodinâmica apenas no momento de sua administração e no interior de uma blindagem específica para seringas. A dose administrada foi de 60 mCi de ^{131}I -lipiodol em um volume de 10 mL (Raoul, Boucher et al., 2009; Lintia-Gaultier, Perret et al., 2013; Dumortier, Decullier et al., 2014). Todo o material utilizado no procedimento intervencionista para a administração do ^{131}I -lipiodol como cateter, introdutor, fio-guia e seringas foram armazenados no setor de medicina nuclear para decaimento e posterior descarte (Lintia-Gaultier, Perret et al., 2013).

Após o procedimento, os pacientes ficaram internados em quarto terapêutico no próprio HC-FMB/UNESP (Chua, Chu et al., 2010; Dumortier, Decullier et al., 2014), recebendo alta quando sua taxa de dose a 2 metros estivesse menor que 0,03 mSv/h (CNEN, 2013).

3.6 Imagens cintilográficas

Após sete dias da realização do procedimento e antecedendo a alta hospitalar, foram realizadas PCI seguida de avaliação tomográfica do fígado por meio de SPECT-CT em todos os pacientes submetidos à TARE com ^{131}I -lipiodol. A PCI foi importante para avaliar a biodistribuição do radionuclídeo e possível *shunt* pulmonar e/ou intestinal, avaliando o perfil de segurança do procedimento (Ahmadzadehfar, Sabet et al. 2011; Bozkurt, Salanci et al. 2016). Enquanto que a imagem SPECT-CT serviu como ferramenta para a quantificação da captação do ^{131}I -lipiodol pelo tumor (Raoul, Boucher et al., 2009; Lintia-Gaultier, Perret et al., 2013; Bozkurt, Salanci et al., 2016) e, ainda, como auxílio complementar na avaliação da CTR.

3.7 Algoritmo

O algoritmo baseado na transformada wavelet lê a imagem no formato DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*) proveniente do corte tomográfico de interesse. Em seguida, o operador insere pontos “semente” localizados no tumor. Para esta etapa, um processo semiautomático é usado, pois algoritmos semiautomáticos segmentam o tecido hepático com resultados melhores que algoritmos totalmente automatizados (Bae, Giger et al., 1993). Em seguida é realizada filtragem pela transformada discreta de wavelet (TWD) utilizando a wavelet Daubechies 10. Essa wavelet ortogonal assimétrica tem muitas aplicações na área de processamento de imagem e proporciona melhores resultados que ondas de outras famílias (Guihong, Dali et al., 2001; Hou, Wu et al., 2002; Dandapat, Xu et al., 2004; Chen and Tseng, 2007; Korfiatis, Skiadopoulos et al., 2007; Alzubi, Islam et al., 2011).

As bandas de frequências escolhidas para reconstruir as imagens da região de interesse são determinadas de acordo com o

tamanho do CHC. Coeficientes de aproximação acima do nível 2 (0,22 milímetros) são usados para reconstruir todas as imagens, removendo flutuações pequenas, mas não os tumores até 1,0 cm. A imagem então é submetida a um algoritmo de crescimento de regiões onde se localizam as regiões que apresentam as mesmas características morfológicas do ponto de semente escolhido pelo operador. A saída do passo anterior é então binarizada e filtros de erosão e dilatação são aplicados. Os filtros de erosão e dilatação (quando aplicados sequencialmente a uma imagem) têm a propriedade de suavizar os objetos na imagem binária e remover objetos de pequeno porte produzidos pela binarização (Gonzalez and Woods, 2002; Bovik, 2005). A saída do algoritmo é uma imagem segmentada da área contrastada do CHC na fase arterial.

3.8 Análise estatística

A análise de sobrevida foi feita pelo método de Kaplan Meier, que permite calcular em diferentes períodos de tempo as expectativas de sobrevida e também possibilita a representação da sobrevida ao longo do tempo através de gráficos (Ferreira and Patino, 2016).

As comparações entre os grupos foram feitas por teste t não pareado, teste exato de Fisher ou teste de Mann-Whitney. O valor de p adotado foi de 0,05.

3.9 Critérios de avaliação MELD-Na e perfil de segurança

Foi realizada a comparação dos grupos quanto à gravidade da cirrose de acordo com o escore MELD-Na, usado como preditor do risco de morte na lista de espera de transplante hepático. Entretanto, esse escore não é a melhor forma de classificação para pacientes com CHC (Fricker et al., 2021).

O sódio sérico está ligado à mortalidade em candidatos a transplante hepático, especialmente para aqueles com baixos níveis séricos de sódio. Para cada milimol de diminuição do sódio sérico entre 125 e 140 mmol/L estima-se que a mortalidade aumente 5%. A incorporação do sódio no escore MELD melhora sua precisão preditiva, em particular para pacientes com ascite. Usando o escore MELD-Na em vez do MELD padrão pode-se evitar 7% das mortes em lista de espera. Baseado nestas descobertas, o comitê OPTN (Rede Unida para Partilha de Órgãos/Rede de Aquisição e Transplante de Órgãos) propôs adicionar o sódio sérico à equação de pontuação MELD da seguinte forma (Fricker et al., 2021):

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD} + 1.32 \times (137 - \text{Na}) - [0.033 \times \text{MELD} \times (137 - \text{Na})]$$

Para avaliar a eficácia dos tratamentos bem como possíveis reações adversas em pacientes com TVP, foi realizado acompanhamento ambulatorial dos pacientes durante o período do presente estudo.

3.10 Limite de radiação

Na TARE com ^{131}I -lipiodol há um limite de radiação a que o paciente pode ser submetido. Os estudos iniciais sobre esse limite se basearam no cálculo proposto por Madsen et al. em 1988, de acordo com a fórmula e a legenda a seguir:

$$\text{Dose (rad)} = 73.8 \times E \times T_e \times A_0/M + 0.0346 \times \Gamma \times T_e \times g \times A_0/M$$

E= média da energia beta, em MeV, considerada 0,607 para o I131 (Li et al. 2021);

Te= tempo de meia vida, em dias, considerado 8,04 para o I131 (Li et

al. 2021);

A₀= atividade inicial em μCi , considerada $60\mu\text{Ci}$ (2.22 GBq) (Ahmadzadehfar 2014);

M= massa tumoral, em gramas, estimada através de exames tomográficos;

Γ = constante específica do raio gama, em $\text{rad cm}^2/\text{mCi h}$;

g= fator geométrico, em centímetros. Para objetos esféricos é estimado em $3\pi R^2$, sendo R o raio do tumor, e inferior a 10 cm.

De acordo com os autores Madsen et al., 1988, esse cálculo de dose teria acurácia variando em 15% para mais ou para menos, dificultando a individualização de doses de acordo com o tamanho tumoral, principalmente quando há mais de um tumor.

