

Parecer Técnico-Científico

Radioembolização Hepática
para carcinoma hepatocelular

São Paulo, 02 de maio de 2019

Informação:

Preparado por:

Wilson Follador, Farmacêutico-Bioquímico (1985), Mestre em Farmacologia (1994),
Doutor em Farmácia (2001)

Revisores:

Potenciais conflitos de interesse:

Autor principal

- Wilson Follador
 - Recebeu honorários da empresa ValueConnected para a elaboração deste PTC
 - Ex-Gerente / Diretor das Indústrias Pfizer (2003-2008), Sanofi (2008-2013) e Medtronic (2014-2016).
 - Atualmente, presta serviços de consultoria para várias indústrias farmacêuticas e de produtos de saúde.

Revisores:

Legenda

AFP	Alfa-fetoproteína
ALT	Alanino aminotransferase (SGPT)
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AST	Aspartato-aminotransferase (SGOT)
BCLC	<i>Barcelona Clinical Liver Cancer</i>
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DEB-TACE	<i>Drug-Eluted Beams - Transarterial Chemoembolization</i> (sementes eluídas com fármacos – quimioembolização transarterial)
EA	Evento Adverso
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30</i>
HR-QoL	<i>Health- Related Quality of Life</i> (Qualidade de Vida Relacionada à Saúde)
INCA	Instituto Nacional do Câncer – Brasil
ITT	<i>Intention to treat</i> (Intenção de Tratar)
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde)
OS	<i>Overall Survival</i> (Sobrevida Global)
PFS	<i>Progression-Free Survival</i> (Sobrevida Livre de Progressão)
PFSL	<i>Progression-Free Survival in the Liver</i> (Sobrevida Livre de Progressão no Fígado)
PP	<i>Per protocol</i>
PVTT	<i>Portal vein tumor thrombosis</i> (trombose tumoral da veia porta)
SIRT	<i>Selective Internal Radiation Therapy</i> (Terapia de Radiação Interna Seletiva)
TACE	<i>Transarterial Chemoembolization</i> (Quimioembolização Transarterial)
TAE	<i>Transarterial Embolization</i> (Embolização Arterial)
TARE	<i>Transarterial Radioembolization</i> (descrição alternativa para SIRT)
TTP	<i>Time to Tumor Progression</i> (Tempo para Progressão Tumoral)
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C

Sumário

<i>Legenda</i>	4
<i>Abstract</i>	11
1. Contexto	14
2. Pergunta	14
3. Introdução	14
3.1. Carcinoma hepatocelular: descrição, epidemiologia e impactos	14
3.1.1. Impacto do CHC no HR-QoL	20
3.1.2. Impacto Econômico do CHC	21
1.1.1. Linhas de cuidados com o CHC	24
3.1.4 Posicionamento da radioembolização hepática na linha de tratamento do CHC 26	
3.2. 3.2. Descrição da radioembolização hepática no tratamento do CHC	27
3.2.1. Indicações	28
3.2.2. Contraindicações	28
3.2.3. Riscos de uso	29
3.2.4. Produtos registrados no Brasil pela ANVISA	30
3.3. Descrição de tecnologias alternativas	31
3.3.1. Sorafenibe	31
3.3.2. Quimioembolização (TACE)	33
4. Bases de dados e estratégia de busca	34
4.2. Critérios para a seleção de evidências	35
5. Resumos dos estudos selecionados	38
5.1. ECRCs - Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados	38
5.1.1. Vilgrain V e col. Lancet Oncol 2017 (SARAH trial)	38
5.1.2. Chow PKH et al. J Clin Oncol 2018 (SIRveNIB trial)	42
5.2. Estudos retrospectivos	45
5.3. Estudo não-comparativo: ENRY (Sangro et al, J Nucl Med Radiat Ther, 2011)	47
5.4. Recomendações de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde sobre o uso da radioembolização hepática para CHC	48

5.4.1.	<i>NICE – National Institute for Health and Care Excellence (United Kingdom)</i>	48
5.4.2.	<i>CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canada)</i>	48
5.4.3.	<i>Medical Services Advisory Committee (Australia).....</i>	48
5.4.4.	<i>Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) (France).....</i>	49
5.5.	<i>Diretrizes de organizações médicas internacionais sobre o tratamento de CHC ..</i>	49
5.6.	<i>Diretrizes Brasileiras para o tratamento do CHC.....</i>	51
5.6.1.	<i>SBOC – Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica</i>	51
5.6.2.	<i>Sistema Público de Saúde (SUS)</i>	51
6.	<i>Análise Econômica</i>	52
6.1.	<i>Dados utilizados nos modelos CEA e BIM</i>	53
6.1.1.	<i>Dados sobre preços e valores de reembolso de assistência médica</i>	53
6.1.2.	<i>Definição de números populacionais elegíveis.....</i>	56
6.1.3.	<i>Aplicação do fluxo de pacientes ao cálculo de custos</i>	58
6.1.4.	<i>Custo dos Eventos Adversos relacionados ao tratamento</i>	59
6.2.	<i>Análise do impacto orçamentário</i>	60
6.2.1.	<i>Análise de Sensibilidade - BIM</i>	61
6.3.	<i>Análise de Custo-Efetividade</i>	63
6.3.1.	<i>Análise de Sensibilidade - CEA.....</i>	65
7.	<i>Conclusão.....</i>	66
8.	<i>Referências</i>	69
9.	<i>Apêndice 1: Sistemas de estadiamento utilizados no CHC</i>	77
9.1.	<i>Sistema TNM</i>	77
9.2.	<i>Sistema de Estadiamento Okuda.....</i>	77
9.3.	<i>Escore Child-Pugh</i>	77
9.4.	<i>Escore CLIP.....</i>	78
9.5.	<i>Escore CUPÍ.....</i>	78
9.6.	<i>Sistema JIS.....</i>	79
9.7.	<i>Critério de Milão para transplantes hepáticos</i>	79
9.8.	<i>Sistema de estadiamento HKLC</i>	79
10.	<i>Apêndice 2: Aplicação da radioembolização hepática</i>	80
10.1.	<i>Seleção de pacientes.....</i>	80

10.2.	<i>Recomendações de cuidados peri-procedurais</i>	80
10.3.	<i>Administração das microesferas para radioembolização</i>	81

Resumo Executivo

Em 2018 os cânceres hepáticos ficaram na 6ª posição mundial em incidência e na 4ª posição mundial em mortalidade entre todos os tipos de câncer no mundo, sendo que o carcinoma hepatocelular (CHC) é responsável por 90% dos casos (1). O CHC é um câncer hepático primário que afeta os hepatócitos, as principais células funcionais do fígado, o que causa prejuízo a diversos processos metabólicos hepáticos que são fundamentais para a vida humana.

Quando o câncer hepático é diagnosticado em estágio precoce, existem diversas alternativas de tratamento com efeitos potencialmente curativos (ressecção cirúrgica, ablação local ou transplante hepático), porém mais de 70% dos pacientes são diagnosticados em estágio tardio da doença, o que torna a abordagem cirúrgica inviável; além disso, a recorrência local ou à distância (metástases) em 5 anos é observada em mais da metade dos pacientes submetidos a essas terapias (2–7).

No estágio intermediário do CHC, tumores irresssecáveis podem ser tratados através da quimioembolização hepática, alternativa que mostra benefícios clínicos quando comparada a não tratamento ou tratamento de suporte (8).

Uma recente publicação de Jeon MY et al (2019) mostrou que em pacientes com CHC na classe BCLC-A tratados por quimioembolização hepática, a progressão para a classe BCLC-C ocorre em uma mediana de 19 meses para 40,2% dos pacientes; em pacientes na classe BCLC-0, a progressão para classe BCLC-C ocorre em 17,5 meses para 32,5% dos pacientes (9).

Nos pacientes de CHC que mostram refratariedade ou que são inviáveis ou intolerantes ao uso da quimioembolização hepática, o tratamento sistêmico com sorafenibe tem sido sugerido como a primeira escolha nos pacientes com funções hepáticas preservadas ou com CHC avançado (2,10,11).

São necessários mais estudos para recomendar sorafenibe em pacientes das classes Child-Pugh B ou C e o tratamento com este medicamento deve ser feito com cautela em pacientes da classe Child-Pugh B (10). O sorafenibe mostra um perfil de toxicidade hepática importante e, com frequência, seu uso é reservado aos pacientes que apresentam doença extra-hepática, já que seus efeitos adversos podem ser graves e duradouros (12–14), os quais levam frequentemente a expressivas taxas de abandono do tratamento (15%) ou redução de dose (35%) devido à intolerância dos pacientes aos mesmos (8).

Desta forma, há uma necessidade médica ainda não atendida por uma alternativa de tratamento que ofereça eficácia antitumoral e uma maior segurança, tolerabilidade e benefícios à qualidade de vida dos pacientes portadores de CHC nesse estágio da doença.

A radioembolização hepática, também chamada no exterior pelos nomes de Terapia de Radiação Seletiva Interna (SIRT – *Selective Internal Radiation Therapy*) ou Radioembolização Transarterial (TARE – *Transarterial Radioembolization*), é definida como a infusão de microesferas revestidas com ítrio-90 ($Y-90 / ^{90}Y$), um isótopo emissor de energia beta, através da artéria hepática. Em função da hipervascularização dos tumores no CHC, as microesferas injetadas por via intra-arterial se distribuem principalmente na área do tumor e, assim, entregam a radiação beta de alta energia, mas baixa penetração, diretamente nas células do tumor, com baixo risco de afetar o parênquima hepático circunvizinho. Vários estudos analisaram os efeitos da radioembolização hepática no tratamento de vários tipos de câncer, demonstrando a viabilidade, eficácia e segurança para o tratamento do CHC.

A radioembolização hepática é analisada neste PTC como sendo a alternativa ao sorafenibe no tratamento do carcinoma hepatocelular intermediário ou avançado, com tumores

predominantemente hepáticos irressecáveis, em pacientes que apresentem inviabilidade, refratariedade ou intolerância ao uso de quimioembolização hepática.

Para a elaboração deste PTC, foi empreendida uma busca nas principais bases de publicações científicas por ensaios clínicos randomizados e controlados, incluindo revisões sistemáticas e metanálises, que comparassem a radioembolização hepática ao sorafenibe no tratamento do CHC em estágios intermediário ou avançado, com tumores predominantemente hepáticos irressecáveis, em pacientes que apresentem inviabilidade, refratariedade ou intolerância ao uso de quimioembolização hepática, conforme é apresentado no capítulo **Erro! Fonte de referência não encontrada.** deste PTC. Apenas duas publicações atenderam a estas condições, cujos estudos foram elaborados utilizando as microesferas de resina revestidas com Y-90; nenhuma evidência dessa natureza foi identificada em relação às microesferas de vidro revestidas com Y-90 (produto registrado no Brasil) ou microesferas revestidas com hólmio-166 (produto não registrado no Brasil).

Uma das publicações referia-se ao estudo chamado SARAH (*The SorAfenib versus Radioembolization in Advanced Hepatocellular carcinoma*), um ensaio clínico prospectivo, randomizado, aberto, controlado e de fase III, que avaliou 459 pacientes com CHC intra-hepático irressecável, que eram inviáveis, refratários ou intolerantes à quimioembolização hepática (15). O ensaio comparou a radioembolização hepática usando microesferas para radioembolização versus sorafenibe; a mediana de acompanhamento foi de 27,9 meses para o grupo da radioembolização hepática e de 28,1 meses para o grupo sorafenibe. Para o desfecho primário planejado neste estudo, a OS (sobrevida global), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Entre os desfechos secundários planejados, as maiores diferenças entre os grupos foram constatadas em relação à taxa de resposta global (ORR), com resposta completa (2,6% vs 1,0%, $p=0,0077$) e controle da doença (68,3% vs 77,8%, $p=0,036$) em favor da radioembolização hepática. A Qualidade de Vida Relacionada à Saúde, medida através dos escores de saúde global do questionário EORTC QLQ-C30, foi significativamente melhor entre os pacientes tratados pela radioembolização hepática em relação ao sorafenibe (diferença entre os grupos $p=0,0028$), com diferenças que tendem a aumentar em função do tempo ($p<0,0001$). Esse estudo mostrou que, embora não se observem diferenças estatisticamente significativas em relação à sobrevivida global, os benefícios para os pacientes são claros em relação à segurança, tolerabilidade e qualidade de vida (15).

Uma análise exploratória *post hoc* realizada sobre os resultados obtidos no ensaio SARAH mostraram que a dose de radiação administrada ao tumor (dosimetria) guarda uma relação significativa com maiores medianas de sobrevivida; os pacientes que receberam doses ≥ 100 Gy obtiveram uma sobrevivida mais longa do que aqueles que receberam doses < 100 Gy (14,1 vs 6,1 meses, $p<0,0001$, respectivamente) (16).

A segunda publicação coletada na busca foi o estudo SIRveNIB (*Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma*), um ensaio prospectivo, randomizado, aberto e controlado que inclui 360 pacientes em 29 centros de 11 países da região da Ásia e Pacífico (17). Os pacientes apresentavam HCH localmente avançado, irressecável, sem doença extra-hepática, com funções hepáticas preservadas e bom estado de desempenho, que foram randomizados para receber radioembolização hepática usando microesferas para radioembolização ou sorafenibe. O desfecho primário planejado para este estudo foi a Sobrevida Global, cujos resultados não mostraram diferenças estatisticamente significativas. Entre os desfechos secundários, as taxas de resposta tumoral foram significativamente maiores nos pacientes tratados com radioembolização hepática versus sorafenibe, tanto na população PP (23,1 vs 1,9%) quanto na ITT (16,5% vs 1,7%). Uma diferença também estatisticamente significativa foi observada nas taxas de sobrevivida em 6 meses após a intervenção (81,5% vs 68,0%, $p=0,0081$), mas essa

significância não foi mantida nas análises após 12 e 18 meses (17). Os resultados deste estudo reforçaram aqueles que foram obtidos no ensaio SARAH.

Para este PTC, foi desenvolvida uma análise econômica na perspectiva do sistema suplementar de saúde brasileiro que mostrou que a radioembolização hepática (usando microesferas para radioembolização) mostra ser uma opção econômica e custo-efetiva em relação ao sorafenibe. Usando métodos epidemiológicos para estimar o número de pacientes potencialmente elegíveis a receber esse tratamento na perspectiva e critérios adotados (cerca de 328 pacientes por ano), ao final de 5 anos estimou-se haver uma economia de R\$ 2,3 milhões. A análise de custo-efetividade, baseada em custo/vidas salvas demonstrou que em dois anos, a radioembolização resulta dominância, com economia de R\$ 13.268,48 e duas vidas salvas em relação ao grupo tratado com sorafenibe.

Assim, do ponto de vista do sistema de saúde suplementar brasileiro, a radioembolização hepática é uma opção de interesse para substituir o sorafenibe no tratamento do carcinoma hepatocelular em estágios intermediário ou avançado, com tumores intra-hepáticos irresssecáveis, em pacientes que apresentam refratariedade, inviabilidade ou intolerância à quimioembolização hepática. A radioembolização hepática também é uma opção preferencial para pacientes em classe B da BCLC e oferece maior segurança, tolerabilidade e ganhos de qualidade de vida, além de ser um tratamento custo-efetivo e menos dispendioso.

Abstract

In 2018, liver cancers were ranked 6th in the world in incidence and 4th in the world in mortality among all types of cancer in the world, with hepatocellular carcinoma (CHC) accounting for 90% of cases (1). CHC is a primary liver cancer that affects hepatocytes, the major functional cells of the liver, which causes damage to various liver metabolic processes that are fundamental to human life.

When hepatic cancer is diagnosed in early stage, there are several treatment alternatives with potentially curative effects (surgical resection, local ablation or liver transplantation), but more than 70% of patients are diagnosed in a late stage of disease, which makes unfeasible the surgical approach; in addition, local or distant (metastasis) recurrence at 5 years is seen in more than half of patients undergoing these therapies (2–7).

In the intermediate stage of CHC, unresectable tumors may be treated by hepatic chemoembolization, observing some contraindications (e.g., patients with Child-Pugh class B or in the presence of tumor portal vein thrombosis); this alternative shows clinical benefits when compared to non-treatment or supportive care (8). However, a recent publication has shown that, following hepatic chemoembolization, tumor progression to BCLC-C class (advanced cancer) is observed in a median of 19 months in 40.2% of BCLC-A patients (early cancer) and in 17.5 months in 32.5% of BCLC-0 patients (very early cancer) (9).

In CHC patients who are refractory or unsuitable or intolerant to hepatic chemoembolization, systemic treatment with sorafenib has been suggested as the first choice in patients with preserved hepatic function or with advanced CHC (2,10,11).

In patients whose liver function is not preserved (Child-Pugh B class), sorafenib should be used with caution because of its hepatic toxicity (10). Sorafenib shows an important liver toxicity profile, and its use is often reserved for patients with extrahepatic disease, since its adverse effects can be severe and long lasting (12–14), which often lead to significant rates of abandon rates (15%) or dose reduction (35%) due to patients' intolerance to them (8).

Thus, there is a medical need not yet met by an alternative treatment that offers antitumor efficacy and greater safety, tolerability and benefits to the quality of life of patients with CHC at this stage of the disease.

Hepatic radioembolization, also called overseas by the names of Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) or Transarterial Radioembolization (TARE), is defined as the infusion of microspheres coated with Yttrium-90 (Y-90 / ⁹⁰Y), a beta-emitting isotope, through the hepatic artery. Due to the tumors hypervascularization in CHC, the microspheres injected are mainly distributed in the tumor area and thus deliver the beta radiation to the surrounding tumor cells, with high energy but low penetration but low risk of affect the near liver parenchyma. Several studies have examined the effects of hepatic radioembolization on the treatment of various types of cancer, demonstrating the feasibility, efficacy and safety for CHC treatment.

For the preparation of this PTC, a search was made in the main databases of scientific publications for randomized and controlled clinical trials, including systematic reviews and meta-analyzes, comparing hepatic radioembolization to sorafenib in the treatment of CHC in the intermediate or advanced stages, with hepatic-dominant tumors unresectable, in patients who present unsuitability, refractoriness or intolerance to hepatic chemoembolization, as presented in chapter **Erro! Fonte de referência não encontrada.** of this PTC. Only two publications met these conditions, whose studies were made using the Y-90 coated resin microspheres; no evidence of this nature was

identified with respect to Y-90 glass microspheres (Brazil-registered product) or Holmium-166 coated microspheres (product not registered in Brazil).

One of the publications referred to the SARA (The Sorafenib versus Radioembolization in Advanced Hepatocellular carcinoma) trial, a prospective, randomized, open-label, controlled, phase III trial that evaluated 459 patients with unresectable intrahepatic CHC who were unsuitable, refractory or intolerant to hepatic chemoembolization (15). The trial compared hepatic radioembolization using Y-90 resin microspheres versus sorafenib; the median follow-up was 27.9 months for the hepatic radioembolization group and 28.1 months for the sorafenib group. For the primary endpoint planned in this study, OS (overall survival), no statistically significant differences were observed between the two groups. Among the planned secondary outcomes, the greatest differences between groups were found in the overall response rate (ORR), with complete response (2.6% vs 1.0%, $p = 0.0077$) and disease control (68.3% vs 77.8%, $p = 0.036$) in favor of hepatic radioembolization. Health-Related Quality of life, measured using the global health scores of the EORTC QLQ-C30 questionnaire, was significantly better among patients treated with hepatic radioembolization than sorafenib (difference between groups $p = 0.0028$), with differences that tend to increase over time ($p < 0.0001$). This study showed that although there are no statistically significant differences in overall survival, the benefits to patients are clear about safety, tolerability and quality of life (15).

A *post hoc* exploratory analysis on the results obtained in the SARA trial showed that the dose of radiation administered to the tumor (dosimetry) has a significant relationship with higher median survival; patients receiving doses > 100 Gy achieved a longer survival than those receiving < 100 Gy doses (14.1 vs 6.1 months, $p < 0.0001$, respectively) (16).

