



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

Vilson Donizetti Lazzarin Junior

**Análise Comparativa da eficácia e dos custos hospitalares de
radioembolização e quimioembolização no tratamento
de carcinoma hepatocelular no Hospital das Clínicas da
FMB/UNESP**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em
Pesquisa clínica.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Vilson Donizetti Lazzarin Junior

Análise Comparativa da eficácia e dos custos hospitalares de radioembolização e quimioembolização no tratamento de carcinoma hepatocelular no Hospital das Clínicas da FMB/UNESP

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

Orientador: Prof.Dr. Fernando Gomes Romeiro

Botucatu

2023

J95a Lazzarin Junior, Vilson Donizetti.

Análise Comparativa da eficácia e dos custos hospitalares de radioembolização e quimioembolização no tratamento de carcinoma hepatocelular no Hospital das Clínicas da FMB/UNESP / Vilson Donizetti Lazzarin Junior. -- Botucatu, 2023

64 p. + projeto

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual

Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

1. Carcinoma hepatocelular. 2. Radioembolização. 3. Quimioembolização. 4. Cirrose. 5. Trombose de veia porta. I. Título.

Vilson Donizetti Lazzarin Junior

Análise Comparativa da eficácia e dos custos hospitalares de radioembolização e
quimioembolização no tratamento de carcinoma hepatocelular no Hospital das
Clínicas da FMB/UNESP

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

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Comissão examinadora

Prof(a)Dr. Katia Hiromoto Koga
Universidade Estadual Paulista “ Julio Mesquita Filho”.Campus Botucatu

Prof(a). Dr. Rafael Soares Nunes Pinheiro
Universidade Estadual Paulista “ Julio Mesquita Filho”.Campus Botucatu

Botucatu, março de 2023

Agradecimentos

Quero agradecer pela oportunidade de estar vivo, agradecer a Deus todo poderoso pelo Dom da Vida, por me proporcionar oportunidade de aumentar os meus conhecimentos e ter crescimento pessoal e por poder me aperfeiçoar melhor a cada dia.

Agradecer ao Prof Dr. Fernando por toda a orientação, ajuda e dedicação ao nosso trabalho, aos meus pais e irmãos por estarem comigo nessa jornada, me auxiliando e amparando, que Deus abençoe vocês e ilumine suas vidas abundantemente, minhas sinceras gratidão por estarem comigo realizando esse tão sonhado sonho que estou vivenciando.

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

“Tudo Vale a pena quando a alma não é pequena!”.
Fernando Pessoa

Resumo

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) ocorre principalmente em indivíduos com cirrose, por isso tem alta letalidade e muitas vezes requer terapia locorregional como a Quimioembolização Transarterial (TACE) e a Radioembolização Transarterial (TARE), porém só a TARE é realizada em casos de trombose de veia porta (TVP), nos quais a TACE seria menos segura. Ambos são procedimentos efetivos, mas só a TACE é disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS), porque a modalidade de TARE mais estudada tem custo elevado. A TARE com lipiodol marcado com iodo (I^{131}) tem custo muito menor, entretanto ainda não existem análises de custo-efetividade comparando a TARE utilizando I^{131} com a TACE, por isso este projeto teve como objetivo avaliar a custo-efetividade da TARE com I^{131} , comparando-a com a TACE. O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), onde foram incluídos 32 indivíduos com CHC que receberam TARE ou TACE. Casos com TVP receberam TARE e os sem TVP foram randomizados para receber um ou outro tratamento. Não foi observada diferença de sobrevida entre os tratamentos ($p=0,656$), mas os casos com TVP tiveram sobrevida inferior ($p=0,010$). Os custos dos dois procedimentos foram computados e a custo-efetividade foi calculada combinando os custos hospitalares no HCFMB com dados de sobrevida e probabilidade de mudança de estadiamento após TACE ou TARE, que foram obtidos em estudos prévios. A custo-efetividade também foi calculada para casos que recebem terapia sistêmica com sorafenib, que é a opção terapêutica disponível pelo SUS para tratamento do CHC avançado. A partir desses resultados, foi aplicado o modelo de Markov para o cálculo dos custos anuais de tratamento através de TACE ou TARE. Os resultados mostraram pouca diferença de custo-efetividade entre a TARE com I^{131} e a TACE. O custo por ano de vida poupado com a realização da TACE e da TARE foi respectivamente de R\$ 5.745,69 e R\$ 7.050,15. Esses resultados mostram que a TARE com I^{131} deve fazer parte dos procedimentos de saúde oferecidos pelo SUS para proporcionar tratamento locorregional do CHC a pacientes com TVP.

Palavras-chave: carcinoma hepatocelular, radioembolização, quimioembolização, cirrose, trombose de veia porta.

Absctrat

Hepatocellular Carcinoma (HCC) occurs mainly in individuals with cirrhosis, thus increasing its lethality and often requiring locoregional therapy such as Transarterial Chemoembolization (TACE) and Transarterial Radioembolization (TARE). However, only TARE is performed in cases of portal vein thrombosis (PVT), in which TACE would be less safe. Both are effective procedures, but only TACE is available through the Brazilian Unified Health System (SUS), because the most studied TARE modality is expensive. TARE with iodine-labelled lipiodol (I131) has a much lower cost, but its cost-effectiveness was still not compared with TACE. This project aimed to evaluate the costeffectiveness of TARE with I131, comparing it with TACE. The study was carried out at Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), where 32 individuals with HCC who received TARE or TACE were included. Cases with PVT received TARE and those without PVT were randomized to receive either treatment. There was no difference in survival between treatments ($p= 0.656$), but cases with PVT had lower survival ($p= 0.010$). The costs of the two procedures were computed and cost-effectiveness was calculated by combining hospital costs at the HCFMB with data on survival and probability of staging change after TACE or TARE, which were obtained from previous studies. Cost-effectiveness was also calculated for cases receiving systemic therapy with sorafenib, which is the therapeutic option available in Brazil for treating advanced HCC. From these results, the Markov model was applied to calculate the costs of the course of treatment through TACE or TARE. The results found little difference in cost-effectiveness between TARE with I131 and TACE. The cost per year of life saved by performing TACE and TARE was R\$ 5,745.69 and R\$ 7,050.15, respectively. These results show that TARE with I131 should be part of the health procedures offered in Brazil to provide locoregional HCC treatment to patients with PVT.

Key words: hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, transarterial chemoembolization, transarterial radioembolization, portal vein thrombosis. Lista de tabelas

Tabela 1 - Análise comparativa da gravidade da cirrose de acordo com o escore MELD (“Model for End-Stage Liver Disease”).....	17
Tabela 2 - Análise comparativa da gravidade da cirrose de acordo com o escore MELD-Na (“Model for End-Stage Liver Disease”).....	17
Tabela 3 - Análises de sobrevida dos 30 primeiros casos de acordo com o tratamento inicialmente recebido.....	18
Tabela 4 – Análise gráfica de sobrevida dos 30 primeiros sujeitos de pesquisa incluídos no estudo, de acordo com a presença ou não de trombose de veia porta, através do teste de Log Rank (Mantel-Cox).....	18
Tabela 5 . - Sobrevida de acordo com o tratamento recebido	20
Tabela 6 - sobrevida de acordo com a presença ou ausência de trombose da veia porta.....	22
Tabela 7 - sobrevida de acordo com o tratamento recebido após a exclusão dos oito casos de trombose de veia porta.....	23
Tabela 8 – Probabilidades de sobrevida ou óbito de pacientes com carcinoma hepatocelular, seis meses após o primeiro tratamento locorregional, dividindo a probabilidade de sobrevida entre permanência ou mudança de estadiamento.....	40

Tabela 9 – Quantidades de pacientes que sobrevivem ou falecem, de acordo com o tempo, para uma coorte estimada de 1.000 casos de carcinoma hepatocelular em estadiamento intermediário após o primeiro tratamento locorregional, dividindo os sobreviventes entre os que permanecem no mesmo estadiamento e os que mudam de estadiamento de acordo com o modelo de Markov.....41

Tabela 10 – Custos estimados para coortes fictícias de 1.000, de 100 e de 50 casos de carcinoma hepatocelular em estadiamento intermediário após o tratamento inicial com quimioembolização, de acordo com as probabilidades de permanecer no mesmo estadiamento ou mudar de estadiamento, calculadas pelo modelo de Markov.....42

Tabela 11 – Custos estimados para coortes fictícias de 1.000, de 100 e de 50 casos de carcinoma hepatocelular em estadiamento intermediário após tratamento inicial com radioembolização, de acordo com as probabilidades de permanecer no mesmo estadiamento ou mudar de estadiamento, calculadas pelo modelo de Markov.43

Figura 1 – Análise gráfica de sobrevida dos 32 pacientes incluídos no estudo, de acordo com o tratamento recebido, através do teste de Log Rank (Mantel-Cox).....19

Figura 2 – Análise gráfica de sobrevida dos 32 pacientes incluídos no estudo, de acordo com a presença ou não de trombose de veia porta, comparando 24 casos sem TVP a 8 casos com TVP através do teste de Log Rank (Mantel-Cox).....21

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 ANÁLISE DE EFETIVIDADE E DE CUSTOS DE TRATAMENTO	
DO CARCINOMA HEPATOCELLAR PARA O	
SUS.....	13
3 OBJETIVO	14
4 MÉTODOS	15
5 RESULTADOS.....	18
5 -1 RESULTADOS DO ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO E	
CONTROLADO.....	
.....	17
5.2- ANÁLISE DE CUSTOS.....	25
6 DISCUSSÃO.....	42
7 REFERÊNCIAS.....	45

1- Introdução 1 – Carcinoma hepatocelular

Dentre os tumores de fígado, o mais comum é o carcinoma hepatocelular (CHC). Outros tipos de câncer de fígado são o colangiocarcinoma (proveniente de dutos biliares do fígado), o angiossarcoma (originado em vasos sanguíneos do fígado) e o hepatoblastoma, tumor maligno raro que atinge recém-nascidos e crianças nos primeiros anos de vida. (Instituto Nacional de Câncer, 2018).