Por esse motivo, os pacientes que receberam TARE como primeiro tratamento e precisaram de um segundo tratamento receberam uma nova sessão de TARE, mas quando foi necessário um terceiro tratamento a única opção foi a TACE. Isso aconteceu apenas para três indivíduos, para que não fosse ultrapassado o limite de radiação considerado seguro, garantindo assim que não haveria piora da doença hepática. As análises radiológicas, portanto, não incluíram o terceiro procedimento.

4 RESULTADOS

O período de duração do presente estudo foi de 05/09/2019 até 12/05/2022. O tratamento foi completo para todos os pacientes.

4.1 Características da amostra quanto à cirrose

Foram incluídos 32 pacientes com cirrose e CHC, dos quais 14 receberam inicialmente TACE e 18 receberam TARE (12 randomizados e

seis que não foram randomizados porque tinham TVP e não poderiam receber TACE (sendo duas trombozes tumorais e quatro trombozes não tumorais)). Desse total, 15 receberam uma segunda sessão de tratamento (sendo que cinco deles possuíam dois tumores tratados separadamente), e cinco receberam um terceiro tratamento locorregional (sendo que três deles possuíam dois tumores tratados separadamente), totalizando então 65 tratamentos até o momento. Porém nem todos estão com as tomografias de controle feitas até o momento.

A Tabela 1 mostra a comparação dos grupos quanto à gravidade da cirrose de acordo com o escore MELD-Na, observando-se que não há diferença de gravidade entre os dois grupos, embora os pacientes submetidos a TARE apresentaram índices discretamente maiores sem e com correção pelo sódio sérico.

Tabela 1 - Análise comparativa da gravidade da cirrose pelo escore MELD-Na (“Model for End-Stage Liver Disease” corrigido pelo sódio sérico)

	Escore MELD-Na
TARE (n=18)	13,8 ± 3,3
TACE (n=19)	12,6 ± 2,6
Valor p	0,293 ^a

a=teste t não pareado; TACE= quimioembolização; TARE= radioembolização

4.2 Características da amostra quanto ao estadiamento tumoral

A proporção de casos de estadiamento precoce, intermediário e avançado de acordo com o BCLC foi semelhante entre os grupos, como mostrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Proporções de pacientes em diferentes estadiamentos

Proporções de pacientes em diferentes estadiamentos em cada grupo			
BCLC	A	B	C
TACE (n=14)	3	10	1
TARE (n=18)	5	9	4
	p = 0,500	p = 0,066	p = 0,091

BCLC= Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Classification; TACE= quimioembolização arterial; TARE= radioembolização arterial; valor p obtido por teste exato de Fisher

4.3 Resposta objetiva tumoral

As análises radiológicas a seguir foram feitas individualmente para cada tumor, exceto de um paciente em que o tumor mostrava realce arterial apenas em exame externo, mas não nas tomografias pré e pós intervenção feitas no hospital. Esse paciente foi excluído das análises radiológicas pela impossibilidade de medir seus tumores. Portanto, dos 32 pacientes incluídos são apresentados os resultados de 31, que tiveram 37 tumores avaliados, pois seis deles tinham dois tumores, tratados separadamente.

A Tabela 3 mostra a mediana e o intervalo interquartilico do volume inicial dos tumores, bem como a média e desvio-padrão do percentual de alteração do volume tumoral de acordo com os critérios de RECIST modificados (realce arterial), comparando a eficácia da TARE e da TACE nessa variável. De forma geral, os dois tratamentos promoveram redução tumoral, mas alguns tumores não responderam bem aos tratamentos e outros até aumentaram, confirmando a imprevisibilidade e a variabilidade de resposta obtida com a terapia locorregional nesses casos.

Os percentuais de redução volumétrica tumoral induzida pelos tratamentos foram semelhantes entre os grupos.

Tabela 3 - Alterações de volume tumoral pelos critérios de RECIST modificados. São mostrados os volumes iniciais e os percentuais de redução de volume obtidos com a primeira intervenção

	Volume inicial (mm³) em mediana e intervalo interquartílico	Redução tumoral (%) em mediana e intervalo interquartílico
TARE (n=18)	9437 (5056 - 19291)	37,6 (-20,7 - 67,8)
TACE (n=19)	6234 (2257 - 21970)	47,3 (-23,4 - 79,3)
Valor p	0,354 ^a	0,494 ^a

TACE= quimioembolização; TARE= radioembolização; a= teste de Mann-Whitney

Como nem todos os estudos sobre resultados de terapia locorregional usam o volume dos tumores e alguns medem apenas seus diâmetros, incluímos análises com os diâmetros tumorais. A Tabela 4 compara os diâmetros iniciais dos tumores e o percentual de alteração desses diâmetros de acordo com o tratamento realizado.

Tabela 4 - Alterações de diâmetro pelos critérios de RECIST modificados

	Diâmetro inicial (cm) em mediana e intervalo interquartílico	Redução tumoral (%) em média ± desvio-padrão
TARE (n=18)	4,0 (3,3 - 8,3)	15,2 ± 32,2
TACE (n=19)	4,6 (2,9 - 5,8)	12,8 ± 32,7
Valor p	0,395 ^a	0,831 ^b

TACE= quimioembolização; TARE= radioembolização; a= teste de Mann-Whitney;

b= teste t não pareado

Na Tabela 5 é mostrada a comparação de redução tumoral entre casos com e sem TVP. Não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 5 - Percentual de necrose obtido nos casos com e sem TVP (37 tumores)

	Volume inicial (mm³) em mediana e intervalo interquartílico	Redução tumoral (%) em média ± desvio-padrão
Sem TVP (n=29)	11861 (4608,7 - 24405,5)	30,2 ± 50,5
Com TVP (n=8)	6046,3 (4768,2 - 14754)	15,2 ± 58,4
Valor p	0,618 ^a	0,478 ^b

a= teste de Mann-Whitney; b= teste t não pareado; TVP= trombose de veia porta

Foi avaliada a resposta objetiva tumoral dos pacientes de forma estratificada, de acordo com os critérios de mRECIST, o que pode ser observado na Tabela 6. Não houve diferença em nenhuma das comparações.

Tabela 6 – Comparações da resposta objetiva tumoral pelos resultados mRECIST.

Comparações da resposta objetiva tumoral pelos resultados mRECIST				
	RC	RP	DE	PD
Pós TACE	6	4	4	5
Pós TARE	4	6	3	5
Valor p	0,152	0,152	0,569	0,873

Comparações pelo teste do qui-quadrado; RC = resposta completa; RP = resposta parcial; DE = doença estável; PD = progressão da doença

4.4 Análise de sobrevida

A Figura 2 mostra a análise gráfica de sobrevida dos pacientes de acordo com o tratamento inicial. A comparação não mostrou diferença significativa de acordo com o tratamento realizado ($p=0,656$). A Tabela 7 descreve mais detalhes sobre a análise de sobrevida de acordo com os procedimentos iniciais.

