

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE - UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
HEPATOLOGIA**

Beatriz Garcia de Moraes

**RESULTADOS DO *DOWNSTAGING* DO
CARCINOMA HEPATOCELULAR
ATRAVÉS DA QUIMIOEMBOLIZAÇÃO
TRANSARTERIAL HEPÁTICA NA
REALIZAÇÃO DE TRANSPLANTE
HEPÁTICO**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre

2023

Beatriz Garcia de Moraes

**RESULTADOS DO *DOWNSTAGING* DO
CARCINOMA HEPATOCELULAR
ATRAVÉS DA QUIMIOEMBOLIZAÇÃO
TRANSARTERIAL HEPÁTICA NA
REALIZAÇÃO DE TRANSPLANTE
HEPÁTICO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Angelo Alves de Mattos

Porto Alegre

2023

Catálogo na Publicação

Morais, Beatriz Garcia de

Resultados do downstaging do carcinoma hepatocelular através da quimioembolização transarterial hepática na realização de transplante hepático / Beatriz Garcia de Moraes. -- 2023.

50 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2023.

Orientador(a): Dr. Angelo Alves de Mattos.

1. Carcinoma hepatocelular. 2. Quimioembolização hepática. 3. Downstaging. I. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que me apoiaram e colaboraram para a realização desta dissertação.

Aos meus pais, Pierre e Maria Cristina, que sempre me apoiaram em todas as minhas decisões profissionais e pessoais. Meus maiores incentivadores em toda a minha trajetória dentro da medicina e que me proporcionaram tudo que construí até hoje. Muito obrigada por todo apoio, dedicação e incentivo.

Ao meu noivo, Lucas, obrigada pela compreensão, paciência e amor, por todo o apoio diário nessa trajetória e por acreditar sempre no meu potencial, me estimulando para nunca desistir.

Ao Dr. Angelo Alves de Mattos, orientador desta dissertação, obrigada pela paciência, contribuição intelectual, disponibilidade e atenção a este trabalho. Agradeço a oportunidade de aprender cada vez mais sobre Hepatologia com o senhor. A sua orientação foi fundamental para a elaboração desta dissertação.

Ao Dr. Alex Finger Horbe, médico Radiologia Intervencionista, responsável pela realização dos procedimentos de quimioembolização, pela contribuição na coleta dos dados.

A Dra. Vania Hirakata, pelas inúmeras reuniões e por todo o auxílio estatístico.

Às colegas Priscila Cavedon Fontana e Raquel de Freitas Jotz pelo companheirismo durante toda a coleta de dados.

RESUMO

Introdução: O transplante hepático tem papel fundamental no tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC) por oferecer um tratamento para a neoplasia e para a doença de base (cirrose hepática). Os critérios de Milão regem a alocação em lista de transplante deste grupo de pacientes. Entretanto, muitas vezes, o diagnóstico ocorre quando as dimensões do tumor ultrapassam estes critérios. Nesse contexto, é frequente a indicação de tratamentos locorregionais com o objetivo de reduzir o tamanho dos nódulos e enquadrar os pacientes dentro dos critérios para o transplante. **Objetivo:** Avaliar os pacientes cirróticos portadores de CHC submetidos à quimioembolização transarterial (TACE) com intuito de *downstaging* para o transplante hepático. **Métodos:** Estudo retrospectivo no qual foram avaliados prontuários de pacientes com idade maior ou igual a 18 anos com diagnóstico de CHC submetidos à TACE com intuito de *downstaging*, entre janeiro de 2009 e dezembro de 2021. Na análise da sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Achados com valor $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** Foram avaliados 123 pacientes que realizaram TACE com intuito de *downstaging*, dos quais 44,7% obtiveram êxito e foram submetidos ao transplante hepático. A mortalidade nestes pacientes foi de 32,7% e a probabilidade de sobrevida 1, 2 e 5 anos após o transplante hepático foi de, respectivamente, 80%, 70,8% e 57%. Quando comparado o grupo de *downstaging* exitoso com o grupo que não obteve sucesso na terapia locorregional, houve diferença significativa em relação ao número de nódulos, tamanho do maior nódulo e na avaliação da resposta por exame de imagem após o procedimento (mRECIST). Também foi realizada uma comparação das características do grupo submetido a TACE para *downstaging* e do grupo submetido a TACE como ponte para o transplante, selecionando os pacientes através do escore de propensão. Observou-se maior número de nódulos nos pacientes que realizaram *downstaging* ($p = 0,014$) e entre as variáveis analisadas nos critérios de Milão do explante ($p = 0,007$). A sobrevida em 1, 2 e 5 anos foi de 77,8%, 68,7% e 60,7% no grupo *downstaging* e, respectivamente, de 80%; 75,4% e 67,9% no grupo ponte ($p = 0,342$). **Conclusão:** O transplante hepático em pacientes com CHC após *downstaging* exitoso se mostrou eficaz, uma vez que os pacientes tiveram uma sobrevida adequada.

Palavras-chave: Carcinoma hepatocelular. Quimioembolização transarterial. *Downstaging*.

