

Guilherme Cayres Mariotti

**ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA *VERSUS* INJEÇÃO
PERCUTÂNEA DE ETANOL PARA TRATAMENTO NEOADJUVANTE
DE PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR EM ESTÁGIO
INICIAL CANDIDATOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de
Ciências da Saúde Albert Einstein para
obtenção do Título de Doutor em Ciências da
Saúde.

São Paulo

2022

Guilherme Cayres Mariotti

**ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA *VERSUS* INJEÇÃO
PERCUTÂNEA DE ETANOL PARA TRATAMENTO NEOADJUVANTE
DE PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR EM ESTÁGIO
INICIAL CANDIDATOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Ary Serpa Neto

Coorientador: Prof. Dr. Ronaldo Hueb Baroni

São Paulo

2022

Mariotti, Guilherme Cayres

Ablação por radiofrequência versus injeção percutânea de etanol para tratamento neoadjuvante de pacientes com carcinoma hepatocelular em estágio inicial candidatos a transplante hepático /

Guilherme Cayres Mariotti. -- São Paulo, 2022.

xiv; 49 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for neoadjuvant treatment of early-stage hepatocellular carcinoma candidates for liver transplantation.*

1. Neoplasias hepáticas. 2. Ablação por radiofrequência. 3. Tomografia. 4. Estudos prospectivos.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Guilherme Cayres Mariotti

**ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA *VERSUS* INJEÇÃO PERCUTÂNEA DE
ETANOL PARA TRATAMENTO NEOADJUVANTE DE PACIENTES COM
CARCINOMA HEPATOCELULAR EM ESTÁGIO INICIAL CANDIDATOS A
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

BANCA EXAMINADORA

Presidente da banca: Prof. Dr. Ary Serpa Neto

Membros titulares:

Prof. Dr. Rafael Antonio Arruda Pécora

Prof. Dr. Thiago Franchi Nunes

Prof. Dr. Marcelo Araújo Queiroz

Membros suplentes:

Prof. Dr. Joaquim Maurício da Motta Leal Filho

Prof. Dr. Pedro Alves Lemos Neto

Prof. Dr. Felipe Nasser

Prof. Dr. Paolo Rogério de Oliveira Salvalaggio

Prof. Dr. Arie Carneiro

Aprovada em: 10/01/2022.

Dedicatória

Dedico esta tese aos meus pais, base de apoio e propulsão a tudo que faço, à minha esposa, Ana Teresa, que me inspira e me nutre de perene acalanto, aos meus amados filhos, minha princesa Clarissa e meus recém-chegados gêmeos Thomas e Heitor, valores maiores na vida.

Agradecimentos

Ao Hospital Israelita Albert Einstein, uma instituição que subsidia o ensino e pesquisa, onde tenho a honra de trabalhar e produzir conhecimento.

Ao Dr. Ary Serpa Neto, expoente da pesquisa mundial, cujo aceite na orientação deste trabalho me trouxe grande honra, além de uma amistosa e prazerosa convivência neste período.

Ao Dr. Ronaldo Hueb Baroni, que após muito aprendizado durante a orientação de meu mestrado, seguiu iluminando os melhores caminhos a seguir nesta coorientação.

Ao Dr. Rodrigo Gobbo Garcia, grande amigo e ídolo, exemplo ímpar da grande capacidade em executar projetos bem sucedidos.

Ao Dr. Marcos Roberto Gomes de Queiroz, parceiro de todas as horas, presença leve e exímio gestor de pessoas e conflitos.

Aos Drs. Priscila Falsarella e Bruno Schmid, dos quais da formação tive o prazer de participar e que trouxeram o ímpeto jovial e talentoso para este projeto.

Aos demais colegas do Centro de Medicina Intervencionista e radiologistas da Imagem, bem como o economista Daniel Malheiros, probos parceiros que criteriosamente compartilharam a execução da metodologia proposta neste projeto.

Aos competentes hepatologistas e cirurgiões da equipe do Transplante Hepático do Hospital Israelita Albert Einstein/Hospital Municipal Vila Santa Catarina, em especial Dr. Guilherme Felga, que nos encaminharam seus pacientes e compartilharam ideias essenciais, nos depositando a essencial confiança.

Aos enfermeiros, técnicos e administrativos do Hospital Israelita Albert Einstein/Hospital Municipal Vila Santa Catarina, em particular as Enfas. Cynthia Gabrielle Sato e Roberta Falashi, sem as quais, esforço algum teria êxito.

Aos Amigos da Oncologia e Hematologia Einstein (AMIGOHE), que cuidadosamente aceitou nosso projeto e viabilizou recursos imprescindíveis para sua execução, e ao programa PROADI-SUS, que financia o transplante de fígado na nossa instituição, reforçando a participação governamental na execução de trabalhos científicos de qualidade.

Aos pacientes consentidos neste estudo, os quais pretendemos ter ajudado.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	ix
Lista de tabelas	x
Lista de abreviaturas	xi
Resumo.....	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Carcinoma hepatocelular: epidemiologia e avaliação diagnóstica.....	1
1.2 Carcinoma hepatocelular: tratamento cirúrgico e transplante hepático	2
1.3 Carcinoma hepatocelular: estadiamento	4
1.4 Ablação por radiofrequência <i>versus</i> ressecção cirúrgica.....	6
1.5 O impasse do transplante hepático e as terapias neoadjuvantes.....	6
1.6 O acompanhamento radiológico após terapias neoadjuvantes	8
1.7 Injeção percutânea de etanol como uma possível alternativa de melhor custo-efetividade	9
1.8 Objetivos.....	11
2 MÉTODOS	12
2.1 Local do estudo	12
2.2 Tipo de estudo.....	12
2.3 Seleção dos pacientes	12
2.3.1 Critérios de inclusão.....	12
2.3.2 Critérios de exclusão.....	13
2.4 Desenho do estudo e grupos	13
2.5 Avaliação, acompanhamento tumoral e radiológico – coleta de dados.....	14
2.6 Confidencialidade dos dados	15
2.7 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e riscos para o paciente.....	15
2.8 Considerações éticas	15
2.9 Orçamento.....	16
2.10 Descrição do procedimento de injeção percutânea de etanol	17
2.11 Descrição do procedimento de ablação por radiofrequência.....	19
2.12 Análise estatística	22

3 RESULTADOS	23
3.1. Desfecho primário: taxa de resposta objetiva (<i>objective response rate</i>)	24
3.2.1 Desfecho secundário: complicações precoces e tardias	25
3.2.2 Desfecho secundário: análise de custos	28
3.2.3 Desfecho secundário: análise de custo-efetividade.....	30
4 DISCUSSÃO	32
5 CONCLUSÕES	39
6 ANEXOS.....	40
7 REFERÊNCIAS	46
Abstract	

Lista de figuras

Figura 1. Critérios diagnósticos por tomografia computadorizada/ressonância magnética segundo LI-RADS v2018	2
Figura 2. Algoritmo proposto por Barcelona Clinic Liver Cancer	5
Figura 3. Mesa básica e aspecto do procedimento	18
Figura 4. Exemplo de injeção percutânea de álcool	19
Figura 5. Mesa básica e aspecto do procedimento de ablação por radiofrequência	21
Figura 6. Exemplo de ablação por radiofrequência	21
Figura 7. Modelo CONSORT 2010	23
Figura 8. Complicação precoce no grupo injeção percutânea de etanol	27
Figura 9. Caso grave de complicação tardia no grupo injeção percutânea de etanol...	28
Figura 10. Árvore de decisão probabilística com custos hospitalares médios	30
Figura 11. Análise de custo-efetividade	31

Lista de tabelas

Tabela 1. Características basais dos pacientes	24
Tabela 2. Resposta radiológica por nódulos	25
Tabela 3. Ocorrência de complicações precoces e tardias	26
Tabela 4. Análise de custos nos grupos de ablação por radiofrequência e injeção percutânea de álcool	29
Tabela 5. Análise de custo-efetividade	31

Lista de abreviaturas

AASLD	Associação Americana para Estudos do Fígado (<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
AJCC	Comitê Conjunto Americano de Câncer (<i>American Joint Committee on Cancer</i>)
AFP	Alfa-fetoproteína
BCLC	Grupo de Câncer de Fígado da Clínica Barcelona (<i>Barcelona Clinic Liver Cancer Group</i>)
CHC	Carcinoma hepatocelular
CR	Resposta completa (<i>Complete response</i>)
DA	Diferença absoluta
EASL	Associação Europeia para o Estudo do Fígado (<i>European Association for the Study of the Liver</i>)
ECOG	Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
HIAE	Hospital Israelita Albert Einstein
HRFA	Hiper-realce na fase arterial
ICH	Conselho Internacional de Harmonização (<i>International Council for Harmonisation</i>)
IMC	Índice de massa corporal
INR	Razão normalizada internacional (<i>International normalized ratio</i>)
LI-RADS	Sistema de Relatórios e Dados de Imagens do Fígado (<i>Liver Imaging Reporting and Data System</i>)
LT	Transplante de fígado (<i>Liver transplantation</i>)
MELD	Modelo para doença hepática em estágio terminal (<i>Model for end-stage liver disease</i>)
mRECIST	Critérios de avaliação de resposta modificados em tumores sólidos (<i>Modified response evaluation criteria in solid tumors</i>)
MWA	Ablação por micro-ondas (<i>Microwave ablation</i>)
PD	Progressão de doença (<i>Progressive disease</i>)
PEI	Injeção percutânea de etanol (<i>Percutaneous ethanol injection</i>)
PR	Resposta parcial (<i>Partial response</i>)

PST	Estado de performance (<i>Performance status</i>)
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
RFA	Ablação por radiofrequência (<i>Radiofrequency ablation</i>)
RM	Ressonância magnética
SD	Estabilidade de doença (<i>Stable disease</i>)
SGH	Sistema de gestão hospitalar
TACE	Quimioembolização transarterial (<i>Transarterial chemoembolization</i>)
TAE	Embolização transarterial (<i>Transarterial embolization</i>)
TARE	Radioembolização transarterial (<i>Transarterial radioembolization</i>)
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USG	Ultrassonografia
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular (<i>Vascular endothelial growth factor</i>)
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C

Resumo

Introdução: O carcinoma hepatocelular é o tumor maligno primário mais comum do fígado, sendo responsável pela maioria das mortes por câncer de fígado, com incidência crescente. O transplante de fígado é o tratamento padrão-ouro para carcinoma hepatocelular em estágio inicial irresssecável dentro dos critérios de Milão. No entanto, o longo tempo de espera devido à escassez de órgãos de doadores e progressão do tumor pode levar ao abandono da lista do transplante hepático. Os procedimentos ablativos neoadjuvantes desempenham um papel fundamental na assistência a estes pacientes, reduzindo o abandono (ou *drop-out*), da lista de espera. A ablação por radiofrequência e injeção percutânea de etanol são duas alternativas não cirúrgicas valiosas, mas a estratégia de tratamento com maior resposta radiológica, menores complicações e melhor custo-efetividade permanece controversa. **Objetivos:** Comparar a taxa de resposta objetiva (*objective response rate*) da ablação por radiofrequência e injeção percutânea de álcool em ressonâncias magnéticas realizadas em 60 dias, além dos custos hospitalares, taxa e graus de complicações relacionadas aos métodos em até 180 dias e a análise de custo-efetividade. **Métodos:** Projeto piloto, prospectivo, unicêntrico, aberto, com 54 pacientes randomizados em dois braços paralelos de ablação por radiofrequência *versus* injeção percutânea de etanol, tendo como desfecho primário a taxa de resposta objetiva (*objective response rate*) em ressonâncias magnéticas realizadas em 60 dias após o tratamento. Desfechos secundários foram os custos, as taxas e graus de complicações e a análise de custo-efetividade de ambas as técnicas. **Resultados:** Dentre os 29 nódulos tratados com ablação por radiofrequência, 28 (96,6%) apresentaram resposta completa. Apenas um nódulo (3,4%) foi categorizado como resposta parcial por resultar 40% de necrose. No grupo injeção percutânea de etanol, 12 de 23 (52,1%) nódulos apresentaram resposta completa (diferença absoluta, 42,0% [95% CI, 20,5 a 63,2]; $p < 0,001$). Ainda, 5 nódulos (21,7%) apresentaram resposta parcial e 6 nódulos (26,1%) doença estável, demonstrando superioridade da ablação por radiofrequência comparado a injeção percutânea de etanol na avaliação de taxa de resposta objetiva (*objective response rate*). Nenhum caso apresentou complicações precoces dentre os pacientes tratados por ablação por radiofrequência, enquanto houve quatro complicações precoces (17,4%) dentre os pacientes tratados por injeção percutânea de etanol. Quando avaliamos complicações tardias (definidas como após

uma semana do procedimento), houve dois casos no grupo ablação por radiofrequência (8,7%), enquanto no grupo injeção percutânea de etanol houve um caso (5,6%). A ablação por radiofrequência, ainda que realizada em única sessão, demonstrou-se mais onerosa que a injeção percutânea de etanol em custos totais, com uma mediana de custo de R\$ 4.325,20 (3.533,0 - 7.595,4) no grupo ablação por radiofrequência *versus* R\$ 2.463,60 (1.214,6 - 4.217,6) no grupo injeção percutânea de etanol ($p=0,003$). Ainda, avaliando o total de custo desde o primeiro dia da primeira intervenção até o dia da última ressonância magnética de controle, a mediana de custo no grupo ablação por radiofrequência também foi maior (R\$ 8.915,00 [7.419,0 - 11.779,7] *versus* R\$ 3.256,50 [2.274,30 - 6.136,0]; $p<0,001$). A análise de custo-efetividade, porém, aponta como estratégia dominante (mais efetiva e menos custosa) a ablação por radiofrequência, considerando-se como parâmetro de efetividade a taxa de resposta completa na ausência de complicações. O custo hospitalar médio estimado, considerando as probabilidades de complicações e custos no estudo, foi de R\$ 9.779,17 para ablação por radiofrequência e R\$ 10.477,70 para injeção percutânea de etanol. A razão de custo-efetividade incremental, isto é, a diferença entre os custos dividida pela diferença entre os desfechos, envolvendo duas estratégias, foi de R\$ 2.038,18 com vantagem para a ablação por radiofrequência. **Conclusões:** A ablação por radiofrequência foi a estratégia com maior taxa de resposta objetiva e com menores complicações em relação à injeção percutânea de etanol, quando empregadas no tratamento de carcinomas hepatocelulares entre 2,0 e 3,0cm, como terapia neoadjuvante em pacientes em lista de espera para transplante hepático. A ablação por radiofrequência permanece mais onerosa que a injeção percutânea de etanol nos custos relacionados ao procedimento, porém quando se considera valor associado a complicações e taxas de respostas relacionadas aos procedimentos, a ablação por radiofrequência se mostrou a técnica dominante (mais efetiva e menos custosa) na análise de custo-efetividade.