The second publication collected in the search was the SIRveNIB (Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma) trial, a prospective, randomized, open and controlled trial comprising 360 patients in 29 centers in 11 countries in the Asia-Pacific region (17). Patients had locally advanced, unresectable HCH without extrahepatic disease, preserved liver function and good performance status, and were randomized to receive hepatic radioembolization using Y-90 resin microspheres or sorafenib. The primary endpoint planned for this study was overall survival, whose results did not show statistically significant differences. Among secondary outcomes, tumor response rates were significantly higher in patients treated with hepatic radioembolization versus sorafenib, both in the PP population (23.1 vs. 1.9%) and ITT population (16.5% vs. 1.7%). A statistically significant difference was also observed in the survival rates at 6 months after intervention (81.5% vs 68.0%, $p = 0.0081$), but this significance was not maintained in the analyzes after 12 and 18 months (17). The results of this study reinforced those obtained from the SARA trial.

For this PTC, an economic analysis was developed from the perspective of the Brazilian supplementary health system, which showed that hepatic radioembolization (using radioembolization microspheres) shows to be an economical and cost-effective alternative to sorafenib. Using epidemiological methods to estimate the number of patients potentially eligible to receive this treatment in the perspective and criteria adopted (about 328 patients per year), at the end of 5 years it was estimated that there would be a saving of R\$ 2.3 million. The cost-effectiveness analysis, based on cost / saved lives, demonstrated that in two years, radioembolization results in dominance, with savings of R\$ 13,268.48 and two lives saved in relation to the group treated with sorafenib.

Thus, from the point of view of the Brazilian supplementary healthcare system, hepatic radioembolization is an option of interest to replace sorafenib for the treatment of intermediate

or advanced hepatocellular carcinoma with unresectable hepatic-dominant tumors in patients who show refractoriness, unfeasibility or intolerance to hepatic chemoembolization. Hepatic radioembolization is also a preferential option for patients in BCLC class B and offers greater safety, tolerability and gains in quality of life, besides being a cost-effective and less expensive treatment.

1. Contexto

A ANS (Agência Nacional de Normas de Saúde Suplementar) realiza periodicamente uma revisão da Lista de Procedimentos Obrigatórios e Eventos em Saúde ("Rol"), que é a referência para cobertura compulsória mínima de atenção à saúde em planos privados de saúde (contratados após 1º de janeiro de 1999 e adaptados de acordo com a Lei nº 9.656 / 1998). No final de 2018, o RN da ANS (Resolução Normativa) nº. 439/2018 abriu um novo ciclo de análise para atualização do Rol, cujo Art. 9, inciso XIV, exige a entrega de uma "descrição das evidências científicas sobre a eficácia, efetividade, acurácia e segurança das tecnologias em saúde propostas, em relação às tecnologias alternativas de saúde, por meio de uma revisão sistemática ou parecer técnico-científico – PTC, desenvolvido de acordo com a edição atualizada das diretrizes metodológicas para a elaboração de um PTC e revisão sistemática e metanálise de estudos, publicados pelo Ministério da Saúde."

O presente documento pretende atender a essa exigência, apresentando o Parecer Técnico-Científico referente ao procedimento "radioembolização hepática", utilizando microesferas para radioembolização, para a indicação do tratamento do carcinoma hepatocelular inoperável.

Este procedimento foi recentemente incorporado à CBHPM - Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos, da AMB - Associação Médica Brasileira, sob o código 4.08.14.21-1.

2. Pergunta

O objetivo deste PTC é apresentar a radioembolização hepática como uma tecnologia inovadora (no Brasil) para o tratamento do carcinoma hepatocelular, nas condições que serão apresentadas a seguir:

Tabela 1: Cenário estruturado para o desenvolvimento da pergunta chave (PICO)

População	Pacientes com carcinoma hepatocelular irresssecável, intermediário ou avançado, fígado-dominante, que são inadequados, refratários ou intolerantes à quimioembolização hepática
Intervenção	Radioembolização hepática
Comparador	Sorafenibe
Desfechos	Tempo de sobrevida, Tempo para Progressão do Tumor, Taxa de Resposta Global, Taxa de Resposta intra-hepática; Efeitos Adversos, HR-QoL

Questão principal: A radioembolização hepática é um tratamento mais eficaz, seguro e econômico do que o sorafenibe para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular em estágio intermediário ou avançado, predominantemente intra-hepático e irresssecável, quando os pacientes são inadequados, refratários ou intolerantes à quimioembolização hepática?

3. Introdução

3.1. Carcinoma hepatocelular: descrição, epidemiologia e impactos

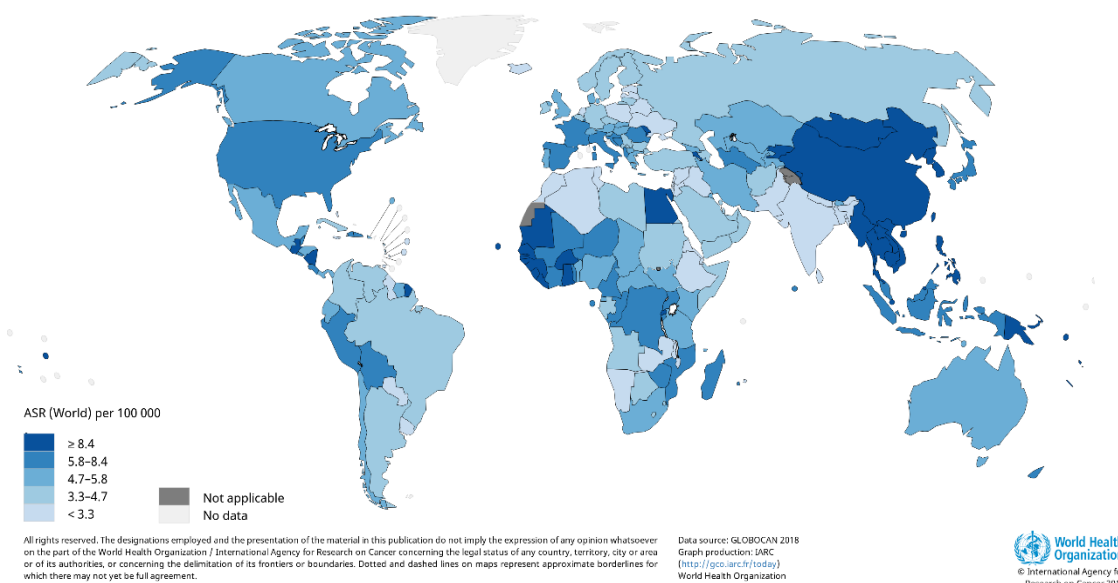
O câncer de fígado pode ser de dois tipos: primário (começando no fígado) e secundário / metastático (originado em outro órgão e se espalha para o fígado com a evolução da doença). O tipo secundário é mais frequentemente devido a um tumor maligno no cólon ou no reto. Entre os

tumores iniciados no fígado, o mais comum é o hepatocarcinoma ou o carcinoma hepatocelular (CHC). O CHC é responsável por mais de 80% dos cânceres primários do fígado. Há também o colangiocarcinoma (originado nos ductos biliares do fígado), o angiossarcoma (câncer raro que se origina nos vasos sanguíneos do fígado) e o hepatoblastoma, um tumor maligno raro que afeta recém-nascidos e crianças nos primeiros anos de vida (18). O carcinoma hepatocelular é classificado na CID-10 (Classificação Internacional de Doenças) no grupo C22 *Neoplasia maligna do fígado e ductos biliares intra-hepáticos*, que exclui neoplasmas malignos secundários (código C78.7) e está descrita sob o sub-código C22.0 *Carcinoma de células hepáticas* (19) e também é chamado de carcinoma hepatocelular ou hepatoma.

O CHC é um câncer maligno que se desenvolve nos hepatócitos do parênquima hepático, que constituem aproximadamente 80% da massa hepática e são responsáveis por vários processos metabólicos cruciais para a sobrevivência humana (20,21). De acordo com o grau de comprometimento da função hepática, o CHC reduz a capacidade de realizar vários processos metabólicos, incluindo a biotransformação, o que prejudica não só a sobrevida e a HR-QoL, como também dificulta a aplicação de um tratamento adequado.

Segundo dados da OMS, em 2018 o câncer de fígado ocupou o 6º lugar mundial (9,3 novos casos / 100.000 habitantes-ano) e a 4ª posição em mortalidade (8,5 mortes / 100.000 habitantes-ano, ajustada por idade) na classificação geral de câncer e apresentou uma distribuição muito diversa entre os países (Figura 1). A relação entre mortalidade e incidência de CHC é de 0,95, portanto pode-se perceber que a incidência e a mortalidade são muito próximas (1).

Figura 1: Global incidence of liver cancer



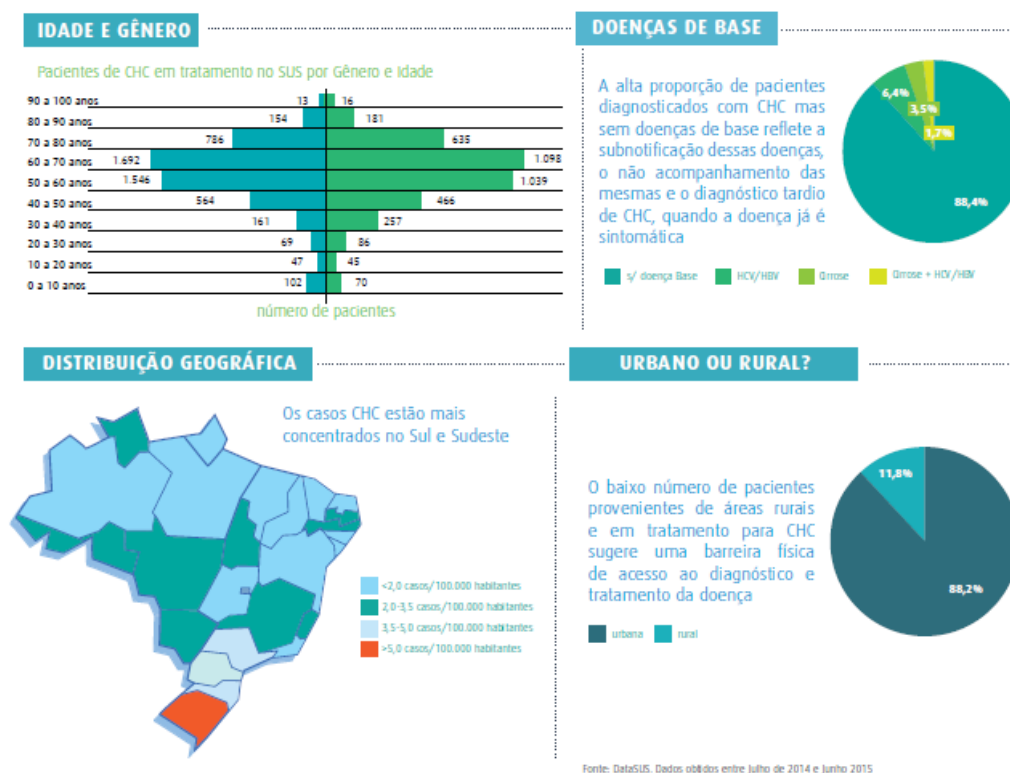
Fonte: (1)

Isolando a população mundial masculina com idade ≥ 50 anos, o câncer de fígado ocupa o 3º lugar em mortalidade, atrás de pulmão e estômago, com uma taxa de 53,3 mortes / 100.000 pessoas-ano. No Brasil, para homens com idade ≥ 50 anos, o câncer de fígado tem uma incidência de 28,6 novos casos e 27,2 mortes / 100.000 indivíduos-ano (1).

Uma publicação recente de um *White Paper* do Instituto Oncoguia (2017) apresentou dados sobre a epidemiologia do CHC no Brasil. De acordo com esta publicação, os dados do DataSUS mostram que entre julho de 2014 e junho de 2015, 5.487 pacientes foram diagnosticados com CHC. Destes, a maioria era do sexo masculino (57%), com média de idade de 59 anos e aproximadamente 90% dos pacientes com diagnóstico de CHC eram provenientes de áreas urbanas, o que sugere um acesso difícil ao diagnóstico pela população rural. Em termos de distribuição regional, a maior concentração relativa de pacientes com diagnóstico de CHC no período analisado é nas regiões Sul e Sudeste, principalmente no Rio Grande do Sul, possivelmente pelo subdiagnóstico da doença nas demais regiões, além da migração dos pacientes para tratamento nos centros de Regiões Sul e Sudeste. Além disso, entre os pacientes inscritos no período analisado, aproximadamente 88% não haviam sido previamente diagnosticados com doenças subjacentes, como cirrose, HCV ou HBV, o que mostra um diagnóstico tardio, não apenas do CHC, mas também de outras doenças hepáticas importantes. Na literatura, estudos com pacientes com CHC no Brasil revelam que 98% deles apresentavam cirrose no momento do diagnóstico e 54% apresentavam HCV. Essa diferença entre um estudo controlado com pacientes com CHC e dados coletados no DataSUS reflete o baixo diagnóstico de doenças subjacentes, a subnotificação, especialmente de casos de cirrose, e o diagnóstico tardio de CHC. Segundo dados do DataSUS, apenas 10% dos diagnósticos foram feitos nos estágios iniciais e 62% no estágio muito avançado, para o qual apenas os tratamentos paliativos foram recomendados (22).

Os dados obtidos do Instituto Oncoguia no Brasil são apresentados na Figura 2.

Figura 2: Perfil geográfico, social e clínico dos portadores de CHC no Brasil



Fonte: (22)

Os principais fatores de risco para o CHC são infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) e pelo vírus da hepatite C (HCV), alimentos contaminados por aflatoxina, abuso de álcool, obesidade, tabagismo e diabetes tipo 2 (1). Além desses fatores de risco, o Instituto Oncoguia também menciona a esteatose hepática não alcoólica, que consiste em um acúmulo prejudicial de gordura no fígado. Por ser uma doença silenciosa, assim como seus fatores de risco, o diagnóstico do CHC é tardio e, em muitos casos, o tratamento tem resultados limitados. O CHC é uma doença agressiva e, como as opções de tratamento disponíveis para os estágios mais avançados não permitem a cura, a prevenção e o diagnóstico precoce tornam-se essenciais para combatê-lo (22).

O CHC apresenta uma ampla gama de manifestações clínicas, variáveis de acordo com a incidência e a região considerada. Na população ocidental, os sintomas muitas vezes são mascarados pelas manifestações de cirrose ou hepatite crônica e, em áreas de alta incidência, o início dos sintomas é súbito. A maioria dos pacientes tem dor abdominal superior mal definida, que pode irradiar para o ombro direito quando o tumor está no lobo superior direito, massa ou irregularidades palpáveis, perda ponderal progressiva, perda de apetite, adinamia, ascite rebelde ou hemorrágica, hepatomegalia e icterícia. Febre e diarreia podem ser as primeiras queixas de pacientes com CHC e ascites e icterícia geralmente aparecem em um estágio avançado da doença. É característica a descompensação de uma doença hepática preexistente, com aumento da ascite, hemorragia digestiva, encefalopatia e esplenomegalia. Pode-se obter achados como sopro abdominal e edema de membros inferiores. A apresentação aguda pode ocorrer por causa da ruptura espontânea do tumor em 4% dos casos, seguida de choque hemorrágico, com alta mortalidade (23). A Tabela 2 resume os sintomas associados ao CHC.

Tabela 2: Sintomas físicos comumente associados ao CHC

Sintoma	Descrição	Diagnóstico	Cuidados
Hepatomegalia	Aumento do volume do fígado; no caso do CHC, a fronteira do fígado é comumente irregular e difícil	Exame físico, exames de imagem	Tratar as causas da hepatomegalia
Dor	A dor abdominal é relatada por pelo menos 2/3 dos pacientes com CHC. Ela se origina da expansão da massa tumoral, é descrita como visceral e pode ser grave. Muitas vezes, mostra um agravamento nos estágios avançados e pode ser exacerbado pelo tratamento.	Em anamnésia; pode ser medido através de instrumentos comuns de avaliação da dor.	Quando é leve a moderada, pode ser aliviada com analgésicos e AINES. Quando grave, pode exigir opióides.
Perda de peso (anorexia, caquexia)	A perda de peso excede 50% na maioria dos pacientes. A perda de peso, a dor abdominal e a massa palpável são a tríade mais comum dos sintomas do CHC, observada em 90 a 95% dos pacientes. Muitas vezes, mostra um agravamento nos estágios avançados e pode ser exacerbado pelo tratamento.	O diagnóstico é estabelecido simplesmente pela mensuração do peso corporal. A retenção de fluidos pode mascarar perda de massa muscular	Hormônios podem melhorar o apetite; Aconselhamento nutricional pode ser eficaz. Nutrição enteral / parenteral é uma opção em casos graves.

Ascites	Acúmulo de líquido na cavidade peritoneal, que pode causar dor, desconforto, dispneia, náuseas, vômitos, refluxo gastroesofágico, anorexia e edemas. Ascite é um sinal de comprometimento da função hepática.	Diagnóstico por observação de distensão abdominal ou exames de imagem.	Diuréticos como primeira linha de tratamento. Paracentese em pacientes para quem tal tratamento é ineficaz.
Sangramento em varizes esofágicas	Varizes esofágicas podem ocorrer devido à invasão tumoral no sistema venoso e hipertensão portal. O sangramento pode ocorrer se essas veias varicosas se romperem.	Diagnóstico através de endoscopia digestiva alta ou exames de imagem.	Medicamentos e / ou tratamento cirúrgico.
Edema periférico	Acúmulo de líquidos em regiões periféricas. O edema é um sinal de invasão tumoral do sistema vascular venoso.	Exame físico.	Tratamento das causas.
Encefalopatia hepática	É definido como comprometimento das funções cerebrais resultantes do acúmulo de neurotoxinas séricas, principalmente amônia. É um sinal de descompensação das funções hepáticas.	Diagnosticado através de avaliação neurológica e exames de sangue.	Medicamentos (lactulose, rifaximina), terapia de reposição de ureia ou hemodiálise.
Icterícia	Acúmulo de bilirrubina, causando amarelecimento da pele e da esclera ocular. É um sinal de descompensação das funções hepáticas.	Diagnosticado por avaliação visual e exames de sangue.	Drenagem percutânea ou inserção cirúrgica de um <i>stent</i> biliar.
Sopros (bulhas) vasculares	Sopros descrevem um som anormal gerado nos vasos sanguíneos que passam por um fluxo sanguíneo turbulento. Eles são sugestivos de CHC altamente vascularizado.	Diagnóstico através de ausculta com estetoscópio	Tratamento das causas.
Fadiga e cansaço	Estes são sintomas comuns em pacientes com câncer. Muitas vezes, mostra piora em estágios avançados e pode ser exacerbada pelo tratamento.	Anamnese e acompanhamento, com avaliação dos fatores que contribuem para a condição.	Concentre-se nos fatores que contribuem para a imagem. Orientações sobre atividade física, sono e nutrição mostram-se eficazes.
Náusea /vômitos	Estes são sintomas comuns em pacientes com câncer. Eles geralmente apresentam piora nos estágios avançados e podem ser exacerbados pelo tratamento.	Anamnese e acompanhamento, com avaliação dos fatores que contribuem para a condição.	Diretrizes sobre hábitos alimentares. Medicamentos podem ser eficazes, de acordo com as principais causas.

Dispneia	Pode ser um sinal de invasão tumoral no sistema vascular.	Anamnese.	Mudanças comportamentais e ambientais, relaxamento, exercícios físicos e controle da respiração, orientados. Opioides podem ajudar em casos graves. Oxigenoterapia pode ser necessária em situações extremas.
Febre	Febre de origem desconhecida pode ser um sinal avançado de CHC na ausência de cirrose. É uma causa potencial de necrose tumoral.	Avaliação da temperatura corporal	Repouso, reposição de fluidos e antipiréticos
Esplenomegalia	Aumento do baço, que é identificado por apalpação sob as costelas. Ocorre como resultado de trombose ou hipertensão no sistema vascular portal.	Diagnóstico feito através da observação de distensão abdominal, exame físico ou exames de imagem.	Tratamento das causas.
Prurido	Manifesta-se como coceira intensa da pele. A patogênese é desconhecida; hipóteses incluem acúmulo de ácidos biliares e do tônus opioidérgico.	Anamnese.	Banhos quentes e loções dermatológicas para prurido leve. Sequestrantes de ácidos biliares ou antibióticos para casos moderados a graves. Opióides podem ser considerados em casos refratários a outros tratamentos.
Legenda: AINES – anti-inflamatórios não esteroidais.			