O CHC é o quinto tipo de câncer com maior ocorrência no mundo. A maioria dos casos tem como doença subjacente a cirrose, decorrente de infecções pelos vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV) (Mazzanti, Arena et al. 2016). A fisiopatologia do CHC está ligada à inflamação hepática, que quando não é interrompida na fase aguda leva à hepatite crônica, progredindo para a cirrose e/ou o CHC. Nos casos decorrentes da infecção por HBV a neoplasia pode ocorrer até mesmo antes da cirrose. (Llovet 2005). Por isso a maior prevalência do CHC ocorre justamente em áreas de vacinação não efetiva contra o HBV. (Gomaa, Khan et al. 2008; Mazzanti, Arena et al. 2016). Também existem causas tóxicas, como a aflatoxina B1, uma toxina fúngica contaminante de alimentos como amendoins, milho e alguns legumes. O CHC também ocorre em pacientes com cirrose por qualquer outra causa, como o consumo de álcool, a esteato-hepatite não alcoólica ou por doenças imunomediadas, como a hepatite autoimune e a cirrose biliar primária (Mazzanti, Arena et al. 2016; Pascual, Herrera et al. 2016).

O rastreamento do CHC em casos de risco aumentado para a doença é realizado principalmente por ultrassonografia (US) para a detecção de nódulos hepáticos suspeitos. O diagnóstico é depois confirmado por tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), portanto a US deve ser utilizada apenas como ferramenta de triagem.

A TC apresenta maior especificidade que a RM no diagnóstico do CHC, 93% versus 85%, tornando-a técnica de escolha na avaliação inicial do tumor. A alta especificidade da TC trifásica no diagnóstico do CHC faz com que a biópsia seja utilizada cada vez menos para o diagnóstico do CHC, por ser um exame invasivo e haver risco de dispersão de células tumorais pelo trajeto da agulha e pelo cateter. (Lau and Lai 2008).

Infelizmente o diagnóstico de CHC é tardio e associado à insuficiência hepática em aproximadamente 80% dos casos, por isso se não for realizado tratamento específico a sobrevida média é de poucos meses. (Lau and Lai 2008). O tratamento é proposto de acordo com características do paciente, como a presença ou não de sintomas da doença, mas também do grau de acometimento hepático e da presença de invasão macrovascular e de outros órgãos.

Pacientes sem cirrose, ou que tenham cirrose compensada, livres de manifestações clínicas ou sintomas, e que tenham tumores pequenos, sem invasão vascular, são candidatos a tratamentos cirúrgicos como a ressecção tumoral e o transplante hepático, com maiores chances de cura. Porém apenas 28% dos pacientes tem critérios suficientes para serem submetidos a tratamentos cirúrgicos, por isso outras modalidades terapêuticas se fazem necessárias. (Lau and Lai 2008).

Pacientes com cirrose compensada e que não sejam candidatos a tratamentos cirúrgicos, mas que ainda não tenham invasão vascular ou metástases, são candidatos a quimioembolização arterial (TACE). Da mesma forma, pacientes que já tenham contraindicação ao uso da TACE, como invasão vascular ou metástases, recebem apenas terapia sistêmica, com taxas de sobrevida inferiores aos demais tratamentos.

A TACE corresponde à cateterização de ramos da artéria hepática para injeção de agentes quimioterápicos e embolizantes para oclusão do vaso responsável pela nutrição tumoral, sendo o objetivo reduzir o tamanho

da neoplasia, levando à necrose focal do tumor. (Marelli, Stigliano et al. 2007; Lencioni, de Baere et al. 2016).

Um dos agentes embolizantes utilizados na TACE é o lipiodol, que atua como veículo para os quimioterápicos e causa microembolização de artérias estreitas que irrigam o CHC. A embolização também pode ser feita com o uso de outros materiais, como as esponjas de gelatina (Gelfoam), as partículas de polivinil e as microesferas de amido (Marelli, Stigliano et al. 2007; Lencioni, de Baere et al. 2016). Dentre os quimioterápicos os mais usados são doxorrubicina, cisplatina e mitomicina.

A TARE é um procedimento minimamente invasivo indicado tanto para o tratamento de tumores hepáticos primários não passíveis de ressecção cirúrgica. O CHC e o Colangiocarcinoma intra-hepático quanto para o tratamento de metástases hepáticas, incluindo tumores neuroendócrinos, carcinoma colorretal, entre outros. (Lau and Lai 2008).

A TARE com microesferas de ítrio-90 constitui uma modalidade de tratamento paliativo locorregional minimamente invasivo, a indicação onde a indicação desse procedimento ocorre devido à progressão das lesões hepáticas, nos casos de falha com terapia sistêmica convencional, terapia cirúrgica (ressecção ou transplante) ou mesmo outras modalidades locorregionais, como quimioembolização ou ablação. (Marelli, Stigliano et al. 2007; Lencioni, de Baere et al. 2016).

O procedimento pode ser realizado sob anestesia local e não necessita de internação hospitalar, usando microesferas carregadas com material radioativo (Yttrium-90). Essa é uma técnica realizada por meio de cateterismo endo vascular, em que há injeção das microesferas dentro dos tumores, levando ao controle das lesões. (Llovet 2005).

2- Análises de efetividade e de custos do tratamento do CHC para o Sistema Único de Saúde (SUS)

Atualmente, observa-se que muitos dos responsáveis por hospitais públicos desconhecem os verdadeiros custos dos procedimentos hospitalares oferecidos nesses hospitais, o que dificulta o controle efetivo de seus gastos e contribui para o desequilíbrio financeiro dessas instituições. (BOTELHO, 2006). A gestão eficiente busca auxiliar a aplicação adequada dos recursos, e é fundamental em hospitais prestadores de serviços ao SUS. (WESING et al., 2006).

O gerenciamento de custos é um processo administrativo, que objetiva a distribuição de recursos disponíveis de forma racionalizada e eficiente. Busca alcançar resultados que atendam às finalidades de cada instituição, por meio de conhecimentos de análise econômica que proporcionem a escolha de decisões assertivas. (Pereira, Rita; Pascoal, Livia et al. 2020).

O aumento progressivo dos custos relacionados aos cuidados à saúde traz consigo a necessidade dos profissionais de saúde entenderem e aplicarem avaliações econômicas, equilibrando custos e benefícios e criando espaços para novas tecnologias, desde que elas aumentem a expectativa de vida da população. (Souza, B Adriane; Rodriguez, Santiago et. Al, 2019).

3- Objetivo

Frente à necessidade de oferecer a TARE como opção terapêutica a pacientes com CHC que tenham trombose de veia porta e sejam atendidos em hospitais públicos mantidos pelo SUS, este projeto teve como objetivo analisar a custo-efetividade da TARE comparada com a TACE.

4- Métodos

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) e teve duas fases distintas. A primeira parte foi realizada através de estudo clínico randomizado e controlado, desenvolvido nos setores de Hemodinâmica e Medicina Nuclear do centro de diagnóstico por imagem (CDI) do hospital. Nessa etapa foram incluídos 32 indivíduos para receber TARE ou TACE, sendo que os indivíduos com trombose de veia porta foram automaticamente selecionados para receber TARE devido ao fato da TACE não ser adequada nessa situação. Os participantes que não tinham trombose portal foram randomizados para receber TARE ou TACE. A seguir, na segunda fase do estudo, o levantamento de custos foi realizado de forma retrospectiva no HCFMB através dos prontuários eletrônicos dos participantes, para que fossem feitas então as análises de custo-efetividade.

Nas duas etapas o estadiamento da doença foi realizado de acordo com o proposto pelo “Barcelona Clinic Liver Cancer” (BCLC). Nessa classificação, o paciente com tumor pequeno, sem sintomas, com função hepática preservada e capaz de realizar suas atividades normalmente é classificado como portador de tumor precoce (BCLC= A), e são geralmente tratados através de cirurgia ou técnicas de ablação tumoral, com boas chances de cura. Pacientes com mais de um tumor, porém mantendo função hepática preservada e as demais condições descritas acima são classificados como portadores de tumor intermediário (BCLC= B), e são submetidos a TACE ou TARE com o objetivo de poderem voltar ao estadiamento anterior (“downstaging”), ou pelo menos obterem aumento de sobrevida com esses tratamentos. Casos de pacientes com sintomas leves, invasão vascular ou metástases são classificados como portadores de tumor avançado (BCLC= C), e normalmente recebem terapia sistêmica. Pacientes acamados ou com função hepática muito comprometida são classificados como portadores de tumor intratável (BCLC= D) e recebem apenas tratamento de sintomas.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) e todos os pacientes que concordaram em participar do estudo preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme os anexos 1 e 2.

O projeto recebeu apoio financeiro da FAPESP (processo 2017/25592-9) e do CNPq (Processo 301144/2018-4).

Os critérios de inclusão e exclusão para o ensaio clínico realizado são apresentados a seguir:

Crítérios de Inclusão

- Ter idade igual ou superior a 18 anos;
- Ter diagnóstico de CHC comprovado por exames de imagem;
- Ter recebido TARE ou TACE e completado o tratamento;
- Ter realizado exame de imagem contrastado (3 fases), antes e depois do tratamento, para avaliação da resposta ao tratamento.

Crítérios de exclusão

- Presença de outro tipo de neoplasia maligna concomitante ao CHC;
- Realização incompleta da TACE ou TARE com 131I-Lipiodol;
- Presença de outras doenças graves e em estado avançado, que pudessem interferir mais na sobrevida do que o próprio CHC;
- Estar em fase de gestação ou lactação.

Após a realização desses procedimentos, foi feita então a parte retrospectiva do trabalho, com o levantamento dos custos de cada

internação, incluindo não apenas custos de materiais, mas os relacionados ao tempo de sala de hemodinâmica, diárias hospitalares e medicamentos.

As comparações entre grupos foram feitas por teste t não pareado, pelo teste de Mann-Whitney e pelo teste exato de Fisher. As sobrevidas foram mostradas em curvas de sobrevida e teste de Log Rank (MantelCox). Análises de custos foram feitas tendo como base o custo médio de cada procedimento, somando apenas o custo do radiofármaco nos casos submetidos a radioembolização.

As sobrevidas e mudanças de estadiamento foram estimadas usando valores de estudos prévios, para aplicação do modelo de Markov, que se baseia em probabilidades de mudança de estadiamento da doença de base ao longo do tempo. Amostras de 1000, 100 e 10 indivíduos recebendo cada tratamento foram simuladas, e a partir delas foram gerados valores de custos para cada tratamento efetuado, calculados para os três primeiros anos de tratamento.

Na última etapa também foi calculada a razão de custo-efetividade dos dois tratamentos, dividindo-se o custo dos dois procedimentos pela diferença de tempo de vida poupado através de cada procedimento. Nessa etapa foi considerado também o custo com o tratamento sistêmico (sorafenib), disponível na maioria dos estados do Brasil pelo Sistema Único de Saúde.