Descritores: Neoplasias hepáticas; Ablação por radiofrequência; Tomografia; Estudos prospectivos

1 INTRODUÇÃO

1.1 Carcinoma hepatocelular: epidemiologia e avaliação diagnóstica

O carcinoma hepatocelular (CHC), hepatoma ou hepatocarcinoma é a quinta neoplasia mais comum em todo o mundo, com mais de 500.000 casos diagnosticados anualmente.⁽¹⁾ Sua incidência vem aumentando no mundo, tendo dobrado nos últimos 25 anos nos Estados Unidos e na Inglaterra.⁽²⁾ O CHC também é a terceira causa de óbito por câncer e devido ao seu diagnóstico tardio, a sobrevida média dos pacientes é de 6 a 20 meses, com sobrevida de cinco anos menor do que 12%.⁽³⁾ As estatísticas americanas apontam que a mortalidade por CHC está aumentando em comparação com a mortalidade da grande maioria de outros tipos de câncer e estima-se que a mortalidade irá dobrar nas próximas duas décadas.⁽³⁾ No Brasil, também foi observada uma tendência crescente da mortalidade, para ambos os sexos. O coeficiente médio de mortalidade para o país foi de 3,59 óbitos por 100 mil habitantes, com aumento linear anual de 0,020 ($R^2=0,588$; $p<0,001$), sendo para o sexo masculino de 4,20 óbitos por 100 mil homens, com aumento linear de 0,044 ($R^2=0,81$; $p<0,001$) ao ano e, para o sexo feminino, de 2,98 por 100 mil mulheres, com aumento de 0,0194 ($R^2=0,35$; $p=0,008$) ao ano.⁽⁴⁾

Os principais agentes etiológicos na patogênese do CHC são a hepatopatia crônica a partir da infecção crônica pelos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite C (VHC) e outros fatores causais de menor incidência como abuso de álcool, distúrbios metabólicos/autoimunes ou agentes ambientais. Em relação ao CHC mediado pelo VHB, apesar da disponibilidade da vacina contra este vírus, a Organização Mundial da Saúde estima que, globalmente, 400 milhões de pessoas estejam cronicamente infectadas com o VHB. Não há vacina para VHC, até o presente momento.⁽¹⁾

O diagnóstico e tratamento adequados do CHC envolvem uma equipe multidisciplinar composta por oncologistas, hepatologistas, cirurgiões, patologistas, radiologistas e radiologistas intervencionistas. Atualmente, existem critérios radiológicos bem definidos para o diagnóstico de CHC, ficando a biópsia restrita a casos de dúvida diagnóstica.⁽¹⁾ A imagem transversal multifásica com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) com contraste, ou até mesmo por ultrassonografia (USG) contrastada, permitem o diagnóstico definitivo não invasivo de CHC em pacientes

considerados de alto risco. O Sistema de Relatórios e Dados de Imagens do Fígado (universalmente conhecido pelo acrônimo em inglês LI-RADS – *Liver Imaging Reporting and Data System*), criado em 2008 para lidar com a necessidade de melhorar a consistência e clareza da comunicação entre radiologistas e médicos de referência, apresenta elevada especificidade (acima de 85%) para pacientes em risco de CHC. A partir do hiper-realce na fase arterial (HRFA), somado a critérios principais como “lavagem” não periférica, “cápsula” com realce ou crescimento acima do limiar, nódulos suspeitos são categorizados em provavelmente CHC (LR-4) ou definitivamente CHC, (LR-5).⁽⁵⁾

Hiper-realce na fase arterial (HRFA)		Sem HRFA		HRFA não em halo	
Tamanho do achado (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19
Número de critérios principais:	Zero	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3
• “lavagem” não periférica	Um	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4
• “cápsula” com realce	Dois	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5
• crescimento acima do limiar		LR-4	LR-4	LR-4	LR-5

Fonte: Traduzido e adaptado de Marks RM, Masch WR, Chernyak V. LI-RADS: past, present, and future, from the AJR special series on radiology reporting and data systems. *AJR Am J Roentgenol.* 2021; 216(2):295-304. Figure 1—CT/MRI LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) version 2018 diagnostic algorithm. This material is reprinted without modification with permission from American College of Radiology (© American College of Radiology; www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LI-RADS-2018-Core.pdf), and pursuant to Creative Commons BY-NC-ND license and terms contained therein (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), including disclaimer in Section 5; p. 297.⁽⁵⁾

Figura 1. Critérios diagnósticos por tomografia computadorizada/ressonância magnética segundo LI-RADS v2018

1.2 Carcinoma hepatocelular: tratamento cirúrgico e transplante hepático

A indicação de qual tratamento o paciente será submetido depende da avaliação e da experiência da equipe multidisciplinar, sendo determinada principalmente pelas condições gerais e comorbidades de cada paciente, associadas à função hepática e, principalmente, ao tamanho, número e localização dos tumores no fígado.⁽¹⁾

Historicamente, radio e quimioterapia foram pouco eficazes para a cura do CHC e considerava-se que a ressecção cirúrgica e o transplante de fígado fossem as únicas terapias curativas em termos de sobrevida livre de doença para

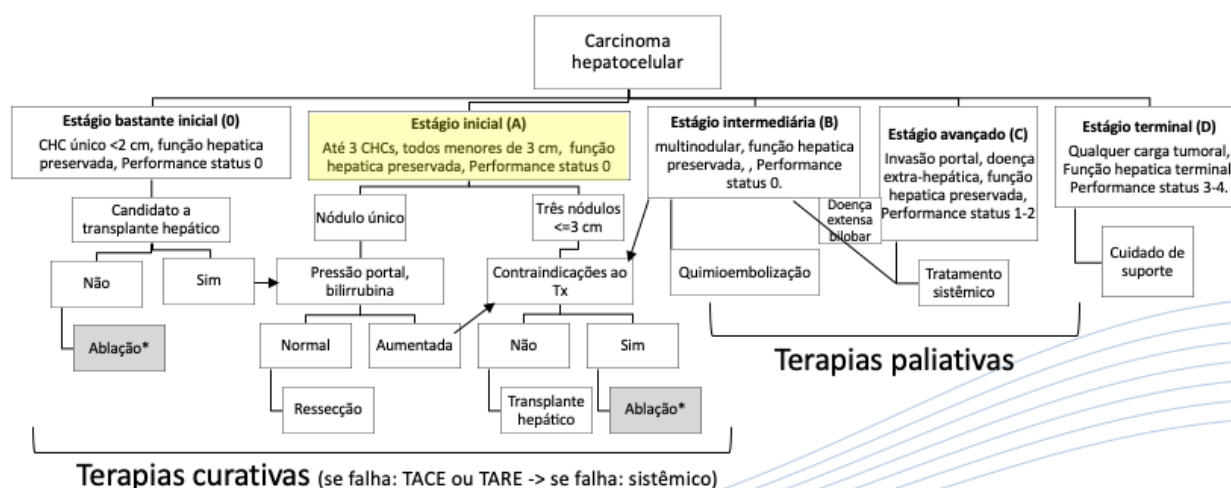
pacientes com CHC, porém terapias locorregionais como a ablação se tornaram potencialmente curativas.⁽¹⁾ Pacientes com função hepática preservada ou com lesões que exijam remoção de pouca massa hepática não tumoral são os melhores candidatos para cirurgia. Infelizmente, apenas uma minoria destes pacientes podem ser candidatos a cirurgia com fins curativos definitivos, seja devido ao estágio avançado da doença no diagnóstico, limitações da função hepática, presença de tumores volumosos, múltiplos e/ou situados em localização desfavorável para uma ressecção segura.⁽⁵⁾

O número de candidatos ao transplante hepático em relação à oferta limitada de órgãos ainda é o principal fator limitante para realização deste procedimento em nosso meio. No Brasil, em maio de 2006, a Portaria nº 1160 modificou os critérios de distribuição de fígado para transplantes, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente, ou modelo para doença hepática em estágio terminal (MELD – *model for end-stage liver disease*), um sistema de pontuação que compreende uma escala de valores de 6 a 40, sendo considerado um método bem estabelecido (AUC=0,78-0,87) como preditor de mortalidade em três meses dos pacientes que ainda se encontram na lista de espera por um órgão.⁽⁶⁾ Como indicador da gravidade da disfunção bioquímica de estágio final do receptor, o score MELD utiliza um cálculo logarítmico que envolve creatinina sérica, bilirrubina e razão normalizada internacional (INR – *international normalized ratio*), que avalia a tendência de coagulação sanguínea segundo a fórmula: $[0,957 \times \text{logaritmo natural (Ln)} (\text{creatinina mg/dL}) + 0,378 \times \text{Ln} (\text{bilirrubina mg/dL}) + 1,120 \times \text{Ln} (\text{INR}) + 0,643] \times 104$.⁽⁶⁾ Portadores de CHC são classificados como situação especial na lista de transplante, tendo como valor inicial do MELD de 20, já que estão sob um risco maior de óbito por progressão tumoral, bem como desenvolvimento de metástases ou descompensação clínica, podendo chegar ao valor máximo de 29 após seis meses de inclusão na lista, caso não tenha sido transplantado.⁽⁷⁾ A partir de 2016 nos Estados Unidos e recentemente no Brasil, com o propósito de tornar o critério de classificação dos pacientes cada vez mais eficaz, foi proposta a adoção do nível de sódio sérico no cálculo do MELD (MELD-Na ou MELD-sódio), para alocação de enxertos hepático.⁽⁸⁾ O cálculo do MELD-Na é realizado por meio da fórmula “ $\text{MELD-Na} = \text{MELD} + 1.32 \times (137 - \text{Na}) - [0.033 \times \text{MELD} \times (137 - \text{Na})]$ ”, considerando a correção do valor do sódio sérico para a faixa de 125-137 mEq/L e aumentando a eficácia em prever a mortalidade na lista de espera.⁽⁸⁾ Outro importante fator, considerado na seleção de pacientes com CHC para o transplante hepático, é a estimativa do risco de recorrência do tumor no período pós-cirúrgico.⁽⁹⁾ Na prática clínica atual em nosso meio, essa estimativa é baseada no

tamanho e número de nódulos tumorais e na presença de invasão vascular macroscópica, conforme definido em estudos de imagem pré-operatórios. A regra proposta pelo grupo de Milão para a seleção de pacientes, chamados universalmente de Critérios de Milão (um nódulo menor ou igual a 5,0cm ou 2 a 3 nódulos todos menores ou iguais a 3,0cm, e sem invasão vascular macroscópica) demonstrou fornecer taxas de sobrevida acima de 70% em 5 anos com cerca de 10% de probabilidade de recorrência.⁽¹⁰⁾ Esses critérios foram validados por vários grupos e são amplamente empregados para a seleção de candidatos nos Estados Unidos e na Europa.^(11,12) Apesar de sua utilidade comprovada, no entanto, é bem conhecido que alguns pacientes com tumores que excedem esses critérios também são potencialmente curáveis por transplante hepático.⁽¹³⁾ Mais recentemente, com o desenvolvimento de técnicas de biologia celular e molecular, muitos marcadores moleculares relacionados a invasão, metástase, recorrência e sobrevida têm sido explorados. No CHC, a ploidia do DNA, a atividade proliferativa de células tumorais, genes supressores e promotores de tumor, controladores do ciclo celular, proteinases que degradam a matriz extracelular, moléculas de adesão, fatores angiogênicos e genes metabólicos, foram considerados biomarcadores para o fenótipo maligno do CHC, e estão relacionados ao prognóstico e resultados terapêuticos.⁽¹⁴⁾

1.3 Carcinoma hepatocelular: estadiamento

O estadiamento do CHC é fundamental para o planejamento terapêutico.⁽¹⁵⁾ Os dois sistemas de estadiamento mais utilizados são: o proposto pelo Grupo de Câncer de Fígado da Clínica Barcelona (BCLC – *Barcelona Clinic Liver Cancer Group*),⁽¹⁶⁾ e do Comitê Conjunto Americano de Câncer (AJCC – *American Joint Committee on Cancer*)⁽¹⁷⁾ sendo que o BCLC estratifica os pacientes de acordo com desfecho e, simultaneamente, liga-o com a indicação de tratamento. O sistema BCLC estabelece um prognóstico de acordo com as cinco etapas que estão vinculadas à recomendação do tratamento de primeira linha. Se a opção recomendada não for viável devido a uma condição individual do paciente, a abordagem de tratamento para o próximo estágio evolutivo da doença deve ser considerada.⁽¹⁶⁾



Fonte: Traduzido e adaptado de 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):681-93. Figure 1. BCLC staging and treatment strategy in 2022; p. 683.⁽¹⁶⁾

Figura 2. Algoritmo proposto por Barcelona Clinic Liver Cancer

Os biomarcadores também permitem uma melhor estratificação. Alta concentração de alfa-fetoproteína (AFP) está associada a um mau prognóstico, sendo indicado que níveis de AFP devem permanecer abaixo de 500 a 1000ng/mL em um intervalo de 3 a 6 meses de observação, após *downstaging*, para avaliar o comportamento biológico do tumor, antes da listagem destes pacientes para transplante hepático.⁽¹⁸⁾ Novos biomarcadores como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF – *vascular endothelial growth factor*), angiopoietina 2 ou o proto-oncogene *c-Kit*, que podem refinar a previsão do prognóstico dentro de uma modelagem estatística, ainda não foram incorporados à definição de conduta de um paciente individualmente.⁽¹⁶⁾

Portanto, a ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha para estádios 0 ou A do BCLC, sem sinais de hipertensão portal e com bilirrubinas totais inferiores a 1mg/dL. Em pacientes que não são candidatos ao transplante ou diante do risco de saída, ou *drop-out*, da lista de espera preconiza-se o uso de tratamentos conhecidos como terapias neoadjuvantes, dentre as quais a ablação por radiofrequência (RFA – *radiofrequency ablation*), a injeção percutânea de etanol (PEI – *percutaneous ethanol injection*), a embolização transarterial (TAE – *Transarterial embolization*), a radioembolização transarterial (TARE – *transarterial radioembolization*) ou a quimioembolização transarterial (TACE – *transarterial chemoembolization*). Outras modalidades de terapia neoadjuvante menos difundidas incluem uso de micro-ondas, *laser* ou crioterapia.

1.4 Ablação por radiofrequência *versus* ressecção cirúrgica

Visto que a RFA é capaz de oferecer necrose tumoral completa com uma margem segura na maioria dos casos bem indicados, é provável que a ressecção e a RFA sejam semelhantes em termos de desfecho.⁽¹⁷⁾ Um modelo de análise de Markov (modelo matemático que presta apoio aos problemas de decisão envolvendo incertezas em um período contínuo de tempo) para tumores muito iniciais (BCLC 0) criado para simular um ensaio randomizado entre ressecção *versus* RFA seguida de ressecção para casos com falha local inicial, concluiu que ambas as abordagens eram quase idênticas em termos de sobrevida.⁽¹⁹⁾ Uma revisão sistemática e meta-análise incluindo 17 estudos (3.996 pacientes tratados com ressecção *versus* 4.424 pacientes tratados com ablação) com uma análise de custo-efetividade associada usando um modelo de Markov concluiu que, para CHC muito precoce (nódulo único menor que 2cm) em pacientes classe A de Child-Pugh, RFA forneceu expectativa de vida semelhante e expectativa de vida ajustada pela qualidade a um custo menor.⁽²⁰⁾ Finalmente, vários estudos de coorte relataram sobrevida de cinco anos além de 70% após RFA em pacientes bem selecionados com CHC muito precoce.⁽²¹⁾ A única vantagem da ressecção cirúrgica seria a oportunidade de avaliar o risco de recorrência precoce por patologia (invasão microvascular, má diferenciação ou presença de satélites). Se um alto risco de recorrência for detectado na amostra, o transplante de fígado pode ser indicado (a chamada indicação *ab initio*).⁽²²⁾ Se um paciente não for candidato ao transplante de fígado, as características da patologia não mudarão a estratégia de tratamento e, portanto, RFA pode se tornar a opção de primeira linha, deixando a cirurgia para os pacientes com nódulos não adequados para RFA, ou que falham no tratamento.⁽²³⁾

1.5 O impasse do transplante hepático e as terapias neoadjuvantes

O tempo de espera para o transplante hepático em pacientes com CHC é um fator determinante para um melhor prognóstico, visto que a progressão da doença pode excluí-los dos Critérios de Milão e, conseqüentemente, da lista de transplantes. Essa taxa de progressão varia de 7 a 11% em seis meses, e se aproxima de 40% em um ano.⁽²⁴⁾ Nestes casos entende-se que existe uma perda dos critérios exigidos para permanência na lista de transplante, com conseqüente exclusão do

paciente da lista de espera, o que é conhecido como *drop-out* da lista. O tempo de lista de espera, que em outros países é em torno de 6 meses, na maioria das regiões do Brasil chega a mais de um ano e, por vezes, mesmo com a situação especial dos pacientes com CHC em lista, o tempo de espera pode ultrapassar 2 anos.⁽²⁵⁾

Nos últimos 30 anos, vários métodos de destruição química ou térmica do tumor foram desenvolvidos e testados clinicamente. A PEI, induz a necrose coagulativa da lesão como resultado da desidratação celular, desnaturação proteica e oclusão química de pequenos vasos tumorais. Posteriormente, as terapias ablativas térmicas surgiram e são classificadas como tratamentos hipertérmicos (aquecimento do tecido a 60-100°C) – incluindo ablação por radiofrequência (RFA – *radiofrequency ablation*), ablação por micro-ondas (MWA – *microwave ablation*) e ablação a laser – ou crioablação (congelamento de tecido entre -20 e -60°C). A maioria dos procedimentos é realizada por meio de uma abordagem percutânea guiada por métodos de imagens, usualmente USG e TC.⁽²⁶⁾

É notável que os princípios do benefício do transplante tendem a prevalecer quando o risco de abandono relacionado ao câncer e a resposta a tratamentos locorregionais são levados em consideração. Os candidatos em lista de espera além dos limites aceitos de transplantabilidade têm uma probabilidade significativamente maior de morrer ou serem removidos da lista de espera do que os candidatos menos avançados, mas, se priorizados e transplantados precocemente mostram sobrevida semelhante em comparação com o CHC menos avançado.⁽²¹⁾

É consenso na literatura que a terapia neoadjuvante encontra seu importante papel diminuindo o risco de saída *drop-out* dos pacientes em lista dentro dos critérios de Milão, visto que se priorizados e mantidos dentro dos critérios de transplantabilidade têm sobrevida semelhante independentemente de serem portadores ou não de CHC.⁽¹⁷⁾ Quando se analisa a literatura incluindo também pacientes não listados para transplante, existem poucos estudos randomizados controlados que comparem qual a melhor terapia neoadjuvante para o CHC.