Figura 2 - Análise gráfica de sobrevida, mostrada em dias, de acordo com o tipo de tratamento, calculada pelo teste de Log Rank (Mantel-Cox)

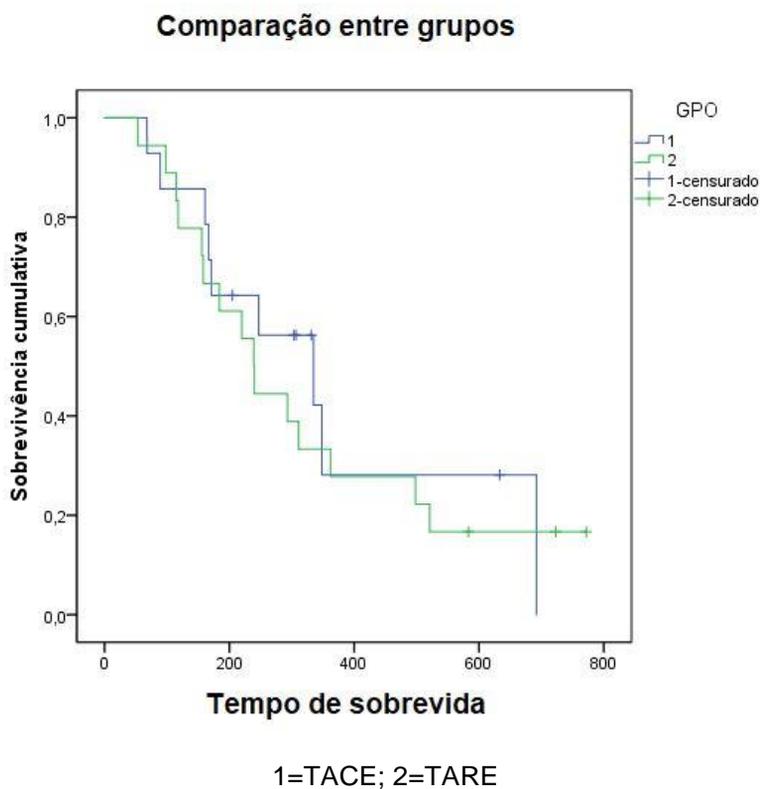


Tabela 7 - Análises de sobrevida de acordo com o tratamento inicialmente recebido. Resultados apresentados em dias

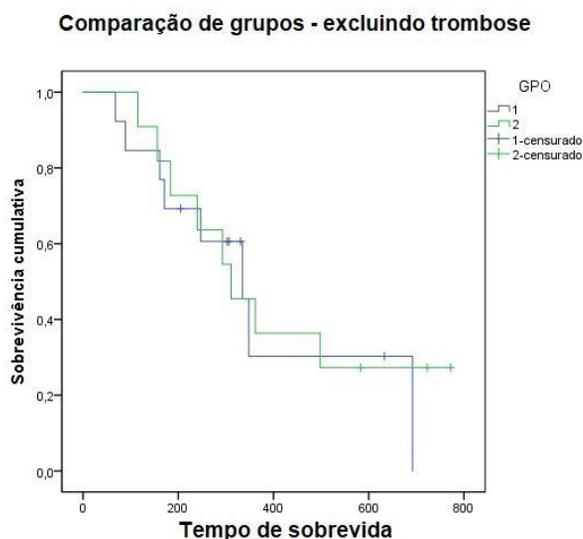
COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS								
Médias e medianas para tempo de sobrevivência								
GPO	Média ^a				Mediana			
	Estima-tiva	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		Estima-tiva	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
1	357,3	74,4	211,5	503,2	335	99,0	140,7	529,2
2	326,7	55,1	218,7	434,8	239	21,2	197,4	280,5
Geral	345,2	44,2	258,5	431,8	247	46,9	155,0	338,9

^a A estimativa estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada;

GPO= grupo; 1=TACE; 2=TARE

A Figura 3 mostra a análise gráfica de sobrevida dos pacientes do estudo de acordo com o tratamento inicial, todavia excluindo os casos de trombose ($p=0,769$). A Tabela 8 mostra essa mesma análise de forma mais detalhada, com os intervalos de confiança de 95%.

Figura 3 - Análise gráfica de sobrevida, mostrada em dias, de acordo com o tipo de tratamento inicial, através do teste de Log Rank (Mantel-Cox), excluindo os casos de trombose de veia porta



1=TACE; 2=TARE; GPO= grupo; tempo de sobrevida (em dias)

Tabela 8 - Análises de sobrevida de acordo com o tratamento inicialmente recebido, excluindo os casos de trombose

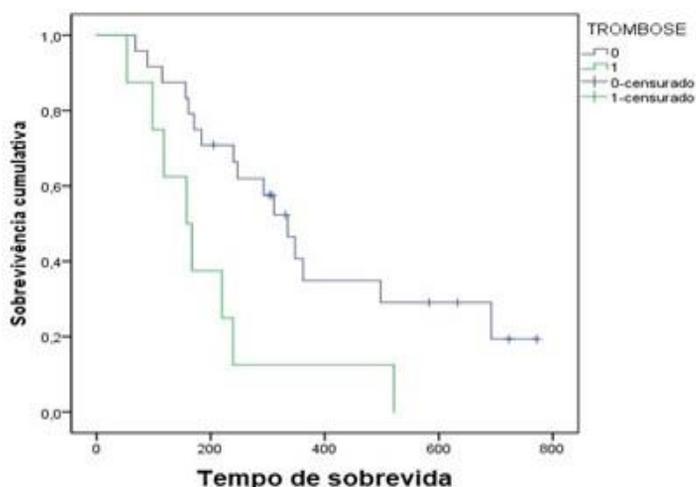
COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS - EXCLUINDO TROMBOSE								
Médias e medianas para tempo de sobrevivência								
GPO	Média ^a				Mediana			
	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
1	372,0	79,1	216,9	527,0	335	55,7	225,7	444,2
2	406,8	73,7	262,2	551,3	311	67,1	179,3	442,6
Geral	396,4	53,7	291,1	501,7	335	35,4	265,5	404,4

^a A estimativa estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada

1=TACE; 2=TARE

A Figura 4 mostra a análise gráfica de sobrevida dos pacientes de acordo com a presença ou não de TVP. De fato, a TVP comprometeu a sobrevida dos pacientes ($p=0,01$). A Tabela 9 descreve mais detalhes sobre a análise de sobrevida de acordo com a presença ou não de TVP.