RESULTADOS

5.1- Resultados do ensaio clínico randomizado e controlado

Foram incluídos 32 pacientes com cirrose e CHC, e todos foram avaliados na análise de sobrevida. Sete deles não foram randomizados porque tinham trombose bilateral de veia porta e não poderiam receber TACE. Esses sete casos foram submetidos a TARE. A Tabela 1 mostra que os grupos foram comparáveis entre si quanto à gravidade da cirrose.

Tabela 1 – Análise comparativa entre os tratamentos de acordo com o escore MELD-Na (“Model for End-Stage Liver Disease” corrigido pelo sódio sérico). A comparação foi feita pelo teste t não pareado

Grupo (n)	Escore MELD-Na
TARE (18)	13,842 ± 3,364
TACE (14)	12,676 ± 2,607
Valor p	0,293

A diferença quanto à proporção de casos de estadiamento tumoral precoce, intermediário e avançado de acordo com o BCLC não atingiu o nível de significância estatística, como mostrado nas Tabelas 2, 3 e 4.

Tabela 2 – Análise comparativa entre os grupos de acordo com o número de casos de tumor precoce (estadiamento A pelo “Barcelona Clinic Liver Cancer”), de acordo com o teste exato de Fischer

Grupo (n)	Casos em estadiamento precoce (BCLC= A)
TARE (18)	5 (27,77%)
TACE (14)	3 (21,42%)
Valor p	0,500

Tabela 3 – Análise comparativa entre os grupos de acordo com o número de casos de tumor intermediário (estadiamento B pelo “Barcelona Clinic Liver Cancer”), de acordo com o teste exato de Fischer

Grupo (n)	Casos em estadiamento intermediário (BCLC= B)
TARE (18)	9 (50,00%)
TACE (14)	10 (71,42%)
Valor p	0,066

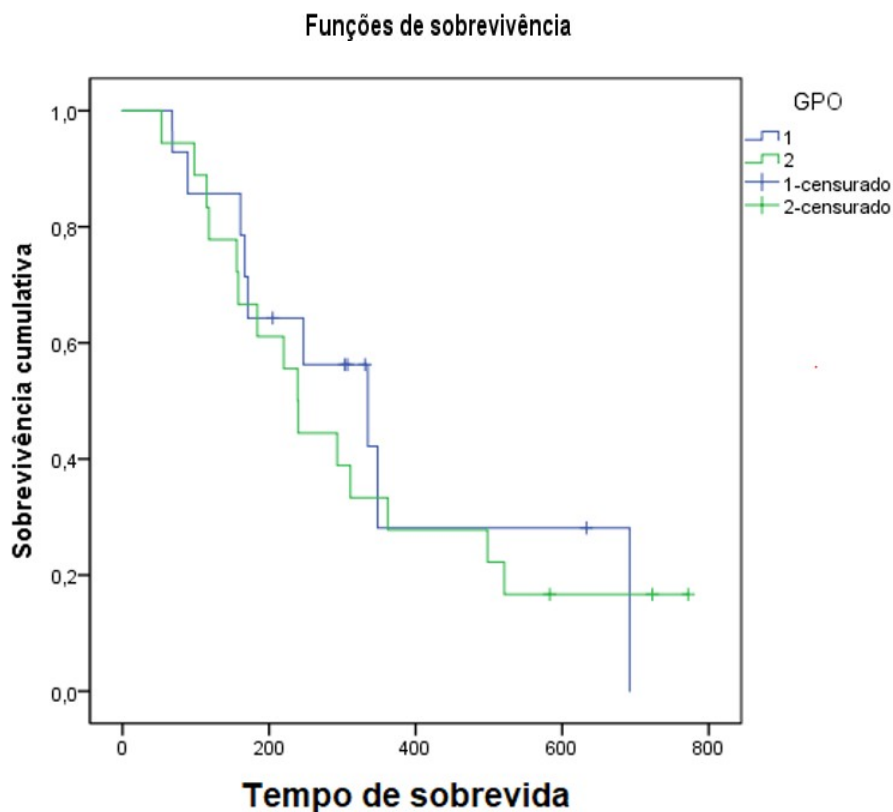
Tabela 4 – Análise comparativa entre os grupos de acordo com o número de casos de tumor avançado (estadiamento C pelo “Barcelona Clinic Liver Cancer”), de acordo com o teste exato de Fischer

Grupo (n)	Casos em estadiamento avançado (BCLC= C)
TARE (18)	4 (22,22%)
TACE (14)	1 (7,14%)
Valor p	0,091

Análises de sobrevida

A Figura 1 mostra a análise gráfica de sobrevida dos 32 pacientes do estudo de acordo com o tratamento recebido, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p= 0,656$). A Tabela 5 mostra mais detalhes da análise de sobrevida de acordo com o tratamento recebido pelos participantes.

Figura 1 - Análise gráfica de sobrevida dos 32 pacientes incluídos no estudo, de acordo com o tratamento recebido, através do teste de Log Rank (Mantel-Cox). Não houve diferença significativa entre os tratamentos ($p= 0,656$)



1= quimioembolização arterial; 2= radioembolização arterial; Tempo de sobrevida= tempo até o óbito, em dias.

A Tabela 5 mostra as sobrevidas e os intervalos de confiança de acordo com o tratamento recebido pelos participantes do estudo.

Tabela 5 - Sobrevida (em dias) de acordo com o tratamento recebido.

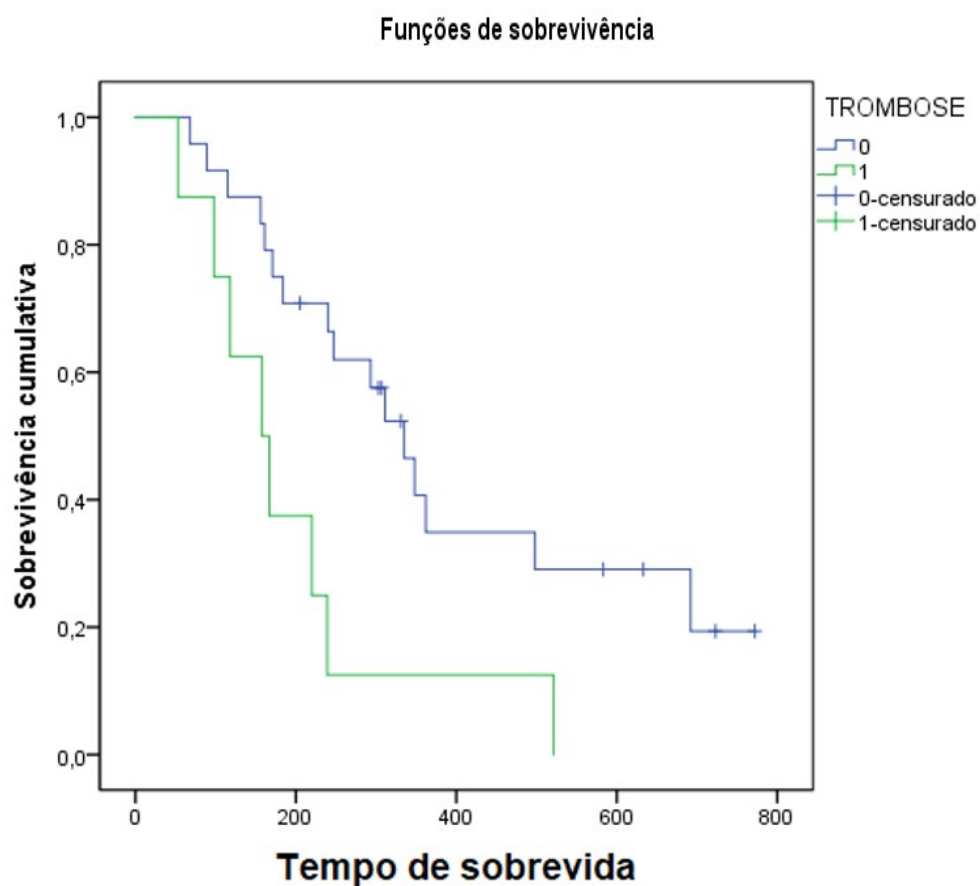
Grupo	Média	Mediana				
		Intervalo de		Intervalo de		
		Estimativa	Confiança de 95%	Estimativa	Confiança de 95%	
		Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior
TACE	357,377	211,546	503,209	335,000	140,789	529,211
TARE	326,778	218,723	434,833	239,000	197,422	280,578

Geral	345,207	258,543	431,870	247,000	155,012	338,988
TACE= quimioembolização transarterial; TARE=				radioembolização transarterial		

Sobrevida em casos de trombose de veia porta

A Figura 2 mostra a análise comparando os casos com e sem trombose de veia porta, incluindo os casos de trombose de apenas um dos ramos principais (n=1) e trombose bilateral (n= 7), mostrando que a trombose portal reduz de forma significativa a sobrevida desses pacientes (p= 0,010). A Tabela 6 mostra mais detalhes da análise de sobrevida de acordo com a presença ou ausência de trombose da veia porta.

Figura 2 - Análise gráfica de sobrevida dos 32 pacientes incluídos no estudo, de acordo com a presença ou não de trombose de veia porta (TVP), comparando 24 casos sem TVP com 8 casos com TVP através do teste de Log Rank (Mantel-Cox). Houve diferença significativa entre os grupos com e sem TVP (p= 0,010)



Tempo de sobrevida= tempo até o óbito, em dias.

Tabela 6 - sobrevida (em dias) de acordo com a presença ou ausência de trombose da veia porta (TVP)

Grupo	Média		Mediana	
	Estimativa	Intervalo de confiança de 95%	de Estimativa	Intervalo de confiança de 95%
		Limite inferior superior		Limite inferior superior
Sem TVP	396,480	291,180 501,780	335,000	265,538 404,462
Com TVP	196,750	96,512 296,988	158,000	90,089 225,911

Geral	345,207	258,543	431,870	247,000	155,012	338,988
-------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

TVP= trombose de veia porta

A análise da Figura 2 e da Tabela 6 mostra que a trombose compromete de forma significativa a sobrevida dos pacientes. O único caso de TVP no grupo TACE foi uma trombose de apenas um ramo venoso, sendo que a TACE foi realizada do lado oposto (onde não havia trombose). Se a trombose fosse do mesmo lado em que o tumor receberia a terapia locorregional a paciente teria que ter recebido TARE, como os casos de trombose bilateral.