Uma revisão sistemática realizada em 2013⁽²⁶⁾ buscou uma resposta para qual seria o melhor tratamento para pacientes com CHC menores que 3,0cm, comparando RFA e PEI. Compilaram as evidências de 4 estudos randomizados prospectivos e controlados, num total de 766 pacientes com seguimentos de pelo menos 3 anos. Concluíram que a RFA parece superior à PEI no que diz respeito a controle tumoral local e sobrevida em 3 anos, porém apresenta maior número de complicações e

custo mais elevado, sendo mais factível em pacientes com CHC maiores que 2,0cm ou com função hepática Child-Pugh A.

Muitos pacientes no nosso meio certamente podem se beneficiar desta modalidade, entretanto, não possuímos este tratamento ainda disponível de forma rotineira no Brasil dado o potencial alto custo do instrumental, constantes negativas de fontes pagadoras suplementares e pouca disponibilidade no sistema público. Daí a necessidade de estudos que visem discutir condições de custo-efetividade do uso destas tecnologias neoadjuvantes no nosso meio, a exemplo da PEI que apresenta potencial menor custo, porém custo-efetividade ainda não avaliada no nosso meio.

Em resumo, o programa de transplante hepático do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), estabelecido pelo Hospital Municipal Vila Santa Catarina (HMOVSC), disponibilizava antes do período deste estudo, a PEI de maneira padronizada para nódulos menores ou iguais a 3,0cm e a quimioembolização transarterial (TACE – *transarterial chemoembolization*) para portadores de CHC maiores que 3,0cm candidatos a transplante hepático. A RFA, ainda indisponível de maneira rotineira, é um tratamento atrativo para um grande número de pacientes, porém ainda não tem seu uso difundido na rotina da maioria dos serviços públicos devido ao teórico alto custo do material. A PEI, por sua vez, vem sendo incorporada há mais tempo, porém sem dados uniformes em literatura de resposta tumoral, complicações, custos, sobrevida ou qualidade de vida frente à RFA.

1.6 O acompanhamento radiológico após terapias neoadjuvantes

Após uma terapia locorregional, como RFA ou PEI, o principal instrumento imagiológico proposto no seguimento é o critério de avaliação de resposta modificados em tumores sólidos (mRECIST – *modified response evaluation criteria in solid tumors*). O mRECIST para carcinoma hepatocelular introduziu as seguintes emendas ao padrão RECIST inicial não-modificado 1.1⁽²⁷⁾ na definição de resposta tumoral para lesões-alvo intra-hepáticas típicas: resposta completa (CR – *complete response*) é o desaparecimento de qualquer realce arterial intratumoral em todas as lesões-alvo; resposta parcial (PR – *partial response*) é diminuição de mais de 30% na soma dos diâmetros tumorais viáveis mais longos das lesões-alvo, tomando como referência a soma da linha de base dos diâmetros tumorais viáveis mais longos das

lesões alvo; progressão de doença (PD – *progressive disease*) é um aumento de pelo menos 20% na soma dos diâmetros tumorais viáveis mais longos, tomando como referência a soma a partir dos diâmetros das lesões-alvo registradas desde o início do tratamento; e estabilidade de doença (SD – *stable disease*) é qualquer caso que não mostra diminuição suficiente para se qualificar para PR nem aumento suficiente para se qualificar para PD.

1.7 Injeção percutânea de etanol como uma possível alternativa de melhor custo-efetividade

Nas diretrizes da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL – *European Association for the Study of the Liver*) de 2001, o PEI foi considerado o tratamento percutâneo padrão, enquanto outros procedimentos citados como mais invasivos e caros, como RFA, micro-ondas, crioablação ou uso de *laser*, ainda precisavam ser comparados com o PEI em ensaios clínicos de resposta tumoral inicial, sobrevida a longo prazo e custos. Na mesma diretriz, a RFA era tida como uma tecnologia promissora pela possibilidade de melhor destruição tumoral com menos sessões, porém com possíveis maiores efeitos colaterais e limitação de aplicabilidade pela localização do tumor no fígado.⁽¹⁾ Ao longo destes 20 anos, porém, a RFA vem substituindo a PEI no tratamento percutâneo do CHC com cirrose,⁽²⁸⁾ tendo sido publicadas algumas meta-análises comparando ambos os métodos desde então,^(28,29-31) evidenciando que a RFA melhorou a sobrevida geral em 3 anos e o controle local da doença em pacientes com CHC com nódulos de até 3cm de diâmetro em comparação com PEI, porém muitos deles apresentam vieses de seleção (por localização do tumor no fígado, *expertise* e disponibilidade, por exemplo), escassos estudos de custo-efetividade e não focaram diretamente o risco de *drop-out* da fila de transplante hepático, ainda que o prazo para avaliar este desfecho não seja tão longo. Dois estudos italianos^(32,33) levantaram os custos médicos diretos médios, por Brunello et al.⁽³²⁾ sendo 4.097 euros para pacientes no grupo PEI e 6.540 euros para aqueles no grupo RFA ($p < 0,0001$), e uma vez que a RFA foi considerada mais cara e mais eficaz do que PEI, a relação custo-efetividade incremental foi calculada. O custo extra por um paciente adicional que atingir uma resposta completa tumoral sustentada em 1 ano, usando o RFA em vez de PEI, foi de 8.286 euros. Giorgio et al.⁽³³⁾ documentaram

custos totais da PEI de 1.359 euros, enquanto da RFA foram de 171.000 euros, concluindo, portanto, que dada a diferença de custo sem diferença na sobrevida em 5 anos, a PEI deve ser considerada em pacientes pobres ou ricos. Além disso os processos de randomização não foram claros ou foram inadequados em alguns dos ensaios⁽²²⁾ e a meta-análise de Bouza et al.⁽³⁰⁾ concluiu que a relação custo-eficácia do PEI e RFA precisava de uma avaliação mais aprofundada. Tais estudos serão novamente discutidos adiante.

Na última diretriz da EASL, publicada em 2018,⁽¹⁷⁾ ablação térmica com radiofrequência se tornou o padrão de atendimento para pacientes com tumores BCLC 0 e A que não podem ser encaminhados para cirurgia (evidência alta; recomendação forte). A ablação térmica em tumores únicos de 2 a 3cm de tamanho é uma alternativa à ressecção cirúrgica baseada em fatores técnicos (localização do tumor), condições hepáticas e extra-hepáticas do paciente. Em pacientes com CHC em estágio muito inicial (BCLC 0), a ablação por radiofrequência em locais favoráveis pode ser adotada como terapia de primeira linha, mesmo em pacientes cirúrgicos (evidência moderada; recomendação forte). A injeção de etanol é uma opção em alguns casos em que a ablação térmica não é tecnicamente viável, especialmente em tumores <2cm (evidência alta; recomendação forte).

Pacientes em fila de transplante hepático podem se beneficiar de tratamentos percutâneos envolvendo RFA ou PEI de acordo com a experiência e biologia tumoral, mas dúvidas pairam se a PEI teria desvantagens terapêuticas, menos complicações e um custo significativamente menor frente à RFA.

Pretende-se com este estudo comparar o uso de RFA com PEI em portadores de carcinomas hepatocelulares em fila de transplante hepático, em relação a resposta radiológica, complicações, análise de custos e custo-efetividade, visto que não há, até o presente momento, evidências suficientes que apoiem uniformemente uma melhor relação de custos e resposta tumoral pós-tratamento considerando-se risco de complicações, para RFA ou para PEI em CHCs entre 2,0 e 3,0cm, em especial no cenário nacional.

Vale ressaltar ainda que não existem estudos randomizados controlados da eficácia, custo-efetividade e complicações de RFA e PEI para pacientes portadores de CHCs em estágio inicial em lista de transplante hepático na América Latina e muito poucos estudos randomizados controlados publicados pelo mundo. Os achados deste estudo podem representar uma mudança de paradigma no tratamento do

CHC no Brasil, já que hoje tanto a RFA como a PEI não são utilizadas sistematicamente na maioria das instituições, ainda que sejam cada vez mais difundidos como terapias de escolha para pacientes listados para transplante hepático.

1.8 Objetivos

1. Comparar a taxa de resposta objetiva (*objective response rate*) em ressonâncias magnéticas realizadas em aproximadamente 60 dias (cerca de 2 meses) após o tratamento de ablação por radiofrequência ou injeção percutânea de álcool, como terapia neoadjuvante em pacientes portadores de carcinomas hepatocelulares em estágio inicial, em lista de espera para transplante hepático;

2. Comparar taxa e graus de complicações relacionadas aos métodos, além de pesquisa de recidivas tardias em ressonâncias magnéticas entre 120 e 180 dias após o tratamento;

3. Comparar os custos da ablação por radiofrequência e da injeção percutânea de álcool, incluindo o número de sessões e todos os eventuais insumos (transfusões, dias de internação, etc.) desde o dia da primeira intervenção (procedimento de ablação por radiofrequência ou injeção percutânea de álcool) até o dia da última ressonância magnética de controle (após 180 dias);

4. Analisar a custo-efetividade da ablação por radiofrequência e injeção percutânea de álcool.

2 MÉTODOS

2.1 Local do estudo

Hospital Municipal Vila Santa Catarina.

2.2 Tipo de estudo

Projeto piloto prospectivo controlado, em um único centro, aberto, randomizado com dois braços paralelos (RFA e PEI).

2.3 Seleção dos pacientes

Foram avaliados os pacientes com CHC em lista de transplante hepático, respeitando os seguintes critérios de inclusão e exclusão abaixo para tratamento neoadjuvante pré-transplante, em acordo com o grupo de transplante de fígado do Hospital Israelita Albert Einstein/Hospital Municipal Vila Santa Catarina e da portaria da Secretaria Estadual e do Ministério da Saúde, respeitando eventuais detalhes técnicos de viabilidade de cada tratamento para cada paciente.

2.3.1 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de CHC único ou múltiplo (até três nódulos), medindo entre 2,0 e 3,0cm de acordo com os critérios de *Barcelona Clinic Liver Cancer* (estádio tumoral A) e de Milão;
- Nódulo(s) LI-RADS 4 ou 5 evidenciado(s) em RM de no máximo 30 dias, virgens de tratamento local;
- Pacientes Child-Pugh A e B, em fila de transplante hepático.

2.3.2 Critérios de exclusão

- Presença de invasão vascular ou disseminação extra-hepática;
- Ascite refratária ou intratável;
- Encefalopatia hepática grau III/IV;
- Trombose completa do tronco principal da veia porta;
- Bilirrubina total >3mg/dL;
- Distúrbio de coagulação: RNI>2 e/ou plaquetas<20.000;
- Escore de performance (PST) pelos critérios do grupo de oncologia cooperativa oriental (ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*) >2;
- Hidrotórax moderado ou severo;
- Insuficiência renal com *clearance* de creatinina<30mL/min/1,73m²;
- MELD calculado>30;
- Impedimentos técnicos para a realização dos procedimentos de PEI ou RFA;
- Recusa em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Pacientes que apresentaram maior risco com os procedimentos de PEI ou RFA do que os potenciais benefícios do estudo.

2.4 Desenho do estudo e grupos

O estudo incluiu consecutivamente pacientes com CHC que preencheram os critérios de inclusão na ausência de critérios de exclusão. Pacientes receberam carta-convite durante consulta clínica no Ambulatório de Transplantes do Hospital Vila Santa Catarina (Anexo 1). Pacientes com nódulos únicos ou múltiplos (até três) entre 2,0 e 3,0cm foram randomizados para tratamento com RFA isolada *versus* PEI isolada. A randomização foi feita por computador (plataforma REDCap) individualmente e não estratificada.

O acompanhamento por imagem após o procedimento foi ajustado de modo que após cerca de 60, 120 e 180 dias do procedimento uma RM do abdome superior fosse realizada, a fim de avaliar a resposta tumoral pelo mRECIST comparando

a taxa de resposta objetiva (*objective response rate*) e pesquisa de recidiva local. Um único caso foi necessário realizar o controle por imagem de 60 dias por TC contrastada, que consistia na paciente internada por abscesso peri-hepático e empiema pleural, em estado clínico grave neste período, achado confirmado nas RMs de 120 e 180 dias. Caso houvesse necessidade de mudança (*crossover*) de tratamento devido a decisão da equipe multidisciplinar, o paciente seria excluído do estudo.

A RFA e PEI foram realizados para os participantes deste estudo como terapia minimamente invasiva por via percutânea (USG com ou sem fusão de imagens com RM ou TC, ou TC com ou sem contraste endovenoso) pela equipe composta por 5 radiologistas intervencionistas, com mínimo de 6 anos de experiência em ablação ou injeção percutânea de álcool, sob sedação acompanhada por equipe de anestesiologia na sala de tomografia do Hospital Municipal Vila Santa Catarina. O tratamento seria descontinuado por pedido do paciente ou caso algum dos critérios de exclusão surgisse, por exemplo o desenvolvimento de invasão vascular ou disseminação extra-hepática.

2.5 Avaliação, acompanhamento tumoral e radiológico – coleta de dados

Todos os pacientes foram avaliados e acompanhados clinicamente pela equipe multidisciplinar formada por hepatologistas, cirurgiões e radiologistas por meio de consultas médicas seriadas.

Os dados foram coletados no sistema de gestão hospitalar (SGH), Cerner, RIS-PACS e banco de dados eletrônico do setor de intervenção e da central de transplantes da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, incluindo dados clínicos gerais dos pacientes no pré e pós-procedimento.

Os dados de imagem coletados foram relacionados aos exames de USG, TC e RM pré e pós-procedimento, laudados por equipe experiente de radiologia especializada em imagem abdominal (4 radiologistas, mínimo 5 anos de experiência em imagiologia hepática). Eles incluíram: número e dimensões de cada nódulo, presença ou não de cápsula, lesões satélites, padrão nodular, presença de outros nódulos menores que 2cm (sem achados típicos para CHC), presença de halo com contraste e sinais de necrose à RM. Estes exames de imagem já faziam parte da avaliação e

seguimento de portadores de CHC em lista de espera para transplante hepático no HIAE, porém ainda assim, foram incluídos na análise de custo deste estudo.

Variáveis clínicas estudadas incluíram sexo, idade, índice de massa corporal (IMC), Child-Pugh, MELD, etiologia da hepatopatia crônica, presença de sintomas relacionados com o tumor e PST por ECOG, presença de outras complicações da cirrose/hipertensão portal no momento do diagnóstico do CHC (ascite, encefalopatia, hemorragia digestiva, síndrome hepatorrenal e peritonite bacteriana espontânea).

Os pacientes foram submetidos ao acompanhamento clínico a cada 60 dias, e imagiológico após 60, 120 e 180 dias das sessões de PEI e RFA.

2.6 Confidencialidade dos dados

Os dados gerenciados pela equipe do estudo foram utilizados somente para a proposição do mesmo. Os dados pessoais dos pacientes foram mantidos sob confidencialidade em local seguro e sob uso somente do investigador principal ou sob sua autorização. Os dados foram incorporados no sistema eletrônico de dados do setor e arquivados em servidor próprio da instituição.

2.7 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e riscos para o paciente

O TCLE foi obtido de todos os pacientes convidados a participar do estudo (Anexo 2). Na carta-convite foram descritos todos os riscos da RFA ou PEI que segundo experiência preliminar institucional, não ultrapassaram 10%, com complicações maiores <2% e mortalidade <0,2% conforme descritos na literatura e recentemente revisado por Shen et al.⁽²⁶⁾

2.8 Considerações éticas

Os investigadores deste projeto asseguraram que este projeto fosse conduzido completamente em conformidade com a declaração de Helsinque, com todos os guias aplicáveis do Conselho Internacional de Harmonização (ICH – *International Council for Harmonisation*), termos de pesquisa da resolução número 240 do Conselho

Nacional de Saúde de 5 de junho de 1997, assim como todos os itens da resolução atual vigente para ensaios clínicos número 466 de 12 de dezembro de 2012 do Ministério da Saúde. O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein/Hospital Municipal Vila Santa Catarina (CAAE 68277917.4.0000.0071) e da Secretaria Municipal de Saúde (CAAE 68277917.4.3001.0086) e os TCLEs foram obtidos de todos os pacientes convidados a serem incluídos no estudo.