Fontes: (24–28)

A evolução do CHC é caracterizada pelo aumento do volume do tumor, que geralmente permanece localizado no fígado por um tempo considerável: metástases extra-hepáticas aparecem bastante tarde na história natural da doença. Mesmo quando a doença extra-hepática está presente, a principal causa de morte parece estar relacionada à insuficiência hepática resultante da disseminação da doença hepática subjacente e sua frequente associação com a cirrose. Essa evolução peculiar levou ao desenvolvimento de terapias direcionadas ao fígado e, particularmente, aos procedimentos transarteriais. Os genes da linhagem celular CHC parecem ser sensíveis à radiação *in vitro*, mas o uso de radioterapia externa tem sido historicamente limitado pela radiosensibilidade do tecido hepático normal. O tratamento com fracionamento convencional por radiação externa é limitado a doses inferiores a 40 Gy a uma grande porção de fígado normal, impedindo assim o tratamento eficaz de malignidades hepáticas. A irradiação de grande parte do fígado normal está associada à doença hepática induzida por radiação (RILD), que consiste em insuficiência hepática com ascite, com risco de evolução letal (29).

O prognóstico para indivíduos com câncer primário de fígado depende de quão avançada é a doença no momento do diagnóstico e de muitos outros fatores, como condição individual, tipo de câncer de fígado, tratamento e nível de condicionamento físico. No Reino Unido, a expectativa de vida de um indivíduo diagnosticado com câncer primário de fígado foi descrita pela organização

Cancer Research UK da maneira descrita na Tabela 3, assumindo que as alternativas de tratamento para CHC classe B são TACE (quimioembolização) e o tratamento para classe C é o sorafenibe (30).

Tabela 3: Expectativa de vida para CHC no Reino Unido, estratificada pelas classes BCLC

Classe BCLC	Tempo de sobrevida sem tratamento	Tempo de sobrevida com tratamento
0	Mais de 3 anos	70% -90% dos pacientes viverão por ≥ 5 anos
A	3 anos	50% -70% dos pacientes viverão por ≥ 5 years
B	16 meses	20 meses
C	4 - 8 meses	6 - 11 meses
D	Menos de 4 meses	Não há tratamento adequado

Legenda: BCLC = *Barcelona Clinic Liver Cancer* – vide Apêndices

Fonte: (31)

O CHC é frequentemente diagnosticado em estágios avançados e o prognóstico geralmente é ruim quando o tumor é inoperável. O tempo que o tumor leva para dobrar seu volume de massa é muito curto comparado a outros tumores, com uma média de 4 meses no carcinoma hepatocelular (23).

No Brasil, a taxa de mortalidade em relação ao número de internações no SUS mostra que as neoplasias malignas do fígado e vias biliares ocupam a terceira posição nos números acumulados de 2014 a 2018 entre todos os cânceres, assim como pode ser visto na Tabela 4.

Tabela 4: As 10 maiores taxas de mortalidade por câncer relacionadas às internações hospitalares no SUS

Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil

Internações Óbitos por Lista Morb CID-10

Capítulo CID-10: II. Neoplasias (tumores)

Período: 2014-2018

Lista Morb CID-10	Internações	Óbitos	Mortalidade
.. Neoplasia maligna de traquéia brônquios e pulm	114.858	30.500	26,6%
.. Neoplasia maligna do pâncreas	47.400	12.245	25,8%
.. Neopl malig fígado e vias biliares intra-hepát	45.806	10.725	23,4%
.. Outras neoplasias malignas de órgãos digestivos	49.967	10.350	20,7%
.. Neoplasia maligna do estômago	131.541	21.849	16,6%
.. Neoplasia maligna do esôfago	88.249	14.394	16,3%
.. Neoplasia maligna do encéfalo	69.636	9.553	13,7%
.. Outras neopl malig tecidos linfóid hemat e rel	33.286	4.253	12,8%
.. Outras neopl malig órg respirat e intratorác	24.218	3.094	12,8%
.. Neopl malig outras partes sistema nerv central	13.624	1.703	12,5%

Fonte: (32)

3.1.1. Impacto do CHC no HR-QoL

Sobre o impacto do CHC nos sintomas físicos, esta doença pode afetar acentuadamente o bem-estar psicológico dos pacientes. Estudos formais demonstram uma redução clínica e

estatisticamente significativa da HR-QoL em pacientes com CHC comparados não apenas com pessoas saudáveis, mas também com pessoas com doença hepática crônica ou cirrose e até mesmo em comparação com pacientes com outros tipos de câncer (33).

Zabora e col. (2001), empreendendo uma análise de um grande banco de dados de pacientes que completaram o *Brief Symptom Inventory* (uma avaliação de sintomas psicológicos) mostrou que pacientes com CHC relataram o terceiro nível mais alto de sofrimento psicológico ou depressão entre pacientes com 14 tipos diferentes de câncer (34).

No CHC, a HR-QoL é gradualmente reduzida com o progresso da doença, que está relacionada à piora dos sintomas, aos efeitos colaterais do tratamento e ao comprometimento do prognóstico (33,35). Embora o controle da doença possa ser melhorado pelo tratamento efetivo, os efeitos adversos de alguns tratamentos podem piorar a HR-QoL (35). O impacto da perda de HR-QoL associada ao tratamento com CVHC será discutido com mais detalhes adiante.

Como ocorre em muitos tipos de câncer, os pacientes com CHC geralmente dependem de cuidadores que geralmente são membros da família ou amigos. Essa perda de independência pode não apenas impactar ainda mais a saúde mental dos pacientes, mas também afetar a saúde e a HR-QoL dos próprios cuidadores. Pesquisa qualitativa que investigou a experiência de familiares de pacientes com CHC em estágio final na China, relatou impacto substancial do diagnóstico de CHC na saúde mental dos cuidadores (36). Um estudo realizado nos EUA com parentes que cuidam de pacientes com CHC em estágio final relataram o estresse gerado pelo sentimento de despreparo e incerteza enfrentados por essas pessoas contra o câncer (37).

3.1.2. Impacto Econômico do CHC

O ônus econômico do CHC é impulsionado principalmente pelos custos diretos com a saúde, especialmente os custos com hospitalização. Isso pode ser devido não somente ao tratamento, mas também aos custos associados ao gerenciamento dos efeitos adversos (38).

Há vários custos diretos associados ao CHC, e um estudo de Scalone et al (2015) resumiu os principais grupos de custos diretos, como mostra a Tabela 5. Do custo total estimado neste estudo (€ 1.229,2 / paciente / mês), 81,3% foram gerados por custos de internação (€ 999,8 / paciente / mês) (38).

Tabela 5: Custos diretos para o tratamento do CHC na Itália

Categorias de custos	Valor médio (€ / paciente / mês) (intervalo)
Custos médicos	
Medicamentos antivirais	62.80 (0.00 to 508.80)
Outros medicamentos	75.10 (0.00 to 1,038.60)
Tratamentos diversos	17.30 (0.00 – 207.70)
Hospitalizações	999.80 (0.00-2,590.30).
Consultas / Exames ambulatoriais	23,60 (0.00 – 141.03)
Custos não médicos	

Cuidados	9.30 (0.00 – 166.70)
Transporte e hospedagem	41.20 (0.00 – 375.00)
Custos totais	1,229.02 (11.40 – 3,916.00)

Fonte: (38)

No cenário de saúde privada dos EUA, *Lang et al* (2009) estimaram que o custo associado ao CHC foi de US \$ 7.845 / paciente / mês, com os custos diretos representando 89,2% do total (39). Em um modelo desenvolvido para quantificar os custos do CHC entre usuários do sistema de saúde *Veterans Affairs* nos EUA, o custo total médio de três anos de assistência foi de US \$ 154.688, a maioria devido a custos de hospitalização (40).

Na fase terminal do CHC, os dados de custo mostram variação em vários estudos. Em Taiwan, a análise de dados de sinistros estimou um custo mensal de câncer de US \$ 39.505 nos 6 meses anteriores à morte, o que pode ser comparado a um valor mensal de US \$ 8.687 em comparação ao mesmo câncer não terminal (pelo menos 1 ano) (41).

Em Ontário, Canadá, a análise dos dados de utilização dos serviços de saúde relatou uma tendência diferente, com o custo total estimado em \$ 7,812 / paciente / mês na fase inicial (primeiros 12 meses após o diagnóstico) e diminuindo para \$ C 452 na fase final de vida (6 meses antes da morte) para pacientes com tempo de vida \geq 6 meses. No entanto, em pacientes que tinham um tempo de vida <6 meses após o diagnóstico (o que poderia significar que o diagnóstico foi tardio), os custos médios foram significativamente maiores: \$ C 25,613 / paciente / mês (42).

Em Portugal, uma revisão retrospectiva dos dados de alta de 97 hospitais públicos mostrou que o tempo médio de permanência associado ao CHC foi de 10 dias, que juntamente com a cirrose não alcoólica foi o maior tempo médio de permanência de todas as formas de doença hepática. O CHC também foi a segunda condição hepática com maior consumo de recursos (após a cirrose alcoólica), responsável por custos diretos de € 9.737.184 em 2008 (43).

No Brasil, a Tabela 6 mostra uma pesquisa realizada no site DataSUS referente ao número de AIHs (Autorização para Hospitalização) e seus correspondentes valores total e médio para cada AIH no Brasil como um todo e por macrorregiões no período de 2014 a 2018, para o CID (Código Internacional de Doenças) descrito neste site como "neoplasias malignas do fígado e ductos biliares intra-hepáticos".

Tabela 6: Dados do sistema público de saúde (SUS) sobre “neoplasias malignas de ductos hepáticos e intra-hepáticos, 2014 a 2018

Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil						
Internações por Região e Ano processamento						
Lista Morb CID-10: Neopl malig fígado e vias biliares intra-hepáticas						
Período:2014-2018						
Região	Indicador	Ano				
		2014	2015	2016	2017	2018
Total	Número de AIHs	8.074	8.809	9.119	9.738	10.066
	Valor total	R\$ 14.096.573,52	R\$ 15.272.830,21	R\$ 16.260.334,68	R\$ 18.566.772,11	R\$ 19.235.646,02
	Valor médio por AIH	R\$ 1.745,92	R\$ 1.733,78	R\$ 1.783,13	R\$ 1.906,63	R\$ 1.910,95
1 Região Norte	Número de AIHs	241	271	319	300	341
	Valor total	R\$ 335.591,54	R\$ 313.586,13	R\$ 374.401,40	R\$ 423.347,07	R\$ 335.940,53
	Valor médio por AIH	R\$ 1.392,50	R\$ 1.157,14	R\$ 1.173,67	R\$ 1.411,16	R\$ 985,16
2 Região Nordeste	Número de AIHs	1.570	1.571	1.789	1.949	2.054
	Valor total	R\$ 3.217.344,56	R\$ 3.059.614,07	R\$ 3.423.530,40	R\$ 3.835.857,74	R\$ 4.337.557,94
	Valor médio por AIH	R\$ 2.049,26	R\$ 1.947,56	R\$ 1.913,66	R\$ 1.968,12	R\$ 2.111,76
3 Região Sudeste	Número de AIHs	3.979	4.395	4.390	4.769	4.798
	Valor total	R\$ 6.681.405,03	R\$ 7.643.186,80	R\$ 8.066.453,99	R\$ 9.742.643,66	R\$ 9.173.420,06
	Valor médio por AIH	R\$ 1.679,17	R\$ 1.739,06	R\$ 1.837,46	R\$ 2.042,91	R\$ 1.911,93
4 Região Sul	Número de AIHs	1.929	2.144	2.153	2.241	2.317
	Valor total	R\$ 3.450.982,91	R\$ 3.732.997,59	R\$ 3.851.931,31	R\$ 4.063.738,96	R\$ 4.714.063,84
	Valor médio por AIH	R\$ 1.789,00	R\$ 1.741,14	R\$ 1.789,10	R\$ 1.813,36	R\$ 2.034,55
5 Região Centro-Oeste	Número de AIHs	355	428	468	479	556
	Valor total	R\$ 411.249,48	R\$ 523.445,62	R\$ 544.017,58	R\$ 501.184,68	R\$ 674.663,65

Fonte:(32)

Os dados na Tabela 6 permitiram calcular que o número de internações hospitalares no SUS associadas a malignidades hepáticas e nas vias biliares intra-hepáticas vem aumentando ano a ano, com aumento de 24,7% em 5 anos, chegando a 10.066 internações no ano de 2018. O custo anual total de tratamento deste grupo de CIDs atingiu um total de mais de R \$ 19,2 milhões em 2018; tais despesas com internação aumentaram em 36,5% no total, mas apenas 9,5% em valores unitários por evento.

Esses dados representam apenas os gastos diretos com internações no SUS e não podem ser considerados como custos totais das neoplasias citadas, uma vez que não incluem custos ambulatoriais e não oferecem a possibilidade de identificação de repetidas internações pelo mesmo paciente durante o período analisado.

Pesquisa semelhante foi realizada no banco de dados fornecido pela ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar) para os anos de 2015 a 2017, para coleta de informações sobre CID-10 C 22.0 - Carcinoma de Células Hepáticas. Inicialmente, observou-se que este CID contabilizou apenas 946 registros durante os 3 anos de pesquisa, o que pareceu um número muito diferente do que seria esperado pela incidência de câncer de fígado. Assim, foi adicionado o CID C22.9 - Neoplasia Hepática Maligna Inespecífica, que forneceu mais 1.087 registros. Assumiu-se que, se mais de 90% dos cânceres hepáticos são carcinomas hepatocelulares, a adição deste código pode ser entendida como válida para o propósito de capturar a casuística no setor de saúde privado brasileiro. Assim, utilizando o total de 2.033 registros, calculou-se que a despesa total incorrida pelo setor de saúde suplementar foi de R \$ 2.136.990,42 (36). No entanto, deve-se ressaltar que este valor está se referindo apenas aos eventos que evoluíram com internação hospitalar, uma vez que o banco de dados disponível para os eventos ambulatoriais não possui códigos CID, sendo impossível a obtenção de informações completas sobre os eventos e custos do mesmo câncer.

Além do ônus dos pacientes, o CHC é um fardo significativo para os cuidadores, para os serviços de saúde e para a sociedade em geral. Quase metade (45%) de todos os pacientes com doença hepática crônica recebe ajuda de um cuidador informal, que pode apresentar deterioração da saúde mental e comprometimento substancial de suas rotinas de vida (36).

A perda de produtividade de pacientes e cuidadores pode aumentar a carga econômica dessa doença; Scalone e col. (2015) determinaram que o CHC está associado a uma perda média de produtividade de 1,5 a 2,8 dias / paciente / mês, dependendo da etiologia. Essa perda pode ser ainda maior de acordo com a frequência e a intensidade dos efeitos adversos, bem como os requisitos de administração do tratamento (38).

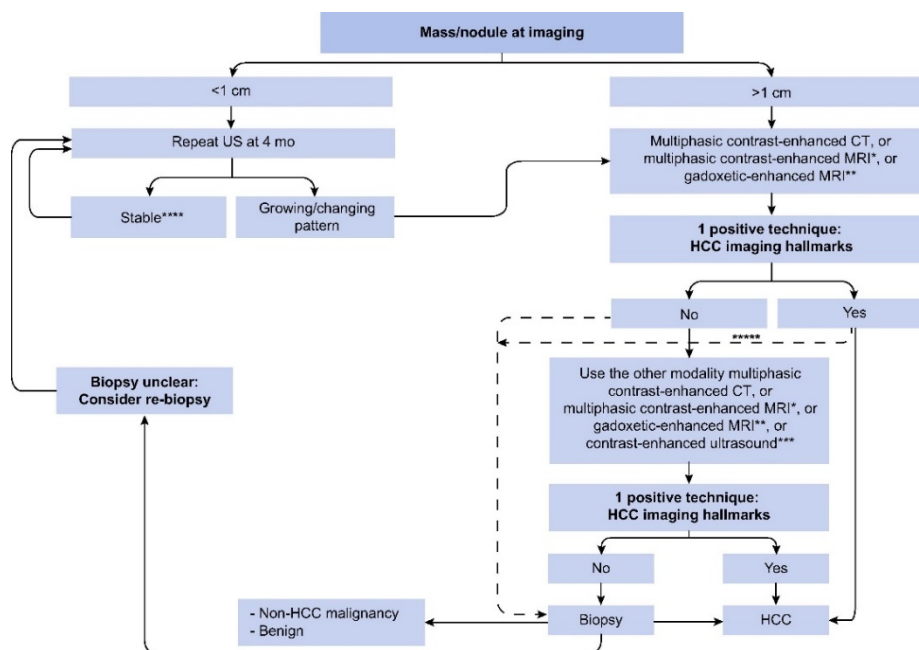
Também é importante considerar o ônus social da doença devido à mortalidade prematura. O custo social da morte prematura por câncer de fígado foi estimado em € 2,4 bilhões na Europa em 2008 (44). É possível inferir que esse ônus é ainda maior em regiões onde o CHC é mais comum em pessoas durante seus anos mais produtivos de vida.

1.1.1. Linhas de cuidados com o CHC

Enquanto a maioria dos casos se desenvolve no contexto de infecção viral crônica ou em outras doenças hepáticas, o CHC é uma condição que requer a implementação de políticas de vigilância para pacientes de alto risco, o que geralmente é feito por exame de ultrassonografia (US), que oferece a possibilidade de detecção precoce de nódulos hepáticos potencialmente representativos do CHC. As recomendações europeias mais recentes (2) para a vigilância e diagnóstico do CHC estão descritas na Figura 3. Em 2016, o Ministério da Saúde do Brasil, por meio de um PCDT (Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas) também recomendou a realização de exames ultrassonográficos e dosagem de alfa-fetoproteína em indivíduos com hepatite B viral crônica para a detecção precoce do CHC (45).

Cicalese e col. (2018) afirmam que a identificação do CHC evoluiu significativamente nas últimas décadas. No passado, o CHC era geralmente identificado em um estágio avançado, com dor abdominal, perda de peso e sinais de doença hepática descompensada, mas agora é cada vez mais descoberto em um estágio anterior como consequência da triagem de rotina de pacientes com cirrose conhecida, usando exames de imagem e avaliações da alfa-fetoproteína (AFP) sérica (46).

Figura 3: Algoritmo para o acompanhamento e diagnóstico do fígado cirrótico pela EASL-EORTC



Fonte: (2)

Assim como outros tipos de câncer, a extensão e a disseminação do CHC devem ser avaliadas no momento do diagnóstico para permitir a descrição do estágio da doença, estabelecendo a abordagem terapêutica e definindo o prognóstico. O sistema de estadiamento mais comumente adotado no CHC é o *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), um modelo amplamente validado e o único que avalia completamente o prognóstico e atribui tratamento a subgrupos prognósticos específicos. A classificação da BCLC divide os pacientes com CHC em cinco estágios (0, A, B, C e D), de acordo com variáveis prognósticas pré-estabelecidas relacionadas aos aspectos morfológicos do tumor, função hepática e estado de saúde, conforme Tabela 7.