ABSTRACT

Introduction: Liver transplantation has a fundamental role in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) as it offers treatment for the tumor and the underlying disease (liver cirrhosis). The Milan criteria determine the allocation of this group of patients to the transplant list. However, diagnosis often occurs when the size of the tumor exceeds these criteria. In this context, locoregional treatments are frequently indicated with the aim of reducing the size of the nodule and placing patients within the criteria for transplantation.

Objective: To evaluate cirrhotic patients with HCC undergoing transarterial chemoembolization (TACE) with the aim of downstaging for liver transplantation.

Methods: This was a retrospective study in which records of patients aged 18 years or older diagnosed with HCC who underwent TACE with the aim of downstaging, between January 2009 and December 2021. The Kaplan-Meier method was used to analyze survival. Findings with a p value <0.05 were considered statistically significant.

Results: One hundred twenty three patients who underwent TACE with the aim of downstaging were evaluated, of which 44.7% were successful and underwent liver transplantation. Mortality in these patients was 32.7% and the probability of survival 1, 2 and 5 years after liver transplantation was, respectively, 80%, 70.8% and 57%. When comparing the successful downstaging group with the group that was unsuccessful in locoregional therapy, there was a significant difference in relation to the number of nodules, size of the largest nodule and in the evaluation with imaging examination after the procedure (mRECIST). A comparison was made of the characteristics of the group undergoing TACE as downstaging and the group undergoing TACE as a bridge to transplantation, selecting patients using the propensity score. A greater number of nodules was observed in patients who underwent downstaging ($p= 0.014$) and among the variables analyzed in the Milan explant criteria ($p= 0.007$). Survival at 1, 2 and 5 years was 77.8%, 68.7% and 60.7% in the downstaging group and, respectively, 80%; 75.4% and 67.9% in the bridge group ($p= 0.342$). **Conclusion:** Liver transplantation in patients with HCC after successful downstaging proved to be effective, as patients had adequate survival.

Keywords: Hepatocellular carcinoma. Transarterial chemoembolization. Downstaging.

LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD – *American Association for the Study of Liver Diseases*

AFP – Alfa-fetoproteína

BCLC – *Barcelona Clinic Liver Cancer*

CHC – Carcinoma hepatocelular

cTACE – TACE convencional

DEB-TACE – *Drug-eluting beads transarterial chemoembolization*

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

INR - *International Normalized Ratio*

LI-RADS - *Liver Imaging Reporting and Data System*

MASLD - *Metabolic dysfunction-associated liver disease*

MASH - *Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*

MELD – *Model for End-Stage Liver Disease*

mRECIST – *Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor*

RM - Ressonância magnética

SIRT - *Selective internal radiation therapy*

TACE – *Transarterial chemoembolization*

TAE - *Transarterial embolization*

TARE - *Transarterial radioembolization*

TC - Tomografia computadorizada

UNOS-DS - *United Network for Organ Sharing*

VHB – Vírus da hepatite B

VHC – Vírus da hepatite C

SUMÁRIO

1. REVISÃO DE LITERATURA	10
1.1 Epidemiologia do carcinoma hepatocelular	10
1.2 Rastreamento e acompanhamento dos pacientes com cirrose	10
1.3 Diagnóstico do carcinoma hepatocelular	12
1.4 Tratamento do carcinoma hepatocelular	13
1.5 Quimioembolização transarterial	16
1.6 Quimioembolização no downstaging	19
2. JUSTIFICATIVA	21
3. OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo geral	22
3.2. Objetivos específicos	22
4. REFERÊNCIAS	23

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Epidemiologia do carcinoma hepatocelular

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia hepática primária mais comum, representando cerca de 90% dos cânceres hepáticos primários. A incidência de CHC aumenta progressivamente com o avançar da idade em todas as populações, atingindo um pico em torno dos 70 anos. Podem ocorrer em pacientes com e sem cirrose, sendo que 90% dos casos estão associados à cirrose. Nestes, as etiologias mais frequentes são o consumo de álcool, as hepatites virais crônicas (B e C) e a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) [1, 2, 3].

Os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do CHC devem ser avaliados de acordo com a região e a prevalência de cada doença entre a população mundial. Na Ásia e África Oriental, prevalecem a infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) e a exposição a aflatoxinas; já na Europa e América do Norte, a infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) e a MASLD são os fatores de risco mais relevantes. Na América Latina, as infecções pelo VHB e VHC dividem a maior prevalência em conjunto com o abuso de álcool [1, 4, 5, 6, 7]. Vale, entretanto, ressaltar que, tanto a hepatite crônica pelo VHB como a MASLD, podem desenvolver CHC sem passar pelo estágio da cirrose [1, 3].

No Brasil, em estudo epidemiológico avaliando 1.405 pacientes com CHC, a idade mediana foi de 59 anos; 98% dos pacientes tinham cirrose e o VHC foi a principal etiologia (54%) [8].

1.2 Rastreamento e acompanhamento dos pacientes com cirrose

Tendo em vista a elevada incidência de CHC na população com diagnóstico de cirrose hepática e naqueles com fatores de risco estabelecidos, é reconhecida a importância de realizar rastreamento deste tipo de câncer. O objetivo do rastreamento é reduzir a mortalidade relacionada à doença, com diagnóstico precoce da neoplasia, possibilitando melhor aplicabilidade e custo-efetividades das terapias disponíveis [1].