2.9 Orçamento

O orçamento do insumo de probes de RFA foi aprovado e liberado em trabalho de início em 2013 que comparava RFA *versus* TACE (SGPP 1851-13), porém não foi possível sua finalização, transferindo para este estudo 27 probes de RFA (grupo estimado de 25 pacientes), isentando orçamento adicional para este projeto. Estes probes foram renovados ao longo de procedimentos de radioablação realizados no HIAE, de modo a garantir que durante todo o período deste projeto todos os probes estavam dentro do prazo de validade. Além dos probes supracitados, o quadro 1 evidencia outros itens de custos utilizados em PEI e RFA. A PEI, durante o período do estudo, tratou-se de técnica padrão adotada como rotina em nosso serviço, de modo que não houve custo adicional para a instituição ou para o paciente.

Quadro 1. Custos relacionados aos procedimentos de ablação por radiofrequência e injeção percutânea de etanol

Protocolo padrão independente do estudo (PEI)	Custo unitário médio (R\$)
Alcoolização percutânea guiada por TC com anestesia	450,00
Alcoolização percutânea guiada por USG com anestesia	291,00
Agulha Raqui Quincke 22G x 8,5cm	13,64
Agulha Biop Chiba 20G x 15cm	75,60
Agulha Biop Chiba 22G x 15cm	75,60
Álcool absoluto ampola 10mL	5,56
1 diária na Clínica Médica	1011,00
1 diária na UTI	2853,00
Ressonância magnética do abdome superior	640,00
Protocolo de teste (RFA)	Custo unitário médio (R\$)
Probes de radiofrequência x 26 (doação AmigoH)	2524,03 (total 65625,00)
1 diária na Clínica Médica	1011,00

continua...

...continuação

1 diária na UTI	2853,00
Ressonância magnética do abdome superior	640,00

TC: tomografia computadorizada; USG: ultrassonografia; UTI: unidade de terapia intensiva; RFA: ablação por radiofrequência (*radiofrequency ablation*); PEI: injeção percutânea de etanol (*percutaneous ethanol injection*).

2.10 Descrição do procedimento de injeção percutânea de etanol

O procedimento consistiu em até 3 sessões de punções percutâneas guiadas por USG e TC, intercaladas por 1 semana, de acordo com critérios padronizados:^(34,35)

1. Paciente sob anestesia geral ou sedação consciente (midazolan+fentanil), posicionado no equipamento de TC multi-slice com 16 ou mais fileiras de detectores, equipado com recursos de fluoro-TC. A escolha da modalidade anestésica dependeu do número, dimensões e localizações das lesões – alvo do tratamento por PEI, além da avaliação prévia do grau de colaboração do paciente;

2. Realização de TC com ou sem contraste iodado e USG do abdome superior com ou sem fusão de imagens (USG com RM ou TC) para programação do procedimento (o uso de contraste venoso iodado na tomografia dependeu da função renal do paciente e do grau de dificuldade em se identificar a lesão-alvo durante o procedimento de PEI);

3. Introdução percutânea de agulha Turner 22G-15cm ou tipo raquianestesia 22G-8,5cm no interior da lesão hepática por meio de orientação tomográfica e ultrassonográfica. Efetuada injeção de 4 a 20mL (estimado pelo volume do nódulo e aspecto de imagem) de contraste iodado diluído a 20% para confirmação do posicionamento adequado da agulha por meio de TC;

4. Em caso de extravasamento do contraste para estruturas adjacentes (vascular, biliar ou peritoneal) à lesão a agulha era reposicionada ou o procedimento suspenso;

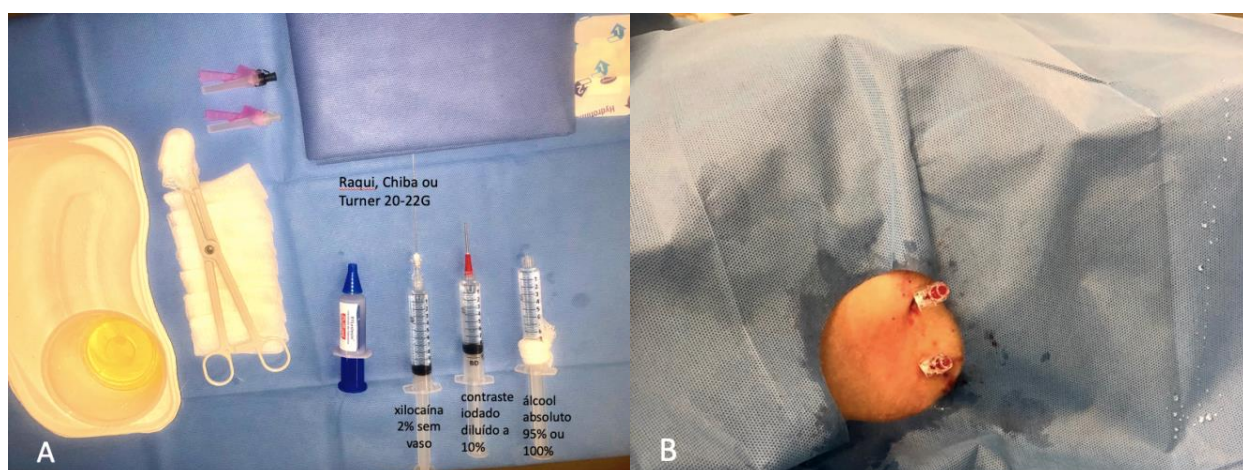
5. Efetuada injeção de álcool absoluto ou 95% estéril no volume de 4 a 20mL (estimado pelo volume do nódulo e aspecto de imagem) podendo a agulha ser reposicionada o número de vezes necessário para se obter uma perfusão homogênea dentro do nódulo (aspecto homogeneamente hiperecogênico ao US ao final do tratamento);

6. Durante o procedimento, após cada sessão, avaliados com tomografia (com ou sem contraste) o resultado preliminar da ablação química e a estratégia de reposicionamento da agulha para a eventual sessão subsequente;

7. Paciente conduzido à unidade de recuperação pós-anestésica, permanecendo por pelo menos duas horas sob vigilância hemodinâmica estrita, para observação e repouso até que tenha condições de alta de acordo com protocolo institucional;

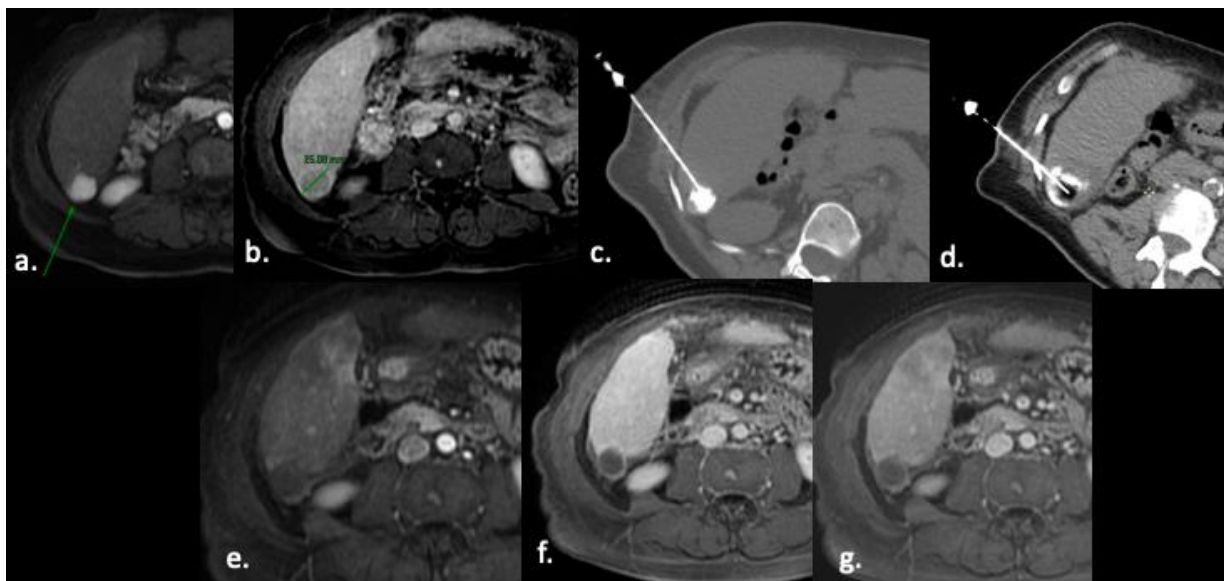
8. Efetuados exames imaginológicos ou laboratoriais durante a internação nos pacientes que apresentassem quaisquer variações de seu quadro clínico ou hemodinâmicas durante este período inicial;

9. Retorno para prováveis três sessões no total, intercaladas por uma semana, podendo ser suspensas a depender da necessidade indicada no estudo tomográfico de retorno.



Instrumental realizado durante uma sessão de PEI: (A) material de assepsia, agulha tipo raquianestesia, Chiba ou Turner 20-22G (a depender da profundidade da lesão), anestésico local (xilocaína 2% sem vasoconstritor), contraste iodado diluído a 10%, álcool absoluto 95 ou 100%. (B) introdução de duas agulhas para tratamento de dois nódulos hepáticos.

Figura 3. Mesa básica e aspecto do procedimento



Paciente do sexo feminino, 63 anos, portadora de hepatite C em fila do transplante há 1 ano. (a) e (b) Carcinoma hepatocelular LR-5 de 2,5cm, (c) injeção de 3mL de contraste iodado diluído a 10%, (d) injeção de 5,5mL de álcool absoluto em três sessões, resposta completa à PEI e sem sinais de recidiva após 6 meses [ausência de realce em todas as sequências: (e) arterial, (f) portal e (g) tardia]. **Figura 4.** Exemplo de injeção percutânea de álcool

2.11 Descrição do procedimento de ablação por radiofrequência

O procedimento consistiu em uma sessão única de radioablação guiada por USG e TC, objetivando a ablação curativa por necrose tumoral completa com uma margem adequada, minimizando o dano local a tecidos não-alvo, de acordo com critérios padronizados:^(36,37)

1. Paciente sob anestesia geral ou sedação consciente (midazolam+fentanil), posicionado no equipamento de TC multi-slice com 16 ou mais fileiras de detectores, equipado com recurso de flúor-TC. A escolha da modalidade anestésica a depender do número, dimensões e localizações das lesões – alvo do tratamento por RFA, além da avaliação prévia do grau de colaboração do paciente;

2. Realização de TC com ou sem contraste iodado e US do abdome superior com ou sem fusão de imagens (USG com RM ou TC) para programação do procedimento (o uso de contraste venoso iodado na TC dependeu da função renal do paciente e do grau de dificuldade em se identificar a lesão-alvo durante o procedimento de RFA);

3. Introdução percutânea de probe de radiofrequência (*Valley-Lab Covidien* ACT 1530, ACT2030 ou ACTC 1525) no interior da lesão hepática por meio de orientação tomográfica e/ou ultrassonográfica. Após a confirmação do posicionamento

adequado do probe por meio de TC, efetuada sua conexão ao gerador de radiofrequência compatível (RF200W), fornecido pelo mesmo fabricante dos probes;

4. Caso estruturas adjacentes (alças intestinais, rim, bço, etc.) à lesão-alvo estivessem a uma distância menor que 2,0cm, introduzida agulha do tipo Chiba 18G-15cm ou de raquianestesia entre a lesão-alvo e a estrutura, possibilitando a injeção de solução glicosada a 5% num volume suficiente para isolar a lesão-alvo de órgãos adjacentes (técnica de hidrodissecção);

5. Efetuado um ciclo de tratamento inicial com 12 minutos, sendo o probe reposicionado o número de vezes necessário para que a zona de ablação de cada sessão envolvesse todo o volume lesional através de total hipocogenicidade do nódulo com margem de segurança de cerca de 1cm;

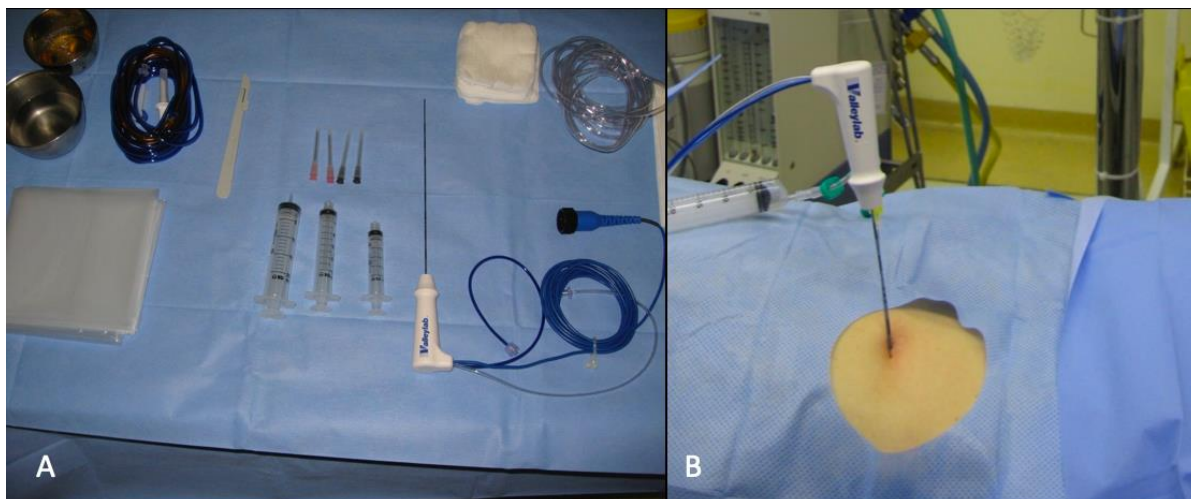
6. Durante o procedimento, após cada sessão de 12 minutos de tratamento, avaliados com ultrassom e/ou tomografia sem contraste endovenoso e o resultado preliminar da ablação e a estratégia de reposicionamento do probe para a eventual sessão subsequente;

7. Ao final do tratamento, com a retirada do probe ainda ativo para minimizar risco de *seeding* ou implante tumoral no trajeto, e realização dos curativos locais, efetuada tomografia trifásica com contraste endovenoso (salvo contra-indicações absolutas a sua utilização) para avaliação do resultado e pesquisa de complicações;

8. Paciente conduzido a unidade de recuperação pós-anestésica, onde permaneceu por pelo menos duas horas sob vigilância hemodinâmica estrita, sendo encaminhado ao leito de internação em apartamento, caso condições clínicas compatíveis, semi-intensiva ou unidade de terapia intensiva. O paciente permaneceu sob observação e repouso até que tivesse condições de alta de acordo com protocolo institucional;

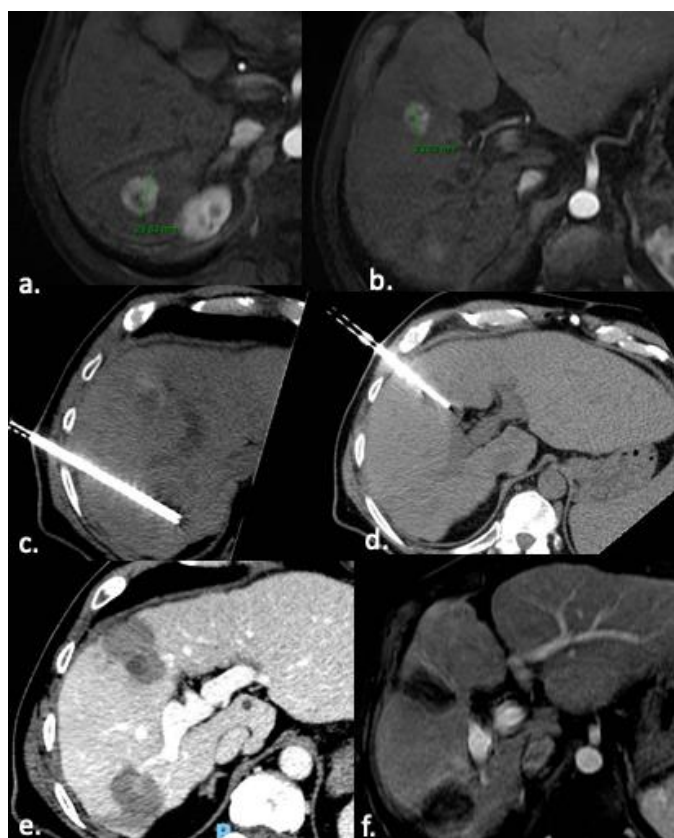
9. Efetuados exames imaginológicos durante a internação nos pacientes que apresentarem quaisquer variações de seu quadro clínico ou hemodinâmicas durante este período inicial;

10. Procedimento de RFA foi realizado em sessão única definitiva a cada nódulo, sem necessidade de repetição de retornos para novos ciclos ao tratamento.