Foi feita ainda a comparação de sobrevida entre os grupos excluindo os casos de trombose de veia porta, como mostrado na Tabela 7. Mesmo com a exclusão desses casos, não houve diferença de sobrevida de acordo com o tratamento recebido ($p= 0,769$).

Tabela 7 - sobrevida (em dias) de acordo com o tratamento recebido após a exclusão dos oito casos de trombose de veia porta

Grupo	Média		Mediana			
	Estimativa	Intervalo de	Estimativa	Intervalo de		
		Confiança de 95%		Confiança de 95%		
		Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior
TACE	372,022	216,967	527,077	335,000	225,744	444,256
TARE	406,818	262,274	551,363	311,000	179,369	442,631
Geral	396,480	291,180	501,780	335,000	265,538	404,462

TACE= quimioembolização transarterial; TARE= radioembolização transarterial

5.2- Análises de custos

De acordo com o levantamento dos custos das internações em cada procedimento, foram calculados os custos médios da TARE e da TACE. Foram contabilizados os horários de sala terapêutica no setor de Hemodinâmica, e os custos com as diárias hospitalares, medicamentos e materiais utilizados. A principal diferença entre as duas técnicas terapêuticas foi o valor do radiofármaco usado na TARE, que teve custo superior ao quimioterápico e às micropartículas usados na TACE.

Dessa forma, foi obtido o valor médio de R\$ 9.139,97 para os dois procedimentos (considerando apenas os custos da internação). Esse valor foi usado como base para o custo da TACE. Para o cálculo do custo médio da TARE, foi somado ainda o valor gasto com o radiofármaco (I131), que custou R\$ 1.304,46. Portanto o custo da TARE foi de R\$ 10.444,43 e o valor gasto com a TARE foi 14,27% superior ao da TACE.

A seguir, foram estimadas as taxas de mudança de estadiamento dos pacientes submetidos a tratamentos locorregionais como TACE e TARE, para que os custos pudessem ser estimados de acordo com as mudanças de estadiamento ao longo de pelo menos três anos após a realização do primeiro tratamento, usando como base os pacientes em estadiamento intermediário. De acordo com os resultados de sobrevida obtidos na primeira parte do estudo, e também com outros resultados semelhantes da literatura, as taxas de sobrevida e de mudança de estadiamento foram consideradas iguais para os dois tratamentos (TACE e TARE). Foram calculados valores de custo-efetividade para os dois tratamentos de acordo com o ganho de sobrevida, dividindo-se a diferença de custo dos procedimentos (em Reais) pela diferença de sobrevida ou por ano de vida poupado através de cada um dos dois procedimentos. Por

último, custos anuais foram calculados para amostras de tamanho 1000, 100 e 50 para cada tratamento.

Estimativas de sobrevida, de mudanças de estadiamento e de custoefetividade dos dois tratamentos

Para pacientes em estadiamento intermediário (BCLC= B), a avaliação de seis meses após quimioembolização mostrou que esse tratamento permitiu estabilização da doença no estadiamento intermediário em 35% dos casos, ou seja, nos outros 65% ocorre progressão para os estadiamentos subsequentes ou para óbito, de acordo com o trabalho de Llovet et al.. Nesse estudo, a sobrevida após quimioembolização foi de 82% em 12 meses (os autores não mencionam em qual estadiamento) e de 63% em 24 meses (também não descrevem em que estadiamento). Para pacientes na mesma condição e que ficaram sem tratamento, as taxas de sobrevida em 12 e 24 meses foram respectivamente de 63% e 27%.

O estudo de Raoul et al. comparou os dois tratamentos locorregionais (TACE e TARE), mas excluiu os casos de trombose de veia porta, que eram 9% da amostra inicialmente incluída (13 de 142). A sobrevida não teve diferença entre os grupos submetidos a TACE e TARE com iodo 131, e as taxas de sobrevida dos 129 pacientes tratados (todas com desvio-padrão em torno de 5%) foram de 69,2% em seis meses, 38,5% em um ano, 21,8% em dois anos e 13,6% em três anos .

Nesse estudo, 21 meses após a última inclusão, 118 pacientes tinham morrido (91,5%) e 11 estavam vivos (8,5%) [2]. A maior causa de óbito foi falência hepática (45%), sugerindo que muitos pacientes passaram pelo estadiamento intratável (BCLC= D) antes do óbito, e em 17% dos casos houve metástases, que causam mudança para o estadiamento avançado (BCLC= C). Portanto a taxa estimada de progressão para o estadiamento avançado (BCLC= C) seria em torno de 17% em 18 meses.

Em revisão feita por Lencione et al., a sobrevida sem progressão tumoral (do inglês *Progression Free Survival*) após 6 meses foi de 57,2%. Depois de 1 ano ficou em torno de 40,6% e após 2 e 3 anos em 24% e 15,6%, respectivamente [3]. É importante notar que a sobrevida livre de progressão do câncer não significa livre de progressão da cirrose, que não leva o paciente ao avançado (BCLC= C), mas pode levá-lo ao estadiamento intratável (BCLC= D). Ou seja, tratamentos menos agressivos podem permitir mais progressão para o estadiamento avançado (BCLC= C), enquanto os mais agressivos podem aumentar a progressão para o intratável (BCLC= D).

No estudo de Minici et al. em 2021, 50 pacientes de estadiamento intermediário e classificação de Child-Pugh 8 ou 9 receberam TACE com agente embolizante degradável (amido), dos quais 6 (12%) conseguiram obter redução tumoral classificada como “downstaging” [4]. Portanto, a taxa de “downstaging” para o estadiamento anterior (precoce, BCLC= A) seria 12%. O artigo também refere que a sobrevida geral ficou em torno de 100% em seis meses, 81,8% em 12 meses, e 50% em 24 meses [4].

Se os pacientes de estadiamento intermediário (BCLC= B) teriam 12% de “downstaging” para o estadiamento precoce [4], o tratamento locorregional evita que esses 12% precisem de tratamento sistêmico, que no Brasil é com sorafenib. Mas a principal vantagem é que esses 12% também ganham aumento relevante de sobrevida, que passa de 2,5 anos para 5 anos [5]. Além disso, 35% dos casos continuariam no estadiamento intermediário e também não teriam que usar sorafenib [1]. Somando esses valores chega-se ao total de 47% de pacientes com tumor em estadiamento intermediário que não teriam que usar sorafenib.

Cálculo do custo com a terapia sistêmica

O sorafenib é o único tratamento sistêmico disponível no Brasil, e é indicado para os pacientes em estadiamento avançado (BCLC= C). Também é a opção utilizada em casos de estadiamento intermediário (BCLC= B) que tenham trombose de veia porta. O preço da caixa de sorafenib pela Nota Técnica 2666/2018 do Ministério da Saúde, de 20/06/2018, é de R\$ 5.477,60 ([SEI/MS, 2022]). Portanto, o custo com sorafenib, considerando que o início seria apenas no estadiamento avançado (BCLC= C) e com dose plena (quatro comprimidos por dia), seria de 120 comprimidos por mês, ou duas caixas por mês. Se cada caixa custa R\$ 5.477,60 ao sistema público, o custo mensal seria de R\$ 10.955,20.

No estudo GUIDEON, 26% dos pacientes com cirrose compensada que tomaram a medicação pararam de tomar esse medicamento dentro de dois meses, e 42% dos casos com cirrose Child-Pugh B param de tomar nesse mesmo intervalo de tempo [6]. Esses valores indicam que 74% dos casos de cirrose compensada continuam tomando sorafenib após atingirem dois meses de uso, e 58% dos casos de cirrose ChildPugh B também continuam tomando após esse período.

De acordo com estudo prévio, outra vantagem da terapia locorregional é que a mediana de sobrevida global (“overall survival”) desde o início da terapia com sorafenibe é de 8,4 meses em pacientes previamente submetidos a TACE (n = 158), que é 2,5 meses acima da mediana de 5,9 meses dos que não receberam TACE (n = 318) [7]. A mediana de sobrevida global foi de 19,0 *versus* 9,8 meses desde o diagnóstico.

É possível estimar o custo para que ocorra esse ganho de 2,5 meses de sobrevida graças à terapia locorregional antes da terapia sistêmica. Pode-se estimar que aproximadamente 66% deles estarão tomando sorafenib por mais de 2 meses (valor intermediário entre 74% dos casos de cirrose compensada que continuam tomando após dois meses de uso, e 58% dos casos de cirrose Child-Pugh B que continuam tomando após esse

período) [6]. Se a taxa de descontinuação do medicamento continuar em torno de 26 a 42% a cada dois meses e os pacientes viverem oito meses, cerca de um terço dos casos ainda estaria tomando após o quarto mês, e aproximadamente metade dessa proporção após o sexto mês.

Com base nessas estimativas e valores de estudos prévios, a expectativa de custo-efetividade para casos que recebem ou não a terapia locorregional pode ser estimada com ou sem os custos com a terapia sistêmica, conforme exposto a seguir, utilizando a fórmula de custoefetividade recomendada pelo Ministério da Saúde (MS, 2008).

custo A – custo B

Razão de custo-
efetividade =

sobrevida em A - sobrevida em B

Estimativa de custo-efetividade sem considerar a terapia sistêmica

Se de acordo com a fórmula apresentada o “custo A” for o tratamento com terapia locorregional, e o “custo B” o tratamento sem terapia locorregional, o “custo A” poderia ser calculado simplesmente somando o valor médio dos tratamentos locorregionais e praticamente não haveria necessidade de se fazer o cálculo separado entre TACE e TARE, porque a sobrevida é aparentemente a mesma com os dois procedimentos [2]. A comparação seria baseada exclusivamente no custo, que também é semelhante, mas traria resultados sem mostrar o ganho de sobrevida.

Como existe muita variação nas taxas de sobrevida global, o ganho de sobrevida precisa ser estimado com valores de um mesmo estudo que tenha comparado TACE com placebo. No estudo de Llovet [1], a sobrevida após TACE foi de 82% em 12 meses e de 63% em 24 meses. Sem TACE

essas taxas caíram respectivamente para 63% e 27%. Portanto, em uma população que recebe esse tratamento, o aumento de sobrevida em um ano é de 63 para 82% (19%) e em dois anos de 27 para 63% (36%). A sobrevida em um ano observada no estudo de Minici et al. em 2021 foi 81,8% para pacientes com função hepática menos preservada que receberam TACE [4]. E a sobrevida em dois anos foi de 50% [4], mostrando valores próximos aos observados previamente no estudo de Llovet.

