

QUIMIOEMBOLIZAÇÃO HEPÁTICA PARA A RADIOLOGIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Caroline Graciano¹, Ana Lúcia Marcondes²

¹Graduanda na Faculdade de Tecnologia de Botucatu, caroline.graciano@fatec.sp.gov.br

²Docente Mestre Faculdade de Tecnologia de Botucatu, ana.marcondes@fatec.sp.gov.br

RESUMO

A quimioembolização é definida como uma técnica minimamente invasiva realizada por radiologistas intervencionistas para introdução de quimioterápicos em tumores, a fim de interromper o suprimento de sangue aos vasos sanguíneos que alimentam esses tumores visando a redução de seu tamanho. É usada para o tratamento de tumores de fígado e outros que se espalham nesse órgão (metástases). Esse estudo teve como objetivo descrever sobre a função da quimioembolização hepática, bem como suas vantagens e desvantagens. A técnica se mostra como uma alternativa para o controle do tumor, traz regressão da doença e aumenta a sobrevida do paciente. Os riscos de radiação devem ser avaliados para cada paciente.

Palavras-chave: Carcinoma hepatocelular. Quimioembolização. Tratamento paliativo.

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma neoplasia maligna agressiva que possui elevada morbidade e mortalidade, sendo geralmente uma complicação da cirrose hepática, assim como as hepatites B e C que também são fatores de risco para o desenvolvimento do carcinoma (CHEDID, 2017). Quando ligado à cirrose hepática surge a partir da evolução de um nódulo regenerativo hepatocitário que desencadeia a degeneração maligna (CHEDID, 2017). O câncer de fígado é a terceira principal causa de mortes por câncer no mundo. No Brasil, representa 0,7% de todos os tumores, com taxa de incidência de 2,7 casos novos por 100.000 habitantes em cinco anos (FERNANDES et al., 2021).

A quimioembolização transarterial, objeto de pesquisas científicas, é compreendida como um método de tratamento minimamente invasivo, seguro e eficaz para o tratamento paliativo de estágio intermediário do câncer de fígado em pacientes não indicados para cirurgia.

A quimioembolização é realizada no departamento de radiologia vascular intervencionista em hospitais através do uso da fluoroscopia; após identificada a artéria que nutre o tumor, quimioterápicos são injetados. A solução é projetada para promover o microinfarto e isso está relacionado ao efeito prolongado da quimioterapia, que também leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo. A utilização dos êmbolos faz com que as

artérias parem de fornecer sangue ao tumor, prolongando a expectativa de vida do paciente para que siga aguardando o transplante de fígado (BENTO et al., 2016).

Portanto, este trabalho de revisão teve como objetivo avaliar a utilização da quimioembolização transarterial para o tratamento do carcinoma hepatocelular.

2 DESENVOLVIMENTO DO ASSUNTO

2.1 Carcinoma Hepatocelular, Diagnóstico e Manejo Cirúrgico

Os principais fatores de risco para o CHC incluem infecção por Vírus da Hepatite B (HBV) e Vírus da Hepatite C (HVC), doença hepática induzida por álcool, exposição a aflatoxina e principalmente a esteatose hepática não alcoólica (NAFLD - do inglês *Non-alcoholic fatty liver disease*) (BAFFY; BRUNT; CALDWELL, 2012).

Muitas vezes, o diagnóstico é realizado quando a doença está em estágio avançado, restando poucas opções de tratamento, sendo que na maioria dos casos a solução é um transplante de fígado. No entanto, devido às baixas taxas de doação de órgãos e à rápida progressão da doença, com sobrevida de quatro a oito meses após o diagnóstico, os pacientes podem vir a óbito antes do tratamento (BENTO et al., 2016).