Figura 4 - Análise gráfica de sobrevida, mostrada em dias, de acordo com a presença ou não de trombose de veia porta, através do teste de Log Rank (Mantel-Cox)



0 = sem trombose; 1 = com trombose

Tabela 9 - Análises de sobrevida de acordo com a presença ou não de trombose de veia porta. Resultados apresentados em dias

COMPARAÇÃO PRESENÇA E AUSENCIA DE TROMBOSE								
Médias e medianas para tempo de sobrevivência								
TROMBOSE	Média ^a				Mediana			
	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
0	396,4	53,7	291,1	501,7	335	35,4	265,5	404,4
1	196,7	51,1	96,5	296,9	158	34,6	90,0	225,9
Geral	345,2	44,2	258,5	431,8	247	46,9	155,0	338,9

^a A estimativa estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada;

0 = sem trombose; 1 = com trombose

4.5 Comparações histológicas e radiológicas

Uma das pacientes tinha trombose não tumoral de um ramo portal e foi submetida a TARE seis meses após o transplante hepático. As análises radiológicas através do algoritmo computacional criado por nosso grupo de pesquisa mostraram redução de 90% da área de tecido tumoral viável na TC realizada um mês após a TARE.

Ao receber a análise do explante, o laudo da Patologia informou que já não havia mais tecido tumoral viável, ou seja, havia necrose de 100% do tumor submetido à TARE.

Resultados semelhantes foram observados em outro paciente que recebeu transplante hepático em 06/09/2021 após duas sessões de TACE em 30/04/2021 e 18/06/2021. A análise do explante mostrou que o tumor tinha 4,0 cm e havia sofrido 100% de necrose do tecido tumoral viável.

Outros dois pacientes submetidos a TARE também tiveram necrose de 100% dos tumores na análise histológica pós-operatória, confirmando que o que foi observado nas imagens e medido pelo algoritmo computacional tem se mostrado verdadeiro, tanto com TACE como com

TARE.

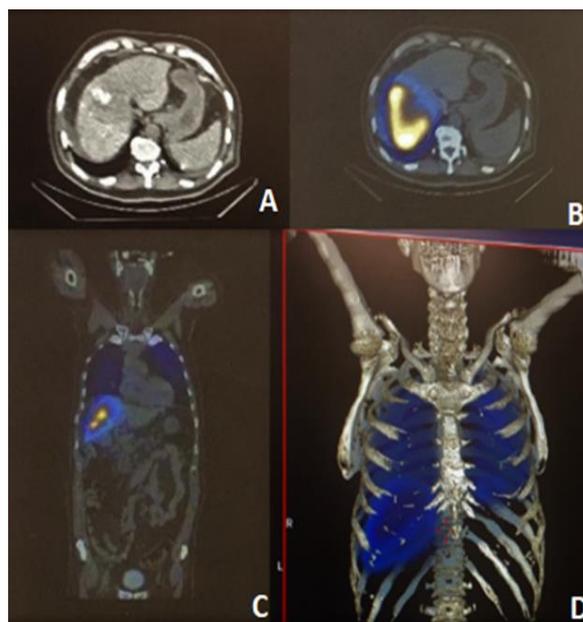
Em todos os casos de análise histológica os tumores eram pequenos, até quatro centímetros, mas resultados semelhantes foram observados em tumores maiores, com mais de cinco centímetros.

4.6 Avaliação clínica quanto à segurança das intervenções

A Figura 5 mostra captação pulmonar do ^{131}I -lipiodol em um paciente após a TARE. A única explicação para esse fato é que o tumor tinha fístulas arteriovenosas, que permitiram a entrada do ^{131}I -lipiodol no sistema venoso e sua chegada aos pulmões, como observado nas imagens C e D. Algumas horas após a TARE houve queda de saturação de oxigênio e o paciente ficou confuso, precisando de oxigenioterapia. No dia seguinte melhorou e teve alta após poucos dias de internação, mas ficou com sinais radiológicos de lesões pulmonares pela microembolização com ^{131}I -lipiodol.

Extravasamento de sangue no local da punção arterial e microembolização pulmonar são complicações possíveis nos dois tratamentos. Entretanto, a microembolização pulmonar raramente é documentada na TACE, visto que as microesferas e o quimioterápico normalmente não aparecem na TC. Já o material radioativo nos pulmões, mostrado na Figura 5, indica passagem do ^{131}I por fístulas arteriovenosas, causando a microembolização pulmonar.

Figura 5 - Imagens de tomografia computadorizada e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) após a radioembolização arterial do paciente que teve sinais clínicos de alteração pulmonar, com queda na saturação periférica de oxigênio



A e B: captação do radiofármaco pelo tumor

C e D: captação hepática e pulmonar do radiofármaco

Deve ser ressaltado ainda que todos os pacientes que receberam TARE tiveram dor no momento da infusão do radiofármaco, supostamente pelo efeito embolizante do lipiodol devido a sua consistência oleosa. Porém essa dor durou poucos segundos e não precisou de analgesia.

5 DISCUSSÃO

O CHC é um dos tumores malignos de maior letalidade. Sua cura só é possível quando diagnosticado precocemente, sendo o transplante hepático o tratamento com maior sobrevida nos casos de estadiamento precoce. Já para os casos de estadiamento intermediário são indicadas as terapias locorreionais. A TACE é a técnica mais utilizada nesses casos,

mas geralmente não é indicada em casos de TVP devido ao risco de piora de função hepática.

No presente estudo foram comparadas a TACE e a TARE com ^{131}I -lipiodol em pacientes com cirrose e CHC. De forma geral, os dois tratamentos promoveram redução tumoral, mas alguns tumores não responderam bem aos tratamentos e outros até aumentaram, confirmando a imprevisibilidade e a variabilidade de resposta obtida com a terapia locorregional nesses casos. Os percentuais de redução volumétrica tumoral induzida pelos tratamentos foram semelhantes entre os grupos.

A radioembolização geralmente é realizada com ^{90}Y como radiofármaco. Ozkan et al. avaliaram a eficiência da radioembolização com microesferas de ^{90}Y e concluíram que o procedimento proporciona tempo de sobrevida favorável em pacientes com CHC avançado, e que mesmo casos com TVP (de maior risco para TACE) se beneficiam do tratamento. A mediana sobrevida foi de $17 \pm 2,5$ meses e segundo os autores a TVP não alterou significativamente a sobrevida, que, entretanto, muda com o estadiamento BCLC (Ozkan Z.G. et al. 2015).

A TARE com ^{131}I -lipiodol tem menor custo, e a incapacidade das células tumorais de expelir o lipiodol aumenta sua citotoxicidade tumoral. Outra vantagem é a meia-vida de oito dias (Bhargavi V. et al., 2019), maior que a da TARE com ^{90}Y , que possui meia-vida de 64,2 horas (cerca de dois dias e meio) (Yamaga LYI. et al., 2018). Isso facilita que o radiofármaco chegue ao local de destino ainda adequado para uso.