É recomendado que todos os pacientes com diagnóstico de cirrose, independente da etiologia, realizem rastreamento do CHC com ultrassonografia de abdome a cada seis meses. Esta prática é recomendada pois a incidência de CHC nesta população excede 1,5% ao ano, limite acima do qual a vigilância é considerada custo-efetiva. Vale ressaltar que nos pacientes com cirrose descompensada a vigilância seriada do CHC não está indicada, devido à baixa reserva funcional hepática e baixa expectativa de vida. No entanto, nesses casos, o rastreamento permanece indicado nos pacientes em lista de espera para o transplante hepático, pois o diagnóstico do CHC pode modificar a prioridade na lista de transplante [1].

Os pacientes sem diagnóstico de cirrose, porém com fatores de risco para o desenvolvimento de CHC, devem ser avaliados individualmente. Nos casos de infecção crônica pelo VHB, a indicação de rastreamento deve levar em conta a idade, etnia, sexo, alto nível de replicação viral e história familiar de CHC. Nos homens caucasianos com infecção crônica pelo VHB e doença ativa, algumas diretrizes recomendam o início do rastreamento aos 40 anos, enquanto que nas mulheres caucasianas e asiáticas, aos 50 anos. Já na etnia africana, devido a maior incidência de CHC, particularmente em idade mais jovem, o rastreamento deve iniciar no diagnóstico da infecção crônica pelo VHB ou a partir dos 20 anos de idade. Apesar da história familiar de CHC em portadores de VHB aumentar significativamente o risco de desenvolvimento dessa neoplasia (23% aos 70 anos vs. 8,9% sem história familiar), bem como o número de membros da família afetados (risco de 5,6 vezes com mais de 2 membros da família), não há definição exata de idade para iniciar o rastreamento nesses pacientes. É razoável que a vigilância tenha início 10 anos antes do caso índice da família [9,10,11].

Nos pacientes com infecção crônica pelo VHC e naqueles com MASLD não há consenso sobre o rastreamento na ausência de diagnóstico de cirrose. Porém, pode ser considerada a realização desta prática nos pacientes com fibrose avançada (METAVIR F3) [10,12].

A dosagem sérica da alfafetoproteína (AFP) pode ser utilizada em conjunto com a ultrassonografia de abdome para o rastreamento do CHC. Este biomarcador apresenta baixa especificidade e sensibilidade para a detecção de lesões em estágios iniciais, mas pode representar um sinal de alarme quando alterada. Seu uso isolado não é aceitável para o rastreamento, mas pode ser útil em conjunto com

a ultrassonografia especialmente por ser este um método operador-dependente. Vale ressaltar que os valores de AFP podem estar elevados em hepatite aguda, cirrose, doenças inflamatórias do cólon, tumores de células germinativas e colangiocarcinoma intra-hepático [3,13,14].

1.3 Diagnóstico do carcinoma hepatocelular

Os pacientes que apresentam achado de nódulo no exame de ultrassonografia de abdome devem prosseguir investigação do CHC com exame dinâmico e contrastado. O diagnóstico de CHC em pacientes cirróticos pode ser baseado em critérios não invasivos ou histológicos. Em pacientes não cirróticos, o diagnóstico deve ser confirmado pela histologia [1, 3]. Os critérios não invasivos têm validade somente em pacientes cirróticos com nódulo maior ou igual a 1 cm e são baseados em técnicas de imagem obtidas por tomografia computadorizada (TC) multifásica, ressonância magnética (RM) com contraste ou ultrassonografia com contraste. Devido à maior sensibilidade, a TC ou a RM devem ser os exames de escolha [1, 3].

As características clássicas do CHC, ao exame contrastado, são o hiperrealce na fase arterial de contraste, e hiporrealce (sinal de *washout*) na fase tardia [15]. Nos casos em que os achados de imagem não forem típicos, frequentemente estará indicada a realização de biópsia hepática [3].

A classificação de *Liver Imaging Reporting and Data System* (LI-RADS) foi desenvolvida para categorizar os nódulos hepáticos detectados nos exames de TC ou RM. A fim de assegurar um alto valor preditivo positivo, esta classificação deve ser aplicada somente na população com alta probabilidade pré-teste da doença. Enquadram-se nestes casos: pacientes adultos (> 18 anos), com diagnóstico de cirrose, infecção crônica pelo VHB mesmo sem cirrose ou história atual ou prévia de CHC [16]. Não é recomendada a sua utilização nos casos de pacientes com cirrose por distúrbio vascular hepático, como hepatopatia de etiologia cardíaca ou síndrome de Budd-Chiari, uma vez que, nestes casos, o fluxo sanguíneo hepático alterado pode resultar na formação de nódulos hipervasculares benignos que se assemelham ao CHC [17].

A classificação de LI-RADS é dividida de acordo com as características do nódulo, como tamanho e características da lesão ao exame dinâmico contrastado.