O protocolo de rastreamento envolve a ultrassonografia de abdome superior (US) e Alfa-fetoproteína. Em pacientes sem janela para a US, é necessário a tomografia computadorizada helicoidal trifásica (TC), e em casos selecionados como insuficiência renal, a ressonância magnética (RM) (HC FMAP USP, 2017). Vale destacar o modelo de estratégia diagnóstica segundo a *European Association for Study of the Liver* (EASL), onde 4 aspectos são considerados na avaliação prognóstica desses pacientes: 1) estágio do tumor; 2) grau de disfunção do fígado; 3) estado geral do paciente; 4) eficácia do tratamento (HC FMAP USP, 2017).

A sobrevida deve ser a base de comparação entre os diferentes métodos terapêuticos. Os tratamentos que fornecem uma taxa de resposta completa, ou melhor, possuem potencial de cura do tumor são: ressecção cirúrgica, transplante e ablação percutânea. Entre os tratamentos não curativos, o único que tem um efeito positivo na sobrevida é a quimioembolização transarterial (HC FMAP USP, 2017).

A intervenção cirúrgica potencialmente curativa é aceitável somente em alguns casos de CHC. Quando nenhuma intervenção é feita, o tumor tende a crescer gradualmente, reduzindo a função hepática e gerando metástases intra e extra-hepáticas.

Sendo assim, o óbito costuma ocorrer em 10 meses, causado por caquexia, hemorragia de varizes esofágicas ou gástricas, insuficiência hepática, ou raramente por ruptura de tumor com hemoperitônio (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2014).

Pacientes com múltiplos nódulos podem passar pela ressecção, no entanto terão um pior prognóstico (HERMAN, 2011). A ressecção do CHC é realizada em centros especializados, com mortalidade menor que 5%, índices globais de sobrevida em 5 anos, quando comparados aos de transplante para tumores iniciais. Tem a vantagem da rápida aplicação e, diferentemente do transplante, não há limite para o tamanho do nódulo a ser ressecado (HERMAN, 2011).

2. 2 Químioembolização Transarterial

A medicina diagnóstica vem derrubando barreiras e participando do tratamento de diversas patologias. É o que ocorre com a radiologia intervencionista (RI), uma subespecialidade da medicina que vem utilizando recursos e conhecimentos da medicina diagnóstica para tratar diversas doenças.

A RI, além de fornecer imagens em movimento e em tempo real através do uso de radiação ionizante, realizando exames com mais precisão que outras técnicas, é responsável por alguns procedimentos minimamente invasivos. Esses procedimentos proporcionam benefícios em comparação com a cirurgia tradicional, como recuperação mais rápida do paciente, menor tempo de internação, entre outros (PAZ; BOLOGNESI, 2017).

A RI pode ser compreendida em três áreas principais: Neurorradiologia Intervencionista, Radiologia Vascular Intervencionista, Cardiologia Intervencionista, sendo a radiologia vascular intervencionista uma das áreas mais complexas da RI, responsável por diagnosticar e tratar muitas partes do corpo, como pulmões, rins, fígado, pâncreas (CANEVARO, 2009).

Dentre os diversos procedimentos vascular intervencionistas utilizados para fins terapêuticos, a químioembolização hepática é altamente complexa e proporciona alta dose de radiação para pacientes (BALTER; MILLER, 2014). Alguns pacientes demandam várias sessões para o tratamento de uma lesão. Isso pode fazer com que ocorram lesões cutâneas radioinduzidas, em região média das costas ou região subescapular direita (UKISU; KUSHIHASHI; SOH, 2009). O número de sessões, o intervalo entre elas e a

suspensão do procedimento dependem da resposta do CHC após 2 a 3 sessões da quimioembolização (INCHINGOLO et al., 2021).

Organizações internacionais como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP) consideram avaliar o risco de radiação, a eficácia e o comprometimento com técnicas de redução de dose em radiologia intervencionista. Portanto, conforme Stecker et al. (2009), a dosimetria do paciente deve ser realizada e relatada para cada tipo de procedimento, os riscos decorrentes da exposição à radiação devem ser avaliados e os níveis de referência estabelecidos como parte do processo de otimização da proteção radiológica.