O problema de não considerar a terapia sistêmica é que o “custo B” da fórmula de custo-efetividade teria que ser computado como zero, e a vantagem da terapia locorregional ficaria menos evidente. A média de gastos com a internação para terapia locorregional foi de R\$ 9.139,97, sem considerar o valor pago pelo radiofármaco (I131) que só foi usado na TARE. Portanto, aplicando os valores obtidos na fórmula de custoefetividade, a custo-efetividade de um ano de tratamento com TACE seria de R\$ 481,05 para obter o aumento de 19% de sobrevida, como mostrado a seguir.

$$\frac{\quad}{82 - 63} = \frac{9.139,97}{19} = \frac{9.139,97 - 0}{481,05}$$

Aplicando os valores de dois anos o valor seria de R\$ 253,88 para obter o aumento de 36% de sobrevida em 2 anos:

$$\frac{9.139,97 - 0}{63 - 27} = \frac{9.139,97}{36} = 253,88$$

Da mesma forma, a custo-efetividade da TARE em um e dois anos seria respectivamente de R\$ 549,70 e R\$ 290,12 conforme os cálculos mostrados a seguir.

$$\frac{10.444,43 - 0}{82 - 63} = \frac{10.444,43}{19} = 549,70$$

$$\frac{10.444,43 - 0}{63 - 27} = \frac{10.444,43}{36} = 290,12$$

As estimativas ficam um pouco mais complexas considerando o uso de terapia sistêmica, mas trazem resultados mais aplicáveis a populações de pacientes que migram do tratamento locorregional para a terapia sistêmica com sorafenib, como ocorre em grande parte dos pacientes atendidos no Brasil. Essas estimativas são mostradas a seguir.

Estimativa de custo-efetividade dos tratamentos locorregionais considerando a migração para terapia sistêmica

Se na fórmula de custo-efetividade “A” for o tratamento com terapia locorregional, e “B” o tratamento sem terapia locorregional, o “custo A” pode ser calculado somando o valor do tratamento locorregional com o valor a ser gasto com a terapia sistêmica em um ano, por exemplo. E o “custo B” seria apenas o da terapia sistêmica (custo mensal de R\$ 10.955,20 se usada em dose plena).

O “custo A” para o tratamento de um ano iniciado pela TACE seria de R\$ 9.139,97 + (12 x 10.955,20) = 9.139,97 + 131.462,4 = 140.602,37.

O “custo A” para o tratamento de um ano iniciado pela TARE seria de R\$ 10.444,43 + (12 x 10.955,20) = 10.444,43 + 131.462,4 = 141.906,83.

Porém devem ser consideradas as taxas de suspensão de tratamento sistêmico, visto que apenas 66% dos casos continuam tomando sorafenib após dois meses (média entre 74% dos casos de cirrose

compensada que continuam tomando após atingirem dois meses de uso, e 58% dos casos de cirrose Child-Pugh B que continuam tomando após esse período) [6]. Se a taxa de descontinuação do sorafenib se mantiver em torno de 26 a 42% a cada dois meses e os pacientes viverem oito meses, aproximadamente um terço dos casos ainda estaria tomando após o quarto mês, e cerca de metade dessa proporção após o sexto mês. Então a estimativa de custos não deve ser baseada em 12 meses, como mostrado acima, mas de acordo com o percentual de pacientes em uso de sorafenib ao longo de um ano.

Os cálculos a seguir foram feitos respeitando essas proporções obtidas em estudos prévios, estimando o custo por paciente.

Com 66% recebendo sorafenib nos dois primeiros meses o custo nesse período fica em $0,66 \times (2 \times \text{R\$ } 10.955,20) = \text{R\$ } 14.460,86$

Com 33% recebendo sorafenib nos quatro primeiros meses o custo nesse período fica em $0,33 \times (4 \times \text{R\$ } 10.955,20) = \text{R\$ } 14.460,86$

Com 16,5% recebendo sorafenib nos seis primeiros meses o custo nesse período fica em $0,165 \times (6 \times \text{R\$ } 10.955,20) = \text{R\$ } 10.845,65$

Não havendo pacientes recebendo esse tratamento no 8º mês, o custo passa a ser zero desse momento em diante. Portanto, o total gasto por paciente em um ano de terapia sistêmica seria de $14.460,86 + 14.460,86 + 10.845,65 = \text{R\$ } 39.767,37$. E esse valor individual pode ser usado como “custo B” na fórmula de custo-efetividade:

$$\text{Razão de custo-efetividade} = \frac{\text{custo A} - \text{custo B}}{\text{sobrevida em A} - \text{sobrevida em B}}$$

Se nenhum paciente fosse mantido no estadiamento intermediário

(BCLC= B) e nenhum paciente mudasse para o estadiamento precoce (BCLC= A), o “custo A” para um tratamento iniciado pela TACE seria o valor gasto em um ano de terapia sistêmica (R\$ 39.767,37) somado aos R\$ 9.139,97 da TACE, resultando em R\$ 48.907,34. Da mesma forma, o “custo B” em um ano seria só o valor da terapia sistêmica: R\$ 39.767,37.

Porém 12% dos pacientes que recebem terapia locorregional mudam para estadiamento precoce [4]. Na revisão feita por Lencione et al., a sobrevida sem progressão tumoral (do inglês *Progression Free Survival*) após 6 meses é de 57,2% e em um ano é em torno de 40,6%. Esses valores em 2 e 3 anos foram de 24% e 15,6%, respectivamente [3]. Portanto, em um ano, 40,6% dos pacientes que receberam terapia locorregional continuam no estadiamento intermediário (BCLC= B) e 12% mudam para o estadiamento precoce (BCLC= A).

Não foram encontrados dados sobre quanto dos 40,6% mantidos no estadiamento intermediário recebem terapia sistêmica, mas os 12% com melhora de estadiamento não a receberiam, e para simplificar o cálculo de custos da terapia locorregional, o valor da terapia sistêmica nesse grupo diminuiria em apenas 12%, caindo de R\$ 39.767,37 para R\$ 34.995,28. Somando esse valor aos R\$ 9.139,97 da TACE, o valor final de um ano do tratamento A (iniciado pela TACE) fica em R\$ 44.135,25, e o valor em B (apenas terapia sistêmica) permanece em R\$ 39.767,37.

Mas o que mais se modifica de acordo com cada tratamento é a sobrevida. Os 12% que mudam para o estadiamento precoce ganham aumento considerável de sobrevida, que passa de 2,5 para 5 anos [5]. Também haveria pacientes permanecendo no estadiamento intermediário (40,6% de acordo com a revisão de Lencione et al. [3], e que por isso teriam sobrevida de 82% em um ano de acordo com Llovet et al. e Minici et al. [1,4]).

Tirando os 12% que vão para estadiamento precoce e os 40,6% que ficariam no estadiamento intermediário, sobram 47,4% que podem ir para o estadiamento avançado e receber terapia sistêmica. Destes últimos, a mediana de sobrevida global (“overall survival”) desde o início da terapia com sorafenibe é de 8,4 meses em pacientes previamente submetidos a TACE contra 5,9 meses para aqueles que não receberam TACE .

Para usar a mesma unidade desses estudos, foi necessário aplicar outra variável que permita comparar resultados de terapia sistêmica associada ou não a terapia locorregional, e a estimativa de sobrevida em um ano foi feita separadamente para os que migram para o estadiamento precoce (BCLC= A) e os que ficam no estadiamento intermediário (BCLC= B), como mostrado a seguir.

- A sobrevida em um ano dos 12% que recebem terapia locorregional e migram para estadiamento precoce seria 100%, mas sem terapia locorregional esses 100% mudam para 63% .
- A sobrevida em um ano dos 40,6% que recebem terapia locorregional e permanecem no estadiamento intermediário seria 82%, mas sem terapia locorregional esses 82% mudam para 63% .

Trocando esses dados para anos de vida poupados:

- 12% que recebem terapia locorregional teriam 5 anos de sobrevida e sem ela teriam 2,5 anos de sobrevida [1]. A diferença então é de 2,5 anos entre os dois tratamentos.
- 40,6% que recebem terapia locorregional teriam 82% de sobrevida em um ano e sem ela teriam 63% de sobrevida em um ano [1]. Essa fração de pacientes, permanecendo em estadiamento intermediário, viveria 28,7 meses de acordo com o estudo de Llovet et al. [1]. Sem o tratamento locorregional, essa fração de pacientes viveria 17,9 meses [1]. A diferença é de 10,8 meses, que equivale a 9 décimos de um ano.

- 47,4% que recebem terapia locorregional viveriam 8,4 meses e sem ela viveriam 5,9 meses [7]. A diferença é de 2,5 meses, que equivale a 2 décimos de um ano. Aqui foram excluídos os casos de evolução para estadiamento intratável (BCLC=D) e óbito antes dessa etapa do tratamento, de forma que todos tivessem exatamente a mesma evolução descrita na literatura .

Portanto, em anos de vida poupados:

- 12% dos casos ganhariam 2,5 anos;
- 40,6% ganhariam 9 décimos de um ano (0,9 ano); 47,4% ganhariam 2 décimos de um ano (0,2 ano).

Proporcionalmente:

$0,12 \times 2,5 = 3$ décimos de um ano de vida poupado (0,3 ano);

$0,406 \times 0,9 = 3,654$ décimos de um ano de vida poupado (0,3654 ano);

$0,474 \times 0,2 = 9,48$ centésimos de um ano de vida poupado (0,0948 ano);

Ganho total pela terapia locorregional= $0,3 + 0,3654 + 0,0948 = \mathbf{0,7602}$

Mudando o denominador da fórmula de custo-efetividade para anos de vida poupados, como também proposto pelo Ministério da Saúde, o cálculo de custo-efetividade por ano de vida poupado é mostrado a seguir (MS, 2008).

$$\text{Razão de custo-efetividade} = \frac{\text{custo A} - \text{custo B}}{\text{anos de vida poupados em A} - \text{anos de vida poupados em B}}$$

$$\frac{44.135,25 - 39.767,37}{0,7602} = \frac{4.367,88}{0,7602} = 5.745,69$$

Portanto, a custo-efetividade da TACE calculada através desses dados é de R\$ 5.745,69 por ano de vida poupado.

Para a TARE, esse valor é somado aos R\$ 1.304,46 gastos com o radiofármaco, sendo então de R\$ 7.050,15 por ano de vida poupado.