Os nódulos caracterizados como LI-RADS 1 são definitivamente benignos (hemangiomas ou cistos), já LI-RADS 2 são provavelmente benignos. Nestes casos, o rastreamento deve continuar conforme rotina. Já os nódulos caracterizados como LI-RADS 3 são considerados de probabilidade intermediária para CHC (incluem os nódulos displásicos e lesões sugestivas de benignidade sem características clássicas). O seguimento desses pacientes deve incluir exames contrastados a cada 3 a 6 meses [16,17,18]. Já os nódulos LI-RADS 4 são lesões altamente sugestivas de CHC e, LI-RADS 5, lesões definitivas para CHC. Existe ainda a classificação LI-RADS M, que são lesões com características de malignidade mas não específicas para CHC. Neste caso, pode ser necessária avaliação histológica para diagnóstico diferencial com outras malignidades hepáticas (como colangiocarcinoma, metástases e linfoma) [16, 17, 18].

1.4 Tratamento do carcinoma hepatocelular

O tratamento dos pacientes cirróticos com CHC vem evoluindo ao longo dos anos e para melhor alocar cada paciente nas terapêuticas disponíveis, criaram-se critérios para seleção de cada tratamento. Para tanto, considera-se as seguintes variáveis: carga do tumor, função hepática e *performance status* do paciente - *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) [18].

A classificação do *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) é um dos sistemas de estadiamento mais amplamente utilizados. Para designar o tipo de tratamento consideram-se as seguintes variáveis: características dos tumores (número e tamanho, invasão macrovascular e metástases extra-hepáticas), características da cirrose (função hepática e hipertensão porta) e *performance status* dos pacientes. Esses parâmetros classificam os pacientes em 5 estágios, associados a diferentes prognósticos e sugere um tratamento específico para cada um deles [18]. Recentemente esta classificação foi, mais uma vez, revisada [19].

Pacientes com CHC em estágio muito inicial são classificados como BCLC 0 (tumor com diâmetro menor ou igual a 2 cm; função hepática preservada e ECOG 0); estes pacientes são candidatos a tratamento com ablação ou ressecção cirúrgica. No estágio inicial (BCLC A), que contempla pacientes com lesão única ou até três nódulos com diâmetro menor ou igual a 3 cm (sem invasão macrovascular ou propagação extra-hepática), função hepática preservada e ECOG 0, podem se

beneficiar da ressecção (se nódulo único), transplante ou ablação. Eventualmente deve ser considerada a possibilidade de migração terapêutica [19].

Pacientes com CHC em estágio intermediário (BCLC B), são considerados aqueles com função hepática preservada e ECOG 0, que apresentam um maior número de lesões, porém sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática. Nestes casos, os pacientes são candidatos à quimioembolização transarterial (TACE). Pela classificação revisada, aqueles que cumprirem as exigências para serem classificados dentro de critérios expandidos ou que realizarem *downstaging* exitoso podem ser considerados para transplante. Já os com tumor infiltrativo ou tumores bilobar migram para tratamento sistêmico [19].

Pacientes com doença em estágio avançado (BCLC C), a despeito de manterem reserva funcional hepática adequada, apresentam tumores com metástases, invasão vascular ou linfonodal, sendo indicado a terapia sistêmica. Já o estágio terminal (BCLC D), contempla os pacientes com função hepática comprometida (Child-Pugh C) e com baixo *performance status*, sendo candidatos apenas a tratamento de suporte [19].

Os tratamentos curativos incluem a ressecção cirúrgica, a ablação e o transplante hepático. No estágio precoce, o tratamento cirúrgico e a ablação podem conferir uma boa sobrevida, porém esses procedimentos são reservados para um número reduzido de pacientes, devido às comorbidades e complicações da cirrose. O transplante hepático é o tratamento curativo padrão para os pacientes selecionados, em virtude da maioria apresentar diagnóstico concomitante de cirrose hepática e desta forma, além de tratar o tumor estaria tratando a doença de base [19].

Historicamente, os pacientes com CHC eram tratados com transplante hepático independente das dimensões das lesões tumorais, porém, devido às altas taxas de recidiva nos pacientes com tumores grandes, foi estabelecido critérios para a indicação de transplante [20]. O critério de Milão é universalmente reconhecido como diretriz para listar pacientes para transplante hepático ortotópico desde 1996. Considera-se como aptos para inclusão em lista de transplante, os pacientes com um tumor único menor ou igual a 5 cm de diâmetro ou até 3 tumores de tamanho menor ou igual a 3 cm, sem invasão vascular ou propagação extra-hepática [21].

Com esta prática, priorizada em todo o mundo, ocorreram menores taxas de recidiva após o transplante hepático por CHC. A previsão de sobrevida dos

pacientes com CHC transplantados respeitando esses critérios é de 72% em 5 anos [22].