Tabela 7: Sistema BCLC de estadiamento do CHC

Classe	Descrição	Morfologia do tumor	Função Hepática	ECOG Status
0	CHC muito precoce	Nódulo simples <2cm	Child-Pugh A	ECOG 0
A	CHC inicial	Nódulo simples; ou até 3 nódulos <3cm	Child-Pugh A or B	ECOG 0
B	CHC intermediário	Nódulos múltiplos	Child-Pugh A or B	ECOG 0
C	CHC avançado	Invasão macrovascular (segmental ou portal) Disseminação em linfonodos regionais Metástases à distância	Child-Pugh A or B	ECOG 1-2
D	CHC terminal	-	Child-Pugh C	ECOG > 2

Legenda: BCLC = *Barcelona Clinic Liver Cancer*; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; CHC = carcinoma hepatocelular. Para informações sobre os demais sistemas de classificação, consulte o capítulo 9

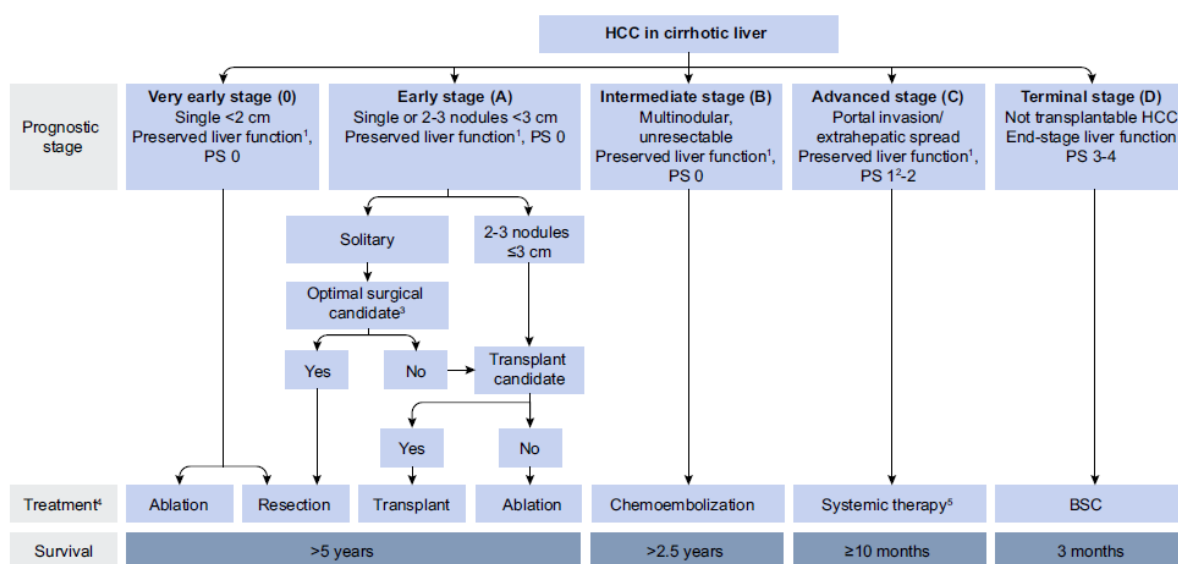
Fontes: (47,48)

De acordo com a Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL) e Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC), estima-se que no diagnóstico inicial 40% dos pacientes são classificados como BCLC A (dependendo do grau de monitorização aplicada na população), 20% como BCLC B, 40% como BCLC C e 10% dos pacientes em BCLC D (2).

Para pacientes com doença em estágio inicial (BCLC 0 / A) existe o potencial para sobrevida a longo prazo se os tumores puderem ser tratados por ressecção cirúrgica, ablação local ou transplante de fígado. As principais diretrizes clínicas globais são unânimes em sua recomendação para o tratamento de primeira linha com tais modalidades, quando as indicações apropriadas são cumpridas. (2,8,10,49,50).

Para pacientes cujo CHC é detectado nos estágios B ou superior, as opções terapêuticas e prognósticos são mais complexos. Figura 4 mostra um diagrama resumindo esses fatores.

Figura 4: Relações entre classes BCLC, opções de tratamento e prognóstico



Notas: 1 - "Preservação da função hepática" refere-se a pacientes em Child-Pugh A sem ascite; 2 - PS 1 refere-se a alterações no escore ECOG induzidas por tumores; 3 - A definição de "candidato ideal à cirurgia" é baseada em uma avaliação multiparamétrica, incluindo Child-Pugh A com MELD <10, quantidade aceitável de parênquima remanescente e disponibilidade para adotar uma abordagem invasiva mínima; 4 - A estratégia de migração é uma abordagem alternativa baseada na tomada de uma escolha terapêutica que teoricamente seria apropriada para outra; 5 - sorafenib, regorafenib, lenvatinib, cabozantinib ou nivolumabe, dependendo das aprovações regulatórias locais.

Legenda: BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer; PS = Performance Status (ECOG)

Fonte: (2)

Uma proporção de pacientes em cada estágio não preenche todos os critérios para a alocação do tratamento. Nestes casos, o paciente deve ser oferecido a próxima opção mais adequada dentro do mesmo estágio ou no próximo estágio prognóstico. Por exemplo, pacientes na BCLC-A que falham na ablação local devem receber quimioembolização. Da mesma forma, os pacientes no estágio BCLC-B com contraindicações ou com progressão intratável na quimioembolização devem receber sorafenibe, conforme relatado no estudo SHARP (2).

TACE e sorafenibe oferecem opções de tratamento, mas apresentam várias limitações que reduzem o alcance de metas terapêuticas no CHC irresssecável (retardar a progressão da doença, prolongar a sobrevida e melhorar a HR-QoL dos pacientes). Diversas opções farmacológicas estão sendo introduzidas no mercado como uma tentativa de melhorar esses resultados, como o lenvatinibe, regorafenibe e nivolumabe, mas no Brasil esses produtos farmacêuticos não são aprovados para essa indicação.

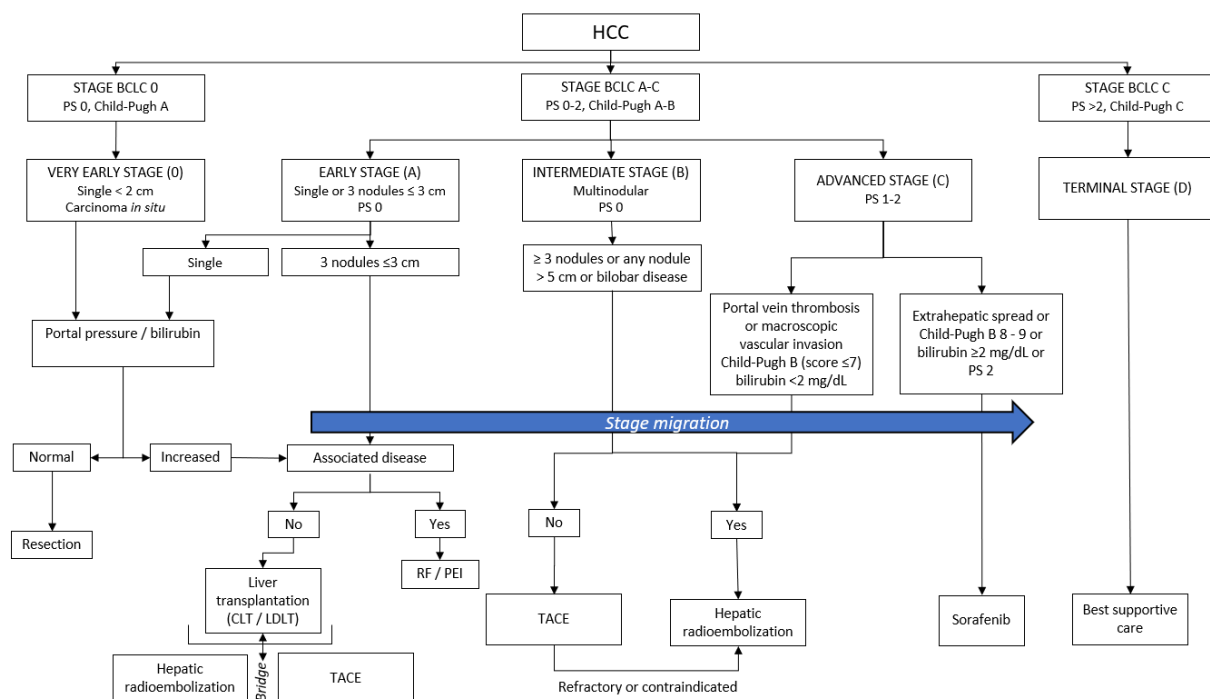
A prevalência de cirrose entre os doentes com CHC foi estimada em 85-95%, e esta doença hepática subjacente reduz substancialmente as opções terapêuticas (51).

Assim, é claro que existe uma necessidade médica não satisfeita de novas e melhores opções de tratamento para o CHC intermediário e avançado.

3.1.4 Posicionamento da radioembolização hepática na linha de tratamento do CHC

Sugere-se que a incorporação de radioembolização hepática no tratamento do carcinoma hepatocelular possa ocorrer conforme **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Figura 5: Sugestões de vias de tratamento para cada estágio de CHC, incluindo radioembolização hepática



Legenda: BCLC, *Barcelona Clinic Liver Cancer*; CLT, cadaveric liver transplantation; CHC, hepatocellular carcinoma; LDLT, living-donor liver transplantation; PEI, percutaneous ethanol injection; PS, performance status; RF, radiofrequency; TACE, transarterial chemoembolization.

Fonte: (52,53), adaptada

Entretanto, o uso de radioembolização hepática já é apoiado como alternativa de tratamento locorregional pelas seguintes diretrizes internacionais, das quais destacam-se:

- *European Society for Medical Oncology (ESMO) - European Society of Digestive Oncology (ESDO) Clinical Practice Guidelines 2012* (8)
- *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Guidelines for the Treatment of CHC 2017* (51).
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Hepatobiliary Cancers Guideline Version 2.2019*: (10) .
- *Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines on the management of CHC 2017* (50).

Estas diretrizes são mencionadas em mais detalhe no capítulo 5.3 deste PTC.

3.2. 3.2. Descrição da radioembolização hepática no tratamento do CHC

A radioembolização hepática é uma terapia locorregional que utiliza microesferas revestidas com radioisótopos, as quais são administradas via artéria intra-hepática, através de procedimentos de radiologia intervencionista, objetivando atingir os tumores intra-hepáticos. Os tumores hepáticos recebem a maior parte de seu suprimento sanguíneo da artéria hepática, enquanto o parênquima hepático normal recebe a maior parte de seu suprimento sanguíneo da veia porta; tumores hepáticos também mostram uma maior densidade microvascular do que o parênquima hepático circundante (54). A radioembolização seletiva usa essas diferenças para garantir que a terapia de

radiação seja aplicada com precisão aos tumores do fígado, minimizando a exposição à radiação potencialmente prejudicial a outros tecidos orgânicos saudáveis (55).

Os produtos registrados pela ANVISA e disponíveis no Brasil para esta terapia (SIR-Spheres® Y-90 microesferas de resina e TeraSphere® microesferas de vidro) são impregnados com ítrio-90 (Y-90), um isótopo de emissão beta de alta energia, sem emissão de energia gama. A profundidade máxima das emissões de energia beta nos tecidos orgânicos é de 11 mm, com uma média de 2,5 mm. Esta penetração é suficiente para destruir as células tumorais locais sem atingir o parênquima hepático circundante. A meia-vida do Y-90 é de 64,1 horas e 94% da radiação presente no momento da administração é liberada em 11 dias (55).

A energia beta é responsável pelo efeito terapêutico, tendo como fundamento essencial o efeito de quebra do DNA, principalmente nas células durante a mitose, resultando na interrupção da divisão celular e morte. As células tumorais são geralmente mais sensíveis a este efeito porque existe uma taxa de divisão mais alta do que a taxa observada nas células normais (56).

O efeito antitumoral das microesferas radioativas não é devido à embolização dos leitos sanguíneos, mas puramente devido à radiação (57).

A radioembolização hepática pode ser administrada em monoterapia ou em combinação com quimioterapia sistêmica (55).

Algumas informações relativas ao procedimento da radioembolização hepática são apresentadas no Apêndice 2.

3.2.1. Indicações

No carcinoma hepatocelular, a radioembolização hepática é indicada para o tratamento de pacientes com tumores hepáticos irresssecáveis, de localização intra-hepática exclusiva ou dominante, em classe Child-Pugh A ou B7 e níveis séricos de bilirrubina <2 mg / dL, sob as seguintes condições:

- Estágio intermediário (BCLC B com escore máximo 7) como alternativa ao TACE, para pacientes que não são elegíveis para este tratamento ou são refratários ou intolerantes ao TACE
- Estágio avançado (BCLC C) com trombose da veia porta ou invasão vascular macroscópica e / ou ECOG 1

3.2.2. Contraindicações

As seguintes condições são consideradas contraindicações para o uso de microesferas para radioembolização:

- Pacientes que tenham sido previamente submetidos a radioterapia hepática (fonte externa);
- Pacientes que apresentem ascite, insuficiência hepática ou anomalias importantes em exames laboratoriais relacionados à função hepática, tais como bilirrubina total sérica > 2,0 mg / dL ou albumina <3,0 g / dL;
- Pacientes que apresentem desvio do fluxo sanguíneo da artéria hepática para os pulmões em níveis superiores a 20% ou que, após um teste de quantificação de shunt pulmonar

usando macroagregado de albumina marcado com ^{99m}Tc , mostrem ter absorvido uma dose de radiação maior que 30 Gy nos pulmões;

- Pacientes que após angiografia hepática mostrem anormalidades na anatomia vascular, com risco de refluxo significativo do sangue arterial hepático para o estômago, pâncreas ou intestino;
- Pacientes com doença maligna extra-hepática (metástases).

Não existem estudos que tenham avaliado a segurança e a eficácia da radioembolização hepática em mulheres grávidas, lactantes e crianças.

3.2.3. Riscos de uso

As microesferas para radioembolização são um produto radioativo e, portanto, seu uso é restrito a organizações e profissionais treinados e licenciados para lidar com este tipo de produto. Todas as pessoas que manuseiam, distribuem e implantam este dispositivo devem estar familiarizadas e cumprir todas as regulamentações locais, estaduais e federais relativas aos requisitos para o uso de materiais radioativos para uso terapêutico. Técnicas de proteção contra radiação devem ser usadas para proteger a equipe durante o manuseio do isótopo e do paciente. (55).

Todos os padrões de segurança definidos pela Comissão Nacional de Energia Nuclear do Brasil (CNEN) para o uso de produtos dessa natureza, incluindo o destino dos rejeitos, devem ser seguidos. No Brasil, solicita-se observar as normas dessa comissão, contidas no site <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/normas.asp?grupo=6>.

Erros na administração deste produto, resultando na entrega de microesferas radioativas a estruturas extra-hepáticas, como o esôfago, estômago, duodeno, vesícula biliar ou pâncreas, podem resultar em lesão por radiação a essas estruturas. Uma técnica angiográfica cuidadosa deve ser empregada para evitar a disseminação de microesferas para radioembolização para quaisquer estruturas extra-hepáticas (55).

A administração de radiação excessiva ao parênquima hepático normal pode resultar em hepatite por radiação ou REILD (*radioembolization-induced liver disease* - doença hepática induzida por radioembolização). A hepatite por radiação é uma complicação rara após radioembolização hepática, sendo caracterizada por uma constelação de fatores bem definida, clínica, bioquímica e histopatologicamente. Geralmente, manifesta-se cerca de 4 a 8 semanas após a radioembolização hepática e se apresenta clinicamente por icterícia e ascite, na ausência de progressão do tumor ou obstrução do ducto biliar. A avaliação mostra achados bioquímicos típicos: elevações das bilirrubinas ($> 3 \text{ mg / dL}$), fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase, mas acompanhada por praticamente nenhuma alteração nas transaminases. Se uma biópsia hepática for realizada, a aparência histológica típica é uma obstrução sinusoidal que pode se assemelhar à doença veno-oclusiva. A hepatite por radiação pode ocorrer em pacientes não cirróticos e cirróticos. Um tratamento profilático com metilprednisolona e ácido ursodesoxicólico pode ser administrado a partir do dia da radioembolização hepática e mantido por dois meses, o que pode reduzir a incidência dessa complicação. Uma vez instalada, a hepatite por radiação pode ser tratada com heparina de baixo peso molecular e corticosteroides, mas esses medicamentos só são úteis se forem iniciados precocemente no curso da doença. (55).

Para reduzir os riscos de hepatite por radiação, a possibilidade de aplicar doses menores de microesferas para radioembolização pode ser considerada em pacientes que apresentam as seguintes condições clínicas (55):

- Reduzida reserva funcional hepática, devido a esteatose, esteato-hepatite, hepatite ou cirrose;
- Nível elevado de bilirrubina na linha de base;
- Pequena carga tumoral (<5% de envolvimento hepático);
- Baixo volume hepático (<1,5 L);
- Ressecção hepática prévia;
- Terapia prévia ao fígado;
- Extenso tratamento prévio com quimioterapia sistêmica e / ou terapias biológicas.

Recentemente, uma revisão sistemática foi publicada com recomendações sobre a aplicação segura da radioembolização hepática, desenvolvida por uma equipe de especialistas altamente experientes e representantes das disciplinas médicas envolvidas na administração e controle da radioembolização hepática do CHC na prática clínica (58).

3.2.4. Produtos registrados no Brasil pela ANVISA

Atualmente há apenas dois produtos comerciais registrados no Brasil para a radioembolização hepática, a seguir¹:

a) Nome do produto: SIR-SPHERES® MICROESFERAS E SISTEMA DE ENTREGA

Nome técnico: Sementes para irradiação

Número de registro: 80102511187

Área: 8 - CORRELATOS

Autorização: 8010251

Processo: 25351.403509 / 2012-55

Validade: 20/01/2014

Apresentação/Modelo: SIR-Y001, SIR-D001, SIR-V001, SIR-H001, SIR-B002, SIR-S001.

Classificação de Risco: IV - RISCO MÁXIMO

Nome da empresa / Proprietário: VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA (04.718.143/0001-94)

Fabricante: Sirtex Wilmington LLC - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Sirtex Medical Limited - AUSTRÁLIA

SIR-Spheres® é composto por microesferas de resina biocompatível, com diâmetro médio de 32,5µ (20-60µ) e densidade relativamente baixa (1,1 g/ml), como a dos glóbulos vermelhos. Estas duas características permitem que as microesferas sejam transportadas por via intra-arterial através da corrente sanguínea para alcançar a microvasculatura do tumor, mas tornando-as demasiado grandes para atingir o leito venoso subsequente. Isto tende a preservar os órgãos que estão na continuidade do fluxo sanguíneo, principalmente os pulmões. (55).

SIR-Spheres® Y-90 microesferas de resina é fornecido em um frasco estéril contendo 3 GBq ± 10% de Y-90 (no momento da calibração), impregnados em 40-80 milhões de microesferas contidas em

¹ Site da ANVISA: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/?numeroRegistro=8010251>

um volume de 5 ml de água para injeção. Cada frasco é enviado dentro de um recipiente de chumbo com uma espessura mínima de 6,4 mm e este conjunto está contido dentro de uma unidade de empacotamento tipo A. Tais materiais devem ser armazenados no recipiente de transporte em temperatura ambiente (15-25 ° C) e só deverão ser abertos no momento da aplicação (55).

A data de calibração do conteúdo radioativo e as informações de expiração são citadas no rótulo do frasco. A vida útil de cada unidade SIR-Spheres® fornecida é de 24 horas após o tempo de calibração. O diâmetro da partícula também é validado antes do envio, para estar na faixa de 32,5 \pm 2,5 μ m (55) .

b) Nome do produto: Microesferas de vidro de Ítrio-90 TheraSphere

Nome técnico: Micropartículas Para Embolização

Número de registro: 80117580519

Área: 8 – CORRELATOS

Autorização: 8011758

Processo: 25351.341796/2016-99

Validade: 06/03/2027

Apresentação/Modelo: nenhum modelo encontrado

Classificação de Risco: IV - RISCO MÁXIMO

Nome da empresa / proprietário: EMERGO BRAZIL IMPORT IMPORTACAO E DISTRIBUICAO DE PRODUTOS MEDICOS HOSPITALARES LTDA

Fabricante: BIOCOMPATIBLES UK LIMITED - REINO UNIDO

3.3. Descrição de tecnologias alternativas

Como mencionado acima, o tratamento com microesferas para radioembolização é direcionado a pacientes com CHC com doença inoperável avançada e que já apresentam resistência a outros tratamentos, além de serem classificados como BCLC B ou C e terem expectativa de vida maior ou igual a 3 meses. O tratamento mais frequentemente sugerido para esses pacientes pelas diretrizes internacionais para CHC é o sorafenibe.