(A) instrumental realizado durante uma sessão de RFA: material de assepsia e injeção de anestésico local (xilocaína 2% sem vasoconstritor), probe de RFA. (B) introdução percutânea de probe de RFA para tratamento de nódulo hepático.

Figura 5. Mesa básica e aspecto do procedimento de ablação por radiofrequência



Paciente do sexo masculino, 55 anos, HCV, Child-Pugh A, dois nódulos: (a) medindo 2,3cm e (b) medindo 2,9cm. (c) e (d) posicionamento do probe de RFA no interior dos nódulos, (e) controle imediato evidenciando áreas hipovasculares envolvendo os nódulos com margens de segurança, (f) resposta completa à RFA e sem sinais de recidiva após 6 meses (ausência de realce arterial).

Figura 6. Exemplo de ablação por radiofrequência

2.12 Análise estatística

Calculamos o número de pacientes necessários para o estudo com base em regras práticas para o tamanho da amostra para ensaios piloto. Segundo diferentes regras, calculamos que seriam necessários 50 pacientes para reduzir a imprecisão em torno da incidência do desfecho primário.⁽³⁸⁾

Todos os dados foram coletados prospectivamente por um assistente de pesquisa em um banco de dados eletrônico. Variáveis contínuas foram relatadas como mediana (quartil 25% - quartil 75%) e comparadas usando testes de soma de postos de Wilcoxon, e variáveis categóricas foram relatadas como número e porcentagens e comparadas usando o teste exato de Fisher. Os pacientes foram analisados de acordo com seu grupo de randomização e o conjunto de dados de análise incluiu todos os pacientes que foram randomizados e submetidos ao procedimento total.

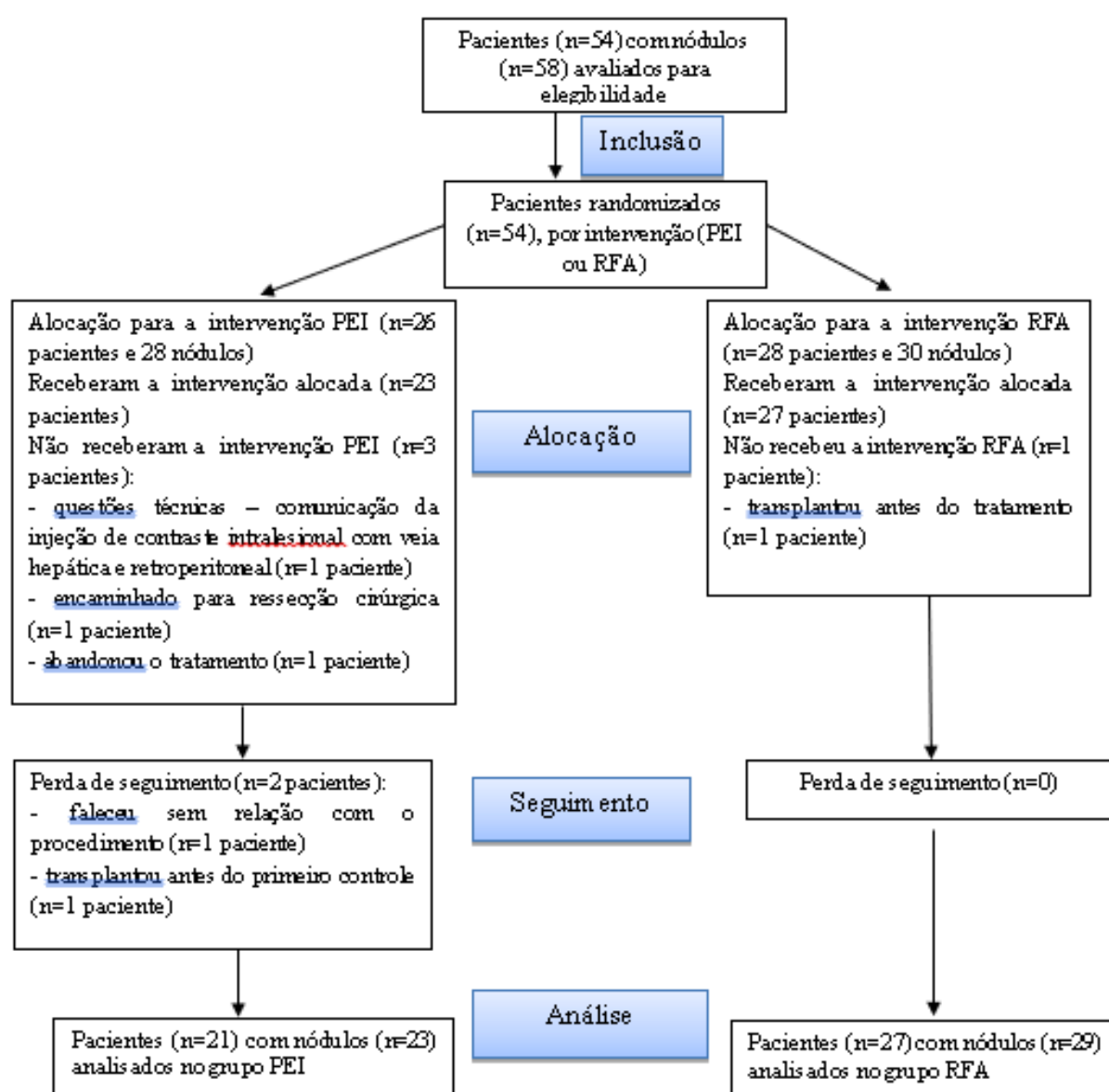
O desfecho primário foi comparado entre os grupos usando um modelo linear generalizado considerando uma distribuição binomial e um *link* de identidade, e reportado como diferença absoluta (DA) e intervalo de confiança de 95% (IC). Os custos foram comparados usando os testes de soma de postos de Wilcoxon e as complicações foram comparadas usando os testes exatos de Fisher.

O nível de significância para os desfechos primários e secundários foi de 0,05, sem ajuste para comparações múltiplas. As análises de resultados secundários foram exploratórias. Os valores-p relatados são bilaterais e apenas a análise de caso completa foi realizada. Todas as análises foram realizadas com o *software* R, versão 4.0.2 (R Core Team).

Utilizamos o *software* de análise de decisão TreeAge Pro 2017 (TreeAge Software, Inc, Williamstown, MA, EUA) para as análises de custo-efetividade.

3 RESULTADOS

Entre janeiro de 2018 e outubro de 2020, 54 pacientes com 58 nódulos foram randomizados no estudo, 28 alocados para o grupo RFA e 26 para o grupo PEI. Após exclusões, conforme figura 7, dados de 50 pacientes com um total de 52 lesões hepáticas foram tratadas e analisadas (27 pacientes e 29 nódulos no grupo RFA e 21 pacientes e 23 nódulos no grupo PEI). A tabela 1 sumariza os dados demográficos, clínicos e laboratoriais da casuística, e não houve diferença entre os grupos.



RFA: ablação por radiofrequência (*radiofrequency ablation*); PEI: injeção percutânea de álcool (*percutaneous ethanol injection*).

Fonte: Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340:c332.⁽³⁹⁾

Figura 7. Modelo CONSORT 2010

Não deve haver confundimento na interpretação dos dados deste estudo o fato de que o número de pacientes variou nas análises dentre os desfechos, visto que um número maior de pacientes foi submetido aos tratamentos e, portanto, para estes taxas de complicações e custos foram avaliados, enquanto um número menor de pacientes foram analisados quanto ao desfecho primário, a taxa de resposta objetiva (*objective response rate*).

Tabela 1. Características basais dos pacientes

Variáveis	RFA (n=27)	PEI (n=23)
Idade (anos)	62 (55 - 68)	63 (57 - 68)
Masculino - n (%)	24 (88,9)	17 (73,9)
Classe funcional Child-Pugh		
A	20 (74,1)	15 (65,2)
B	7 (25,9)	8 (34,8)
Etiologia da hepatopatia		
Hepatite B	1 (3,7)	2 (8,7)
Hepatite C	13 (48,1)	11 (47,8)
Alcoólica	9 (33,3)	7 (30,4)
Criptogênica	4 (14,8)	3 (13,0)
Característica dos nódulos		
Número por grupo	29	25
Número por paciente	1,0 (1,0 - 1,0)	1,0 (1,0 - 1,0)
Tamanho do tumor, cm	2,1 (2,0 - 2,6)	2,2 (2,0 - 2,5)
Testes laboratoriais		
Bilirrubina, mg/dL	1,4 (0,9 - 2,0)	1,2 (0,7 - 2,3)
Albumina, g/dL	3,7 (3,2 - 4,3)	3,7 (3,4 - 3,9)
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	84 (63 - 121)	99 (66 - 120)
Alfa-fetoproteína, mg/mL	5,8 (3,6 - 27,7)	8,0 (4,3 - 72,9)
INR	1,3 (1,2 - 1,5)	1,3 (1,2 - 1,4)

PEI: injeção percutânea de etanol (*percutaneous ethanol injection*); RFA: ablação por radiofrequência (*radiofrequency ablation*); INR: razão normalizada internacional (*international normalized ratio*). Dados reportados como mediana (quartil 25% - quartil 75%) ou número (percentual).

3.1 Desfecho primário: taxa de resposta objetiva (*objective response rate*)

Conforme ilustrado na tabela 2, após 60 dias, 26 de 27 (96,3%) pacientes no grupo RFA obtiveram resposta completa *versus* 12 de 21 (57,1%) pacientes no grupo PEI (DA, 36,30 [intervalo de confiança 95%, 14,50 a 58,85]; p=0,001). Comparando os nódulos, 28 de 29 (96,5%) nódulos no grupo RFA obtiveram resposta completa *versus* 12 de 23 (52,2%) no grupo PEI (DA 42,01 [intervalo de confiança 95%,

20,55 a 63,24]; $p < 0,001$), demonstrando superioridade da RFA como terapia neoadjuvante em pacientes portadores de CHC em lista de espera para transplante hepático, na avaliação de taxa de resposta objetiva.

O único caso que apresentou resposta parcial (40% de necrose) no grupo RFA foi um nódulo de 2,5cm que se apresentava em localização central próximo a grandes vasos do lobo esquerdo, o que sabidamente é uma causa de “efeito de roubo de calor” ou “*heat sink effect*”, aumentando risco de ablação incompleta. No grupo PEI, os resultados foram significativamente inferiores ($p < 0,001$), tendo 12 nódulos com resposta completa (52,2%), 5 nódulos (21,7%), com PR (PR - até 30% de necrose) e 6 casos (26,1%) de SD (SD - menos de 30% de necrose).

Tabela 2. Resposta radiológica por nódulos

	RFA (n=29)	PEI (n=23)	Total (N=52)	Valor-p
Resposta completa	28 (96,5)	12 (52,2)	40 (77,0)	< 0,001
Resposta parcial (mais de 30% de necrose)	1 (3,4)	5 (21,7)	6 (11,5)	
Doença estável (menos de 30% de necrose)	0 (0,0)	6 (26,1)	6 (11,5)	
Total de nódulos tratados	29 (100,0)	23 (100,0)	52 (100,0)	

PEI: injeção percutânea de etanol (*percutaneous ethanol injection*); RFA: ablação por radiofrequência (*radiofrequency ablation*). Resultados expressos em n(%).

3.2.1 Desfecho secundário: complicações precoces e tardias

Quando avaliamos as complicações precoces (dentro da primeira semana de tratamento), chama a atenção o fato de não termos nenhum caso dentre os 27 pacientes do grupo RFA, enquanto houve 4 complicações precoces (17,4%) dentre os 23 tratados por PEI com diferença estatisticamente significante ($p = 0,038$), conforme tabela 3. Entre estas quatro complicações, inclui-se dois casos de trombose portal segmentar temporária (um deles ilustrado na Figura 8), um caso de encefalopatia hepática temporária e um caso de abscesso peri-hepático e empiema pleural (Figura 9). A gravidade dos três primeiros eventos foi classificada como Clavien-Dindo⁽⁴⁰⁾ grau II, já que requereram tratamento medicamentoso sem necessidade de internação e a última como Clavien-Dindo grau IV, pois demandou tratamento cirúrgico e internação prolongada inclusive em leito de UTI.

Quando avaliamos complicações tardias (definida como após uma semana do procedimento), houve dois casos no grupo RFA (7,4%), sendo um caso de

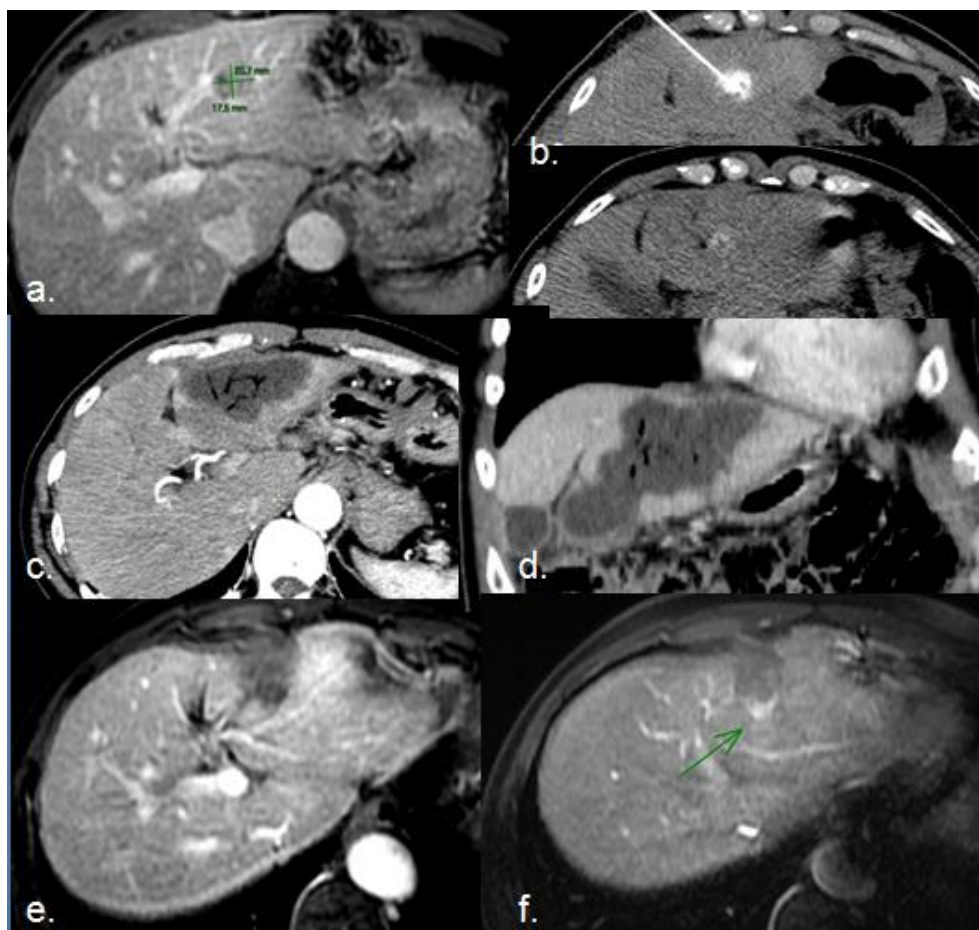
recidiva tardia e um caso de discutível disseminação neoplásica adjacente à lesão que pode estar relacionado a hidrodissecção posterior à lesão ou crescimento de nódulos satélites adjacentes à lesão-alvo, enquanto no grupo PEI houve um caso de recidiva tardia (4,3%), sem diferença estatisticamente significativa ($p>0,999$), conforme tabela 3. As classificações tardias não foram classificadas em Clavien-Dindo e não impediram que os pacientes continuassem na fila do transplante hepático, pois se mantiveram dentro dos critérios de Milão inclusive com melhores condições.

Vale destacar que nenhum dos 48 pacientes apresentou saída (*drop-out*) da lista de transplante hepático, de acordo com critérios amplamente discutidos anteriormente.

Tabela 3. Ocorrência de complicações precoces e tardias

Variáveis	RFA n (%)	PEI n (%)	Valor-p
Complicações precoces			0,038
Não	27 (100,0)	19 (82,6)	
Sim	0	4 (17,4)	
Complicações tardias			>0,999
Não	21 (91,3)	17 (94,4)	
Sim	2 (8,7)	1 (5,6)	
Total pacientes	27 (100)	23 (100)	

RFA: ablação por radiofrequência (*radiofrequency ablation*); PEI: injeção percutânea de etanol (*percutaneous ethanol injection*).