O escore MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) é utilizado para alocação de fígado de doador falecido para adultos com cirrose. Este escore envolve características laboratoriais (creatinina, *International Normalized Ratio* - INR e bilirrubinas) e permite estimar o risco de mortalidade de um paciente em lista de transplante hepático e minimizar o tempo de espera conforme a pontuação da gravidade. Os pacientes com diagnóstico de CHC podem não apresentar pontuação alta no escore de MELD e, devido ao risco de progressão tumoral, podem ganhar uma pontuação adicional de acordo com o tempo de espera em lista de transplante (caracterizando as exceções para o MELD padrão) [23]. A legislação brasileira determina que os pacientes com CHC dentro dos critérios de Milão apresentem uma pontuação inicial no escore MELD de 20 pontos, evoluindo para 24 pontos em 3 meses e 29 pontos em 6 meses [24, 25].

Os pacientes que apresentam, ao diagnóstico, tumores que não se enquadram nos critérios de Milão, podem ser submetidos à prática de *downstaging*. Esta proposta consiste em tratamento neoadjuvante locorregional com objetivo de tentar reduzir o estágio do tumor para enquadrá-los nos critérios de Milão [26].

Consensos têm sugerido tratamento locorregional quando os exames de imagem mostram achados que extrapolam o critério de Milão para que, assim, se possa enquadrar o paciente novamente dentro de critérios que viabilizem o transplante de fígado [1, 26, 27, 28]. Estudos multicêntricos também recomendam esta conduta com bons resultados tanto no que tange a sobrevida quanto no que tange a uma baixa recorrência tumoral [29]. A prática de *downstaging* também serve como uma ferramenta de seleção para identificar um subgrupo de pacientes com tumores que extrapolam os critérios de Milão, porém apresentam uma biologia tumoral favorável [30].

O CHC pode ser considerado irressecável por causas cirúrgicas ou oncológicas. Quando consideradas as causas cirúrgicas, estas envolvem o estado clínico do paciente ao diagnóstico e seu risco cirúrgico pré-operatório, a função hepática (classicamente avaliada pela classificação de Child-Pugh) ou volume hepático remanescente insuficiente. As causas oncológicas envolvem especialmente a eficácia prevista do método cirúrgico não superar outros métodos de tratamento. O objetivo do transplante é eliminar essas duas causas, com

tratamento definitivo do CHC e da doença hepática de base. O objetivo do *downstaging* é reduzir a carga tumoral para melhorar o desfecho após o transplante hepático [28,29,30].

As terapias locorregionais apresentam propostas terapêuticas com agentes térmicos/químicos/radioativos tóxicos para tumores, porém com menor agressividade para o tecido normal circunjacente e são amplamente utilizadas para tratar os pacientes com CHC [31].

Existem várias modalidades de terapia locorregionais, onde destacamos a alcoolização, a radiofrequência, a utilização de micro-ondas e as terapias intra-arteriais. Dentre as terapias intra-arteriais, destacamos a *transarterial embolization* (TAE) - embolização do tumor sem uso de quimioterápico; a *transarterial chemoembolization* (TACE) ou *conventional TACE* (cTACE) - agente embolizante mais quimioterápico; a *drug-eluting beads chemoembolization* (DEB-TACE) - agente embolizante carregado com quimioterápico; e a *transarterial radioembolization* (TARE) ou *selective internal radiation therapy* (SIRT) - partículas carregadas com o radioisótopo ítrio-90 que emitem radiação beta. Estes tratamentos são baseados no princípio de induzir necrose tumoral, apoiados no fato que o CHC possui vascularização predominantemente arterial (isquemia provocada pela oclusão dos vasos com os agentes embolizantes), diferente do restante do parênquima hepático, que possui vascularização predominantemente portal. A TARE se diferencia no sentido de que a necrose tumoral é produzida por irradiação sem a utilização de agente embolizante [32].

As técnicas de terapias locorregionais podem ser utilizadas como único tratamento para o CHC ou como tratamento adjuvante, visando reduzir a carga tumoral para um tratamento definitivo subsequente, como o transplante hepático. A escolha da técnica depende principalmente da disponibilidade do local onde o paciente está realizando tratamento, sendo a TACE umas das mais utilizadas [32].

1.5 Quimioembolização transarterial

O CHC apresenta intensa atividade neo-angiogênica arterial durante seu desenvolvimento, enquanto que o parênquima hepático subjacente, livre de doença, tem seu fluxo sanguíneo proveniente principalmente do sistema porta. Sendo assim, a TACE consiste na cateterização arterial do ramo nutridor do tumor com a infusão

de agentes quimioterápicos, com posterior embolização deste vaso, causando uma necrose isquêmica tumoral [33,34,35]. Devido a embolização arterial do vaso que irriga o tumor, há menor toxicidade sistêmica decorrente do quimioterápico. A cateterização seletiva também diminui o dano ao parênquima hepático livre de neoplasia [36,37].

É o tratamento mais utilizado no CHC irressecável e é o principal tratamento nos casos de CHC estágio BCLC B (intermediário). A indicação da TACE deve levar em conta a carga tumoral, o estágio da doença hepática subjacente e o *performance status* do paciente [37].

Pacientes com cirrose descompensada, bilirrubinas > 2mg/dL ou carga tumoral > 50% do volume hepático total provavelmente não se beneficiarão da TACE pelo maior risco de insuficiência hepática após o procedimento [38].