A quimioembolização é um tratamento executado por arteriografia, através da técnica de *Seldinger* para puncionar a artéria femoral direita ou esquerda utilizando um cateter. Para a observação dos vasos sanguíneos é utilizado o meio de contraste iodado. Depois de encontrar a artéria responsável pela nutrição do hepatocarcinoma, são injetados quimioterápicos como Mitomicina C (quimioterapia) e lipiodol (embolizante) (BENTO et al., 2016). A associação de agentes quimioterápicos pode ser utilizada e se mostra mais eficiente que a utilização de um único agente (INCHINGOLO et al., 2021).

A quimioembolização envolve a promoção de isquemia e citotoxicidade por injeção de microesferas contendo agentes quimioterápicos, sendo aplicada em vasos sanguíneos que alimentam tumores. Para isso, é necessário estudos das características vasculares do tumor, através de arteriografia convencional, investigando as origens e tortuosidades do CHC, dos vasos sanguíneos e artérias adjacentes, detecção de variação anatômica, de estenoses, doença aterosclerótica transmural, e possíveis oclusões do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior. Um microcateter é introduzido através de um cateter para injeção de partículas (agentes quimioterápicos) em vasos sanguíneos que nutrem o tumor, não causando necrose em tecido sadio. Ao final é realizada uma angiografia de controle, para confirmar a total desvascularização direcionada (BASILE et al, 2012).

2.3 Vantagens e desvantagens da quimioembolização hepática

A principal vantagem da quimioembolização transarterial carregada com microesferas (TACE-DEB) é a liberação prolongada do fármaco com tempo de semi-vida de 150-1730 horas, em comparação com a liberação mais rápida de agente quimioterápico em emulsão de lipiodol para TACE Convencional (cTACE) com semi-vida de 1 hora.

Como resultado, o tempo de exposição do tumor ao agente quimioterápico é aumentado e os níveis plasmáticos são menores do que os observados na TACE Convencional (RAOUL et al. 2011). Assim, a monoterapia com doxorubicina é o fármaco quimioterápico mais utilizado na TACE-DEB em todo o mundo (WU et al., 2014).

No entanto, devido à heterogeneidade do estado intermédio da classificação *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), há certa controvérsia quanto à eficácia e segurança da TACE em pacientes submetidos a esse procedimento. Existe a necessidade de novas estratégias para melhorar o processo de seleção nessa fase tão heterogênea do CHC (TALIAN; CLIP, 2000). Deve ser identificado com precisão os doentes que mais se beneficiarão com a TACE (COUCEIRO, 2015).

A TACE tem sido usada há décadas como uma opção de tratamento para o CHC. Sua tecnologia evoluiu ao longo do tempo, assim como os critérios de seleção de pacientes. Na verdade, a TACE é definida como tratamento de primeira linha para pacientes com BCLC de estágio intermediário. Em 2002, vários ensaios randomizados demonstraram sobrevida prolongada (CHEN et al., 2013). Mais de uma década depois, a TACE continua a ser uma terapia de primeira linha e a progredir no tratamento através de métodos cirúrgicos, sistêmicos e locoregionais (CHOI et al., 2013).

Em relação à segurança da TACE-DEB, um estudo concluiu que 40% dos pacientes apresentaram toxicidade grau III ou superior, enfatizando que a bilirrubina é um indicador de toxicidade (COUCEIRO, 2015).

O fato da TACE ser um tratamento local e não permitir o tratamento de doença extra-hepática também pode ser apontado como uma desvantagem. Existe uma relação significativa entre a presença de metástases extra-hepáticas e a redução do tempo de sobrevida do paciente (COUCEIRO, 2015).

No caso específico do hepatocarcinoma, sua principal fonte de nutrição é a artéria hepática, ao contrário de outros tipos de tumores, que se nutrem da veia porta (responsável pela fornecimento de 70% do sangue para o fígado). Portanto, a quimioembolização pode ser usada sem afetar o restante do órgão. Além de elevar a concentração do quimioterápico diretamente sobre o tumor, aumentando a eficiência do tratamento, reduz os efeitos colaterais, diminuindo a concentração da droga na corrente sanguínea (COSTA, 2013).