É importante ressaltar que, ao avaliar os efeitos do tratamento no CHC, é importante reconhecer que muitos pacientes têm uma doença subjacente grave, geralmente doença hepática crônica, que não está sendo alvo do tratamento do CHC, mas que afeta a saúde do paciente. No entanto, conforme discutido abaixo, há limitações e incertezas associadas aos tratamentos atuais para o CHC que fazem com que os objetivos terapêuticos dentro desse cenário não estão sendo atendidos para todos os pacientes; isso representa uma importante necessidade médica não atendida.

3.3.1. Sorafenibe

O sorafenibe é um inibidor multi-quinase que induz a necrose tumoral através de mecanismos anti-crescimento e anti-angiogênese. Disponível na forma de comprimidos, o sorafenibe é auto administrado duas vezes por dia e o tratamento é continuado desde que o benefício clínico continue sendo observado ou até toxicidade inaceitável.

A eficácia do sorafenibe no tratamento do CHC avançado foi estabelecida pelos ensaios randomizados, duplo-cegos, controlado por placebo, multinacionais e de fase III SHARP (59) e *Sorafenib Ásia-Pacífico* (AP) (60). Os pacientes em ambos os estudos apresentavam CHC avançado mensurável, não haviam recebido tratamento sistêmico prévio, tinham um escore ECOG PS de 0 a 2, uma expectativa de vida de ≥ 12 semanas e função hematológica, hepática e renal adequadas. Em ambos os ensaios, 97% dos pacientes eram de classe A de Child-Pugh e 3% de classe B no início do estudo. A mediana da OS obtida nestes estudos foi de 10,7 vs 7,9 (SHARP) e 6,5 vs 4,2 (AP) para o sorafenibe e placebo, respectivamente (61).

Infelizmente, apesar desse benefício para a OS, as respostas ao tratamento em pacientes individuais são frequentemente de curta duração, com perda de eficácia potencialmente atribuível a mecanismos de resistência comumente associados a tratamentos antiangiogênicos. (62). O mais preocupante é que aproximadamente um terço dos pacientes descontinuam o tratamento com sorafenibe devido a toxicidade intolerável; reduções e interrupções de doses devidas a eventos adversos também são comuns, e a titulação da dosagem não mostrou melhora com esse regime (14,59,63,64). No ensaio SHARP, aproximadamente um quarto dos pacientes (24%) do grupo do sorafenibe não recebeu a dose diária prescrita de tratamento. Enquanto a incidência geral de eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE) foi semelhante entre os grupos de tratamento do ensaio SHARP, a taxa de EAs de Graus 3-4 foi significativamente maior em pacientes tratados com sorafenibe (45% vs 32%; $p = 0,04$) (59). As toxicidades mais comuns associadas ao uso de sorafenibe no CHC são de natureza gastrointestinal, constitucional e dermatológica; diarreia, fadiga, dor abdominal, reação mão-pé e erupção cutânea / descamação ocorrem comumente e requerem tratamento médico (12). Esses eventos podem ser graves e geralmente são contínuos; por exemplo, a fadiga pode durar até 6 meses (embora possa ser difícil separar a fadiga relacionada à doença e aquela relacionada ao tratamento no CHC) e a diarreia pode ser experimentada 2 a 3 dias por semana (61). O gerenciamento de tais eventos pode resultar em custos significativos para os serviços de saúde. EAs importantes relatados no ensaio SHARP também incluíram disfunção hepática (7%), isquemia cardíaca / infarto (3%) e hemorragia gastrointestinal (3%) Na revisão (e aprovação) do sorafenibe no FDA, com base no estudo SHARP, foi relatado que 32% dos pacientes tratados com sorafenibe morreram dentro de 30 dias após o recebimento do medicamento do estudo (em comparação com 23% dos pacientes tratados com placebo) (65).

Um grande estudo prospectivo e observacional chamado GIDEON (*Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib*) foi realizado em 39 países para examinar o uso de sorafenibe em condições de mundo real em pacientes com CHC e com expectativa de vida >8 semanas (61).

Marrero e col. (66) realizaram um estudo em uma população do GIDEON com que apresentava estágio Child-Pugh conhecido ($n = 2708$), e registraram diferenças importantes nos resultados, incluindo OS, de acordo com as classes de Child-Pugh dos pacientes no início do tratamento com sorafenibe (Tabela 8), cujos resultados mostram que a OS para pacientes em classe B de Child-Pugh é inferior a 40% em relação aos valores observados para pacientes na classe Child-Pugh A.

Tabela 8: Impacto das classes Child-Pugh em alguns resultados do estudo GIDEON

Classe Child-Pugh	N	Mediana de ToT (meses)	Abandono de tratamento após 8 meses	Mediana de OS (meses)
A	1.968 (72,7%)	17,6	26%	13,6
B	666 (24,5%)	9,9	42%	5,2
C	74 (2,7%)	5,6	55%	2,6

Legenda: ToT (*Time on Treatment*) Tempo em tratamento

Fonte: (61,66), adaptada

Keating e col. mencionam que os resultados de ensaios clínicos e estudos do mundo real indicam que o sorafenibe tem um perfil de tolerabilidade similar em pacientes classe A e B de Child-Pugh. No GIDEON, eventos adversos relacionados a medicamentos foram relatados em 69% dos pacientes da classe A e 64% dos pacientes da classe B, com eventos adversos graves relatados em 9% e 14%, respectivamente. Esses autores afirmaram também que a mediana da OS alcançada em pacientes com CP de classe B com sorafenibe parece relativamente curta e as diretrizes da NCCN afirmam que o sorafenibe deve ser usado com cautela em pacientes Child-Pugh classe B, sendo recomendável fazer uma seleção cuidadosa do paciente nesta população (61).

De acordo com Cappeli e col. (2014), foi bem demonstrado que mais de dois terços dos pacientes com CHC morrem de progressão intra-hepática ou insuficiência hepática, em vez de doença metastática, e que um melhor tempo para progressão do tumor e sobrevida global não são parâmetros eficazes em alguns configurações (67).

De acordo com Palmer & Johnson (2015), a terapia padrão com sorafenibe tem apenas uma modesta eficácia e o prognóstico permanece baixo. A disfunção hepática subjacente e a baixa tolerância à toxicidade do tratamento podem afetar adversamente os resultados e aumentar a suscetibilidade a eventos adversos (EAs). Embora os EAs do sorafenibe sejam considerados gerenciáveis, as frequências ainda são altas para uma população de pacientes com problemas de saúde geralmente ruins e podem comprometer seriamente a HR-QoL (68).

As Diretrizes EASL / EORTC (2018) recomendam *“usar o sorafenibe como terapia sistêmica padrão para o CHC. É indicado para pacientes com função hepática bem preservada (classe Child-Pugh A) e com tumores avançados, BCLC-C ou tumores que progridem em terapias locorregionais (conceito de migração em estágio de tratamento). Nenhuma recomendação clara pode ser feita em pacientes Child-Pugh B, embora estudos de coorte tenham relatado um perfil de segurança similar em pacientes dessa classe, não descompensados”*. Mas na sequência, esta Diretriz fez a seguinte declaração: *“o resultado relatado para os pacientes Child-Pugh B do ensaio observacional GIDEON foi ruim”*. Pelas diretrizes da EASL / EORTC, o tratamento com sorafenibe deve ser continuado pelo menos até a progressão radiológica; sorafenibe foi testado no cenário adjuvante após ressecção ou ablação local completa para os estágios iniciais do CHC e em combinação com TACE para estágios intermediários, mas esses ensaios não apoiam o uso de sorafenibe como agente adjuvante (2).

3.3.2. Quimioembolização (TACE)

A quimioembolização para CHC não é considerada um tratamento comparativo para a radioembolização hepática, uma vez que este PTC propõe – alinhada com as indicações do fabricante microesferas para radioembolização – que essa terapia seja usada em pacientes que não são elegíveis ou já apresentam falha após esta opção.

TACE é o acrônimo de quimioembolização transarterial; no Brasil, recebeu o nome de quimioembolização do carcinoma hepático (pelo SUS) ou quimioembolização para tratamento de tumor hepático (pela AMB - Associação Médica Brasileira e ANS, na Tabela 22 da TUSS - Terminologia Unificada de Saúde Suplementar).

TACE é a aplicação na artéria hepática de uma emulsão contendo um agente quimioterápico após a embolização do vaso sanguíneo, associando o efeito citotóxico com a isquemia (69,70). Vários agentes citotóxicos são utilizados, mas os mais comuns são a doxorubicina e a cisplatina, enquanto os agentes embolizantes mais comumente utilizados são esponjas de gelatina ou partículas / microesferas de PVA (álcool polivinílico). Mais recentemente, foram introduzidos fármacos eluídos

em pequenas sementes (DEB - esferas eluidoras de fármacos), que oferecem uma abordagem mais consistente e reprodutível ao procedimento TACE (66). Embora a TACE seja uniformemente adotada na prática clínica, sua eficácia terapêutica para o CHC ainda é controversa; uma revisão publicada em 2013 pelo Cochrane Group relatou *"com base em um pequeno ensaio randomizado que não descreveu a randomização ou processo de cegamento, pode-se concluir que em pacientes com metástases hepáticas não houve benefício significativo de sobrevida ou benefício na recidiva extra-hepática no grupo da embolização em comparação com o grupo do tratamento paliativo."*(71).

De fato, alguns autores relatam que as taxas de resposta variam significativamente (de 15 a 60%) e não há correlação consistentemente positiva entre necrose tumoral e benefício de longo prazo entre TACE e CHC (2). Além disso, o TACE envolve múltiplas sessões de tratamento (3 a 4 em média), cada uma associada a uma longa permanência hospitalar (3 a 6 dias, em média) (72–77), que pode ser doloroso, com altas taxas de síndrome pós-embolização e redução da HR-QoL após o tratamento (33,78–80). As repetições deste tratamento também podem resultar em danos ao sistema vascular, o que pode prejudicar o uso de outras terapias direcionadas ao fígado (74). Além disso, baixa eficácia é relatada em vários grupos de pacientes, tais como aqueles com doença bilobar, múltiplos nódulos (comum no CHC (81)) e grande volume tumoral, limitando sua aplicabilidade (82).

Uma publicação recente mostrou que, após a aplicação de TACE, a progressão tumoral para a classe BCLC-C foi observada após uma mediana de 19 meses em 40,2% dos pacientes em BCLC-A na linha de base e após uma mediana de 17,5 meses em 32,5% dos pacientes em BCLC-0 (9).

Kim e cols. (2016) afirmam que uma metanálise recente mostrou que não há evidências sólidas para apoiar a TACE em comparação com o tratamento de suporte em pacientes com CHC não ressecável. Além disso, apesar da eficácia comprovada em certa medida e da facilidade de aplicação do procedimento, existem várias deficiências no TACE que os médicos e os radiologistas intervencionistas podem considerar como grandes limitações na prática clínica. A preocupação mais importante é a resposta incompleta oferecida pela TACE devido ao suprimento insuficiente de sangue ou tumor extremo (> 5 cm) que resulta da captação heterogênea de lipiodol dentro do tumor. A segunda questão está relacionada ao microambiente hipóxico, inevitavelmente resultante da embolização arterial, que pode promover a liberação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)(83).

4. Bases de dados e estratégia de busca

A principal orientação para o processo de busca foi a questão formulada no capítulo 2: *A radioembolização hepática é um tratamento mais eficaz, seguro e econômico do que o sorafenibe para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular em estágio intermediário ou avançado, predominantemente intra-hepático e irresssecável, quando os pacientes são inadequados, refratários ou intolerantes à quimioembolização hepática?*

Focando essa questão, foi realizada uma busca nas bases de dados usando as palavras-chave mencionadas na Tabela 9. A busca se restringiu às publicações em inglês, espanhol ou português; não foram impostos limites ao horizonte temporal, bem como à natureza dos produtos utilizados para radioembolização hepática (microesferas de resina ou vidro, ítrio-90 ou holmio-166 como radioisótopo). As estratégias de busca são apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9: Resumo da busca realizada por publicações científicas nas bases de dados

Base	Search keys
Medline (via PubMed) ²	(((((("hepatocellular carcinoma"[Title]) OR "carcinoma hepatocellular"[Title]) AND "radioembolization"[Title]) OR "radioembolisation"[Title]) OR "selective internal radiation therapy"[Title]) OR "sirt"[Title]) OR "transarterial radioembolization"[Title]) AND "yttrium 90"[Title/Abstract]) OR "yttrium"[Title/Abstract]) AND "sorafenib"[Title/Abstract]
Cochrane ³	"hepatocellular carcinoma" in Keyword AND radioembolisation in All Text OR radioembolization in All Text - (Word variations have been searched)
Bireme ⁴	(tw:(hepatocellular carcinoma)) OR (tw:(carcinoma hepatocellular)) OR (tw:(carcinoma hepatocelular)) AND (tw:(radioembolização)) OR (tw:(radioembolización)) OR (tw:(radioembolization)) AND (tw:(radioembolisation))
LILACS ⁵	(("adenoma HEPATOCELULAR") or "carcinoma HEPATOCELULAR") or "cancer hepatico" [Descritor de assunto] and ((((((("RADIOEMBOLIZACAO") or "RADIOEMBOLIZATION") or "ITRIO") or "YTTRIUM") or "Y90") or "Y-90") or "RADIATION THERAPY") or "SIRT") or "TARE" [Palavras]

4.2. Critérios para a seleção de evidências

A busca de evidências nas bases mencionadas recuperou 52 publicações, distribuídas nas bases de dados conforme mencionado nas linhas abaixo:

- 48 na Medline.
- 1 na Cochrane
- 2 na BIREME.
- 1 na LILACS

Em uma primeira rodada, os resumos de todas as publicações recuperadas foram avaliados por dois revisores independentes para excluir artigos que não atendiam aos objetivos da PTC. As principais razões para exclusões nesta rodada foram: a) descrições de protocolos de pesquisa; b) relatos de casos; c) estudos não comparativos ou comparações que não se enquadravam na questão do PTC; d) abordagens terapêuticas que não se encaixam na proposta de revisão (terapias associadas ou sequenciais; inclusão de procedimentos, pacientes ou medicamentos que não correspondem aos critérios de revisão); e) itens duplicados (por exemplo, Cochrane). Após essa primeira seleção, 19 publicações foram excluídas da Medline e 1 da Bireme devido aos motivos mencionados. Na etapa seguinte, 30 artigos da Medline, 1 da Cochrane, 1 da Bireme e 1 da LILACS foram avaliados através

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

³ <https://www.cochranelibrary.com/>

⁴ <https://bvsalud.org/>

⁵ <http://lilacs.bvsalud.org/>

da leitura integral das publicações e outras exclusões ocorreram devido aos motivos citados na Tabela 10.

Um conjunto de artigos foi excluído por não terem apresentado um estudo original, uma revisão sistemática ou uma metanálise, assim como não representarem uma sociedade médica ou um documento de posicionamento de qualquer organização, os quais são citados nas linhas abaixo:

1. Eggert T & Greten TF. *Digestion*. 2017;96(1):1-4
2. Mokdad AA et al. *Chin Clin Oncol*. 2017 Apr;6(2):21
3. Gbolahan OB et al. 10. *J Gastrointest Oncol*. 2017 Apr;8(2):215-228
4. Wang EA et al. *Int J Clin Pract*. 2017;71:e12972
5. Schlachterman A et al. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 28;21(28):8478-91
6. Yu SJ & Kim YJ. *World J Hepatol*. 2015 Jun 18;7(11):1553-61
7. Edeline J et al. *Liver Cancer*. 2015 Mar;4(1):16-25
8. Wang CH et al. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(9):3595-604
9. Mosconi C et al. *World J Hepatol*. 2015 Apr 18;7(5):738-52
10. Quirk M et al. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar 28;21(12):3462-71
11. Vilarinho S & Taddei T. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015 Jun;13(2):219-34
12. Sangro B. *Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jul;37 Suppl 2:95-101
13. Kennedy A. 24. *J Gastrointest Oncol*. 2014 Jun;5(3):178-89
14. Flores A & Marrero JA. *Clin Med Insights Oncol*. 2014 May 19;8:71-6
15. Cappelli A et al. *J Hepatocell Carcinoma*. 2014 Nov 3;1:163-82

A tabela a seguir lista os artigos que foram excluídos por motivos específicos de cada um, a maioria deles relacionada a não corresponder aos objetivos ou critérios de seleção da revisão:

Tabela 10: Publicações excluídas da coleta devido a razões específicas

N	Artigo (em ordem de ano da publicação)	Resumo do motivo da exclusão
From Medline		
1	Finn RS et al. <i>Hepatology</i> . 2018 Jan;67(1):422-435	Nesta revisão sistemática, os autores limitaram o período de busca até fevereiro de 2016, não capturando os ECRs mais recentes e representativos da radioembolização hepática. O único estudo incluído foi um estudo observacional comparando SIRT versus TACE, que está fora da indicação proposta para radioembolização hepática neste PTC.
2	Kokabi N et al. <i>Future Oncol</i> . 2017 Oct;13(23):2021-2033	O objetivo deste estudo foi avaliar os desfechos de sobrevida e o tipo de tratamento associado a diferentes opções de CHC não-resssecado por diversos fatores sociodemográficos.
3	Kim HC. <i>Clin Mol Hepatol</i> . 2017 Jun;23(2):109-114	Foi uma revisão narrativa sobre as diferenças entre microesferas de resina vs vidro revestidas com Y-90.
4	Mantry PS et al. <i>J Gastrointest Oncol</i> . 2017 Oct;8(5):799-807	Este foi um estudo retrospectivo e não comparativo sobre o uso de microesferas para radioembolização
5	Gebski V et al. <i>JMIR Res Protoc</i> . 2017 Feb 15;6(2):e17	Este artigo relata a elaboração de metanálise dos resultados dos estudos SARAH e SIRveNIB, mas os próprios autores admitem que esses resultados ainda não haviam sido publicados na época desta publicação.

6	Cho YY et al. <i>PLoS ONE</i> 2016, 11(5): e0154986	Este estudo foi realizado com uma mistura de pacientes tratados com Y-90 que faziam parte de uma coorte retrospectiva multicêntrica, que foram comparados com outra coorte de pacientes de outro centro, tratados com sorafenibe.
7	Biederman DM et al. <i>J Vasc Interv Radiol.</i> 2016 Jun;27(6):812-821	Foi uma revisão narrativa sobre as diferenças entre microesferas de resina vs vidro revestidas com Y-90.
8	Bhangoo MS et al. <i>J Gastrointest Oncol.</i> 2015 Oct;6(5):469-78	Percebeu-se algumas carências no desenho do estudo, por exemplo, baixo número de pacientes (17) com grande distribuição de características clínicas e inclusão de um caso de paciente com BCLC-D.
9	Cuneo KC et al. <i>Transl Oncol.</i> 2014 Aug;7(4):472-8	O objetivo deste estudo foi examinar a sobrevivência clonogênica, danos no DNA e distribuição do ciclo celular em linhagens de células HCC tratadas com baixa dose de radiação e usando diversos esquemas de quimioterapia
10	Ramanathan R et al. <i>Transplantation.</i> 2014 Jul 15;98(1):100-6	O objetivo do estudo foi avaliar o uso de uma terapia multimodalidade (TACE, SIRT, infusão arterial, etc.) com intenção de transplantar todos os pacientes com CHC, avaliando os desfechos clínicos.
From Cochrane		
1	Abdel-Rahman OM, Elsayed Z. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2016 Feb 16;2:CD011313	Os dois ECRs principais que avaliaram a radioembolização hepática contra o sorafenibe não foram incluídos, pois o período de busca desta revisão terminou em 2015. Dos estudos avaliados, um comparou radioembolização hepática com TACE e o outro comparou radioembolização hepática + sorafenibe versus sorafenibe isolado.
From Bireme		
1	Wang EA et al. <i>Int J Clin Pract;</i> 71(11)2017 Nov.	Duplicado (vide a lista de artigos excluídos por não serem estudos originais, revisões sistemáticas ou metanálises)
2	Sangro B. <i>Gastroenterol Hepatol.</i> 2014;37(Supl 2):95-101	Duplicado (vide a lista de artigos excluídos por não serem estudos originais, revisões sistemáticas ou metanálises)
From LILACS		
1	Albertengo JC. <i>Rev. argent. coloproctología</i> ;19(3):131-184, sept. 2008	Este artigo refere-se a uma apresentação em um congresso na Argentina, relatando experiências de um único centro sobre o tratamento do câncer retal.