Estimativa de custo dos tratamentos de acordo com probabilidades de mudança de estadiamento aplicando modelo de Markov

Os modelos de Markov são muito utilizados para estimativas de custo-efetividade na área de saúde (MS, 2008). Esses modelos são estocásticos, ou seja, pressupõem que o processo em análise pode ser simulado através de cálculos de probabilidades (Briggs et al., 1998). Para doenças crônicas, essas probabilidades são calculadas ao longo do tempo, usando valores obtidos diretamente ou através de resultados de estudos prévios já publicados. Uma grande vantagem ao usar estudos prévios, no caso de doenças graves como o CHC, é não precisar fazer novos estudos com placebo, uma vez que isso já foi feito no passado e os benefícios dos tratamentos já foi comprovado, portanto não seria desejável deixar pessoas sem tratamento para reavaliar as mudanças obtidas com qualquer modalidade terapêutica.

As probabilidades descritas a seguir foram baseadas em estudos prévios e descritos nos itens anteriores para pacientes em estadiamento intermediário (BCLC= B). Essas probabilidades foram feitas com resultados de estudos sobre TACE ou TARE, visto que não há diferenças relevantes de sobrevida entre os dois tratamentos. Dessa forma, para pacientes em estadiamento intermediário (BCLC= B) recebendo seu primeiro tratamento locorregional, as probabilidades de permanecer no mesmo estadiamento ou mudar de estadiamento durante três anos seriam as seguintes:

Em 6 meses: 75% estariam vivos, dos quais 55% ainda no estadiamento BCLC= B; 10% no estadiamento BCLC= C; 10% no estadiamento BCLC= D e 25% teriam falecido.

Em 12 meses: 60% estariam vivos, dos quais 35% ainda no estadiamento BCLC= B; 15% no estadiamento BCLC= C; 10% no estadiamento BCLC= D e 40% teriam falecido.

Em 18 meses: 25% estariam vivos, dos quais 15% ainda no estadiamento BCLC= B; 5% no estadiamento BCLC= C; 5% no estadiamento BCLC= D e 75% teriam falecido.

Em 24 meses: 20% estariam vivos, dos quais 10% ainda no estadiamento BCLC= B; 5% no estadiamento BCLC= C; 5% no estadiamento BCLC= D e 80% teriam falecido.

Em 30 meses: 15% estariam vivos, dos quais 5% ainda no estadiamento BCLC= B; 5% no estadiamento BCLC= C; 5% no estadiamento BCLC= D e 85% teriam falecido.

Em 36 meses: 13,5% estariam vivos, dos quais 4,5% ainda no estadiamento BCLC= B; 4,5% no estadiamento BCLC= C; 4,5% no estadiamento BCLC= D e 86,5% teriam falecido.

Porém ainda havia a necessidade de encontrar as probabilidades de mudança de estadiamento para pacientes em estadiamento avançado (BCLC= C) e em estadiamento intratável (BCLC= D), conforme descrito a seguir.

Para pacientes em estadiamento avançado, a sobrevida após TACE é de 7 a 10 meses, portanto de acordo com os estudos de Chung et al. e Luo et al., 2014, espera-se que os pacientes estejam vivos em 6 meses (no estadiamento BCLC= C ou D), mas não em 12 meses .

No trabalho de Chern et al., 2016, foram incluídos apenas casos de trombose tumoral da veia porta ou de um de seus ramos, e os pacientes foram tratados por TACE. As sobrevidas em 6 meses, 1 ano, 2 anos e 3 anos foram de 54%,22%,10% e 8%, respectivamente.

Na revisão sistemática com metanálises feita por Silva et al., 2014, os autores encontraram sobrevidas em 1 ano, 3 anos e 5 anos de 29% (20%–40%), 4% (1%–11%), e 1% (0%–5%), respectivamente Todos os estudos incluídos foram asiáticos e os pacientes receberam TACE. A sobrevida em um ano foi de 30%.

No estudo de Liu et al., 2014, com 188 pacientes recebendo TACE os autores encontraram sobrevidas em 1 e 2 anos de 21,3% e 5,5% respectivamente .

No estudo de Luo et al., 2008, com 164 pacientes (84 recebendo TACE), os autores encontraram sobrevidas em 3 meses, 6 meses, 1 ano e 2 anos de 74,8%, 42,7%, 18,3% e 5,6%, respectivamente . Nesse estudo, 9 dos 84 pacientes recebendo TACE conseguiram mudar para estadiamentos anteriores, ou seja, 10,7% dos casos foram do estadiamento avançado (BCLC= C) para o intermediário (BCLC= B) e alguns até foram operados como se tivessem mudado para o estadiamento precoce (BCLC= A). Como esse foi o único estudo que comentou esse tipo de resposta e havendo invasão vascular não existe mais a possibilidade de mudar de estadiamento, essa mudança para estadiamentos anteriores não foi incluída na análise, sendo consideradas apenas as estimativas de continuar no mesmo estadiamento ou piorar.

Juntando esses dados com os dos outros estudos anteriores podemos estimar as seguintes taxas:

Em 6 meses: 40% estariam vivos, dos quais 30% ainda no estadiamento BCLC= C e 10% no estadiamento BCLC= D. Os outros 60% teriam falecido.

Em 12 meses: 30% estariam vivos, dos quais 15% ainda no estadiamento BCLC= C e 15% no estadiamento BCLC= D. Os outros 70% teriam falecido.

Em 18 meses: 10% estariam vivos, dos quais 6% ainda no estadiamento BCLC= C e 4% no estadiamento BCLC= D. Os outros 90% teriam falecido.

Em 24 meses: 5% estariam vivos, dos quais 3% ainda no estadiamento BCLC= C e 2% no estadiamento BCLC= D. Os outros 95% teriam falecido.

Em 30 meses: 4,5% estariam vivos, dos quais 2,5% ainda no estadiamento BCLC= C e 2% no estadiamento BCLC= D. Os outros 95,5% teriam falecido.

Em 36 meses: 4% estariam vivos, dos quais 2% ainda no estadiamento BCLC= C e 2% no estadiamento BCLC= D. Os outros 96% teriam falecido.

Finalmente, para os pacientes em estadiamento intratável (BCLC= D), a estimativa de sobrevida é mais simples porque não há tratamento nessa fase. Estimativas iniciais eram de sobrevida em torno de três meses, como reportado por Llovet et al., 1999. Estudos mais recentes mostraram taxas de sobrevida variando entre $1,2 \pm 0,1$ a $7,8 \pm 1,8$ meses, sendo os valores mais baixos obtidos sem tratamento e os mais altos com tratamentos como terapias de ablação percutânea, que indicariam tumores pequenos em pacientes com cirrose avançada, diferentes dos que já

passaram por terapia locorregional e têm doença multinodular (Wang et al., 2008).

Para esse grupo, foi estimado que em seis meses apenas 20% ainda estariam vivos, e em um ano todos teriam falecido, com base nos gráficos apresentados por Wang et al., 2008 com 553 pacientes nesse estadiamento (Wang et al., 2008).

Aplicando essas probabilidades ao modelo de Markov, chegamos aos resultados mostrados na Tabela 8, em que as linhas horizontais mostram frações de uma unidade, que de acordo com estudos prévios, são consideradas como probabilidades do estadiamento após seis meses do tratamento inicial. Portanto a soma dessas linhas horizontais corresponde a uma unidade (100%).

Tabela 8 – Probabilidades de sobrevida ou óbito de pacientes com carcinoma hepatocelular, seis meses após o primeiro tratamento locorregional, dividindo a probabilidade de sobrevida entre permanência no mesmo estadiamento e mudança de estadiamento. As probabilidades são apresentadas nas linhas horizontais e o estadiamento inicial na primeira coluna vertical. Foram consideradas apenas as probabilidades mais comuns de acordo com a literatura, sem mudanças para estadiamento anterior ao inicial

BCLC inicial	Probabilidade de continuar B	Probabilidade de continuar C ou mudar para C	Probabilidade de continuar D ou mudar para D	Probabilidade de falecer
B	0,5500	0,1000	0,1000	0,2500
C	0,0000	0,3000	0,1000	0,6000
D	0,0000	0,0000	0,2000	0,8000

BCLC: estadiamento da doença de acordo com o “Barcelona Clinic Liver

Cancer”, no qual B corresponde ao estadiamento intermediário, C ao avançado, e D ao intratável (também chamado de terminal).

A Tabela 9 foi obtida aplicando o modelo de Markov e calculando essas probabilidades para outros semestres, até completar três anos do primeiro tratamento, para uma coorte fictícia de 1.000 pacientes em estadiamento intermediário (BCLC= B) recebendo TACE ou TARE.

Tabela 9 – Quantidades de pacientes que sobrevivem ou falecem, de acordo com o tempo, para uma coorte estimada de 1.000 casos de carcinoma hepatocelular em estadiamento intermediário após o primeiro tratamento locorregional, dividindo os sobreviventes entre os que permanecem no mesmo estadiamento e os que mudam de estadiamento. Os cálculos foram feitos pelo modelo de Markov. As quantidades são apresentadas nas linhas horizontais e se modificam com o tempo, descrito na primeira coluna vertical. Foram consideradas apenas as probabilidades mais comuns de acordo com a literatura, sem mudanças para estadiamento anterior ao inicial

BCLC inicial	Continuam B	Mudam para C	Mudam para D	Falecem
Basal	1000	0	0	0
6 meses	550	100	100	250
1 ano	303	85	85	528
1,5 ano	166	56	56	722
2 anos	92	33	33	842
2,5 anos	50	19	19	911
3 anos	28	11	11	951

BCLC: estadiamento da doença de acordo com o “Barcelona Clinic Liver Cancer”, no qual B corresponde ao estadiamento intermediário, C ao avançado, e D ao intratável (também chamado de terminal).

As Tabelas 10 e 11 apresentam os cálculos dos custos com os dois tipos de terapia locorregional (TACE e TARE, respectivamente), para coortes fictícias de 1.000, de 100 e de 50 pacientes inicialmente em estadiamento intermediário, tendo como base as proporções de pacientes em cada estadiamento apresentadas na Tabela 6 e os custos apresentados anteriormente.