Em estudo realizado por Chua et al. usando TARE com ^{131}I , pacientes com tumores grandes (> 4 cm) tiveram menor sobrevida após o tratamento, sugerindo assim que o tratamento com ^{131}I -lipiodol fosse menos eficiente nesses tumores. No presente estudo a mediana e o intervalo interquartilico foram 4,07 e 3,3 a 8,3, respectivamente, e a redução média dos tumores foi de $15,2\% \pm 32,2$. No estudo de Alvarez M., 2018, que tinha por objetivo o desenvolvimento do algoritmo usado no presente estudo, a avaliação pré e pós quimioembolização mostrou redução média de $57,8 \pm$

64,1%, mas não havia casos de trombose de veia porta e como o objetivo do estudo era o desenvolvimento do algoritmo não há informações precisas sobre a gravidade dos casos incluídos.

O estudo de Nicolini et al. comparou c-TACE (TACE convencional) e DEB-TACE (TACE com esferas de fármacos) em explantes, avaliando características histológicas dos nódulos tumorais, tendo como objetivo o grau de necrose e a sobrevida livre de recorrência após transplante. Foram avaliados 38 pacientes sendo que 22 (38 nódulos) passaram por DEB-TACE e 16 (25 nódulos) por c-TACE. A necrose tumoral média foi de $55,7\% \pm 41,9\%$ para DEB-TACE e $52,2\% \pm 40,9\%$ para c-TACE ($p= 0,742$). A diferença não foi estatisticamente significativa ($p= 0,283$). Comparando os procedimentos superseletivos realizados com DEB-TACE ou c-TACE ($76,2\% \pm 33,8\%$ vs $69,1\% \pm 36,5\%$, $P = 0,5803$) não foi encontrada nenhuma diferença na necrose. Todavia, os procedimentos superseletivos resultaram em porcentagem maior de necrose ($73,9\% \pm 34,3\%$ vs $31,3\% \pm 37,0\%$, $p= 0,0018$), independentemente do tipo de TACE (DEB ou convencional) (Nicolini D. et al. 2013).

No presente estudo a redução tumoral para o grupo TACE foi de 47,3% (23,4% - 79,3%) e para o grupo TARE foi de 37,6% (20,7% - 67,8%), sem diferença estatística significativa ($p= 0,494$). Comparando esses dados com os de Nicolini et al. acreditamos que as pequenas diferenças observadas entre os grupos, ou mesmo entre estudos diferentes, possam ser causadas muito mais pelas características da amostra avaliada do que pelos métodos. Em nosso estudo, por exemplo, os pacientes tinham doença mais grave, pois o estudo de Nicolini et al. não tinha casos em estadiamento avançado (BCLC= C).

O único estudo com ^{131}I e TVP que encontramos até o momento foi o de Patel et al., em que 19 pacientes (34,5%) pertenciam ao estadiamento BCLC= B e 36 pacientes (65,4%) ao estadiamento BCLC= C. Vinte e sete pacientes (49%) tinham TVP (em 12 a trombose era apenas de um ramo portal e em 15 ocluía toda a veia porta). Os outros 28 pacientes

(50,9%) não tinham TVP. Vinte e quatro pacientes (43,6%) tinham disseminação extra-hepática (aumento de linfonodos), e os outros 31 (56,3%) tinham doença localizada. O tamanho tumoral médio foi de 10,1 cm (1,7 - 21,7 cm). A dose de ^{131}I foi de aproximadamente 50 mCi. A mediana de sobrevida após a TARE foi de 172 ± 47 dias, portanto menor que no presente estudo em que a sobrevida média após TARE foi de 326 ± 55 dias e a mediana de sobrevida foi de 239 dias. A diferença certamente se deve ao fato do estudo de Patel et al. ter incluído casos mais graves, com tumores maiores e mais casos de estadiamento avançado (Patel A. et al. 2021).

Estudos de fase III com ^{131}I -lipiodol demonstraram resultados semelhantes à TACE em termos de eficácia, mas com melhor tolerância ao ^{131}I -lipiodol. A TARE com ^{131}I -lipiodol também seria útil para pequenos nódulos não passíveis de cirurgia ou tratamento percutâneo (Raoul J.L., 2009).

A TVP implica em maior chance de disseminação hematogênica tumoral, que aumenta o risco de recorrência após tratamento (Cerrito L. et al., 2019). No presente estudo a sobrevida média para pacientes com TVP foi de 196 dias \pm 51 dias enquanto que a sobrevida média para pacientes sem TVP foi de 396 \pm 53 dias, com diferença significativa entre os grupos.

Este foi o primeiro trabalho que permitiu que o tratamento com TARE fosse realizado em um hospital público no Brasil, oferecendo tratamentos de qualidade e gratuitos, que permitiram redução tumoral na maioria dos casos, promovendo mudança de estadiamento intermediário para precoce em alguns pacientes, que a seguir receberam tratamento curativo e foram então considerados curados do câncer.

Apesar dos casos de TVP terem tido sobrevida menor do que os casos sem trombose e o grupo que recebeu TARE ter incluído quase todos os casos de trombose, esse grupo teve sobrevida semelhante ao grupo que recebeu TACE (que tinha apenas um caso de trombose parcial, enquanto o grupo que recebeu radioembolização tinha sete casos de trombose

completa). Esse resultado sugere que os pacientes com TVP também deveriam ter acesso a tratamento locorregional, que devido a presença da trombose portal só pode ser feito através de TARE.

6 CONCLUSÕES

Ao comparar a eficácia entre a radioembolização com ^{131}I -lipiodol e a quimioembolização arterial, através da OTR, concluímos que os percentuais de redução tumoral induzida pelos tratamentos foram semelhantes entre os grupos. Na comparação de redução tumoral entre casos com e sem TVP também não houve diferença significativa entre os tratamentos.

A comparação entre os grupos quanto a sobrevida não mostrou diferença significativa de acordo com o tratamento realizado, mesmo quando os casos com trombose foram excluídos das análises. Porém, ao comparar a sobrevida dos pacientes de acordo com a presença ou não de TVP, foi observado que de fato a TVP reduziu a sobrevida dos pacientes.

7 REFERÊNCIAS

Ahmadzadehfar H, Sabet A, Wilhelm K, Biersack HJ, Risse J. Iodine-131-lipiodol therapy in hepatic tumours. *Methods*. 2011;55(3):246-52.

Alvarez M. Computational algorithm to the evaluation of hepatocellular carcinoma in TC-images after transarterial chemoembolization [tese]. Botucatu (SP): Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista; 2016.

Alvarez M, Pina DR, Romeiro FG, Duarte SB, Miranda JRA. Wavelet-based algorithm to the evaluation of contrasted hepatocellular carcinoma in CT-images after transarterial chemoembolization. *Radiat Oncol*. 2014;9:166.