Assim, através da busca realizada nas bases de dados mencionadas, e cumprindo os critérios planejados, o número de exclusões foram: 17 exclusões durante a revisão de resumos, 15 exclusões de revisões não estruturadas, 14 exclusões que não atendiam aos critérios planejados e 2 duplicatas. Assim, 4 trabalhos foram considerados elegíveis para serem adicionados a este PTC, como segue:

- Dois estudos prospectivos, controlados e randomizados:
 - Vilgrain V et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally

advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1624–36.

- Chow PKH et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 1;36(19):1913–21.
- Dois estudos retrospectivos:
 - de la Torre MA et al. A comparison of survival in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein invasion treated by radioembolization or sorafenib. *Liver Int.* 2016 Aug;36(8):1206-12
 - Gramenzi A et al. Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a cohort study with propensity score analysis. *Liver Int.* 2015 Mar;35(3):1036-47

Um estudo adicional foi incluído manualmente, embora não tenha sido um estudo comparativo. O estudo ENRY foi considerado importante para estabelecer fatores prognósticos independentes que podem ser muito relevantes para otimizar as decisões quanto à escolha da radioembolização no tratamento do CHC. É apresentado no capítulo 5.3.

5. Resumos dos estudos selecionados

5.1. ECRCs - Ensaios Clínicos Randomizados e Controlados

5.1.1. Vilgrain V e col. *Lancet Oncol* 2017 (SARAH trial)

O SARAH (*The Sorafenib versus Radioembolization in Advanced Hepatocellular carcinoma*) é o ensaio com o maior número de pacientes realizado até hoje para a comparação da radioembolização versus o sorafenibe no tratamento do CHC avançado (15).

Trata-se de estudo fase III, multicêntrico, aberto e randomizado, que incluiu 459 pacientes, entre dezembro de 2011 e março de 2015, sendo 237 (52%) no grupo radioembolização hepática e 222 (48%) no grupo sorafenibe (ITT população - Intenção de Tratar). A avaliação final dos grupos considerou a população por protocolo (PPP) como contendo 174 pacientes do grupo da radioembolização hepática e 206 do grupo do sorafenibe.

Entre os pacientes da população ITT, 68% apresentaram CHC no estágio BCLC-C, 28% no BCLC-B e 5% no BCLC-A. Os grupos demonstraram estar bem equilibrados em relação às suas características gerais e clínicas.

O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 27,9 meses (21,9 - 33,6) no grupo da radioembolização hepática e 28,1 meses (20,0 - 35,3) no grupo do sorafenibe. Durante esse período, 373 (81,3%) dos pacientes morreram.

Em relação aos resultados da Sobrevida Global (SG), desfecho primário do estudo, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, conforme resumido em Tabela 11.

Tabela 11: Estudo SARAH - Sobrevida global e Sobrevida livre progressiva, em meses

	População ITT		População PP	
	Radioembolização hepática (n=237)	Sorafenibe (n=222)	Radioembolização hepática (n=174)	Sorafenibe (n=206)

Sobrevida Global (OS)				
Óbitos n (%)	196 (82,7)	177 (79,7)	-	-
Mediana de OS (IC95%)	8,0 (6,7 - 9,9)	9,9 (8,7 - 11,4)	9,9 (8,0 - 12,7)	9,9 (9,0 - 11,6)
HR (IC95%)	1,15 (0,94 - 1,41)		0,99 (0,79 - 1,24)	
Valor de p	0,18		0,92	
OS em 1 ano, % (IC95%)	39,5 (33,3 - 45,9)	42,1 (35,6 - 48,7)	-	-
Sobrevida Livre de Progressão (PFS)				
Eventos n (%)	218 (92,0)	205 (92,3)		
Mediana de PFS (IC95%)	4,1 (3,8 - 4,6)	3,7 (3,3 - 5,4)	4,3	3,7
HR (IC95%)	1,03 (0,85 - 1,25)		0,97 (0,79 - 1,20)	
Valor de p	0,76		0,77	

Legenda: HR = *Hazard Ratio* (Razão de Risco ou Risco Relativo); ITT = *Intention to Treat* (Intenção de Tratar), PP, Per Protocol (pelo protocolo)

Fontes: (15,84)

Os resultados obtidos para a PFS não corroboram as diferenças estatisticamente significativas na comparação entre radioembolização hepática e sorafenibe. Na população PP, a mediana da PFS foi de 4,3 meses no grupo da radioembolização hepática e de 3,7 meses no grupo do sorafenibe.

As taxas de resposta global (ORR – *Overall Response Rate*) foram significativamente maiores nos pacientes randomizados para radioembolização hepática quando comparadas ao sorafenibe, de acordo com as informações resumidas em Tabela 12.

Tabela 12: Resumo dos resultados da resposta clínica

	População ITT			População PP		
	Radioembolização hepática (n=190)	Sorafenibe (n=198)	Valor de p	Radioembolização hepática (n=164)	Sorafenibe (n=188)	Valor de p
ORR n (%)	36 (19,0)	23 (11,6)	0,0421	32 (19,5)	23 (12,2)	0,06
Melhores respostas gerais, n (%)						
Resposta completa	5 (2,6)	2 (1,0)	0,0077	4 (2,4)	2 (1,1)	0,0237
Resposta parcial	31 (16,4)	21 (10,6)	-	28 (17,1)	21 (11,2)	-
Doença estável	93 (49,2)	131 (66,2)	-	83 (50,6)	125 (66,5)	-
Progressão da doença	60 (31,7)	44 (22,2)	-	49 (29,9)	40 (21,3)	-
Controle da doença	129 (68,3)	154 (77,8)	0,0346	115 (70,1)	148 (78,7)	0,06

Legenda: ITT = *Intention to Treat* (Intenção de Tratar); ORR, *Overall Response Rate* (Taxa de Resposta Global); PP, Per Protocol (pelo protocolo)

Fonte: (15)

Hermann e cols (2018) empreenderam, com dados dos pacientes do estudo SARAH, uma análise *post hoc* para avaliar os efeitos da dose de radiação aplicada nos parâmetros de OS, PFS e resposta tumoral. Observou-se que os pacientes que foram tratados com radioembolização hepática cuja dose absorvida pelo tumor foi ≥ 100 Gy tiveram taxas de OS significativamente mais altas do que os pacientes com doses < 100 Gy. Em uma parte desse grupo, em que foi observado um ótimo alinhamento entre todos os exames preparatórios e a dose aplicada, a mediana obtida para OS foi a maior já alcançada para pacientes com CHC avançado ou irresssecável ou com CHC inicial / intermediário inoperável que não respondia a TACE (16). A Tabela 13 mostra os resultados obtidos com a extrapolação dos números obtidos por esses autores.

Tabela 13: OS e PFS relacionados à dosimetria e comparados ao sorafenibe

	Dosimetria para radioembolização hepática		
	≥100 Gy (n=65)	<100 Gy (n=52)	Sorafenibe (n=217)
OS			
OS em meses, mediana (IC95%)	14,1 (10,0 - 31,2)	6,5 (5,7 - 9,7)	9,9 (9,3 - 11,6)
OS em 1 ano, % (IC95%)	55,7% (41,3% - 68,1%)	22,0% (13,0% - 32,8%)	43,0% (36,8% - 48,5%)
OS em 3 anos, % (IC95%)	16,5% (7,9% - 27,7%)	1,4% (0,4% - 3,7%)	10,5% (7,4% - 14,1%)
OS em 5 anos, % (IC95%)	7,7% (3,0% - 15,3%)	0,4% (0,1% - 1,2%)	4,7% (3,0% - 6,9%)
OS em 10 anos, % (IC95%)	2,5% (0,7% - 6,5%)	0,1% (0,0 - 0,3%)	1,5% (0,8% - 2,5%)
Análise estatística da OS em relação aos resultados da dose ≥100 Gy:			
HR (IC95%)	-	0,38 (0,24 - 0,60)	0,72 (0,51 - 1,0)
Valor de p		<0,001	0,0556
PFS			
PFS em meses, mediana (IC95%)	6,6 (4,9 - 10,6)	4,5 (3,7 - 6,2)	3,8 (3,3 - 5,7)
PFS em 1 ano, % (IC95%)	24,6% (14,6% - 36,1%)	4,0% (1,5% - 8,6%)	13,7% (10,1% - 17,9%)
PFS em 3 anos, % (IC95%)	3,2% (1,2% - 7,1%)	0,1% (0,0% - 0,5%)	2,2% (1,3% - 3,5%)
PFS em 5 anos, % (IC95%)	1,1% (0,3% - 3,1%)	0,0 (0,0 - 0,1%)	0,9% (0,5% - 1,6%)
PFS em 10 anos, % (IC95%)	0,3% (0,1% - 0,9%)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,3% (0,1% - 0,5%)
Key: Gy = Gray; OS = Overall Survival (sobrevida global); PFS = Progression Free Survival (sobrevida livre de progressão); Fonte: (16)			

A tolerabilidade ao tratamento foi significativamente melhor no grupo de radioembolização hepática quando comparado ao grupo sorafenibe. Observou-se que a frequência de Eventos Adversos (EAs) relacionados ao tratamento foi duas vezes maior com o sorafenibe em relação à radioembolização hepática. Os EAs de grau ≥3 também foram mais frequentes no grupo do sorafenibe, o que explica a maior frequência de descontinuidade do tratamento naquele grupo, o que foi observado no estudo SARAH e está de acordo com outros estudos que avaliaram o sorafenibe. Um total de 1.297 EAs (230 graus ≥ 3) foi registrado no grupo de radioembolização hepática e 2.837 (411 graus ≥3) no grupo sorafenibe. Dos pacientes do grupo do sorafenibe, 64% descontinuaram o tratamento devido à toxicidade, dos quais 78% não o utilizaram novamente. Entre os vários motivos para a descontinuação, sendo os mais frequentes foram a redução das condições gerais do paciente (9%), diarreia (8%), eventos dermatológicos (7%), insuficiência hepática (6%) e as complicações associadas a cirrose (5%). Geralmente, os mesmos tipos de EAs foram observados no grupo de radioembolização hepática, mas com frequências significativamente menores. Nenhum paciente envolvido neste estudo apresentou hepatite por radiação, o que poderia ser considerado a complicação mais desafiadora entre os EAs relacionados à radioembolização hepática.

O escore global do estado de saúde do EORTC QLQ-C30 foi significativamente melhor em pacientes tratados com radioembolização hepática do que aqueles tratados com sorafenibe (efeito de grupo, $p = 0,0028$; efeito no tempo, $p < 0,0001$) (15). A diferença entre grupos tendeu a aumentar com o tempo, como mostrado Figura 6. Resultados semelhantes foram observados na população ITT

Figura 6: Comparação das pontuações globais da pesquisa EORTC QLQ-C30 ao longo do tempo, para populações de ITT e PP

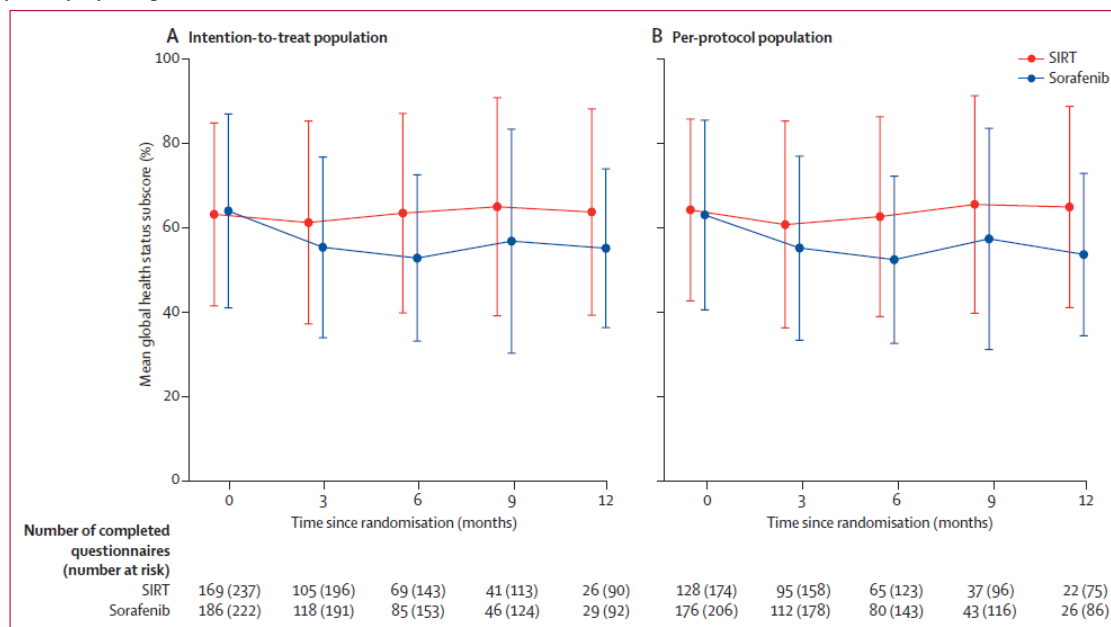


Figure 4: Mean global health status subscore over time (EORTC QLQ-C30)

(A) Intention-to-treat population. (B) Per-protocol population. Data are presented as mean (SD). A high global health status score represents a high quality of life. The questionnaires were censored at the date of a secondary anticancer treatment if present. p values in the intention-to-treat population were 0.0048 for the group effect, less than 0.0001 for time effect, and 0.0447 for group-time interaction. p values in the per-protocol population were 0.0028 for the group effect, less than 0.0001 for time effect, and 0.20 for group-time interaction. EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire. SIRT=selective internal radiotherapy.

Figura 6.

Fonte:(15)

Os limiares de diferença minimamente importante para a pontuação global do estado de saúde dos pacientes com CHC não foram predefinidos no estudo SARAH, mas geralmente considera-se que mudanças de 5-10 pontos representam uma pequena diferença, mudanças de 10-20 pontos representam uma diferença moderada e mudanças de mais de 20 pontos representam uma grande diferença (85). Aplicando esses limiares, a mudança da linha de base no braço de radioembolização hepática representaria uma pequena diferença na HR-QoL e as pontuações entre os grupos representariam uma diferença moderada na HR-QoL a partir do mês 6.

Apesar da equivalência do desempenho da radioembolização hepática em relação ao sorafenibe para os desfechos OS e PFS, os benefícios da radioembolização hepática para a qualidade de vida foram significativos, como demonstrado na Figura 6. Já foi mencionado que a terapia padrão com sorafenibe tem modesta eficácia e a disfunção hepática subjacente, associada à toxicidade do tratamento, pode afetar adversamente os resultados e aumentar a suscetibilidade de eventos adversos (EAs) (68).

Essa baixa carga de eventos adversos, juntamente com a maneira pela qual a radioembolização hepática é administrada (aplicação única, em vez do consumo diário de 4 comprimidos de sorafenibe), pode ser a razão dos resultados significativamente melhores para a HR-QoL no grupo que usou radioembolização hepática quando comparado ao grupo sorafenibe. Os pacientes que

são portadores de CHC e usam sorafenibe mostram uma redução importante e contínua dos escores de desempenho físico e vitalidade no ano anterior à morte, e a HR-QoL é um tópico muito importante para pacientes com câncer avançado, para os quais os objetivos da terapia paliativa não são apenas prolongar a sobrevida, mas também proporcionar um alívio sintomático. No estudo SARAH, a pontuação global obtida pela aplicação do questionário EORTC QLQ-C30 (específico para câncer) foi significativamente melhor em pacientes tratados com radioembolização hepática em relação àqueles que foram tratados com sorafenibe, como pode ser observado na Figura 6. O valor de *p* foi calculado em 0,0028 para a comparação entre os grupos e em <0,0001 para o tempo de avaliação, e as diferenças entre os grupos tendeu a aumentar com o tempo, tanto para o ITT quanto para a população PP.

Os resultados apresentados pelo estudo SARAH mostram que a terapia por radioembolização hepática oferece benefícios que são inquestionavelmente melhores em termos de HR-QoL. Embora os resultados globais deste estudo não tenham demonstrado benefícios nos desfechos de sobrevida, a análise *post hoc* de Herman e cols. (2018) revela a possibilidade de que o progresso das técnicas de administração de dosimetria e radioembolização hepática possam oferecer melhores resultados em relação a desfechos difíceis. Além disso, como demonstrado adiante, os custos da aplicação da radioembolização hepática podem ser menores do que aqueles observados com o sorafenibe, que atualmente é considerado a terapia padrão para o CHC avançado.

5.1.2. Chow PKH et al. *J Clin Oncol* 2018 (SIRveNIB trial)

O estudo SIRveNIB (*Selective Internal Radiation Therapy VErSUS sorafeNIB in Asia-Pacific Patients with Hepatocellular Carcinoma*) foi o segundo maior ensaio clínico em número de pacientes realizados com microesferas para radioembolização em pacientes com CHC inoperável. Foi um ensaio clínico prospectivo, randomizado, aberto e multicêntrico que comparou radioembolização hepática versus sorafenibe em pacientes com CHC localmente avançado e que, inicialmente, não puderam ser abordados por meio de técnica cirúrgica (ressecção, transplante hepático ou termoablação). Os dados a seguir foram extraídos das publicações relacionadas a este estudo (17,86,87).

360 pacientes foram randomizados para receber radioembolização hepática ou sorafenibe em 29 centros em 11 países da região Ásia-Pacífico. Esses pacientes apresentavam um CHC irressecável localmente avançado, definido como estágio BCLC B ou C; sem metástase extra-hepática, com função hepática preservada e bom estado de performance. Embora o estudo SIRveNIB tivesse um desenho semelhante ao SARAH, houve algumas diferenças: o SIRveNIB permitiu apenas um tratamento de radioembolização, enquanto o SARAH permitiu a repetição ou administração sequencial e os critérios de exclusão para bilirrubina foram estabelecidos em 50 µmol / L em SARAH em comparação com 32 µmol / L em SIRveNIB.

Do total de pacientes randomizados, 182 e 178 foram alocados para radioembolização hepática e sorafenibe na população ITT, respectivamente. Dos pacientes randomizados para o grupo de radioembolização hepática, 130 receberam tratamento com microesferas para radioembolização, compondo a população de PP (dos 52 pacientes que não receberam radioembolização hepática, 17 foram excluídos por razões não técnicas). No grupo do sorafenibe, 16 pacientes não receberam o tratamento, então 178 pacientes formaram a população de PP deste grupo. As características basais dos pacientes foram geralmente bem equilibradas entre os grupos, sem diferenças clinicamente relevantes. A maioria dos doentes apresentava CHC no estágio BCLC-B (55% dos doentes tratados com radioembolização hepática e 61% dos doentes tratados com sorafenibe). Aproximadamente 30% dos pacientes apresentavam trombose da veia porta e aproximadamente um quarto apresentava tumor com proporções superiores a 50% do fígado.

A maioria dos pacientes (127/130 pacientes) do grupo de radioembolização hepática recebeu um único implante de microesferas para radioembolização, com uma média de atividade administrada de 1,8 GBg. No grupo do sorafenibe, a dose média diária do medicamento administrado foi de 644,5 mg e a duração do tratamento foi de 13,8 semanas, em média.

De acordo com o que pode ser observado na Tabela 14, os resultados para os desfechos OS e PFS não apresentam diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de radioembolização hepática e sorafenibe.