A desvantagem do uso desta técnica é o alto custo das diversas seções que devem ser realizadas regularmente, e a tecnologia não pode ser aplicada a pacientes com cirrose avançada e com envolvimento da veia porta (LANGER et al., 2005).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entende-se que o tratamento do hepatocarcinoma é de difícil solução, e o prognóstico está ligado à extensão tumoral e reserva funcional do órgão. A radiação que cada paciente receberá durante o processo deve ser previamente calculada.

Como alternativa menos tóxica cita-se a quimioembolização com *drug-eluting bead* (TACE-DEB), que, ao contrário da quimioembolização convencional, libera o quimioterápico de forma lenta, ao decorrer de alguns dias.

Portanto, a heterogeneidade do CHC e os níveis de toxicidade são fatores a serem avaliados para a seleção do tratamento. A quimioembolização transarterial carregada com microesferas é entendida como um tratamento local, não envolvendo doenças extra-hepáticas.

A quimioembolização pode ser estabelecida como um método seguro, afinal, a droga é aplicada diretamente no tumor e age por vários dias, aumentando a eficiência do tratamento e reduzindo os efeitos colaterais. Entre os tratamentos não curativos, é o único que apresenta efeito positivo na sobrevida.

4 REFERÊNCIAS

BAFFY G; BRUNT, E.M; CALDWELL, S.H. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. **Journal of Hepatol**, 56, p.1384-1391, 2012. Disponível em: <[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(12\)00114-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(12)00114-6/fulltext)>. Acesso em 24 abr. 2022.

BALTER, S; MILLER, D. L. Patients Skin Reactions from Interventional Fluoroscopy Procedures. **American Journal of Roentgenology**, v.202, n. 4, p. 335-342, 2014. Disponível em: <<https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.13.12029?src=recsys>>. Acesso em 24 abr. 2022.

BASILE, A. et al. Qualityimprovement guidelines for hepatic transarterial chemoembolization. **CardioVascular and Interventional Radiology**, v.35, n.4, p.765-774, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648700/>>. Acesso em 24 abr. 2022.

BENTO, C. F. B. et al. Quimioembolização para a radiologia: uma revisão. In: 5ª Jornada Científica E Tecnológica Da Fatec De Botucatu. **Anais**. Botucatu: Faculdade de Tecnologia de Botucatu, 2016. Disponível em: <<http://www.jornacitec.fatecbt.edu.br/index.php/VJTC/VJTC/paper/download/595/960>>. Acesso em 24 abr. 2022.

CANEVARO, L. Aspectos físicos e técnicos da Radiologia Intervencionista. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n.1, p. 101-115, 2009. Disponível em: < <https://www.rbfm.org.br/rbfm/article/view/50>>. Acesso em 24 abr. 2022.

CHEIDID, M, F. Carcinoma hepatocelular: diagnóstico e manejo cirúrgico. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v.30, n.4, p.272-278, 2017. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/abcd/a/dGdDDNxQd39RcBxf6VxhzDp/?lang=en>>. Acesso em 24 abr. 2022.

CHEN, J. et al. Clinical observation of transcatheter arterial chemoembolization plus sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. **J Clin Gastroenterol**, v.94, p.2566-2569, 2013. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23751743/>>. Acesso em 23 jul. 2022.

CHOI, G.H. et al. Sorafenib alone versus sorafenib combined with transarterial chemoembolization for advanced-stage hepatocellular carcinoma: results of propensity score analyses. **Radiology**, v.269, n.2, p. 603-611, nov. 2013. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/abcd/a/dGdDDNxQd39RcBxf6VxhzDp/?lang=en>>. Acesso em 24 abr. 2022.