A presença de invasão tumoral macrovascular dos ramos portais principais ou trombose de veia porta são consideradas contraindicações ao procedimento. Porém em caso de trombose segmentar ou subsegmentar da veia porta, o tratamento com cateterização seletiva é seguro [39]. Na presença de anastomose bilioentérica ou *stent* biliar, o procedimento também não deve ser realizado, devido ao maior risco de abscesso hepático, assim como em pacientes com varizes esofágicas não tratadas com alto risco de sangramento [40].

A TACE é um procedimento considerado seguro, embora algumas complicações sejam descritas. A síndrome pós-quimioembolização é a complicação mais comum e consiste em uma reação inflamatória pela liberação de citocinas e a apresentação clínica mais comum consiste em dor abdominal, febre, náuseas e vômitos, normalmente com duração de 48 a 72 horas após o procedimento. O tratamento consiste em medicações sintomáticas com analgesia e observação clínica [41, 42, 43].

Além disso, devido o suprimento sanguíneo do plexo biliar ser decorrente da artéria hepática, a embolização dos seus ramos pode acarretar complicações isquêmicas, como pancreatite, colecistite, necrose do ducto biliar e formação de abscesso hepático. É descrito também complicações como insuficiência hepática após TACE, especialmente nos casos de embolização arterial menos seletiva, com comprometimento também do parênquima hepático livre de lesão [41, 42, 43].

Há duas técnicas disponíveis para a realização da TACE. A TACE convencional (cTACE), na qual é realizada a injeção intra-arterial de agentes

citotóxicos (como doxorrubicina, cisplatina, mitomicina ou irinotecano) emulsificados em lipiodol, seguido da injeção de agentes embólicos, levando a embolização da microcirculação tumoral e necrose isquêmica. O lipiodol é um agente radiopaco e provoca a retenção dos agentes quimioterápicos dentro do tumor, podendo ser detectado nos exames de imagem realizados após o procedimento. Isto é importante para avaliação da resposta ao tratamento [35,44,45].

Em 2010, foi introduzida outra técnica de TACE, conhecida como DEB-TACE. Este método utiliza microesferas embólicas não reabsorvíveis com eluição de drogas que, por meio de ligações iônicas, liberam o fármaco citotóxico dentro do tumor. Devido às características das partículas, a DEB-TACE pode promover uma embolização distal mais seletiva das artérias que irrigam o tumor, causando menos isquemia no parênquima hepático subjacente [44,45].

A resposta ao tratamento com a TACE deve ser avaliada em 4 a 8 semanas após o procedimento, com a realização de TC ou RM de abdome contrastadas. O objetivo deste exame é avaliar o grau de necrose tumoral e a viabilidade das lesões remanescentes. Para categorização da resposta ao tratamento, é aplicado os critérios do mRECIST (*Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) [46, 47].

De acordo com o mRECIST, a resposta ao tratamento é classificada em quatro categorias: resposta completa, quando há desaparecimento de todas as lesões-alvo ou desaparecimento de qualquer realce arterial intratumoral em todas as lesões-alvo; resposta parcial, quando há redução de pelo menos 30% na soma dos diâmetros das lesões-alvo viáveis em relação à soma basal dos diâmetros; doença progressiva, quando há qualquer aumento de pelo menos 20% na soma dos diâmetros das lesões-alvo viáveis ou surgimento de novas lesões e doença estável, quando não se encaixem nos critérios descritos anteriormente [46, 47].

Como já descrito anteriormente, a TACE é classicamente indicada para o tratamento do CHC em estágio intermediário (BCLC B), com intuito paliativo. Porém, estudos vêm demonstrando benefício desta técnica como tratamento neoadjuvante, seja como tratamento ponte ao transplante hepático, evitando o *drop out* do paciente quando em lista para o transplante, seja como para *downstaging*, possibilitando a redução do tamanho tumoral para adequação dentro dos critérios de Milão [48].

1.6 Quimioembolização no *downstaging*

A prática de rastreamento de CHC em pacientes com cirrose e com fatores de risco importante é amplamente conhecida e já bem estabelecida, conforme descrito anteriormente. O objetivo dessa prática, é diagnosticar os tumores hepáticos precocemente, para proporcionar tratamentos com intuito curativo, dentre eles o transplante hepático. Porém, é muito comum o diagnóstico mais tardio, em que os pacientes já se encontram fora dos critérios de Milão. Nesse contexto, a realização de *downstaging* ganha espaço, com o objetivo de trazer os pacientes cujo tumor está fora dos limites pré-estabelecidos para os critérios de Milão [49].

Em alguns estudos prospectivos não controlados, o *downstaging* foi benéfico, com resultado pós-transplante semelhante ao dos pacientes cujos tumores preenchiam os critérios de Milão na apresentação [50, 51, 52]. Assim, quando exitoso aumentaria o número de pacientes a serem transplantados.