Alzubi S, Islam N, Abbod M. Multiresolution analysis using wavelet, ridgelet, and curvelet transforms for medical image segmentation. *Int J Biomed Imaging*. 2011:136034.

Bae KT, Giger ML, Chen CT, Kahn CE Jr. Automatic segmentation of liver structure in CT images. *Med Phys*. 1993;20(1):71-8.

Bhargavi V, Subbanna I, Kallur KG, Patel A, Swamy S, Patil S. Transarterial radioembolization with Iodine-131-Lipiodol for hepatic metastases from gastrointestinal malignancies - experience in tertiary care oncology center in India. *South Asian J Cancer*. 2019;8(1):31-4. doi: 10.4103/sajc.sajc_205_17.

Bovik AL. Handbook of image and video processing. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2005.

Bozkurt MF, Salanci BV, Ugur O. Intra-arterial radionuclide therapies for liver tumors. *Semin Nucl Med.* 2016;46(4):324-39.

Bruix J, Sherman M, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35(3):421-30.

Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology.* 2002;224(1):47-54.

Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Gonçalves CS, Mattos AA, Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(12):1285-90.

Cerrito L, Annicchiarico BE, Iezzi R, Gasbarrini A, Pompili M, Ponziani FR. Treatment of hepatocellular carcinoma in patients with portal vein tumor thrombosis: beyond the known frontiers. *World J Gastroenterol.* 2019;25(31):4360-82. doi: 10.3748/wjg.v25.i31.4360.

Chen Y-T, Tseng D-C. Wavelet-based medical image compression with adaptive prediction. *Comput Med Imaging Graph.* 2007;31(1):1-8.

Chua TC, Chu F, Butler SP, Quinn RJ, Glenn D, Liauw W, et al. Intra-arterial iodine-131-lipiodol for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2010;116(17):4069-77.

Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN. Norma CNEN NN 3.05: requisitos de segurança e proteção radiológica para serviços de medicina nuclear. Brasília: Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação; 2013.

Dandapat S, Xu J, Chutatape O, Krishnan SM. Wavelet transform domain data embedding in a medical image. In: Proceedings of 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS; 2004; San Francisco, USA. San Francisco: IEEE; 2004. p. 1541-4.

Diaz-Gonzalez A, Reig M, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis*. 2016;34(5):597-602.

Dumortier J, Decullier E, Hilleret M-N, Bin-Dorel S, Valette P-J, Boillot O, et al. Adjuvant intraarterial lipiodol or ¹³¹I-lipiodol after curative treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Nucl Med*. 2014;55(6):877-83.

Ferreira JC, Patino CM. What is survival analysis and when should I use it? *J Bras Pneumol*. 2016;42(1):77.

Franzoni LC, Carvalho FC, Garzon RGA, Yamashiro FS, Augusti L, Santos LAA, et al. Embolization of splenorenal shunt associated to portal vein thrombosis and hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15910-5.

Fricker ZP, Mukthinuthalapati VVPK, Akinyeye S, Chalasani N, Attar BM, Balakrishnan M, et al. MELD-Na is more strongly associated with risk of infection and outcomes than other characteristics of patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(1):247-56.

Gomaa A-I, Khan S-A, Toledano M-B, Waked I, Taylor-Robinson S-D. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(27):4300-8.

Gonzalez RC, Woods RE. *Digital image processing*. London: Pearson Education; 2002.

Guan YS, Liu Y. Interventional treatments for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006;5(4):495-500.

Guihong Q, Dali Z, Pingfan Y. Medical image fusion by wavelet transform modulus maxima. *Opt Express*. 2001;9(4):184-90.

Han K, Kim JH. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system. *World J Gastroenterol*. 2015;21(36):10327-35.

Holowko W, Wroblewski T, Wojtaszek M, Grat M, Kobryń K, Ziarkiewicz-Wróblewska B, et al. Transarterial chemoembolization prior to liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Transplant*. 2015;20:764-8.

Hou W, Wu X, Peng C. [An algorithm of a wavelet-based medical image quantization]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2002;19(4):657-9. Chinese.

Jha RC, Mitchell DG, Weinreb JC, Santillan CS, Yeh BM, Francois R, et al. LI-RADS categorization of benign and likely benign findings in patients at risk of hepatocellular carcinoma: a pictorial atlas. *AJR*

Am J Roentgenol. 2014;203(1):W48-69.

Kim DY, Han K-H. Transarterial chemoembolization versus transarterial radioembolization in hepatocellular carcinoma: optimization of selecting treatment modality. *Hepatol Int*. 2016;10(6):883-92.

Korfiatis P, Skiadopoulos S, Sakellaropoulos P, Kalogeropoulou C, Costaridou L. Combining 2D wavelet edge highlighting and 3D thresholding for lung segmentation in thin-slice CT. *Br J Radiol*. 2007;80(960):996-1004.

Lau W-Y, Lai ECH. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008;7(3):237-57.

Lencioni R, Baere T, Soulen MC, Rilling WM, Geschwind J-FH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016;64(1):106-16.

Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):52-60.

Lintia-Gaultier A, Perret C, Ansquer C, Eugène T, Kraeber-Bodéré F, Frampas E. Intra-arterial injection of ¹³¹I-labeled Lipiodol for advanced hepatocellular carcinoma: a 7 years' experience. *Nucl Med Commun*. 2013;34(7):674-81.

Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2005;40(3):225-35.

Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429-42.

Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, Liu C-L, Lam C-M, Poon RT-P, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(5):1164-71.

Madsen MT, Park CH, Thakur ML. Dosimetry of iodine-131 ethiodol in the treatment of hepatoma. *J Nucl Med*. 1988;29(6):1038-44.

Mahnken AH. Current status of transarterial radioembolization. *World J Radiol*. 2016;8(5):449-59.

Maida M, Cabibbo G, Brancatelli G, Genco C, Alessi N, Genova C, et al. Assessment of treatment response in hepatocellular carcinoma: a review of the literature. *Future Oncol*. 2013;9(6):845-54.

Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(1):6-25.

Mazzanti R, Arena U, Tassi R. Hepatocellular carcinoma: where are we? *World J Exp Med*. 2016;6(1):21-36.

Miraglia R, Pietrosi G, Maruzzelli L, Petridis I, Caruso S, Marrone G, et al. Efficacy of transcatheter embolization/chemoembolization (TAE/TACE) for the treatment of single hepatocellular carcinoma. *World J*

Gastroenterol. 2007;13(21):2952-5.

Moreno-Luna LE, Yang JD, Sanchez W, Paz-Fumagalli R, Harnois DM, Mettler TA, et al. Efficacy and safety of transarterial radioembolization versus chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(3):714-23.