Tabela 14: SIRveNIB: Sobrevida geral e progressão Sobrevida livre, em meses

	População ITT		População PP	
	radioembolização hepática (n=182)	Sorafenibe (n=178)	radioembolização hepática (n=130)	Sorafenibe (n=162)
OS				
OS em meses, mediana (IC95%)	8,8 (7,5 - 10,8)	10,0 (8,6 - 13,8)	11.3	10.4
HR (IC95%)	1,12 (0,88 - 1,42)		0,86 (0,7 - 1,1)	
valor de p	0,36		0,27	
Taxas de sobrevida, % (IC95%)				
6 meses	67,7% (60,6 - 74,7)	67,5% (60,4 - 74,6)	81,5% (74,7 - 88,4)	68,0% (60,7 - 75,3)
12 meses	37,3% (29,8 - 44,7)	47,0% (39,3 - 54,7)	46,0% (37,0 - 55,0)	47,6% (39,6 - 55,6)
18 meses	26,9% (19,9 - 33,9)	31,1% (23,6 - 38,5)	33,6% (25,0 - 42,2)	30,9% (23,2 - 38,6)
PFS				
PFS em meses, mediana (IC95%)	5,8	5,1	6,3	5.2
HR (IC95%)	0,89 (0,71 - 1,12)		0,73 (0,56 - 0,93)	
valor de p	0,306		0,0128	
PFSL (Progression Free Survival on the liver)				
PFS em meses, mediana (IC95%)	6,0	5,1	6,7	5,2
HR (IC95%)	0,88 (0,70 - 1,10)		0,71 (0,55 - 0,92)	
valor de p	0,259		0,0088	
Legenda: HR = <i>Hazard Ratio</i> (Razão de Risco ou Risco Relativo); ITT = <i>Intention to Treat</i> (Intenção de Tratar); OS = <i>Overall Survival</i> (Sobrevida Global); PP = per protocol (pelo Protocolo); PFS = <i>Progression Free Survival</i> ; PFSL = <i>Progression Free Survival on the Liver</i> (sobrevida livre de progressão hepática)				
Fontes: (17,87)				

Nas principais análises ajustadas ao fator de risco, os pacientes com doença na classe BCLC C que foram tratados com radioembolização hepática apresentaram melhora significativa da OS em comparação com o sorafenibe: 9,2 versus 5,8 meses (HR = 0,67; IC 95%: 0,4, 1,0; p = 0,0475). No entanto, esse achado deve ser considerado de natureza exploratória, pois a análise foi baseada em um tamanho de amostra relativamente pequeno e não ajustada para múltiplos testes.

A taxa de resposta tumoral foi significativamente maior nos pacientes randomizados para radioembolização hepática em comparação com o sorafenibe (p <0,001), tanto em relação às populações ITT quanto PP, conforme o que pode ser observado na Tabela 15. As taxas de controle da doença não revelaram diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 15: SIRveNIB: resposta tumoral, ITT e populações de PP

	População ITT	População PP
--	---------------	--------------

	radioembolização hepática (n=182)	Sorafenibe (n=178)	p	radioembolização hepática (n=130)	Sorafenibe (n=162)	p
ORR, n (%)	30 (16,5%)	3 (1,7%)	<0,001	30 (23,1%)	3 (1,9%)	<0,001
Melhores respostas globais, n (%)						
Resposta completa	0	0	-	0	0	-
Resposta parcial	30 (16,5%)	3 (1,7%)	-	30 (23,1%)	3 (1,9%)	-
Doença estável	46 (25,3%)	73 (41,0%)	-	46 (35,4%)	73 (45,1%)	-
Doença progressiva	27 (14,8%)	46 (25,8%)	-	27 (20,8%)	46 (28,4%)	-
Não avaliado	79 (43,4%)	56 (31,5%)	-	27 (20,8%)	40 (24,7%)	-
Controle da doença, n (%)	76 (41,8%)	76 (42,7%)	0,92	76 (58,5%)	76 (46,9%)	0,06
Legenda: ITT = Intention to Treat (intenção de tratar); ORR = Overall Response Rate (taxa de resposta global); PP = Per protocol (pelo protocolo).						
Fonte: (17)						

No estudo SIRveNIB, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos escores de HR-QoL entre os grupos. A diferença entre o achado deste estudo em relação ao estudo SARAH deve-se principalmente ao uso de diferentes instrumentos de avaliação. Enquanto o estudo SIRveNIB utilizou o EQ-5D, um instrumento inespecífico, o estudo SARAH utilizou o EORTC QLQ-C30, que é muito mais específico e direcionado à avaliação do câncer.

A tolerabilidade foi significativamente maior no braço de radioembolização hepática em relação ao braço do sorafenibe. É importante ressaltar que um número significativamente menor de pacientes que receberam radioembolização hepática apresentou um ou mais EAs em geral, assim como EAs Grau ≥ 3 , quando comparados ao grupo do sorafenibe. As altas taxas de EAs no grupo do sorafenibe mostraram serem consistentes com as taxas de descontinuação do tratamento observadas em outros estudos.

Além das diferenças na frequência e gravidade dos EAs, uma avaliação mista entre a duração do tratamento, o impacto dos EAs e a HR-QoL mostrou diferenças significativas em favor da radioembolização hepática, conforme resumido na Tabela 16. Esta análise mostrou que os pacientes tratados com as microesferas para radioembolização obtêm mais tempo livre da doença sintomática e dos EAs em comparação com o sorafenibe.

Tabela 16: SIRveNIB: Duração do estado de saúde até 24 meses, populações ITT e PP

	TOX, média (DP)	qTOX, média (DP)	TWiST, média (DP)
População ITT			
radioembolização hepática (n=182)	0,86 (0,15)	0,47 (0,08)	6,91 (0,59)
Sorafenibe (n=178)	1,70 (0,26)	1,00 (0,16)	5,46 (0,44)
Diferença entre os grupos (IC95%)	-0,83 (-1,44 a -0,23)	-0,53 (-0,88 a -0,18)	1,45 (0,01 a 2,88)
Valor de p	0,0065	0,0029	0,0477
População PP			
radioembolização hepática	1,10 (0,20)	0,62 (0,11)	7,87 (0,69)

(n=130)			
Sorafenibe (n=162)	1,83 (0,30)	1,08 (0,18)	5,49 (0,48)
Diferença entre os grupos (IC95%)	-0,74 (-1,45 a -0,02)	-0,46 (-0,87 a -0,04)	2,37 (0,70 a 4,05)
Valor de p	0,0440	0,0311	0,0055
Legenda: ITT = Intention to Treat (intenção de tratar); PP = per protocol (pelo protocolo); DP = desvio-padrão da média; TOX = tempo livre de toxicidade grau ≥ 2 ; qTOX = Tempo em TOX ajustado pelo HR-QoL; TWiST = tempo de vida sem toxicidades de grau 2 a 4 e de progressão da doença Fonte: (17), adaptado			

Os investigadores responsáveis pelo estudo SIRveNIB concluíram que nesse estudo multicêntrico envolvendo pacientes com CHC intermediário ou avançado sem metástases extra-hepáticas, a OS não diferiu significativamente entre os grupos radioembolização hepática e sorafenibe, mas a radioembolização hepática esteve associada com uma taxa de resposta tumoral mais alta e uma frequência significativamente mais baixa de EAs em relação ao sorafenibe (17).

5.2. Estudos retrospectivos

A Tabela 17 apresenta dois estudos retrospectivos que foram coletados a partir da busca nas bases de dados de publicações científicas.

Tabela 17: Resumo dos estudos retrospectivos coletados na busca por evidências

Retrospective studies			
Referência	Desenho do estudo	Características dos pacientes	Principais desfechos de eficácia
de la Torre et al. 2016 (88)	Um estudo retrospectivo, multicêntrico, desenvolvido na Espanha, com o objetivo de comparar a sobrevida de pacientes com CHC com invasão da veia porta tratada com SIRT usando microesferas de resina Y-90 ou sorafenibe (SOR). O modelo foi ajustado pelo escore de propensão para minimizar o viés de seleção de pacientes.	N: 26 (SIRT) vs 47 (SOR) Idade em anos, mediana: 65.5 (Y-90) vs 63 (SOR) Homens, %: 88,5 (Y-90) vs 83 (SOR) Doença extra-hepática, %: 15.4 (SIRT) vs 32 (SOR)	OS em meses (95% CI): • SIRT: 22.8 (1-42.5) • Sorafenibe: 5.4 (2.7-8.1)
Gramenzi et al, 2015(89)	Foi um estudo prospectivo, unicêntrico, projetado para comparar os resultados (sobrevida, resposta tumoral e toxicidade) obtidos com microesferas de resinas Y-90 e sorafenibe em pacientes com HCC localmente avançado e intermediário que são inviáveis ou apresentaram falha à quimioembolização transarterial. O grupo sorafenibe (SOR) foi avaliado através de dados retrospectivos.	N: 63 (Y-90) vs 74 (SOR) Idade em anos, média n (%): • Grupo Y-90: <70 = 39 (61.9); ≥70 = 24 (38.1) • Grupo SOR: <70 = 32 (43,2); ≥70 = 42 (56,8) Homens, %: Y-90 = 79,4%; SOR = 86,5% Classe BCLC, %: • Grupo Y-90: BCLC-B = 41,3%; BCLC-C = 58.7%) • Grupo SOR: BCLC-B = 52,7%; BCLC-C = 47,3% Escore ECOG Performance status, %: • Grupo Y-90: PS 0 = 76,7%; PS 1 = 23.8% • Grupo SOR: PS 0 = 60.8%; PS 1 = 39.2%	OS em meses, mediana (95% CI): • Grupo Y-90: 11.2 (6.7 - 15.7) • Grupo SOR: 13.1 (1.2 - 25.9) • p=0,392 Frequência de eventos adversos, n (%): Graus 1 / 2: • Grupo Y-90 = 16 (30); • Grupo SOR = 63 (85) Graus 3 / 4 = 21 (33%) • Grupo Y-90 = 21 (33%) • Grupo SOR = 22 (30%)

5.3. Estudo não-comparativo: ENRY (Sangro et al, J Nucl Med Radiat Ther, 2011)

O estudo ENRY (*European Network on Radioembolization with Yttrium-90 Resin Microspheres*) foi um ensaio multicêntrico (Itália, Alemanha e Espanha) que teve como objetivo principal avaliar os principais fatores que influenciaram o prognóstico de CHC tratados com microesferas para radioembolização (90).

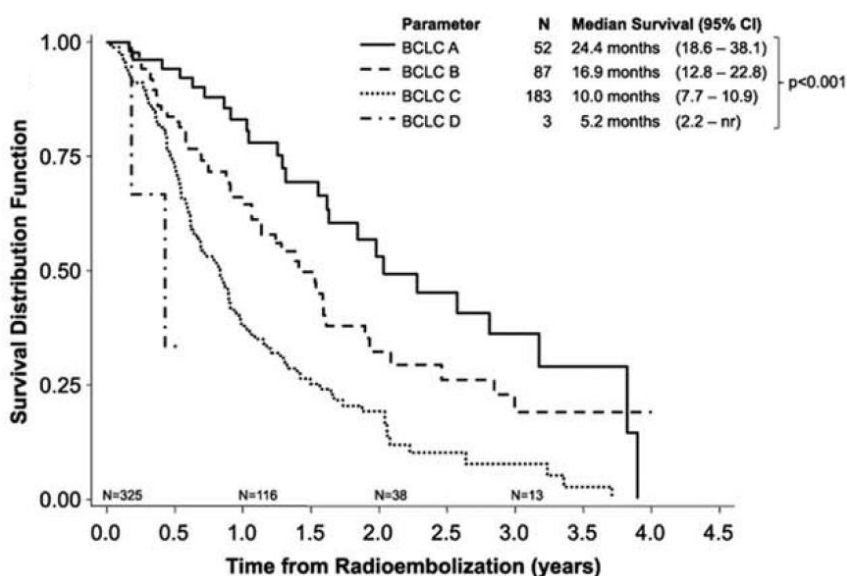
Nesse estudo, 325 pacientes com CHC inoperável e que foram considerados inviáveis para tratamento com TACE ou sorafenibe foram submetidos a radioembolização hepática tanto como tratamento de primeira linha quanto como linhas subsequentes de tratamento quando estes falharam após outras alternativas (exceto radioterapia externa). O estudo foi realizado no período de setembro de 2003 a dezembro de 2009.

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (82%) e as idades foram distribuídas de maneira ampla (22 a 87 anos). Pouco mais da metade do grupo (56%) foi classificada como BCLC classe C, mas a coorte apresentou todo o espectro de etapas, desde a inicial até a avançada. A maioria dos pacientes apresentava cirrose (79%), nenhuma doença extra-hepática (91%), classe A de Child-Pugh (83%) e desempenho status ECOG 0 - 1 (88%). Aproximadamente metade do grupo tinha a doença invadindo ambos os lobos hepáticos (53%) e aproximadamente um quarto apresentava alguma forma de oclusão da veia porta (23%). Tais características são frequentemente dominantes nos cenários em que os pacientes são elegíveis para o uso de radioembolização hepática.

Mais de 90% dos pacientes precisaram apenas de um aplicativo SIRT; entre os demais pacientes (n = 22) que receberam mais de um tratamento, a razão predominante foi a busca de melhora devido à resposta parcial do tumor ou ao tratamento de tumores que surgiram no lobo contralateral. 45% dos pacientes receberam a aplicação de SIRT em todo o fígado, com 96% das aplicações sendo realizadas em uma única sessão. Os pacientes receberam alta no dia seguinte ao tratamento (dependendo das regulamentações locais).

O tempo médio de monitoramento dos pacientes deste estudo foi de 10 meses (0,2 - 48) e a mediana do OS na população total do estudo foi de 12,8 meses (IC9% 10,9 - 15,7). Como esperado a priori, o SG variou de acordo com fatores prognósticos conhecidos, como é possível observar na figura 8.

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para OS, estratificada de acordo com a classe BCLC (estudo ENRY)



Fonte: (90)

No estudo ENRY, a análise multivariada dos fatores prognósticos independentes mostrou que os mais significativos para sobrevida foram o status ECOG, a carga tumoral (nódulos > 5cm), INR > 1,2 e a presença de doença extra-hepática. Os eventos adversos mais comuns foram: fadiga, náusea / vômito e dor abdominal. EAs de grau ≥ 3 foram relatados por 5,8% dos pacientes. A mortalidade por todas as causas foi de 0,6% e 6,8% em 30 e 90 dias, respectivamente. A conclusão dos autores foi que esta análise fornece evidências robustas da sobrevivência alcançada com a radioembolização, incluindo aqueles com doença avançada e poucas opções de tratamento (91).

5.4. Recomendações de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde sobre o uso da radioembolização hepática para CHC

5.4.1. NICE – National Institute for Health and Care Excellence (United Kingdom)

O NICE já emitiu duas recomendações *Medtech innovation briefing* (nota informativa sobre inovações em tecnologia médica) relacionadas ao uso de radioembolização, sendo uma aplicada através de microesferas de resina SIR-Spheres® Y-90 (92) e outra com Therasphere® (93).

Em relação ao uso de SIR-Spheres® Y-90 microesferas de resina, o NICE fez a seguinte afirmação: *“SIR-Spheres podem ser usadas para tratar carcinoma hepatocelular inoperável. Pode ser uma alternativa ou complemento à quimioterapia convencional transarterial (TACE), DEB-TACE ou drogas sistêmicas para controlar o tamanho do tumor, prolongar a vida, reduzir os sintomas ou diminuir os tumores para ressecção ou transplante.”*

Em relação ao Therasphere®, a recomendação NICE é equivalente àquela mencionada para SIR-Spheres®, além do comentário de que a radioembolização pode ser uma opção de tratamento para pacientes com trombose da veia porta, que é um fator prognóstico adverso em pacientes com CHC.

5.4.2. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canada)

O CADTH publicou, em 2016, um *“Rapid Response Summary”* sobre as seguintes questões:

1. Qual é a eficiência da radioembolização de microesferas ítrio-90 para o tratamento de tumores hepáticos primários ou secundários?
2. Qual é o custo-efetividade da radioembolização de microesferas ítrio-90 para o tratamento de tumores hepáticos primários ou secundários?
3. Quais são as diretrizes baseadas em evidências sobre a radioembolização de microesferas ítrio-90 para o tratamento de tumores hepáticos secundários ou primários?

Após a análise de onze revisões sistemáticas / metanálises e duas avaliações econômicas identificadas quanto à eficiência clínica e custo-efetividade da radioembolização com microesferas de ítrio-90 para o tratamento do câncer hepático secundário ou primário, a conclusão deste documento foi que muitas das revisões concluíram que o ítrio-90 (Y90) era um tratamento seguro e/ou eficiente para tratamento de tumores do fígado. Uma das avaliações econômicas sugeriu que o ítrio-90 era uma opção de tratamento clínica e economicamente eficiente. A segunda avaliação econômica calculou a mediana de custo para dois tratamentos: o custo de Y-90 foi de US\$ 25,243 e a terapia de DEB-TACE com doxorrubicina foi de US\$ 13,400. Concluiu-se que ambos os tratamentos eram seguros e eficientes, mas *“o tamanho das lesões, o volume total da lesão e o custo da terapia precisavam ser considerados na escolha do método ideal”*.

5.4.3. Medical Services Advisory Committee (Australia)

Em 2016, a Comissão Consultiva de Serviços Médicos da agência australiana emitiu o documento *“Aplicação 1493: Radioembolização Transarterial com Ítrio-90 (TARE-Y) para o tratamento de carcinoma hepatocelular irresssecável”*, afirmando que a maioria dos pacientes com a doença C O BCLC recebe o

tratamento de suporte em vez do sorafenibe. Assim, a TARE-Y (radioembolização com Y-90) forneceria uma opção para pacientes que não são considerados adequados para o sorafenibe. Além disso, há algumas evidências de que a TARE-Y é mais eficiente e segura como um tratamento de primeira linha do que o sorafenibe nesses pacientes. Embora o algoritmo baseado em BCLC recomende o sorafenibe como um tratamento de segunda linha na doença em BCLC B, na falha de TACE em primeira linha, o sorafenibe não é reembolsado ou registrado para essa indicação na Austrália se a maioria dos pacientes receber TACE novamente como uma terapia de segunda linha. Uma grande proporção desses pacientes também recebe apenas os melhores cuidados de apoio. Ter TARE-Y como uma opção de tratamento de segunda linha após a falha do TACE e para aqueles que são contraindicados para TACE pode ser benéfico para esses pacientes. Da mesma forma, propôs-se que a TARE-Y para BCLC C seja oferecida como opção de segunda linha para pacientes que apresentaram falha com o uso de sorafenibe na primeira linha e que desejam um tratamento ativo, ao invés de cuidados de suporte (94).

5.4.4. *Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) (France)*

Em novembro de 2018, a agência de avaliação de tecnologia da saúde francesa HAS (Haute Autorité de Santé) aprovou o reembolso das microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 na seguinte indicação: *“tratamento paliativo de carcinoma hepatocelular, BCLC B / C, sem completa oclusão da veia porta, em pacientes com bom desempenho (escore ECOG de 0-1), função hepática preservada (Child-Pugh A ou B) e ineleável ou refratária ao sorafenibe”* (95).

A decisão do HAS foi baseada principalmente nos resultados dos estudos SARAH, SIRveNIB e ENRY, todos apresentados no presente PTC. O Comitê Nacional de Dispositivos Médicos e Tecnologias (CNEDiMTS) do HAS concluiu que as microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 têm um perfil de tolerância positivo e podem melhorar a HR-QoL dos pacientes em comparação com o sorafenibe. O CNEDiMTS também reconheceu que o CHC era uma importante necessidade médica não satisfeita, exigindo novas alternativas de tratamento para os pacientes.

Desde 20 de março de 2019, as microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 estão incluídas na Lista de Produtos e Serviços Reembolsados, sob o código 3452694, capítulo 4, seção 15, na indicação acima para o tratamento de CHC (96).