Paciente do sexo masculino, 72 anos, HCV, Child-Pugh A com nódulo LR-5 de 2,0cm (a), (b) realizada uma única sessão com injeção de 4mL de álcool absoluto, (c) imagem axial e (d) imagem coronal pós contraste endovenoso evidenciam no retorno após 7 dias para a segunda sessão alteração perfusional do lobo esquerdo compatível com trombose portal, sendo evidenciado nos controles de 120 dias (e) e 180 dias (f) seu caráter temporário, inclusive com sinais de recidiva tardia no último controle.

Figura 8. Complicação precoce no grupo injeção percutânea de etanol



Paciente do sexo feminino, 67 anos, HBV, Child-Pugh B com nódulo LR-5 de 2,4cm (a), (b) realizadas três sessões com injeção de 15mL de álcool absoluto. Após 7 dias paciente apresentou febre e dor à inspiração sendo evidenciado empiema pleural (c) e abscesso peri-hepático (d) classificado como Clavien-Dindo grau IV, que demandou tratamento cirúrgico e internação prolongada (27 dias) inclusive em leito de UTI.

Figura 9. Caso grave de complicação tardia no grupo injeção percutânea de etanol

3.2.2 Desfecho secundário: análise de custos

A análise de custos foi dividida entre o valor de insumos do dia do procedimento, no caso do grupo RFA que é uma sessão única, ou dos três dias dos procedimentos do grupo PEI, e no valor total de custos desde o dia da primeira intervenção (procedimento de RFA ou PEI) até o dia da última RM de controle (cerca de 180 dias após).

No dia do(s) procedimento(s) percebe-se que a RFA, ainda que realizada em única sessão, se demonstrou mais onerosa que a PEI, conforme tabela 4, apresentando mediana de R\$ 4.325,20 no grupo RFA e mediana de R\$ 2.463,60 no grupo PEI, com significância estatística ($p=0,003$).

A análise dos valores de RM não apresentou diferença significativa ($p=0,465$) entre os grupos, haja vista que o protocolo de seguimento por imagem (exames em cerca de 60, 120 e 180 dias) foi o mesmo entre os dois grupos (RFA e PEI), tendo medianas de R\$ 1.293,48 no grupo RFA e R\$ 1.224,46 no grupo PEI.

Os valores de internação foram estatisticamente diferentes ($p<0,001$), sendo que apenas um paciente no grupo PEI teve internação prolongada em decorrência do procedimento, cuja complicação grave necessitou procedimentos percutâneos, cirúrgicos e leito de UTI, tendo valor de R\$ 128.187,33, com todos os demais pacientes do grupo PEI com custo zero de internação. Já no grupo RFA, cujo protocolo sugeria internação em leito de enfermaria por 24 horas, a mediana de custo foi de R\$ 2.057,18.

Avaliando total de custos desde o dia da primeira intervenção até o dia da última RM de controle (cerca de 180 dias após), que incluiu procedimentos, internação se necessária, RM e outros insumos como transfusões, cirurgias e leitos de UTI, a mediana do grupo RFA (R\$ 8.915,00) foi superior à mediana do grupo PEI (R\$ 3.256,50), com significância estatística ($p<0,001$).

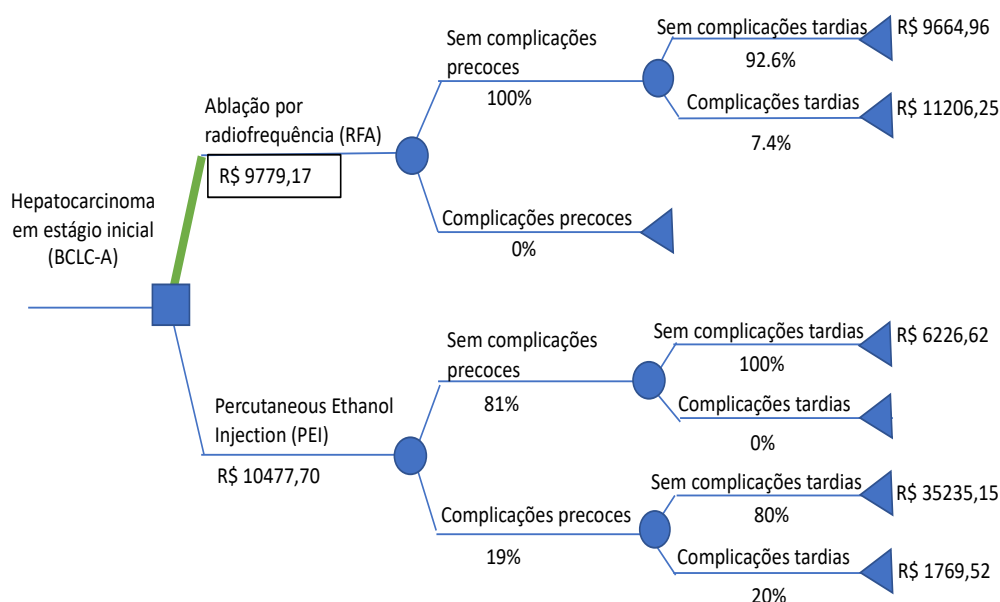
Tabela 4. Análise de custos nos grupos de ablação por radiofrequência e injeção percutânea de álcool

Variáveis	RFA (n=27)	PEI (n=23)	Valor-p
Valor do dia do procedimento			
Mediana (quartil 25% - quartil 75%)	4325,0 (3533,0 - 7595,0)	2463,6 (1214,6 - 4217,6)	0,003
Média ± desvio padrão	6237,2 ± 4813,1	4001,5 ± 4721,1	
Mínimo	2524,0	288,9	
Máximo	20604,4	17355,3	
Valor de internação			
Mediana (quartil 25% - quartil 75%)	2057,0 (463,0 - 3237,0)	0,0 (0,0 - 0,0)	< 0,001
Média ± desvio padrão	2638,7 ± 2529,2	5573,4 ± 26728,9	
Mínimo	0,0	0,0	
Máximo	9551,5	128187,3	
Valor dos exames de RM			
Mediana (quartil 25% - quartil 75%)	1293,5 (942,3 - 1480,2)	1224,5 (625,8 - 1503,7)	0,465
Média ± desvio padrão	1248,9 ± 534,8	1102,3 ± 629,3	
Mínimo	310,9	0,0	
Máximo	2881,2	2558,7	
Valor total			
Mediana (quartil 25% - quartil 75%)	8915,0 (7419,0 - 11780,0)	3256,5 (2274,3 - 6136,0)	< 0,001
Média ± desvio padrão	10155,3 ± 4998,0	10677,2 ± 27113,2	
Mínimo	2944,0	847,4	
Máximo	24180,2	133086,9	

PEI: injeção percutânea de etanol (*percutaneous ethanol injection*); RFA: ablação por radiofrequência (*radiofrequency ablation*); RM: ressonância magnética.

3.2.3 Desfecho secundário: análise de custo-efetividade

Os resultados de nosso modelo apontam como estratégia dominante (mais efetiva e menos custosa) a RFA, considerando-se como parâmetro de efetividade a taxa de resposta completa na ausência de complicações. O custo hospitalar médio estimado, considerando as probabilidades de complicações e custos no estudo, foi de R\$ 9.779,17 para RFA e R\$ 10.477,70 para PEI. A mediana de resposta completa foi de 96 para RFA e 62% para PEI. Com base nestes dados, obtivemos a árvore de decisão probabilística demonstrada na figura 10, que apresenta aos custos hospitalares médios para cada uma das decisões.



A linha verde no braço “ablação por radiofrequência” aponta a alternativa mais custo-efetiva. As estratégias terapêuticas são mostradas após o nó de decisão (à direita de □). O resultado probabilístico é mostrado após os nós de chance (à direita de ○). Os nós terminais são representados por ▽.

Figura 10. Árvore de decisão probabilística com custos hospitalares médios

O custo incremental por paciente resultante do uso da PEI foi de R\$ 698,56, comparativamente ao procedimento de RFA. A efetividade incremental foi de 34,2%, o que significa que praticamente um em cada três pacientes tiveram um desfecho resposta completa na ausência de complicações em favor da RFA frente à PEI.

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI), isto é, a diferença entre os custos dividida pela diferença entre os desfechos, envolvendo duas estratégias, foi de R\$ 2.038,18 com vantagem para a RFA.

$$RCEI = (C_{RFA} - C_{PEI}) / (E_{RFA} - E_{PEI})$$

Onde:

- C: custo.
- E: efetividade.

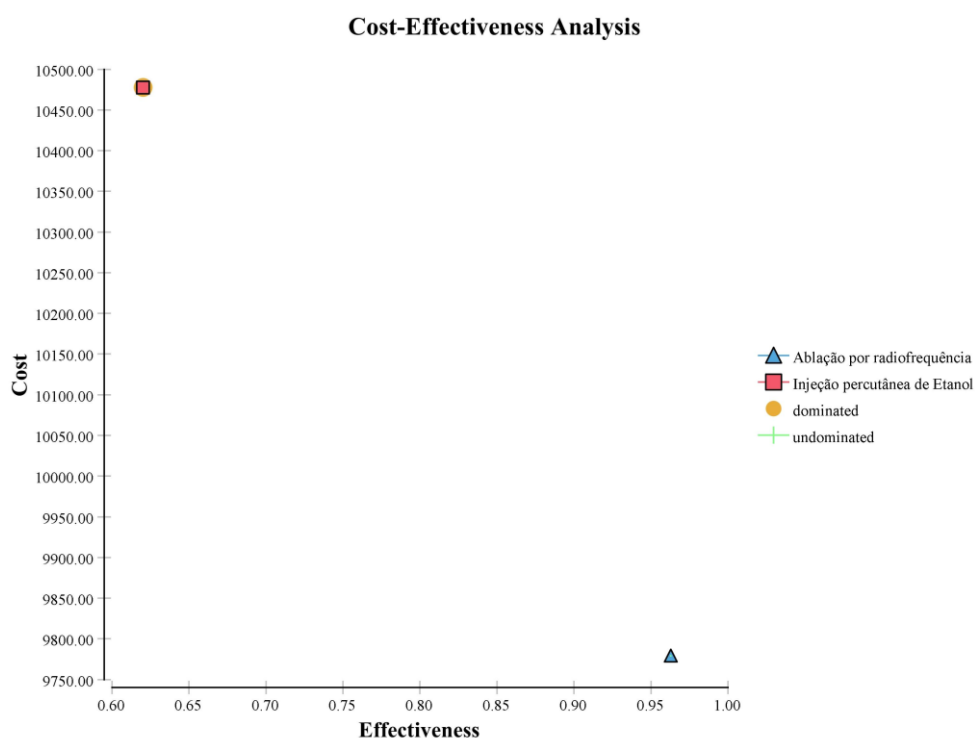
Tais resultados estão sumarizados na tabela 5.

Tabela 5. Análise de custo-efetividade

Intervenção	Custo (R\$)	Efetividade*	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	Custo-efetividade incremental (R\$)
Injeção percutânea de etanol	10.477,70	0,6202	-	-	Dominada
Ablação por radiofrequência	9.779,17	0,9630	- 698,5349	0,3427	-2.038,17

*Efetividade: taxa de resposta completa na ausência de complicações.

Em termos gráficos, a análise de custo-efetividade resultante pode ser expressa pela figura 11.



A técnica de ablação por radiofrequência mostrou menor custo e maior efetividade (técnica dominante) em relação à injeção percutânea de etanol, considerando-se a ocorrência de resposta completa na ausência de complicações.

Figura 11. Análise de custo-efetividade

4 DISCUSSÃO

O CHC é o tumor maligno primário mais comum do fígado, sendo responsável pela maioria das mortes por câncer de fígado, com incidência crescente.⁽⁴¹⁾ O transplante de fígado (LT – *liver transplantation*) é o tratamento padrão-ouro para CHC em estágio inicial irressecável dentro dos critérios de Milão.⁽⁴²⁾ No entanto, o longo tempo de espera devido à escassez de órgãos de doadores e progressão do tumor pode levar ao abandono da fila do transplante hepático.⁽⁴³⁾

Diante dessa situação, os procedimentos ablativos locais desempenham um papel fundamental na assistência ao paciente, possibilitando o *downsizing*, melhorando o prognóstico após o transplante hepático e reduzindo o abandono da lista de espera.⁽⁴⁴⁾ A RFA e a PEI são duas alternativas neoadjuvantes não cirúrgicas valiosas, mas a estratégia de tratamento mais eficaz permanece controversa.⁽⁴⁵⁾ Existem poucos estudos randomizados controlados comparando as respostas radiológicas dos tratamentos neoadjuvantes existentes para o paciente com CHC em lista de espera para transplante hepático, notadamente RFA e PEI, com resultados em geral divergentes. Também existe dificuldade em estabelecer claramente as complicações, custos e em especial a relação custo-efetividade de cada procedimento.

A revisão de alguns estudos bastante citados que abordaram terapias neoadjuvantes em até três CHCs de até 3,0cm, revela:

1. Lin et al.⁽⁴⁶⁾ em 2005, em um estudo comparando RFA e PEI avaliaram 62 pacientes em cada grupo, tendo como desfecho primário a recorrência local, mostrou necessárias mais sessões para PEI (4,9 *versus* 1,3), relatando três complicações maiores (dois hemotórax e uma perfuração gástrica) no grupo RFA e nenhuma no grupo PEI, porém com a RFA superior no que diz respeito a resposta completa (96 *versus* 88%) e taxa de sobrevida em 3 anos (74 *versus* 51%). Nosso estudo apresentou resultados semelhantes em termos de taxa de resposta objetiva (com taxas pouco melhores para PEI que podem se justificar por mais sessões), porém diferentemente do nosso estudo cujas complicações foram mais incidentes no grupo PEI, neste estudo as complicações se concentraram exclusivamente no grupo RFA, inclusive com gravidade relevante;

2. Shiina et al.,⁽⁴⁷⁾ também em 2005 compararam 118 pacientes diagnosticados com hepatocarcinomas submetidos a RFA e 114 pacientes a PEI, também demonstraram a necessidade de mais sessões para PEI (6,4 *versus* 2,1) e menor tempo de hospitalização para RFA (10,8 *versus* 26,1 dias). A taxa de sobrevida em 4 anos, que foi o desfecho primário, foi de 74% para RFA e 57% na injeção de álcool, com 43% menor risco de progressão tumoral local para RFA comparado à PEI, tendo incidência de eventos adversos similares. Este estudo também aumentou o número de sessões da PEI em relação a nosso estudo, e curiosamente hospitalizou por menos tempo os pacientes submetidos a RFA, diferentemente do nosso estudo que por protocolo realizou PEI de maneira ambulatorial com alta hospitalar em 6 horas e RFA com uma diária de internação;

Alguns outros, à luz do nosso conhecimento os únicos três que na literatura internacional revisada incluíram estudos de custo-efetividade neste subgrupo específico, evidenciaram:

1. Seror et al.,⁽⁴⁸⁾ publicaram em 2006 análise retrospectiva não-randomizada de custo-efetividade em um hospital francês de 57 pacientes com 72 CHC de até 3,5cm tratados com PEI com 60 pacientes que tiveram 72 CHC tratados com ablação por RFA. A taxa de complicações graves associadas com RFA foi de 15 *versus* 6,9% com PEI ($p=0,11$). A sobrevida global de dois anos, sobrevida livre de doença e sobrevida livre de recidiva local nos grupos de PEI e RFA foram 70,8 *versus* 91,2% ($odds\ ratio = 3,7$; $p=0,006$), 48,6 *versus* 71,1% ($odds\ ratio = 2,2$; $p=0,01$) e 68,5 *versus* 80,7%, ($odds\ ratio = 1,9$; $p=0,09$), respectivamente. O método de tratamento foi o único fator significativo relacionado à sobrevida global e livre de tumor. Os custos por paciente dos tratamentos com PEI e RFA foram de 1.534 e 1.196 euros, respectivamente. Conclui-se que este estudo retrospectivo sugeria que o RFA é a estratégia mais econômica, com maior sobrevida livre de doença em 2 anos. No nosso estudo, as sobrevidas não foram avaliadas e as complicações foram mais frequentes no PEI, com diferença estatisticamente significativa; deve-se ressaltar que o custo muito próximo entre os métodos deste estudo, é discutido pelo maior custo do procedimento de PEI (diametralmente oposto ao nosso estudo) e custos extras relacionados às complicações mais frequentes com a RFA, também o que não ocorreu no nosso estudo. Os custos, coletados durante o período de um ano neste estudo, também podem ser explicados pelo maior número de sessões de PEI (quatro), que exigiu estadias mais longas no hospital e avaliações mais frequentes de US e TC. Vale

destacar também que este estudo levantou os custos diretos totais que incluíram internação hospitalar relacionada ao tratamento, internação hospitalar relacionada a complicações, dispositivos usados para o procedimento (inclusive depreciação do gerador de ablação de RFA) e imagens durante o acompanhamento, mas não utilizou métricas de custo-efetividade propriamente ditas;