Nicolini D, Svegliati-Baroni G, Candelari R, Mincarelli C, Mandolesi A, Bearzi I, et al. Doxorubicin-eluting bead vs conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5622-32.

Ozkan ZG, Poyanli A, Ucar A, Kuyumcu S, Akyuz F, Keskin S, et al. Favorable survival time provided with radioembolization in hepatocellular carcinoma patients with and without portal vein thrombosis. *Cancer Biother Radiopharm*. 2015;30(3):132-8.

Pascual S, Herrera I, Irurzun J. New advances in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2016;8(9):421-38.

Patel A, Subbanna I, Bhargavi V, Swamy S, Kallur KG, Patil S. Transarterial Radioembolization (TARE) with ¹³¹Iodine-Lipiodol for unresectable primary hepatocellular carcinoma: experience from a tertiary care center in India. *South Asian J Cancer*. 2021;10(2):81-6. doi: 10.1055/s-0041-1731600.

Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, Wirth GM, Eichhorn W, Wörns MA, et al. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEBTACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(2):352-60.

Poon D, Anderson BO, Chen L-T, Tanaka K, Lau WY, Cutsem EV, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1111-8.

Raja K, Jacob M, Asthana S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(4):320-31.

Raoul J-L, Boucher E, Roland V, Garin E. 131-iodine Lipiodol therapy in hepatocellular carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;53(3):348-55.

Romeiro FG, Sigahi LYO, Alvarez M, Yamashiro FS, Carvalho FC, Pelafsky L, et al. Sorafenib after arterial chemoembolization in Child-Pugh A and B cirrhotic patients with intermediate hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *J Cancer Ther.* 2015;6(3):286-92.

Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(8):1251-78.

Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology.* 2006;131(2):461-9.

Xie F, Zang J, Guo X, Xu F, Shen R, Yan L, et al. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and microsphere embolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J*

Cancer Res Clin Oncol. 2012;138(3):455-62.

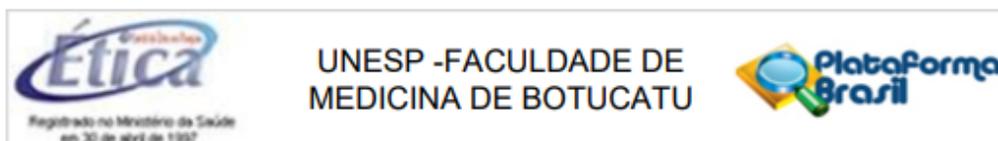
Yamaga LYI. Guideline for hepatic radioembolization with yttrium-90 marked microspheres. São Paulo: Brazilian Society of Nuclear Medicine; 2018.

Yuen MF, Chan AO, Wong BC-Y, Hui CK, Ooi GC, Tso WK, et al. Transarterial chemoembolization for inoperable, early stage hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh grade A and B: results of a comparative study in 96 Chinese patients. Am J Gastroenterol. 2003;98(5):1181-5.

Zhang Y, Li Y, Ji H, Zhao X, Lu H. Transarterial Y90 radioembolization versus chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Biosci Trends. 2015;9(5):289-98.

8 ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação entre a Radioembolização com 131I-Lipiodol e Quimioembolização arterial no tratamento do carcinoma hepatocelular de estadiamento intermediário

Pesquisador: Fernando Gomes Romeiro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64695817.1.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.953.071

Apresentação do Projeto:

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um tumor de incidência e prevalência crescentes, com altas taxas de mortalidade. Ocorre principalmente em portadores de cirrose hepática e sua cura só pode ser obtida quando o tumor é diagnosticado precocemente ou submetido a terapias coadjuvantes que promovam redução tumoral, sendo a quimioembolização arterial (TACE) a estratégia mais utilizada para atingir esse objetivo. Dentre as limitações da TACE está a impossibilidade de utilizá-la em casos de trombose de veia porta (TVP), uma complicação relativamente comum entre portadores de CHC. Além disso, existe grande controvérsia sobre como o resultado pode ser comparado quando são utilizadas modalidades diferentes de tratamento transarterial, como a radioembolização arterial (TARE), estratégia que vem ganhando espaço no tratamento do CHC por permitir o tratamento locorregional inclusive na presença de TVP. O objetivo deste projeto é comparar prospectivamente a eficácia da TARE em relação à TACE em termos de redução objetiva do tumor alvo através de um software especificamente desenvolvido pelo grupo de pesquisa proponente, através do qual a análise das imagens do CHC antes e após os procedimentos pode ser avaliada de forma mais acurada, calculando-se a área e o volume tumoral em exames de tomografia computadorizada. Planeja-se avaliar 40 pacientes, portadores de CHC de estadiamento intermediário, que serão submetidos à TACE ou à TARE. O estudo será prospectivo e randomizado,

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

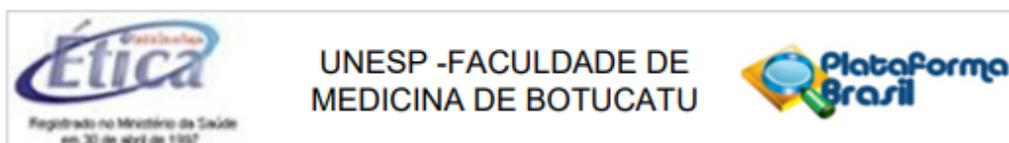
UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.953.071

sendo que apenas pacientes com TVP serão direcionados à TARE sem randomização prévia. A resposta locorregional, os eventos adversos e as taxas de sobrevida serão comparados entre TARE e TACE para poder sugerir melhor individualização na escolha do tratamento dos pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Comparar a eficácia locoregional (medida pela resposta tumoral ao tratamento(OTR (Objective Tumor Response)) da TARE com ¹³¹I-Lipiodol e da TACE em casos de CHC de estadiamento intermediário.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a competência do algoritmo desenvolvido pelo grupo de pesquisa, baseado na transformada Wavelet, na quantificação exata da OTR pelos critérios mRECIST;
- Avaliar a captação tumoral do ¹³¹I-Lipiodol e se existe espalhamento significativo através de shunt pulmonar pós procedimento, medindo a atividade residual no paciente por meio de pesquisas de corpo inteiro (PCI) e tomografia por emissão de fóton único, do inglês Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT);
- Avaliar a eficácia do tratamento assim como possíveis reações adversas em pacientes com TVP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Além dos riscos relacionados à preservação da identidade do paciente, destacam-se os riscos relacionados aos procedimentos terapêuticos aos quais os pacientes serão submetidos durante o projeto de pesquisa. Os eventos adversos comuns relacionados às reações próprias dos procedimentos são febre, alterações de enzimas hepáticas, dor abdominal, náuseas e vômitos, conjunto de eventos conhecido como síndrome de pós-embolização (SPE). Reações mais graves também são citadas e podem ocorrer em aproximadamente 5% dos casos, como piora da função hepática, sangramento gastrointestinal, dissecação da artéria hepática, neutropenia transitória e sepse. A mortalidade do procedimento é estimada em 0,5 - 2,4%, em geral por insuficiência hepática. Há também os riscos relacionados a radiação proveniente dos exames tomográficos que serão realizados no seguimento clínico pós-procedimento.