Em um estudo publicado em 2015, foi proposto um protocolo de tratamento para o *downstaging* incluindo pacientes com tumor único ≤ 8 cm, 2 ou 3 lesões cada uma ≤ 5 cm, 4 ou 5 lesões cada uma ≤ 3 cm, ambas com a soma dos diâmetros tumorais máximos ≤ 8 cm. Todos os pacientes apresentavam ausência de invasão vascular com base em exames de imagem. Nesta casuística, 54,2% dos pacientes do grupo *downstaging* foram submetidos ao transplante hepático. A sobrevida pós-transplante em 5 anos e a probabilidade livre de recorrência foram de 77,8% e 90,8%, respectivamente, *versus* 81% e 88%, respectivamente, no grupo controle (pacientes que se enquadraram nos critérios de Milão na alocação em lista), sem diferença estatisticamente significativa. Logo, este estudo conseguiu demonstrar que o *downstaging* foi bem sucedido dentro destes critérios pré-estabelecidos e era associado a baixa recorrência de CHC e excelente sobrevida pós-transplante [52].

Outros estudos observacionais também demonstraram bons resultados pós-transplante nos pacientes com tumores que excediam os critérios de Milão, submetidos à prática de *downstaging*, com possibilidade de realocar dentro dos critérios para submeter ao transplante hepático [53, 54, 55].

Mais recentemente, Mazzaferro et al publicou em 2020, um estudo prospectivo, randomizado e controlado para avaliar o benefício desta prática. Os pacientes alocados tinham tumores além dos critérios de Milão, porém sem invasão macrovascular ou disseminação extra-hepática e foram divididos em dois grupos, os

quais foram submetidos ao transplante hepático após o *downstaging* ou tratamento com terapias locorregionais e/ou sistêmicas conforme progressão tumoral (grupo controle). Este estudo demonstrou uma sobrevida livre de tumor em 5 anos de 76,8% no grupo de transplante *versus* 18,3% no grupo de controle ($p=0,003$). A sobrevida global em 5 anos foi de 77,5% no grupo de transplante *versus* 31,2% no grupo de controle ($p=0,035$). Dessa forma, foi demonstrado uma sobrevida significativamente maior e com menor recorrência tumoral no grupo transplantado em comparação com aqueles no grupo de terapia sem transplante [49].

Com base no descrito acima, a prática de *downstaging*, para pacientes selecionados, parece ter bons resultados a curto e longo prazo, possibilitando um tratamento curativo para pacientes que anteriormente seriam candidatos a tratamento paliativo. O presente estudo de vida real, se propõe a avaliar a evolução de uma coorte de pacientes submetidos a transplante de fígado, após a realização de *downstaging* com TACE.

2. JUSTIFICATIVA

O CHC representa uma neoplasia maligna muito prevalente e que empresta um reservado prognóstico aos pacientes.

Tendo em vista ocorrer prioritariamente em pacientes com cirrose, se faz fundamental o rastreamento e o acompanhamento destes pacientes. No entanto, é constatado que muitas vezes esta avaliação é descuidada, o que traz sérias repercussões do tratamento da neoplasia quando diagnosticada mais tardiamente.

A despeito de uma elevada taxa de pacientes cirróticos com CHC e com indicação de transplante hepático, devido ao diagnóstico tardio do CHC em uma parcela dos casos, os mesmos seriam impedidos de realizar terapia curativa, pois o tumor extrapola os critérios de Milão. Assim, é fundamental constatar se as terapias locorregionais diminuem, na vida real, a carga tumoral colocando estes pacientes em critérios para o transplante.

Este estudo visa avaliar, em nosso meio, o comportamento dos pacientes com tumores fora dos critérios de Milão e que realizaram *downstaging* exitoso.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil e a sobrevida dos pacientes cirróticos portadores de carcinoma hepatocelular submetidos a TACE com o intuito de *downstaging* para a realização de transplante hepático.

3.2. Objetivos específicos

1. Comparar o perfil dos pacientes que realizaram TACE com objetivo de *downstaging* e que foram submetidos ao transplante com os que não atingiram os critérios de Milão e não entraram em lista de transplante.
2. Comparar a sobrevida dos pacientes submetidos a TACE como *downstaging* e aqueles em que a TACE foi utilizada como “ponte” ao transplante hepático.

4. REFERÊNCIAS

1. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182-236.
2. Heimbach J, Kulik L, Finn R, Sirlin C, Abecassis M, Roberts L, et al. AASLD Guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1):358-380.
3. Chagas AL, Mattos AA, Carrilho FJ, Bittencourt PL, Vezozzo DCP, Horvat N, et al. Brazilian Society of Hepatology updated recommendations for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Arq Gastroenterol* 2020;57(1):1-20.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
5. Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver cancer: connections with obesity, fatty liver, and cirrhosis. *Annu Rev Med.* 2016;67:103-117.
6. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med.* 1997;336(26):1855–1859.
7. Thursz M, Fontanet A. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(1):28-35.
8. Carrilho F, Kikuchi L, Branco F, Sandoval C, Mattos AA. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics* 2010;65(12):1285-1290.
9. Balogh J, Victor D 3rd, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma.* 2016;3:41-53.