2. Brunello et al.⁽³²⁾ em 2008, avaliaram em um centro italiano, de maneira prospectiva e randomizada, 70 casos de RFA e 69 casos de PEI como terapias neoadjuvantes em 1 a 3 CHCs de até 3,0cm, com maior taxa de resposta completa por caso após 1 ano no grupo RFA (65,7% RFA *versus* 36,2% PEI), com complicações ocorrendo em 10 casos (14,3%) de RFA e 12 casos (17,4%) de PEI. A taxa de sobrevida global, porém, não teve diferença significativa entre RFA e PEI. A relação custo-eficácia do tratamento com RFA foi determinada pela RCEI assim como no nosso estudo, e utilizou a razão da diferença entre o grupo RFA e o grupo PEI nos custos médios totais no numerador e, porém diferentemente do nosso estudo, a diferença na taxa de resposta completa sustentada em 1 ano no denominador, enquanto nós utilizamos a taxa de resposta completa em 2 meses na ausência de complicações. Houve um custo incremental de 8.286 euros por cada paciente tratado com sucesso com RFA, opostamente ao nosso estudo que teve RCEI de 2.038,17 mais caro na PEI.⁽⁴⁷⁾ Neste estudo, a taxa de resposta completa no grupo RFA (65,7%) foi menor do que em nosso estudo (97%) mas ainda assim superior ao grupo PEI. Utilizaram também uma ou no máximo duas sessões de PEI, enquanto utilizamos usualmente três. Não tiveram diferenças significativas de complicações entre os grupos, no nosso estudo complicando mais o grupo PEI;

3. Giorgio et al.,⁽³³⁾ em 2011 publicaram 128 casos por RFA e 143 casos por PEI neoadjuvantes em CHCs únicos de até 3,0, prospectivo e randomizado, em único centro italiano, com resposta completa do tumor em todos os 271 pacientes, com mais sessões de PEI comparado a RFA (8 *versus* 5). A sobrevida global em 5 anos foi de 68% tanto no grupo RFA como no PEI, assim como não houve diferença significativa na recorrência local após 5 anos (12,8% PEI *versus* 11,7% RFA). Surpreendentemente este estudo conseguiu resposta completa em todos os pacientes. Houve *crossover* de grupos a depender da localização do nódulo e do tamanho, assim como mais numerosas sessões tanto na RFA como no PEI, o que pode explicar parcialmente este resultado. Concluindo que a PEI tem a mesma resposta local que a RFA, defende o amplo uso da PEI, o que não se comprovou no

nosso estudo. As complicações de maneira também antagônica, não apresentaram diferença estatística entre os grupos. Os custos totais da PEI foram 1359 euros, enquanto da RFA foram assustadores 171.000 euros, concluindo, portanto, que dada a diferença de custo sem diferença na sobrevida em 5 anos, a PEI deve ser considerada em pacientes pobres ou ricos. Neste estudo também embora seja descrito como análise de custo-efetividade, o que foi realizado foi uma análise de custos totais. Descreve que como na Itália, os custos médicos de ambos os procedimentos eram iguais, o custo do PEI e RFA foi calculado apenas com base no custo do material técnico para PEI ou RFA usado no período geral do estudo, ou seja, o custo das agulhas e o etanol usado para PEI e os custos do gerador e das agulhas para RFA.

As cinco principais meta-análises, publicadas até então, também tentaram pacificar estas questões acerca da RFA e PEI como terapia neoadjuvante em CHCs de até 3,0cm (BCLC-A):

1. Bouza et al. em 2009,⁽³⁰⁾ elencando 6 estudos, 396 pacientes submetidos a RFA e 391 a PEI, concluíram que as evidências disponíveis de estudos de qualidade suportam a superioridade de RFA *versus* PEI, em termos de melhor sobrevida e controle local da doença, para o tratamento de pacientes com função hepática relativamente preservada e CHC não-cirúrgico em estágio inicial. No entanto, a maior taxa de eventos adversos exibida no grupo RFA é algo que terá que ser testado com a ponderação adequada dos possíveis benefícios em cada caso individual. Conclui que a relação custo-efetividade geral da RFA necessita de uma avaliação mais aprofundada, abrindo, portanto, uma lacuna para estudos como o nosso. A taxa de resposta completa juntando os 6 estudos foi favorável à RFA (93,5%) *versus* da PEI (84,5%), e complicações mais frequentes na RFA (19,2%) *versus* PEI (10,5%), contrastando com o fato de a nossa RFA ser mais eficaz (97%) e complicar menos (8,7%) e nossa PEI ser menos eficaz (52,2%) e complicar mais (23,8%). Uma possível explicação para melhores resultados de PEI é um volume maior de etanol injetado (alguns grupos chegam a injetar até 70mL enquanto nosso limite máximo é de 20mL), porém deveria também esperar mais complicações;

2. Cho et al., em 2009,⁽²⁹⁾ com 4 estudos e 652 pacientes, demonstraram melhor sobrevida em 3 anos de pacientes submetidos a RFA comparados à PEI, a despeito de potenciais limitações de heterogeneidade de estudos, poucos estudos e incapacidade de realizar meta-regressão (forma de análise de sensibilidade em metanálises que relaciona o tamanho do efeito às características do estudo, visando

explorar a heterogeneidade). No entanto, o número de pacientes incluídos na análise foi insuficiente para uma metanálise robusta de resposta inicial ao tumor, encontrando espaço para estudos como o nosso. A definição de progressão tumoral local ou complicação principal não foi unificada entre os ensaios incluídos na meta-análise, já que o próprio mRECIST, utilizado na avaliação de controle de resposta no nosso estudo, ganhou espaço após a publicação deste estudo;

3. Orlando et al.,⁽²⁸⁾ também em 2009, com 5 estudos e 701 pacientes, propõe a ablação por RFA superior ao PEI em relação à sobrevida global, taxas de sobrevida de 1, 2 e 3 anos, taxas de sobrevida livre de câncer de 1, 2 e 3 anos e resposta tumoral, além de pacientes de RFA com um risco significativamente menor de recorrência local. Confirmaram que a eficácia do tratamento em relação ao tamanho do tumor foi relatada nos cinco estudos considerando diferentes pontos de corte e não foi possível realizar uma avaliação conjunta, portando sendo importante uniformização como se pretendeu no nosso estudo. Um pequeno número de eventos adversos foi relatado nos dois tratamentos, indicando que ambos os tratamentos são seguros, porém nosso estudo comprovou uma maior segurança no grupo RFA. Ressalva que custo e a custo-efetividade, como realizamos, e qualidade de vida devem ser avaliados em estudos futuros de RFA *versus* PEI;

4. Germani et al.⁽³¹⁾ em 2010, avaliando 8 estudos com 1.035 pacientes, descreveram a RFA como uma terapia ablativa superior ao PEI para CHC, particularmente para tumores >2cm, assim como demonstramos em nosso estudo. Para tumores menores ou iguais a 2,0cm, os benefícios de resultados comparando RFA e PEI são semelhantes. Por causa do risco de viés sistemático e erros aleatórios (por causa do pequeno tamanho dos ensaios e dos poucos ensaios), novos ensaios recomenda serem necessários. A RFA também deve ser comparada à TACE ou combinação entre métodos (RFA conjuntamente com PEI, por exemplo), o que pretendemos fazer em nosso grupo futuramente;

5. Por fim, Yang et al. em 2015,⁽⁴⁴⁾ elencando 8 estudos e tentando separá-los por localização geográfica, concluíram que RFA só foi superior ao PEI em estudos que incluíram viés de seleção, em especial estudos asiáticos, enquanto demonstra tendência de estudos europeus não apresentarem diferença significativa entre os métodos. Assim, segundo este estudo, não há evidências para apoiar a ideia de que RFA é superior a PEI para pacientes com cirrose e CHC. Sugere que ensaios multicêntricos, randomizados controlados que controlam o viés de seleção são

necessários para elucidar totalmente o método de tratamento para CHC. Visto que pode haver diferenças de eficácia, segurança, custos por região ou raça como é citado, nosso estudo corrobora para a América Latina onde ainda não foram realizados estudos de custo-efetividade e muito poucos estudos de eficácia e taxa de complicações sobre terapias ablativas em CHCs em estágio inicial (BCLC-A).

Com uma leitura crítica destes estudos, portanto, observa-se que o tratamento varia com a disponibilidade e experiência local com cada modalidade de tratamento neoadjuvante. Os estudos geralmente comparam uma modalidade de tratamento vigente em determinada instituição com uma associação de terapias locorregionais ou sistêmicas. Os protocolos variam de acordo com o estadiamento, tamanho e número de lesões, variáveis não-uniformizadas, de forma a dificultar conclusões sobre qual a melhor terapia. Para minimizar vieses de seleção, nosso estudo não selecionou topografia das lesões, ainda que se saiba que a RFA apresenta resultados menos favoráveis próxima a grandes vasos, pelo maior risco de ablação incompleta como tivemos um caso, bem como de vias biliares centrais, que porém não apresentou nenhuma complicação neste grupo. A PEI, por sua vez, sabidamente apresenta limitações para nódulos acima de 3,0cm, pela presença de septos intralesionais e menor dispersão do álcool,⁽³⁵⁾ entretanto não era bem estabelecido na literatura seu desfecho de eficácia para nódulos entre 2,0 e 3,0cm, e de maneira semelhante demonstrou inferioridade. Seu papel, porém, não deve ser menosprezado. Havendo indisponibilidade de RFA, por exemplo, objetivando controle dentro dos critérios de Milão, quando eventuais pequenas áreas neoplásicas viáveis que podem remanescer ou recidivar pós-tratamento podem não impactar no desfecho-transplante, a PEI continua sendo uma alternativa factível.

Apontamos como limitações do estudo, o fato de que não foram mensuradas taxas de sobrevida a longo prazo ou qualidade de vida, além da amostragem relativamente reduzida e de ter sido realizado em um único hospital terciário público-privado cujos valores informados podem não ser homogêneos aos demais serviços médicos, ainda que nacionais. Os casos de recidiva tardia foram incluídos como parte das complicações tardias, informação para a qual interpretação individual pode variar. Não foram avaliados os IMCs ou uma avaliação objetiva de esteatohepatite não alcoólica. Além disso, não realizamos testes de concordância intra e inter-observador entre os radiologistas para avaliar a qualidade da padronização da avaliação de resposta radiológica, ainda que este desfecho primário, cujo achados

são de persistência ou reaparecimento de realce arterial, não envolvam critérios complexos ou multiparamétricos.

Perspectivas futuras incluem tentativas de minimizar vieses, por exemplo com biópsias de todos os nódulos a fim de mapear alterações moleculares que podem desempenhar diferentemente frente aos diferentes métodos de tratamento percutâneo do CHC, principalmente naqueles com menos de 2cm de diâmetro, além da combinação de mais de um método, como RFA+PEI, por exemplo, ou uso de micro-ondas (tecnologia mais recente).

Por fim, métricas observadas em estudos de custo-efetividade permitem escolhas mais assertivas a uma medicina baseada em valor, provendo melhores desfechos, com vistas à sustentabilidade dos sistemas de saúde,⁽⁴⁹⁾ evitando desperdícios mas sobretudo lançando mão de procedimentos mais eficazes e com menores complicações, impactando em suma em custos mais previsíveis e bem aplicados, como se provou a RFA. Dada a escassez de estudos desta natureza, nosso estudo procura trazer, de forma inédita na América Latina, dados de custo-efetividade e desfechos clínicos importantes de duas terapias neoadjuvantes amplamente divulgadas, em pacientes portadores de CHC em estágio inicial em lista de espera para transplante hepático.

5 CONCLUSÕES

1. A ablação por radiofrequência apresentou maiores taxas de resposta objetiva em relação à injeção percutânea de etanol, evidenciando melhor controle tumoral em exames de ressonância magnética de 60 dias, quando empregadas como terapia neoadjuvante em pacientes portadores de carcinomas hepatocelulares em estágio inicial em lista de espera para transplante hepático;

2. As complicações foram mais frequentes com a injeção percutânea de etanol quando comparada à RFA, impactando na gravidade clínica e consequente aumento de custo;

3. No cenário brasileiro, a radioablação percutânea permanece com custos mais elevados que a injeção percutânea de álcool relacionado ao valor de material, porém com diferença menos expressiva quando se considera valor associado a complicações relacionadas aos procedimentos;

4. A análise de custo-efetividade aponta como estratégia dominante (mais efetiva e menos custosa) a ablação por radiofrequência, considerando-se como parâmetro de efetividade a taxa de resposta completa na ausência de complicações e as probabilidades de complicações e custos hospitalares no estudo.

6 ANEXOS**Anexo 1.** Carta-convite para o estudo**CARTA-CONVITE**

TÍTULO DO PROJETO: Estudo prospectivo randomizado do uso de ablação por radiofrequência versus injeção percutânea de etanol para tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular candidatos a transplante hepático.

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. Este projeto tem como objetivo avaliar o efeito de dois tipos de tratamento de câncer de fígado durante a espera para transplante.

Se o(a) senhor(a) aceitar participar precisará assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o que significa que concorda com a participação. Significa também que concorda com o fato de que partes dos seus documentos médicos sejam acessíveis à nossa equipe para a coleta de informações clínicas, se necessário. Sua inclusão em lista de espera para transplante não depende da participação deste estudo. Todas as informações serão identificadas com um código, o que garante sua confidencialidade. Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado que possa de qualquer forma identificá-lo(a) será mantido em sigilo, assim como todos os resultados obtidos durante a pesquisa serão tratados como informações confidenciais e não serão disponibilizadas a terceiros. O(A) senhor(a) pode optar pelo anonimato e, nesse caso, a amostra ficará totalmente desvinculada da sua pessoa.

Sua participação neste projeto é totalmente voluntária e não haverá remuneração pessoal ou institucional. Seu consentimento pode ser retirado a qualquer momento pelo(a) senhor(a) ou por outra pessoa pelo(a) senhor(a) indicada, sem precisar justificar e sem sofrer qualquer prejuízo. Qualquer recusa de sua parte não influenciará em seu tratamento futuro.

Sinceramente,

Dr. Guilherme Cayres Mariotti

Dr. Guilherme Eduardo Felga

Dr. Rodrigo Gobbo Garcia

Responsáveis pelo Projeto

Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Estudo prospectivo randomizado do uso de ablação por radiofrequência *versus* injeção percutânea de etanol para tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular candidatos a transplante hepático.

Justificativa e os objetivos da pesquisa: o senhor (a) é portador (a) de um ou mais nódulos cancerosos no seu fígado e está na fila para um transplante de fígado. O tratamento definitivo para seu problema de saúde é o transplante, no entanto há um risco de os nódulos cancerosos crescerem e impedirem a realização deste transplante. Os médicos do Hospital Israelita Albert Einstein / Hospital Vila Santa Catarina estão estudando quais dos métodos (injeção de álcool ou radioablação) são capazes de destruir melhor o seu tipo de câncer durante a espera para o transplante. Esta dúvida não está esclarecida adequadamente pelos conhecimentos atuais da Medicina. Desta forma, você está sendo convidado a participar voluntariamente dessa pesquisa, e concordando em participar deste estudo, sortearemos uma das duas opções para tratá-lo: Radioablação ou Injeção percutânea de etanol. Para realizar o procedimento o senhor (a) deverá se dirigir ao Departamento de Intervenção Guiada por Imagem do Hospital Municipal Vila Santa Catarina, Av. Santa Catarina, 2785, 1SS Andar, Vila Santa Catarina, São Paulo-SP. Poderá ser necessário pelo menos um dia de internação após a realização dos tratamentos.