COSTA, P. da S. M. **Microesferas de lactato de quitosana transportadoras de quimioterápicos para quimioembolização de tumores**. Itajubá, 2013. Universidade Federal de Itajubá. Disponível em: < https://repositorio.unifei.edu.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/336/dissertacao_cost_a_2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em 23 jul. 2022.

COUCEIRO, J. P. P. **Quimioembolização com microesferas carregadas no tratamento do carcinoma hepatocelular**: análise da resposta tumoral e da sobrevivência numa coorte de 47 doentes. Portugal, 2015. Artigo Científico, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra. Disponível em: < <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/30478>>. Acesso em 19 set. 2022.

EBARA, M et al. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. **Hepatogastroenterology**, 45: Suppl 3, p. 1214-1220, 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9730377/>>. Acesso em 24 abr. 2022.

FERNANDES, G. S, et al. Epidemiological and clinical patterns of newly diagnosed hepatocellular carcinoma in Brazil: the need for liver disease screening programs based on real-world data. **Journal of Gastrointestinal Cancer**, v.52. n.3, p.952-958, 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17544973/>>. Acesso em 24 abr. 2022.

HC FMAP USP. **Carcinoma Hepatocelular (CHC)**. Disponível em: < <http://www.hu.usp.br/wp-content/uploads/sites/273/2017/05/protocolochc.pdf> >. Acesso em 05 jul. 2022.

HERMAN, P. Carcinoma hepatocelular - Ressecção cirúrgica. **GED gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, v.30, n.3, p.69-71, 2011. Disponível em:

<<https://www.sbhepatologia.org.br/cientifico/ged/volume30/3/26.pdf>>. Acesso em 24 abr. 2022.

INCHINGOLO et al. New frontiers in endovascular therapies for locally advanced hepatocellular carcinoma. **Radiol Bras.**, v.54, n.2, p.130–135, mar./abr. 2021. Disponível em: <http://old.scielo.br/pdf/rb/v54n2/0100-3984-rb-54-02-0130.pdf>. Acesso em 22 jul. 2022.

KUMAR, V; ABBAS, A.K; ASTER, J.C. **Robbins & Contran. Pathologic Basis of Diseases**. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=5NbsAwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-BR#v=onepage&q&f=false>>. Acesso em 24 abr. 2022.

LANGER, L. F. et al. Contribuição da quimioembolização de hepatocarcinomas em pacientes cirróticos na espera pelo transplante hepático. **Radiol Bras.**, v.38, n.1, fev. 2005. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rb/a/Q8JVhbZhBGKfwVPQb44rBtm/abstract/?lang=pt>>. Acesso em 24 abr. 2022.

PAZ, A; BOLOGNESI, L. Radioproteção aplicada ao serviço de hemodinâmica. **Tekhne e Logos**, v. 8, n. 1, p. 68 – 82, 2017. Disponível em: <<http://revista.fatecbt.edu.br/index.php/tl/article/view/401>>. Acesso em 19 set. 2022.

RAOUL, J. L. et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. **Cancer Treat Ver**, 37, p. 212–220, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20724077/>>. Acesso em 23 jul. 2022.

STECKER, M. S. et al. Guidelines for patient radiation dose management. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 20, n. 7, p. S263-S273, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560006/>>. Acesso em 24 abr. 2022.

TALIAN, L.I.I; CLIP, P.R. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. **Hepatology**, v.3, p. 840–845, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10733537/>>. Acesso em 23 jul. 2022.

UKISU, R.; KUSHIHASHI, T; SOH, I. Skin Injuries Caused by Fluoroscopically Guided Interventional Procedures: Case-Based Review and Self-Assessment Module. **American Journal of Roentgenology**, v. 193, p. 59-69, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19933677/>>. Acesso em 24 abr. 2022.

WU, J, et al.. Chemotherapy for transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. **World J Gastroenterol**, v.20, p.10960–10968, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4138477/>>. Acesso em 23 jul. 2022.