Em relação aos benefícios, O estágio intermediário do CHC representa pacientes com boa capacidade funcional e boa reserva de função hepática; todavia, com tumor acima dos critérios

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

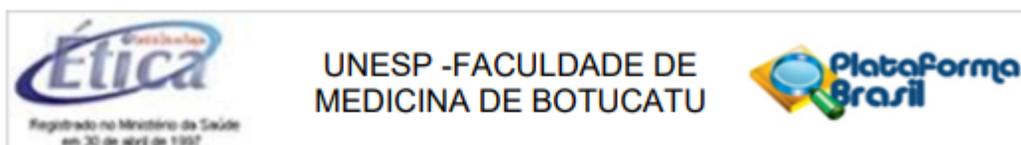
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.953.071

para tratamento curativo. A TACE e a TARE fornecem condições de aumentar a sobrevida aos pacientes com possibilidade de melhora do estágio de tumor para conseqüente transplante hepático, processo chamado de downstaging tumoral. Pacientes com TVP podem ser beneficiados pela TARE um vez que a TACE é contra indicada para a condição clínica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa muito bem elaborado, sobre tema bastante relevante. Apesar dos potenciais riscos de ambas as terapias propostas, elas representam as duas modalidades terapêuticas indicadas para esses pacientes. Desta forma, o projeto de pesquisa envolve a aplicação de terapias que já estariam indicadas para estes pacientes, sem alteração ou prejuízo na terapêutica. O TCLE é redigido em linguagem clara e em forma de convite, com explicações precisas dos procedimentos, inclusive de cuidados de pós-operatório e seus riscos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados. O projeto obedeceu todas as etapas do fluxo de pesquisa. Há previsão de solicitação de financiamento por agência de fomento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro aprovação, sem necessidade de envio à CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 06/03/2017, sem necessidade de envio à CONEP.

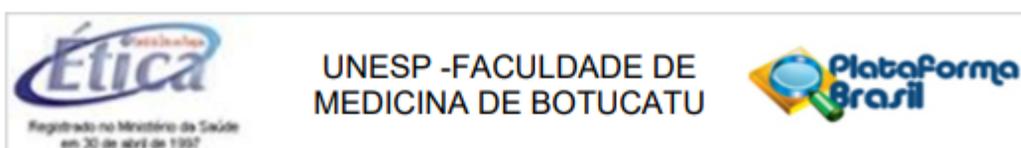
O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 06/03/2017 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_852368.pdf	10/02/2017 08:27:48		Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 **E-mail:** capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.953.071

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_100217.doc	10/02/2017 08:27:08	Fernando Gomes Romeiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	173_Fernando_Gomes_Romeiro.pdf	08/02/2017 16:03:37	Fernando Gomes Romeiro	Aceito
Folha de Rosto	Plat_Brasil_173_Fernando_Gomes_Romeiro.pdf	08/02/2017 16:03:18	Fernando Gomes Romeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoLipiodol.doc	16/01/2017 10:29:22	Fernando Gomes Romeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 08 de Março de 2017

Assinado por:

SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



Departamento de Clínica Médica
Distrito de Rubião Júnior, s/nº – Botucatu/SP – Fone/Fax: 14 – 38801171

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO *(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIO EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 196/96 –CNS-MS)*

Convido Vossa Senhoria a participar deste estudo, que será realizado no Setor Técnico de Hemodinâmica e no Setor Técnico de Medicina Nuclear da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP) com o objetivo de tratar o carcinoma hepatocelular por meio da administração de agentes quimioterápicos ou radioterápicos diretamente na artéria hepática que irriga o tumor. Vossa Senhoria foi selecionada a participar desse estudo após a análise de sua tomografia abdominal prévia e consenso médico.

Para a realização do procedimento será necessária a cateterização de sua artéria femoral para que um cateter alcance a artéria em questão a fim de liberar os agentes quimioterápicos ou radioterápicos. Os agentes quimioterápicos reduzem a irrigação do tumor e diminuem a sua proliferação, enquanto que os agentes radioterápicos levam à destruição das células tumorais a partir da emissão de radiação. Após sorteio entre os pacientes, Vossa Senhoria poderá ser incluída em qualquer um dos grupos.

Para a realização da terapia quimioterápica haverá a necessidade de internação nos dias anterior e posterior ao procedimento enquanto que para a terapia com radioterápicos a internação após o procedimento será de 6 dias em quarto terapêutico. Esse protocolo é importante para que a radiação utilizada não irradie outras pessoas sem a doença. Um mês após a terapia será realizada nova tomografia a fim de comparar a redução da área tumoral e possível possibilidade de transplante hepático.

Apesar dos benefícios das terapias acima mencionados, Vossa Senhoria poderá sentir alguns eventos adversos comuns após esses procedimentos como febre, dor abdominal, náuseas e vômitos. Caso Vossa Senhoria seja incluída na terapia com radioterápicos, o material radioativo a ser administrado será cuidadosamente calculado a fim de que a dose de radiação utilizada seja a menor possível com função de destruição do tumor, evitando-se ao máximo irradiação de outros órgãos.

Pesquisador (a)
Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro
Departamento de Clínica Médica FMB UNESP
Fone: 14-3880-1171



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



Espera-se que essas terapias contribuam para reduzir o avanço tumoral, aumentando as chances de cura, uma vez que podem reduzir o tamanho tumoral, possivelmente permitindo condições para a realização do transplante hepático quando o tumor diminuir de tamanho até ter critérios para transplante.

Quaisquer esclarecimentos e assistência serão feitos antes e durante o procedimento pelos responsáveis da pesquisa. Durante qualquer período Vossa Senhoria terá toda liberdade para retirar seu consentimento de participação na pesquisa. Durante todo o período de estudo, os responsáveis pela pesquisa estarão à disposição de Vossa Senhoria para esclarecer quaisquer dúvidas. Todas as informações prestadas serão tratadas com absoluto sigilo e não haverá nenhuma forma de ressarcimento ou indenização.

Sob a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) desta Instituição, este documento está elaborado em duas vias, sendo uma via entregue a Vossa Senhoria e outra mantida em arquivo pelos pesquisadores responsáveis.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do telefone (14) 3880-1608.

Botucatu ____/____/____

Fernando Gomes Romeiro
Pesquisador

Voluntário(a)

Pesquisador (a)
Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro
Departamento de Clínica Médica FMB UNESP
Fone: 14-3880-1171