Tabela 10 – Custos estimados em reais para coortes fictícias de 1.000, de 100 e de 50 casos de carcinoma hepatocelular em estadiamento intermediário após o tratamento inicial com quimioembolização, de acordo com as probabilidades de permanecer no mesmo estadiamento ou mudar de estadiamento, calculadas pelo modelo de Markov. Os custos são apresentados nas linhas horizontais e se modificam com o tempo. Foram consideradas apenas as probabilidades mais comuns de acordo com a literatura, sem mudanças para estadiamento anterior ao inicial

	n= 1.000	n= 100	n= 50
Custo em 1 ano	18.622.689	1.862.269	931.134
Custo em 2 anos	21.794.201	2.179.420	1.089.710
Custo em 3 anos	22.780.853	2.278.085	1.139.043

Tabela 11 – Custos estimados em reais para coortes fictícias de 1.000, de 100 e de 50 casos de carcinoma hepatocelular em estadiamento intermediário após tratamento inicial com radioembolização, de acordo com as probabilidades de permanecer no mesmo estadiamento ou mudar de estadiamento, calculadas pelo modelo de Markov. Os custos são apresentados nas linhas horizontais e se modificam com o tempo, mostrado na primeira coluna vertical. Foram consideradas apenas as probabilidades

mais comuns de acordo com a literatura, sem mudanças para estadiamento anterior ao inicial.

	n= 1.000	n= 100	n= 50
Custo em 1 ano	21.280.526	2.128.053	1.064.026
Custo em 2 anos	24.904.678	2.490.468	1.245.234
Custo em 3 anos	26.032.145	2.603.214	1.301.607

6- Discussão

O CHC é um dos poucos tipos de câncer que continua com mortalidade crescente, mesmo em países desenvolvidos como os Estados Unidos, onde deve se tornar a terceira maior causa de morte relacionada a neoplasias (Karim et al, 2022). Estudo prévio mostrou que a incidência estimada é de 2,9% ao ano entre brasileiros com cirrose ParanaguáVezozzo et al 2014). Além da incidência e a mortalidade serem relevantes, o tratamento mais realizado para pacientes em estadiamento precoce e intermediário no Brasil é a TACE (Kikuchi et al 2013), deixando, entretanto, os casos de trombose de veia porta sem possibilidade de tratamento locorregional.

Esses casos podem receber TARE, mas uma das preocupações é que o custo com o tratamento aumente devido aos custos relacionados ao radiofármaco e demais gastos relacionados à TARE.

Os resultados obtidos em nosso estudo são inovadores, porque até o momento não encontramos estudos de custo-efetividade com TARE realizada com I131. Em estudos prévios, a presença de trombose portal teve grave impacto na sobrevida de pacientes com CHC e TVP submetidos a TARE com Y90, por isso a presença de trombose é considerada como preditor de desfechos desfavoráveis (Spreafico et al., 2018,)

A sobrevida neste estudo foi semelhante aos achados de Gramenzi et al. em que os autores compararam casos de CHC que receberam TARE com Y90 a outro grupo semelhante que recebeu sorafenib. O grupo que recebeu TARE tinha 63 pacientes, dos quais apenas nove (14,2%) tinham trombose do tronco da veia porta. Os pacientes tinham estadiamento intermediário e avançado (BCLC= B e C), e o grupo que recebeu TARE com Y90 teve mediana de sobrevida de 11,2 meses (336 dias), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) de 6,7 a 15,7 meses (201 a 471 dias) (Gramenzi et al, 2014). Esses resultados foram semelhantes aos observados em nosso grupo que recebeu TARE com I131, com mediana de sobrevida de 239 dias e IC 95% de 197 a 280 dias.

A TARE com ítrio 90 (Y90) envolve custos muito maiores do que a TARE com I131, e por esse motivo os resultados de estudos econômicos sobre TARE com Y90 não servem para conclusões sobre a TARE com I131. Porém não encontramos, até o momento, nenhum estudo de avaliação econômica sobre a TARE com I131, nem estudos sobre TARE com I131 com pacientes que tenham trombose de veia porta, complicação relativamente comum entre pacientes com cirrose e CHC. Essa falta de estudos prévios mostra que o presente estudo começa a preencher uma lacuna científica relevante sobre o tratamento do CHC.

Porém a falta de estudos de custo-efetividade sobre TARE com I131 torna necessária a observação de alguns resultados obtidos com a TARE utilizando Y90. Na revisão sistemática de Alonso et al, 2022, os autores avaliaram 20 estudos econômicos sobre TARE com Y90, dos quais 11 compararam a TARE com a TACE e sete compararam a TARE com terapia sistêmica com inibidores de tirosino-quinase (seis deles eram com sorafenib). A maior parte dos estudos avaliou pacientes com tumores em estadiamento intermediário ou avançado (BCLC= B ou C). A análise de custos foi feita através de paridade de poder de compra ("purchasing power

parity”), que são taxas de conversão de moedas usadas para igualar o poder de compra de diferentes moedas, eliminando diferenças de níveis de preços entre os países. Nesse estudo o custo da TARE com Y90 seria de 1311 dólares por mês, muito acima dos custos que observamos no presente estudo, que seria de R\$ 21.280,52 por ano (R\$ 1.773,37 por mês). Convertendo esses valores para dólares usando como valor de um dólar= R\$ 5,22 o custo mensal seria de 339,73 dólares (25,9% do valor gasto com a TARE que utiliza Y90).

Comparados ao valor mensal de 1311 dólares para utilização da TARE com Y90, os valores de custo-efetividade são bastante favoráveis à realização da TACE e também da TARE com I131, que tiveram custo-efetividade semelhante. O custo de R\$ 481,05 para que a TACE permita o paciente atingir o aumento de 19% de sobrevida em um ano é muito baixo, assim como o custo de R\$ 253,88 para obter o aumento de 36% de sobrevida em dois anos. Esses mesmos custos mudariam para R\$ 549,70 e R\$ 290,12 se em vez da TACE fosse utilizada a TARE com I131. Além disso, a custo-efetividade da TACE em nossas análises foi de R\$ 5.745,69 por ano de vida poupado, e para a TARE com I131 esse valor foi de R\$ 7.050,15 por ano de vida poupado. Ambos os valores gastos por ano de vida poupado foram semelhantes ao gasto mensal para realização da TARE com Y90 (1311 dólares ou R\$ 6.843,42).

Estudos econômicos avaliam ganhos diretos com diferenças de custos, ganhos indiretos para a sociedade quando pessoas são curadas e voltam ao trabalho, ou ganhos não quantificáveis em termos de custos, como os obtidos através da redução do sofrimento pela doença (Ministério da saúde, 2018). Modelos de estados transicionais, como os modelos de Markov, são particularmente úteis quando o problema de saúde avaliado envolve estados de saúde repetidos ao longo do tempo e concomitância de complicações ou desfechos (MS, 2008). Essa é exatamente a condição de

saúde do portador de CHC, que embora possa ser curado em grande parte dos casos, muitas vezes é diagnosticado em estadiamento intermediário e requer terapias locorregionais como TARE e TACE, que dificilmente promovem a cura, mas aumentam a sobrevida.

A maior dificuldade para aplicação de modelos de Markov em CHC é a obtenção de probabilidades de mudança de estadiamento após tratamentos. A vantagem nesse aspecto é que existem muitos estudos com TACE e os desfechos mais relevantes, como sobrevida, são muito semelhantes entre TACE e TARE (Luna et al, 2022). Portanto, foi possível encontrar valores de estudos prévios que permitiram a estimativa de probabilidade de continuar no mesmo estadiamento ou de haver mudança de estadiamento após o primeiro tratamento locorregional, permitindo assim a aplicação de modelo de Markov usando essas probabilidades.

Com essas estimativas e os cálculos de custo-efetividade, as análises do presente estudo permitem concluir que a TARE com I131 tem eficácia e custo-efetividade muito semelhantes às da TACE, e, portanto, muito mais atrativas para o SUS do que os valores obtidos em estudos prévios sobre a TARE com Y90.

7- Referências

A Retrospective Analysis." Journal of Cancer Therapy 06(03): 286-292. Ahmadzadehfar, H., A. Sabet, et al. (2011). "Iodine-131-lipiodol therapy in hepatic tumours." Methods 55(3): 246-252.

Alonso JC, Casans I, González FM, Fuster D, Rodríguez A, Sánchez N, Oyagü ez I, Burgos R, Williams AO, Espinoza N. Economic evaluations of radioembolization with Itrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: a systematic review. BMC Gastroenterol. 2022 Jul 2;22(1):326. doi: 10.1186/s12876-022-02396-6

Alvarez, M., D. R. de Pina, et al. (2014). "Wavelet-based algorithm to the evaluation of contrasted hepatocellular carcinoma in CT-images after transarterial chemoembolization." Radiat Oncol 9: 166.

Alzubi, S., N. Islam, et al. (2011). "Multiresolution analysis using wavelet, ridgelet, and curvelet transforms for medical image segmentation." Int J Biomed Imaging 2011: 136034.

Bae, K. T., M. L. Giger, et al. (1993). "Automatic segmentation of liver structure in CT images." Med Phys 20(1): 71-78.

Boucher E, Garin E, Guyligomarc'h A, Olivié D, Boudjema K, Raoul JL. Intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol for treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol*. 2007 Jan;82(1):76-82. doi: 10.1016/j.radonc.2006.11.001. Epub 2006 Dec 4. PMID: 17141900.

Bovik, A. C. (2005). Handbook of Image and Video Processing. San Diego, CA, Elsevier Academic Press.

Bozkurt, M. F., B. V. Salanci, et al. (2016). "Intra-Arterial Radionuclide Therapies for Liver Tumors." Semin Nucl Med 46(4): 324-339.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008, 104 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). ISBN 978-85-334-1443-3.

Brown AM, Kassab I, Massani M, Townsend W, Singal AG, Soydal C, Moreno-Luna L, Roberts LR, Chen VL, Parikh ND. TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis. *Cancer Med*. 2022 Aug 9. doi: 10.1002/cam4.5125.

Bruix, J., M. Sherman, et al. (2001). "Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver." *J Hepatol* 35(3): 421-430.

Camma, C., F. Schepis, et al. (2002). "Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials." *Radiology* 224(1): 47-54.

Carrilho, F. J., L. Kikuchi, et al. (2010). "Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil." *Clinics (Sao Paulo)* 65(12): 1285-1290.

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

Chern MC, Chuang VP, Liang CT, Lin ZH, Kuo TM. Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: safety, efficacy, and prognostic factors. *J Vasc Interv Radiol*. 2014 Jan;25(1):32-40. doi: 10.1016/j.jvir.2013.10.013. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24290099.

Chua, T. C., F. Chu, et al. (2010). "Intra-arterial iodine-131-lipiodol for unresectable hepatocellular carcinoma." *Cancer* 116(17): 4069-4077.