Procedimentos: No dia do procedimento o senhor (a) será submetido a uma anestesia geral. Cada procedimento dura aproximadamente de 1 a 4 horas, a depender das características de seu tumor no fígado. Todos os procedimentos que realizaremos são utilizados de rotina no Brasil e fora do país há mais de dez anos, não havendo nenhum procedimento experimental a ser testado. Os pacientes do grupo alcoolização serão submetidos a introdução de uma agulha no interior do(s) tumor(es) guiado por ultrassonografia e tomografia computadorizada e para confirmação do adequado posicionamento da agulha, será injetado até 10 ml de contraste iodado diluído pela agulha evidenciando sua precisa localização (caso exista algum extravasamento de contraste para estruturas vizinhas mesmo após reposicionamento da agulha, o procedimento poderá ser suspenso). Após a confirmação da localização, será injetado álcool absoluto no interior do tumor de forma a garantir que toda a área seja envolvida pela lesão química. Os pacientes do grupo radioablação serão submetidos a introdução

do probe de radioblação no interior do(s) tumor(es) guiado por ultrassonografia e tomografia computadorizada. Após a confirmação do adequado posicionamento do probe, será iniciado a ablação (queima por ondas de radiofrequência-calor), e o probe será reposicionado quantas vezes forem necessárias para que todo o volume tumoral seja envolvido pela área de lesão térmica. O sucesso de cada tipo de tratamento será avaliado com exames de Ressonância Magnética, permitindo avaliar as áreas de tumor viável e tumor não viável no fígado, comparando qual dos métodos apresenta maior destruição. Após o procedimento, no caso da radioablação, o senhor (a) ficará descansando na sala de recuperação da radiologia por pelo menos 1 hora, após o qual será encaminhado para seu leito de internação, cuja previsão de internação é de 24 horas ou no caso da injeção percutânea do álcool, o senhor (a) ficará descansando na sala de recuperação da radiologia por 6 horas podendo então ser liberado para casa ou ser encaminhado para o leito de internação, a depender do volume de álcool absoluto injetado, e a previsão de internação é de 24 horas.

Desconfortos: punção da veia no braço ou no antebraço, para realizarmos da anestesia e demais medicações.

Riscos: Os procedimentos propostos (radioablação e injeção percutânea de etanol) são muito seguros, no entanto complicações podem acontecer.

Complicações menores (sem necessidade de procedimentos adicionais para tratamento): pequenos hematomas, dor no local do tratamento controlada com analgésicos, náusea e vômitos.

Complicações maiores: sangramentos que necessitem transfusão, queimaduras de veias e canais de bile próximos ao tumor, inflamação ou infecção do fígado, intestino, vesícula ou pâncreas por ação do remédio injetado.

Na experiência da Equipe do Hospital Israelita Albert Einstein / Hospital Vila Santa Catarina os riscos gerais de pequenos efeitos colaterais não ultrapassa 10%. Complicações maiores que envolvam algum tipo de procedimento (transfusão de sangue, antibióticos ou cirurgias) não ultrapassam 2% e a taxa de mortalidade relacionada ao procedimento é inferior a 0,2%.

Benefícios que poderão ser obtidos: Os procedimentos já são feitos rotineiramente em países mais desenvolvidos, como Estados Unidos, Itália, França e Alemanha. No Brasil temos uma boa experiência com todos estes procedimentos, no entanto nunca foram avaliados comparativamente em tumores de fígado como o que você possui. A chance de estudarmos o seu fígado através de Ressonâncias Magnéticas após os

procedimentos trará informações preciosas sobre como cada método de tratamento funciona. Além disso, você receberá um tratamento bastante moderno para seu câncer enquanto aguarda um novo fígado, o que pode reduzir as chances de retorno do câncer após o transplante e de crescimento deste tumor durante a espera pelo transplante. Caso haja crescimento do tumor durante a espera, seu transplante poderá ser impedido.

O benefício futuro dessa pesquisa, é que comparando as técnicas de radioablação e alcoolização poderemos saber em qual haverá maior destruição dos tumores hepáticos. Outra expectativa é de redução na taxa de saída da lista de transplante por crescimento do(s) tumor(es) nos pacientes submetidos a ambos tratamentos. Portanto, essa informação poderá ajudar a estabelecer a melhor forma de tratamento para você e para outros pacientes.

Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: Existem outras opções de tratamento para os pacientes com tumores hepáticos em fila de transplante, como a quimioembolização hepática. Entretanto, este método é preconizado apenas para nódulos maiores de 3,0 cm, que não se enquadram ao seu caso. O método já padronizado para os nódulos menores que 3,0cm (seu caso) nesta instituição já é a alcoolização (PEI), um dos procedimentos aqui preconizados. Entretanto, estudo recentes mostram que pacientes submetidos ao outro procedimento – ablação (RFA) – apresentam ainda melhores resultados no acompanhamento e estamos propondo este estudo para compararmos ambas técnicas. A não participação no estudo não influenciará no seu tratamento, já que seguirá o tratamento convencional (alcoolização) enquanto aguarda na fila do transplante.

Duração da pesquisa para o paciente: 6 meses.

Compensação: Como previsto na regulamentação CNS 466/12, asseguramos que nos casos de eventos adversos relacionados a este estudo, os participantes incluídos no projeto terão assistência médica integral e gratuita até a resolução do evento. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação, ressarcimento de transporte ou alimentação, pois se o senhor(a) fizer o protocolo do hospital já terá os retornos para as sessões de alcoolização e como a ablação é feita em sessão única, não aumentara custos para o senhor (a).

Assistência e Danos à Saúde: Se uma lesão ou qualquer dano à saúde ocorrer como resultado de sua participação nesta pesquisa, assistência integral estará disponível sem que você tenha gastos, conforme a rotina já estabelecida para os pacientes integrantes do programa de transplante hepático.

Intercorrências relacionadas a sua participação no estudo: Em caso de intercorrências relacionadas a sua participação na pesquisa os pacientes deverão procurar os médicos Dr. Rodrigo Globo Garcia, Dr. Guilherme Mariotti ou Dr. Guilherme Felga nos telefones 2151-0195 ou 99971-2111 no Departamento de Intervenção Guiada por Imagem do Hospital Municipal Vila Santa Catarina, Av. Santa Catarina, 2785, 1SS Andar, Vila Santa Catarina, São Paulo-SP. Caso a intercorrência necessite de internação, o Grupo de Transplante de Fígado fará o acompanhamento conjuntamente com a equipe de Intervenção Guiada por Imagem que conduz este estudo.

Esclarecimentos: Sua participação neste projeto é totalmente voluntária; sua inclusão em lista de espera para transplante não depende da participação deste estudo. Terá acesso, a qualquer tempo, as informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas; Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência; Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. Para isso, os dados de identificação pessoal serão sigilosos, será utilizado um código para sua identificação no estudo. Não haverá nenhum custo adicional por sua participação bem como, nenhuma remuneração pessoal ou institucional.

Informações para Contato: Se a qualquer momento você sentir qualquer desconforto, ou se tiver qualquer dúvida, entre em contato com o médico do estudo Dr. Guilherme Mariotti ou alguém da equipe dele no Departamento de Intervenção Guiada por Imagem do Hospital Municipal Vila Santa Catarina, Av. Santa Catarina, 2785, 1SS Andar, Vila Santa Catarina, São Paulo-SP, ou a qualquer hora pelos telefones (11) 2151-0195 ou (11) 99971-2111. Se você quiser qualquer informação sobre seus direitos como participante da pesquisa, ou tiver queixas em relação a este estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética, que é um comitê independente criado para ajudar a proteger os direitos dos participantes da pesquisa, e que aprovou a realização do estudo neste centro. As informações de contato deles são as seguintes: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, endereço Avenida Albert Einstein, no 627/701, 2o SS, Bloco A. Morumbi, São Paulo/SP - CEP 05651-901, telefone: (11) 2151-3729. Horário de Funcionamento do CEP: Segunda a sexta das 08:00 as 16:00. Reclamações, elogios e sugestões deverão ser encaminhados ao Sistema de Atendimento ao Cliente (SAC) por meio do telefone (11) 2151-0222 ou formulário

identificado como “fale conosco” disponível na página da pesquisa clínica ou pessoalmente.

Consentimento pós esclarecido: Tendo sido orientado quanto ao teor aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo deste estudo, solicitamos o seu livre consentimento em participar.

DADOS DO PARTICIPANTE

Nome: _____ Data nascimento.:

____/____/____

Assinatura: _____ Data:

DADOS DO RESPONSÁVEL LEGAL

* Apenas para os casos em que o participante é incapaz de dar consentimento próprio

Responsável legal: _____ Data nascimento.:

____/____/____ Relação com o

paciente: _____

Assinatura: _____ Data: _____

DADOS DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Nome: _____ Data nascimento.:

____/____/____

Assinatura: _____ Data: _____

DADOS DA TESTEMUNHA

* Apenas para os casos em que o participante é incapaz de dar consentimento próprio

Testemunha: _____ Data nascimento.:

____/____/____

Assinatura: _____

Data: _____

7 REFERÊNCIAS

1. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al.; EASL Panel of Experts on HCC; European Association for the Study of the Liver. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol*. 2001;35(3):421–30.
2. Andrisani OM, Studach L, Merle P. Gene signatures in hepatocellular carcinoma (HCC). *Semin Cancer Biol*. 2011;21(1):4–9.
3. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1485–91.
4. Amorim TR, Merchán-Hamann E. [Mortality due to malignant neoplasms of the liver and intrahepatic bile ducts in Brazil, 1980-2010]. *Cad Saude Publica*. 2013;29(7):1427-36. Portuguese.
5. Marks RM, Masch WR, Chernyak V. LI-RADS: past, present, and future, from the AJR special series on radiology reporting and data systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216(2):295–304.
6. Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, Gimson A, Toogood GJ, Rela M, et al.; UK and Ireland Liver Transplant Audit. Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. *Liver Transpl*. 2004;10(7):903–7.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 1.160, de 29 de maio de 2006. Modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*; 2006 Maio 31.
8. Freitas AC, Rampim AT, Nunes CP, Coelho JC. Impact of MELD sodium on liver transplantation waiting list. *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(3):e1460.
9. Schwartz M, Dvorchik I, Roayaie S, Fiel MI, Finkelstein S, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: extension of indications based on molecular markers. *J Hepatol*. 2008;49(4):581–8.
10. 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):693–9.
11. Schwartz M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S268–76. Erratum in: *Gastroenterology*. 2005;128(2):523.
12. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005;25(2):181–200.
13. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg*. 2002;235(4):533–9.
14. Qin LX, Tang ZY. The prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2002;8(3):385–92.

15. Chedid MF, Kruehl CR, Pinto MA, Grezzana-Filho TJ, Leipnitz I, Kruehl CD, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and operative management. *Arq Bras Cir Dig*. 2017;30(4):272–8.
16. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrell M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681–93. Figure 1. BCLC staging and treatment strategy in 2022; p. 683.
17. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al.; European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236. Erratum in: *J Hepatol*. 2019;70(4):817.
18. Chagas AL, Mattos AA, Carrilho FJ, Bittencourt PL, Vezozzo DC, Horvat N, et al.; Members of the Panel of the 2nd Consensus of the Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma. Brazilian Society of Hepatology updated recommendations for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Arq Gastroenterol*. 2020;57 Suppl 1:1–20.
19. Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology*. 2010;51(4):1284–90.
20. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59(2):300–7.
21. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008;47(1):82–9.
22. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé M, Varela M, et al.; Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10(10):1294–300.
23. de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S75–87.
24. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(5):541–65.
25. Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. *einstein (São Paulo)*. 2012;10(3):278–85.
26. Shen A, Zhang H, Tang C, Chen Y, Wang Y, Zhang C, et al. Systematic review of radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma up to 3 cm. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(5):793–800.
27. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: performance and novel refinements. *J Hepatol*. 2020;72(2):288–306.

28. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(2):514–24.
29. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology.* 2009;49(2):453–9.
30. Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2009;9(1):31–9.
31. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2010;52(3):380–8.
32. Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(6):727–35.
33. Giorgio A, Di Sarno A, De Stefano G, Scognamiglio U, Farella N, Mariniello A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma compared to percutaneous ethanol injection in treatment of cirrhotic patients: an Italian randomized controlled trial. *Anticancer Res.* 2011;31(6):2291–5.
34. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42(5):1208–36.
35. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology.* 1995;197(1):101–8.
36. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD 3rd, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, et al. Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics.* 2001;21 Spec No:S17–35.
37. Hui TC, Kwan J, Pua U. Advanced techniques in the percutaneous ablation of liver tumours. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):585.
38. Whitehead AL, Julious SA, Cooper CL, Campbell MJ. Estimating the sample size for a pilot randomised trial to minimise the overall trial sample size for the external pilot and main trial for a continuous outcome variable. *Stat Methods Med Res.* 2016;25(3):1057–73.
39. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340 mar23 1:c332.
40. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13.
41. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2021;73 Suppl 1:4–13.
42. Makary MS, Khandpur U, Cloyd JM, Mumtaz K, Dowell JD. Locoregional therapy approaches for hepatocellular carcinoma: recent advances and management strategies. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1914.

43. Bauschke A, Altendorf-Hofmann A, Ardelt M, Kissler H, Tautenhahn HM, Settmacher U. Impact of successful local ablative bridging therapy prior to liver transplantation on long-term survival in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(7):1819–27.
44. Yang B, Zan RY, Wang SY, Li XL, Wei ML, Guo WH, et al. Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol*. 2015;13(1):96.
45. Mahnken AH, Bruners P, Günther RW. Local ablative therapies in HCC: percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation. *Dig Dis*. 2009;27(2):148–56.
46. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*. 2005;54(8):1151-6.
47. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2005;129(1):122–30.
48. Seror O, N'Kontchou G, Tin Tin Htar M, Durand-Zaleski I, Trinchet JC, Sellier N, et al. Ethanol versus radiofrequency ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a retrospective study of efficacy and cost. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30(11):1265–73.
49. Katz M, Franken M, Makdisse M. Value-based health care in Latin America: an urgent discussion. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(7):904–6.

Abstract

Introduction: Hepatocellular carcinoma is the most common primary malignant tumor of the liver, accounting for the majority of liver cancer deaths, with escalating incidence. Liver transplantation is the gold-standard treatment for unresectable early-stage HCC within the Milan criteria. However, long waiting time due to the paucity of donor organs and tumor progression can lead to dropout from LT candidacy. Local ablative procedures play a key role in the patient care enabling downsizing, improving prognosis after liver LT and reducing drop-out from the waiting list. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection are two valuable non-surgical neoadjuvant alternatives, but the most cost-effective treatment strategy remains controversial. **Purpose:** We aimed to assess whether RFA is cost-effective compared to PEI in adult patients with early-stage hepatocellular carcinoma within the Milan criteria in relation to the objective response rate according to mRECIST criteria at 60 days after randomization. **Objectives:** To analyze the cost-effectiveness of radiofrequency ablation and percutaneous alcohol injection, compare the objective response rate in MRI scans performed in 60 days, in addition to hospital costs, rate and degrees of complications related to the methods up to 180 days. **Methods:** We conducted a pilot, single-center, randomized, open-label trial, with blinded end-point assessment, with two parallel arms in which PEI was compared with RFA. Patients with early-stage hepatocellular carcinoma within the Milan criteria, listed for LT and with indication for neoadjuvant treatment were eligible for enrollment. The primary outcome was the complete response rate according to mRECIST criteria at 60 days after the treatment (defined disappearance of all target lesions arterial enhancement) and on the basis of independent radiologic review. Secondary outcomes were the costs, by reviewing the billing details of hospitalization expense, rates and degrees of complications and the cost-effectiveness analysis of both techniques. **Results:** Fifty patients with 54 nodules were included in the primary analysis, 23 patients in the PEI group and 27 in the RFA group. After 60 days, 26 of 27 (96.3%) patients in the RFA group achieved complete response versus 12 of 20 (60.0%) patients in the PEI group (RD, 36.30 [95% CI, 14.50 to 58.85]; $p=0.001$). Comparing the nodules, 28 of 29 (96.5%) nodules in the RFA group achieved complete response versus 12 of 22 (54.5%) in the PEI group (RD, 42.01 [95% CI, 20.55 to 63.24]; $p<0.001$). The incidence of complications was low in both groups. During short-term follow-up, RFA patients presented no

complications while four patients in the PEI group presented complications. Late complications occurred in one patient in each group. The use of RFA was associated with an extra cost, mainly as a result of the price of the RFA needle ($p=0.003$) In addition, the total cost analyses showed RFA as a more expensive method ($p<0.001$) The cost-effectiveness analysis, however, points to the RFA as the dominant strategy (more effective and less costly), considering the complete response rate in the absence of complications as a parameter of effectiveness. The estimated mean hospital cost, considering the probabilities of complications and costs in the study, was R\$ 9.779,17 for RFA and R\$ 10.477,70 for PEI. The incremental cost-effectiveness ratio, that is, the difference between the costs divided by the difference between the outcomes, involving two strategies, was R\$ 2.038,18 with an advantage for the RFA. **Conclusion:** In this pilot randomized clinical trial, RFA was dominant (most effective and least costly) technique in the cost-effectiveness analysis and achieved a higher complete response rate at day 60 compared to PEI in patients with early-stage HCC.

Keywords: Liver neoplasms; Radiofrequency ablation; Tomography; Prospective studies