10. Van Meer S, de Man RA, Coenraad MJ, Sprengers D, van Nieuwkerk KMJ, Klümper HJ, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma is associated with increased survival: Results from a large cohort in the Netherlands. *J Hepatol.* 2015;63(5):1156-1163.
11. Kew MC, Macerollo P. Effect of age on the etiologic role of the hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma in blacks. *Gastroenterology.* 1988;94(2):439-442.
12. Mattos AZ, Debes JD, Dhanasekaran R, Benhammou JN, Arrese M, Patrício ALV, et al. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A growing challenge. *World J Hepatol.* 2021;13(9):1107-1121.
13. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130(7):417-422.
14. Silva MCA, Miozzo SAS, Dossin IA, Tovo CV, Branco F, Mattos AA. Incidence of hepatocellular carcinoma in outpatients with cirrhosis in Brazil: A 10-year retrospective cohort study. *World J Gastroenterol.* 2016;22(46):10219-10225.
15. Sherman M, Colombo M. Hepatocellular carcinoma screening and diagnosis. *Seminars in Liver Disease.* 2014;34(4):389-397.
16. Cunha GM, Sirlin CB, Fowler KJ. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: LI-RADS. *Chin Clin Oncol.* 2021;10(1):3-3.
17. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. *Radiology.* 2018;289(3):816-830.
18. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391(10127):1301-1314.
19. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-693.

20. Xu DW, Wan P, Xia Q. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A review. *World J Gastroenterol* 2016;22(12):3325-3334.
21. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-699.
22. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002; 8(9):765-774.
23. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-96.
24. Vasconcellos M, Zamith LM. Impacto do escore MELD na sobrevida de pacientes portadores de carcinoma hepatocelular, transplantados no Brasil: revisão sistemática. *Rev Col Bras Cir*. 2019;46(6):1-6.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600 de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*; 2009 Out 30, p. 77.
26. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl* 2015; 21(9):1142-1152.
27. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An International Consensus Conference Report. *Lancet Oncol* 2012;13(1):11-22.
28. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of Hepatocellular Cancer Before Liver Transplant: Long-Term Outcome Compared to Tumors Within Milan Criteria. *Hepatology* 2015;61(6):1968–1977.

29. Kardashian A, Florman SS, Haydel B, Ruiz RM, Klintmalm GB, Lee DD, et al. Liver Transplantation Outcomes in a U.S. Multicenter Cohort of 789 Patients With Hepatocellular Carcinoma Presenting Beyond Milan Criteria. *Hepatology*. 2020;72(6):2014-2028.
30. Allard MA, Sebagh M, Ruiz A, Guettier C, Paule B, Vibert E, et al. Does Pathological Response After Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients With Cirrhosis Predict Outcome After Liver Resection or Transplantation. *Hepatol* 2015;63(1):83-92.
31. Boyvat F. Interventional Radiologic Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Exp Clin Transplant* 2017;15(2):25-30.
32. Motta Leal Filho, JM. Locoregional therapies for the treatment of locally advanced hepatocellular carcinoma. *Radiol Bras* 2021;54(3):9-10.
33. Crocetti L, Bargellini I, Cioni R. Loco-regional treatment of HCC: current status. *Clin Radiol*. 2017;72(8):626-635.
34. 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.
35. Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, Jae Kim Y. Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2020;21(21):8165.
36. Tsurusaki M, Murakami T. Surgical and Locoregional Therapy of HCC: TACE. *Liver Cancer*. 2015;4(3):165–175.
37. Basile A, Carrafiello G, Ierardi AM, Tsetis D, Bruntzos E. Quality-improvement guidelines for hepatic transarterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(4):765–774.
38. Sieghart W, Huckle F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: Modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol*. 2015;62(5),1187–1195.

39. Silva JP, Berger NG, Tsai S, Christians KK, Clarke CN, Mogal H, et al. Quimioembolização transarterial no carcinoma hepatocelular com trombose tumoral da veia porta: revisão sistemática e metanálise. *HPB*. 2017;19(8), 659-666.
40. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(11):1-22.
41. Mason MC, Massarweh NN, Salami A, Sultenfuss MA, Anaya DA. Post-embolization syndrome as an early predictor of overall survival after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *HPB*. 2015;17(12):1137-1144.
42. Quinto AM, Nutu OA, Manso RSR, Alonso IJ, Pulido JC, Municio AM, et al. Complications of transarterial chemoembolization (TACE) in the treatment of liver tumors. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2018;96(9):560-567.
43. Lee HN, Hyun D. Complications Related to Transarterial Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Review. *Korean J Radiol*. 2023;24(3):204–223.
44. Lewis AL, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, Stratford PW. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(8):1335-1343.
45. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(1):41-52.
46. Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):52–60.

47. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *J Hepatol.* 2020;72(2):288–306.
48. Shi XJ, Jin X, Wang MQ, Wei LX, Ye HY, Liang YR, et al. Outcomes of loco-regional therapy for down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2011;10(2):143–150.
49. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, Bongini M, Miceli R, De Carlis L, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):947-956.
50. Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, Davern TJ 3rd, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48(3):819-827.
51. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008; 8(12):2547-2557.
52. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: Long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015; 61(6):1968-1977.
53. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Mönch C, Bittinger F, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2006;12(8):1260-1267.
54. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, Anderson CD, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 2008;248(4):617-25.

55. De Luna W, Sze DY, Ahmed A, Ha BY, Ayoub W, Keeffe EB, et al. Transarterial chemoinfusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9(5):1158-1168.