Chung GE, Lee JH, Kim HY, Hwang SY, Kim JS, Chung JW, Yoon JH, Lee HS, Kim YJ. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall

Dandapat, S., J. Xu, et al. (2004). "Wavelet transform domain data embedding in a medical image." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2: 1541-1544.

Diaz-Gonzalez, A., M. Reig, et al. (2016). "Treatment of Hepatocellular Carcinoma." Dig Dis 34(5): 597-602.

Dumortier, J., E. Decullier, et al. (2014). "Adjuvant Intraarterial Lipiodol or (1)(3)(1)Lipiodol After Curative Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Randomized Trial." J Nucl Med 55(6): 877-883.

Franzoni Lde, C., F. C. de Carvalho, et al. (2014). "Embolization of splenorenal shunt associated to portal vein thrombosis and hepatic encephalopathy." World J Gastroenterol 20(42): 15910-15915.

Geschwind JF, Gholam PM, Goldenberg A, Mantry P, Martin RC, Piperdi B, Zigmont E, Imperial J, Babajanyan S, Foreman PK, Cohn A. Use of Transarterial Chemoembolization (TACE) and Sorafenib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: US Regional Analysis of the GIDEON Registry. *Liver Cancer*. 2016 Feb;5(1):37-46. doi: 10.1159/000367757.

Gomaa, A. I., S. A. Khan, et al. (2008). "Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis." World J Gastroenterol 14(27): 4300-4308.

Gonzalez, R. C. and R. E. Woods (2002). Digital Image Processing. Upper Saddle River, NJ, Prentice Hall.

Gramenzi A, Golfieri R, Mosconi C, Cappelli A, Granito A, Cucchetti A, Marinelli S, Pettinato C, Erroi V, Fiumana S, Bolondi L, Bernardi M, Trevisani F; BLOG (Bologna Liver Oncology Group). Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a cohort study with propensity score analysis. *Liver Int.* 2015 Mar;35(3):1036-47. doi: 10.1111/liv.12574.

Guan, Y. S. and Y. Liu (2006). "Interventional treatments for hepatocellular carcinoma." Hepatobiliary Pancreat Dis Int 5(4): 495-500.

Guihong, Q., Z. Dali, et al. (2001). "Medical image fusion by wavelet transform modulus maxima." Opt Express 9(4): 184-190.

Han, K. and J. H. Kim (2015). "Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system." World J Gastroenterol 21(36): 10327-10335.

Holowko, W., T. Wroblewski, et al. (2015). "Transarterial Chemoembolization Prior to Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma." Ann Transplant 20: 764768.

Hou, W., X. Wu, et al. (2002). "[An algorithm of a wavelet-based medical image quantization]." Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi 19(4): 657-659, 675.

Instituto nacional de câncer.INCA.Câncer de fígado.2018.Incidência de câncer no Brasil.2016.[Acesso 2020 Julho 28].Disponível em:<<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-figado>>.

Jha, R. C., D. G. Mitchell, et al. (2014). "LI-RADS categorization of benign and likely benign findings in patients at risk of hepatocellular carcinoma: a pictorial atlas." AJR Am J Roentgenol 203(1): W48-69.

Karim MA, Ramezani M, Leroux T, Kum HC, Singal AG. Healthcare Costs for Medicare Patients with Hepatocellular Carcinoma in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Nov 23:S1542-3565(22)01095-3. doi: 10.1016/j.cgh.2022.11.015.

Kikuchi L, Chagas AL, Alencar RS, Paranaguá-Vezozzo DC, Carrilho FJ. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. Antivir Ther. 2013;18(3 Pt B):445-9. doi: 10.3851/IMP2602.

Kim, D. Y. and K. H. Han (2016). "Transarterial chemoembolization versus transarterial radioembolization in hepatocellular carcinoma: optimization of selecting treatment modality." Hepatol Int.

Lau, W. Y. and E. C. Lai (2008). "Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances." Hepatobiliary Pancreat Dis Int 7(3): 237-257.

Lee JS, Lee HA, Jeon MY, Lim TS, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Um SH, Han KH, Seo YS, Kim SU. Establishment and validation of a risk prediction model in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial radioembolization. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020 Jun;32(6):739-747. doi: 10.1097/MEG.0000000000001585

Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2012 Jan;262(1):43-58. doi: 10.1148/radiol.11110144. PMID: 22190656.

Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):106-16. doi: 10.1002/hep.28453. Epub 2016 Mar 7. PMID: 26765068.

Liu L, Zhang C, Zhao Y, Qi X, Chen H, Bai W, He C, Guo W, Yin Z, Fan D, Han G. Transarterial chemoembolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: prognostic factors in a single-center study of 188 patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:194278. doi: 10.1155/2014/194278.

Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38. doi: 10.1055/s-2007-1007122.

Lobo L, Yakoub D, Picado O, Ripat C, Pendola F, Sharma R, ElTawil R, Kwon D, Venkat S, Portelance L, Yechieli R. Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Radioembolization Versus Chemoembolization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016 Nov;39(11):1580-1588. doi: 10.1007/s00270-016-1426-y

Luo J, Guo RP, Lai EC, Zhang YJ, Lau WY, Chen MS, Shi M. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 413-420 [PMID:20839057 DOI: 10.1245/s10434-010-1321-8]

Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, Furuse J, Geschwind JH, de Guevara LL, Papandreou C, Takayama T, Sanyal AJ, Yoon SK, Nakajima K, Lehr R, Heldner S, Lencioni R. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol.* 2016 Dec;65(6):1140-1147. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.020.

Minici R, Ammendola M, Manti F, Siciliano MA, Minici M, Komaei I, Currò G, Laganà D. Safety and Efficacy of Degradable Starch Microspheres Transcatheter

Arterial Chemoembolization (DSM-TACE) in the Downstaging of Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Patients With a Child-Pugh Score of 8-

9. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 8;12:634087. doi: 10.3389/fphar.2021.634087

Moreno-Luna LE, Yang JD, Sanchez W, Paz-Fumagalli R, Harnois DM, Mettler TA, Gansen DN, de Groen PC, Lazaridis KN, Narayanan Menon KV, Larusso NF, Alberts SR, Gores GJ, Fleming CJ, Slettedahl SW, Harmsen WS, Therneau TM, Wiseman GA, Andrews JC, Roberts LR. Efficacy and safety of transarterial radioembolization versus chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.*

2013 Jun;36(3):714-23. doi: 10.1007/s00270-012-0481-2

Nam JY, Lee YB, Lee JH, Yu SJ, Kim HC, Chung JW, Yoon JH, Kim YJ. A Prognostic Prediction Model of Transarterial Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma: SNAP-HCC. *Dig Dis Sci.* 2022 Jan;67(1):329-336. doi:

10.1007/s10620-021-06843-4.

Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, Bekhechi D, Deugnier YM, Gosselin M. Prospective randomized trial of

chemoembolization versus intra-arterial injection of ¹³¹I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1997 Nov;26(5):1156-61. doi: 10.1002/hep.510260511. PMID: 9362356.

Raoul, J. L., E. Boucher, et al. (2009). "131-iodine Lipiodol therapy in hepatocellular carcinoma." Q J Nucl Med Mol Imaging 53(3): 348-355.

Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á , Kelley RK, Galle PR, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal AG, Vogel A, Fuster J, Ayuso C, Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022 Mar;76(3):681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.

Romeiro, F. G., L. Y. O. Sigahi, et al. (2015). "Sorafenib after Arterial Chemoembolization in Child-Pugh A and B Cirrhotic Patients with Intermediate Hepatocellular Carcinoma:

Salem, R. and K. G. Thurston (2006). "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 17(8): 1251-1278.

SEI/MS - 4397993 - Nota Técnica. Disponível em https://sei.saude.gov.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=4961584&infra_sis... 1/4 MINISTÉRIO DA SAÚDE NOTA TÉCNICA Nº 2666/2018CGJUD/SE/GAB/SE/MS. Acesso em 25/11/2022.

Silva JP, Berger NG, Tsai S, Christians KK, Clarke CN, Mogal H, White S, Rilling W, Gamblin TC. Transarterial chemoembolization in hepatocellular

carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford). 2017 Aug;19(8):659-666. doi: 10.1016/j.hpb.2017.04.016. Epub 2017 May 25. PMID: 28552299.

Silvia, V. G, Pires, A.B.M, et al. (2018). Cateter central de inserção periférica, motivos de remoção não eletiva e custo do consume mensal. Cogitare Enferm. (23)4: e57498, 2018.

Souza, A.B, Rodriguez,S, et al. (2019). O custo do transplante de fígado adulto em um centro de referência no sul do Brasil. Arq Gastroenterol • 2019. v. 56 nº 2 abr/jun • 165.

Spreafico C, Sposito C, Vaiani M, Cascella T, Bhoori S, Morosi C, Lanocita R, Romito R, Chiesa C, Maccauro M, Marchianò A, Mazzaferro V. Development of a prognostic score to predict response to Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. J Hepatol. 2018 Apr;68(4):724-732. doi: 10.1016/j.jhep.2017.12.026

survival. Radiology 2011; 258: 627-634 [PMID: 21273524 DOI:10.1148/radiol.10101058]

Takayasu, K., S. Aii, et al. (2006). "Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients." Gastroenterology 131(2): 461-469.

Wang JH, Changchien CS, Hu TH, Lee CM, Kee KM, Lin CY, Chen CL, Chen TY, Huang YJ, Lu SN. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma - Survival analysis of 3892 patients. Eur J Cancer. 2008 May;44(7):1000-6. doi: 10.1016/j.ejca.2008.02.018

Xie, F., J. Zang, et al. (2012). "Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and microsphere embolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis." J Cancer Res Clin Oncol 138(3): 455-462.

Yuen, M. F., A. O. Chan, et al. (2003). "Transarterial chemoembolization for inoperable, early stage hepatocellular carcinoma in patients with ChildPugh grade A and B: results of a comparative study in 96 Chinese patients." Am J Gastroenterol 98(5): 1181-1185.

Zhang, Y., Y. Li, et al. (2015). "Transarterial Y90 radioembolization versus chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis." Biosci Trends 9(5): 289-298. Llovet JM, Real MI, Montañ a X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J; Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet. 2002 May 18;359(9319):1734-9. doi: 10.1016/S01406736(02)08649-X. PMID: 12049862.

Anexo 1: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP)

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

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

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 locorregional (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

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 consequente 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.

pacientes. Desta forma, o projeto de pesquisa envolve a aplicação de terapias que já estavam 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_PROJETO_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

BOTUCATU, 08 de Março de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

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

Anexo 2: Termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos participantes do estudo

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.

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)