5.5. Diretrizes de organizações médicas internacionais sobre o tratamento de CHC

As seguintes sociedades internacionais já emitiram posições sobre radioembolização no tratamento do carcinoma hepatocelular avançado. Será utilizada a terminologia internacional “SIRT” em vez da radioembolização hepática, alinhada com estes documentos:

- *European Society for Medical Oncology (ESMO) - European Society of Digestive Oncology (ESDO) Clinical Practice Guidelines 2012*: suas recomendações citam “O papel da radioembolização com esferas de vidro ou resina Y-90 pode ser competitivo com sorafenibe ou TACE em subgrupos de pacientes, como aqueles com falha prévia no TACE, excelente função hepática, invasão vascular e ausência de doença extra-hepática [III, C] ” (97). Uma atualização dessas diretrizes, publicada em 2018, menciona que “não é recomendável como terapia de primeira linha para pacientes em estágio intermediário ou avançado. Para pacientes com doença confinada ao fígado e função hepática preservada, nos quais nem a TACE nem a terapia sistêmica são possíveis, a SIRT pode ser considerada. Além disso, a SIRT pode ser considerada, em vez da TACE, para o tratamento de pequenos tumores em pacientes que aguardam o transplante de fígado, na tentativa de evitar o abandono da lista devido à progressão tumoral [I, E]” (8).

- *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Guidelines for the Treatment of HCC 2017*: reconhece a radioembolização como uma alternativa de tratamento locorregional que pode ser usada para reduzir as proporções tumorais até atender aos critérios de Milão que permitem a realização de um transplante hepático em pacientes elegíveis (51).
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Hepatobiliary Cancers Guideline Version 2.2019*: define a radioembolização como uma opção terapêutica locorregional preferível para pacientes que não são elegíveis para um transplante hepático [2A] (10).
- *Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines on the management of HCC 2017*: recomendam a radioembolização como uma alternativa de tratamento locorregional ao TACE no CHC inoperável (B2)(50).
- *National Cancer Center Singapore (NCCS)*: a radioembolização é colocada como uma opção de terapia locorregional para pacientes com CHC localmente avançados com ou sem invasão vascular [2B] (98).
- *Taiwan Liver Cancer Association (TLCA) and the Gastroenterological Society of Taiwan (GEST) Management Consensus Guideline for HCC 2016*: a radioembolização é mencionada como tratamento de escolha para pacientes com CHC e PVTT (BCLC classe C) e pode ser recomendada para pacientes com CHC com importante invasão da veia porta ou grande carga tumoral ou refratária ao TACE (99).
- *Guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference 2014*: observaram que a radioembolização pode ter vantagens sobre as opções de terapia transarterial (TAE e TACE), porque causa menos efeitos colaterais e requer menos tratamentos (100,101).
- *Consensus view of an expert panel convened by the Singapore Clinical Research Institute (SCRI) 2016*: concluiu que o SIRT provou ser um complemento útil para a variedade de tratamentos eficazes para pacientes que têm relativamente poucas opções de tratamento; também pode ser uma opção melhor do que a TACE para pacientes com uma grande carga tumoral, como uma ponte para um transplante de fígado, em pacientes com PVTT e em pacientes que apresentaram falha após o TACE. (53).
- *Hong Kong Consensus Statements for the Management of Unresectable HCC 2018*: as principais mensagens deste consenso são de que a radioembolização transarterial (TARE) é útil como uma ponte para o transplante de fígado em candidatos elegíveis (Nível 4); para o tratamento de Child-Pugh A, pacientes com CHC multifocal ou com grande massa tumoral (Nível 5); para o tratamento de CHC > 5cm irressecável (Nível 5); para o tratamento de pacientes Child-Pugh A ou Child-Pugh B selecionados com pequena carga de CHC que não responderam ao TACE (Nível 5); e para o tratamento de CHC dominante no fígado, com invasão vascular, em que os pacientes têm bilirrubina <2mg / dL e escore de Child-Pugh ≤7 (Nível 4)(102).
- *EASL (European Association for the Study of the Liver) & EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 2018*: afirmou que TARE / SIRT usando microesferas de ítrio-90 foi investigado em pacientes com BCLC-A como uma ponte ao transplante, comparável ao TACE em pacientes classe BCLC-B, e com sorafenibe em pacientes na classe BCLC-C. Os dados atuais mostram um bom perfil de segurança e controle local do tumor, mas não mostram o benefício da sobrevida global em comparação com o sorafenibe em pacientes com BCLC-B e -C. O subgrupo de pacientes beneficiáveis pela TARE precisa ser definido (2).

5.6. Diretrizes Brasileiras para o tratamento do CHC

5.6.1. SBOC – Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) publicou Diretrizes para diagnóstico, manutenção e tratamento do hepatocarcinoma, que estabelece as seguintes recomendações para o CHC em pacientes em estágio BCLC B, doença multinodular e PS 0 (103):

- Quimioembolização hepática (nível de evidência 1, grau de recomendação A)
- Quando há progressão à quimioembolização arterial hepática, pode-se usar sorafenibe (nível de evidência 1, grau de recomendação A)
- A radioembolização arterial hepática, se disponível, pode ser considerada em casos refratários à quimioembolização arterial hepática ou quando há invasão macrovascular (nível de evidência 3, grau de recomendação C)

5.6.2. Sistema Público de Saúde (SUS)

No sistema público brasileiro, o Protocolo Clínico / Diretriz Terapêutica vigente para os cuidados de carcinoma hepático em adultos, foi estabelecido pelo Decreto SAS / MS no. 602, 26 de junho de 2012. Este Decreto é direcionado para C22.0 - Carcinoma de Células Hepáticas (hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular).

No âmbito da terapêutica, as recomendações emitidas por esta diretriz são as seguintes (11):

- **Cirurgia:** A ressecção cirúrgica é o tratamento que confere melhor prognóstico aos doentes de hepatocarcinoma, com taxas de cura entre 40% e 50%; no entanto, apenas 10%-15% dos doentes ao diagnóstico apresentam condições clínicas e extensão tumoral compatíveis com realização de cirurgia curativa. A eficácia e segurança na ressecção hepática são fundamentadas na reserva fisiológica hepática do doente. Assim, a indicação de uma cirurgia de ressecção hepática dependerá do estado clínico do doente e da quantidade prevista de parênquima hepático restante, que deve ser em torno de 10% do peso corporal, havendo possibilidade de sucesso mesmo na ressecção de tumores com diâmetro acima de 10 cm e em casos selecionados de recorrência da doença. Nos doentes cirróticos, somente os com a classificação de Child-Pugh A (cirrose inicial) e ausência de hipertensão porta são candidatos à ressecção hepática com segurança. A via de acesso laparoscópica pode ser empregada com resultados oncológicos equivalentes à cirurgia convencional por via aberta. O transplante hepático com doador cadáver ou intervivos é uma opção terapêutica para doentes que apresentem inicialmente tumor único de até 5 cm ou até três tumores com maior diâmetro de até 3 cm, sem invasão vascular e sem doença neoplásica extra-hepática, bem como para casos selecionados que atingem tal condição após outro tratamento inicia (11).
- **Procedimentos Acessórios:** Quando a condição clínica do doente não é compatível com a realização de cirurgia radical ou quando se aguarda a realização de transplante hepático, outros procedimentos para tratamento locorregional podem resultar em regressão tumoral:
 - Ablação química por injeção percutânea (IPE): consiste na injeção intratumoral de etanol absoluto ou ácido acético a 50%, procedimento cirúrgico ambulatorial bem tolerado, realizado com auxílio de ultrassonografia e indicado para doentes que apresentem até três nódulos medindo no máximo 3 cm (11).
 - Ablação por radiofrequência (ARF): consiste na termocoagulação do tumor por ondas de rádio de alta frequência. Esta modalidade terapêutica apresenta melhor resultado oncológico que a IPE, porém resulta em maiores taxas de eventos adversos. O posicionamento intratumoral dos eletrodos é feito com auxílio de ultrassonografia, por via percutânea,

laparoscópica ou por cirurgia aberta. A ARF está indicada para lesão tumoral de até 4 cm, distante de órgãos vizinhos (vesícula biliar, estômago e cólon), da cápsula hepática e de ramos da veia hepática e veia porta, em localização acessível (11).

- Quando a doença é irresssecável, a embolização arterial do tumor pode reduzir suas dimensões, tornando-o passível de cirurgia radical em alguns doentes e controlar temporariamente os sintomas, porém não há demonstração de que promova aumento de do tempo de sobrevida. O procedimento consiste na cateterização e injeção pela artéria hepática direita ou esquerda de quimioterapia antineoplásica, contraste rádio opaco e um agente embolizante, para promover a necrose tumoral e mínima lesão do tecido hepático normal. Diversos agentes embolizantes podem ser usados, como partículas de Gelfoam, microesferas de acetato de polivinila e esferas carregadas com quimioterápicos. O procedimento pode ser associado à IPE e está indicado para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 (escala de Zubrod), com tumor ocupando menos de 50% do volume hepático, com função hepática e renal preservadas, na ausência de tumor extra-hepático, trombose da veia porta, infecção ativa, colestase ou comorbidades clinicamente não compensadas (11).
- Há limitada evidência científica de que a quimioterapia sistêmica paliativa resulte em benefícios clinicamente relevantes para doentes com hepatocarcinoma, resultando na maioria dos estudos em baixas taxas de resposta (menor que 20%) e sobrevida mediana de 8 a 10 meses. Há relatos do uso de esquemas terapêuticos com doxorubicina, cisplatina, 5-fluorouracila, interferon, epirubicina, capecitabina, gemcitabina, oxaliplatina, bevacizumabe, erlotinibe, sunitinibe ou sorafenibe, como agentes únicos ou em associação; destes antineoplásicos, apenas o sorafenibe conta com evidências de alguma vantagem terapêutica, em termos de eficácia, provenientes de estudos multicêntricos de fase III, em que seu uso foi comparado com o de placebo ou de doxorubicina. A experiência clínica no Ocidente com hormonioterapia paliativa usando o antiestrógeno tamoxifeno ou análogos da somatostatina, isoladamente ou em associação, não demonstrou benefício clínico para os doentes. Há limitada informação sobre a segurança da quimioterapia paliativa para doentes com comprometimento da função hepática, pelo que esta modalidade de tratamento deve ser reservada para doentes Child-Pugh A (11).

6. Análise Econômica

Conforme mencionado no capítulo **Erro! Fonte de referência não encontrada.** deste PTC, o preço sugerido das microesferas para radioembolização é de US\$ 21.500 por frasco contendo 3 Gb de Y-90 ($\pm 10\%$), correspondendo a R\$ 82.775,00 à taxa de conversão de 4 de abril de 2019 (US\$ 1 = R\$ 3,85), utilizada nos modelos econômicos que serão apresentados a seguir.

O sorafenibe, cujo nome comercial é Nexavar® (Bayer), é comercializado no Brasil em embalagens contendo 60 comprimidos de 200mg. Os preços de cada embalagem, conforme registrado na ANVISA para o ano de 2019, variam de R\$ 5.477,60 (sem impostos) a R\$ 6.847,00 (preço máximo com alíquota de 20% para ICMS - Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços). O preço do sorafenibe utilizado para a maioria das análises (excluindo análise de sensibilidade) foi o preço à saída da fábrica sem impostos, uma vez que este é o preço oficial mais baixo e mesmo nesta configuração os resultados da modelagem demonstraram que a radioembolização hepática com microesferas para radioembolização é menos dispendiosa em comparação com o sorafenibe no cenário modelado do tratamento de CHC, como será demonstrado.

Tanto o modelo CEA quanto o modelo BIM estão comparando o sorafenibe à radioembolização hepática em pacientes que apresentam as seguintes características:

- CHC intermediário ou avançado (classes BCLC-B ou C)
- Tumor irresssecável de localização exclusiva ou predominantemente intra-hepática;

- Bom escore de status de desempenho (escores ECOG 0 - 2);
- Expectativa de vida acima de 3 meses
- Função hepática adequada (bilirrubina sérica <2mg / dL)

A perspectiva analítica adotada para essa modelagem é a das operadoras de planos de saúde do sistema suplementar de saúde brasileiro.

Ambos os estudos foram baseados na publicação do ensaio SARAH (15) e dados complementares que serão mencionados ao longo deste relatório.

6.1. Dados utilizados nos modelos CEA e BIM

6.1.1. Dados sobre preços e valores de reembolso de assistência médica

Tomando a perspectiva das operadoras privadas de planos de saúde no Brasil, os valores financeiros aplicados neste modelo refletem o reembolso normalmente pago aos prestadores de serviços de saúde. Apesar de o sistema de saúde privado não fornecer medicamentos em regime ambulatorio, o sorafenibe foi incluído neste modelo porque, pelas regras da ANS, a quimioterapia oral deve ser coberta.

Os custos relacionados ao atendimento ambulatorial incluíram consultas médicas e exames de acompanhamento (imagens e laboratório), bem como tratamento de eventos adversos relacionados ao tratamento, principalmente aqueles de graus elevados (3, 4 e 5), que têm potencial para gerar hospitalizações.

Os custos relacionados à assistência hospitalar foram obtidos a partir da base nacional aberta da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar, através do Portal Brasileiro de Dados Abertos) (104,105). O período de coleta de dados desta fonte foi o disponibilizado publicamente para o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2017. Todos os arquivos desse banco de dados foram baixados do Portal, passaram por processamento intermediário e foram enviados para a plataforma Amazon Web Services. Assim, eles foram processados usando o software de processamento de big data Tableau 2019.2 (Tableau Software, Seattle / WA, EUA).

Essa coleta de dados resultou em mais de 1,1 bilhão de registros de eventos de internação e ambulatoriais. Esses dados massivos foram filtrados pela CID-10 para identificar eventos envolvendo CHC e / ou para identificar procedimentos por meio dos códigos TUSS, conforme necessário para inserir informações sobre os custos nos modelos. Esse processo foi utilizado também para avaliar outros eventos relacionados ao paciente internado, incluindo hospitalizações por eventos adversos, que foram obtidos em busca de seus respectivos CID-10 (por exemplo, R18 - ascite, E87.1 - hiposmolaridade e hiponatremia, etc.).

Todos os registros relacionados aos parâmetros de custo requeridos pelos modelos, foram processados e os valores das medianas foram utilizados como os respectivos inputs no modelo.

Infelizmente, há deficiências na informação a respeito do CID (Código Internacional de Doenças) nessa amostragem, apesar de sua magnitude. Dos 8.549.734 eventos registrados no regime de internação do setor privado de saúde, cerca de 32,5% não mencionam o CID que dava causa para internação. No banco de dados de procedimentos ambulatoriais, não são registrados dados sobre o CID ou outra forma direta de identificar causas de atendimento. Além disso, não são fornecidos dados que permitam identificar pacientes individuais, o que impede análises longitudinais (como custo da doença, retornos, recidivas, etc.). Esta é uma limitação importante para a análise da economia da saúde no ambiente brasileiro e também para este estudo.

O procedimento médico denominado “radioembolização hepática” foi adicionado à codificação AMB / CBHPM, sob o código 4.08.14.21-1, em 23 de março de 2019. Não havia registros prévios no banco de

dados da ANS para coleta de dados retrospectivos. Como a publicação do registro mencionou os valores de referência dos honorários relacionados a esse procedimento, foi possível calcular os honorários médicos esperados, como segue:

Tabela 18: Honorários estimados para o procedimento Radioembolização Hepática – CBHPM 4.08.14.21-1

Item	Valor
Primeiro cirurgião	R\$1.620,15
Auxiliar	R\$972,00
Anestesista	R\$1.043,81
Total	R\$3.635,96

Além das taxas médicas acima, uma radioembolização hepática requer outros procedimentos e itens que são divididos em duas fases: *work-up* e implantação.

Para os pacientes que atendem às características gerais mencionadas anteriormente, o primeiro passo é conduzir uma fase de trabalho para fornecer informações essenciais sobre o bem-estar do paciente, o status do fígado, bem como a extensão e localização da doença, que são usadas para avaliar a adequação do paciente ao tratamento. A fase de elaboração envolve os procedimentos mencionados na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

A fase de *work-up* é necessária porque alguns pacientes podem ter vasculatura que impedirá a colocação precisa e confiável do cateter e, portanto, atrapalhar a entrega segura das microesferas, bem como se a vasculatura hepática pode levar microesferas do do fígado para o estômago, duodeno ou vesícula biliar; além disso, a fase de *work-up* é preparatória para o planejamento da administração das microesferas para radioembolização (Tabela 19).

Tabela 19: Principais procedimentos e exames realizados na fase de work-up

CBHPM/TUSS	Descrição	Valor
40708128	PET dedicado oncológico	R\$ 3.162,30
41001222	TC para PET dedicado oncológico	R\$ 560,22
10101012	Consulta em consultório (no horário normal ou preestabelecido)	R\$ 69,00
40701018	Angiografia radioisotópica	R\$ 1.211,50
40812103	Portografia trans-hepática	R\$ 471,79
40301885	Fosfatase alcalina - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 4,62
40301990	Gama-glutamil transferase - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 5,03
40302504	Transaminase oxalacética (amino transferase aspartato) - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85
40302512	Transaminase pirúvica (amino transferase de alanina) - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85
40304361	Hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritrograma, leucograma, plaquetas)	R\$ 6,64
40302423	Sódio - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85
40302318	Potássio - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85
40316521	Tireoestimulante, hormônio (TSH) - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 25,09
Total		R\$ 5.531,59

Fonte: (55); Opinião de especialistas brasileiros;

Legenda: TUSS = Terminologia Unificada de Saúde Suplementar ⁶

Esta fase de trabalho é realizada geralmente uma vez e normalmente não requer uma estadia de um dia no hospital.

Para pacientes que são considerados adequados para serem submetidos a procedimento de radioembolização hepática, o implante das microesferas para radioembolização é realizado como um procedimento eletivo e os custos são estimados como segue:

Tabela 20: Lista de procedimentos e custos para implante de microesferas para radioembolização

Item	Valor
Microesferas para radioembolização - preço por frasco-ampola	R\$ 82.775,00
Materiais, medicamentos, taxas e outros custos do procedimento	R\$ 3.586,21
Honorários da radioembolização hepática	R\$ 3.635,81
41001222 - TC para PET dedicado oncológico	R\$ 560,22
Total	R\$ 90.557,24

O item “Materiais, medicamentos, taxas e outros custos de procedimento” foram assumidos como sendo assemelhados àqueles que ocorrem com o procedimento registrado na TUSS sob o código 40813916 - Quimioembolização para tratamento de tumor hepático.

A tomografia computadorizada para PET dedicado oncológico é necessária para verificar se o implante foi posicionado conforme pretendido (55).

Para pacientes que serão tratados com sorafenibe é adotado um procedimento de avaliação inicial, cujos itens são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 21: Procedimentos e exames realizados antes de iniciar o tratamento com sorafenibe

CBHPM/TUSS	Descrição	Valor
20104294	Terapia oncológica - planejamento e 1º dia de tratamento	R\$ 75,60
41001095	TC - Abdome total (abdome superior, pelve e retroperitônio)	R\$ 250,00
40301885	Fosfatase alcalina - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 4,62
40301990	Gama-glutamil transferase - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 5,03
40302504	Transaminase oxalacética (amino transferase aspartato) - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85
40302512	Transaminase pirúvica (amino transferase de alanina) - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85
40304361	Hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritrograma, leucograma, plaquetas)	R\$ 6,64
40302423	Sódio - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85
40302318	Potássio - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 3,85
40316521	Tireoestimulante, hormônio (TSH) - pesquisa e/ou dosagem	R\$ 25,09
Total		R\$ 382,38

Como mencionado anteriormente, todos os valores relacionados ao custo dos procedimentos apresentados nas tabelas anteriores foram obtidos através do processamento de dados públicos

⁶ (http://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/in/anexo_in34_dides.pdf)

disponibilizados pela ANS. Eles representam os valores médios de reembolso que foram informados a essa agência pelos planos de saúde brasileiros no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2017.

Os preços das microesferas para radioembolização foram informados pelo escritório local da Sirtex Medical Limited, proprietário das microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 e convertidos para reais às taxas de câmbio oficiais em 4 de abril de 2019. Os preços de sorafenibe foram obtidos da Lista de Preços de Medicamentos disponível no site da ANVISA e, conforme mencionado, para garantir resultados conservadores, decidiu-se usar o menor preço oficial disponível nesta lista.

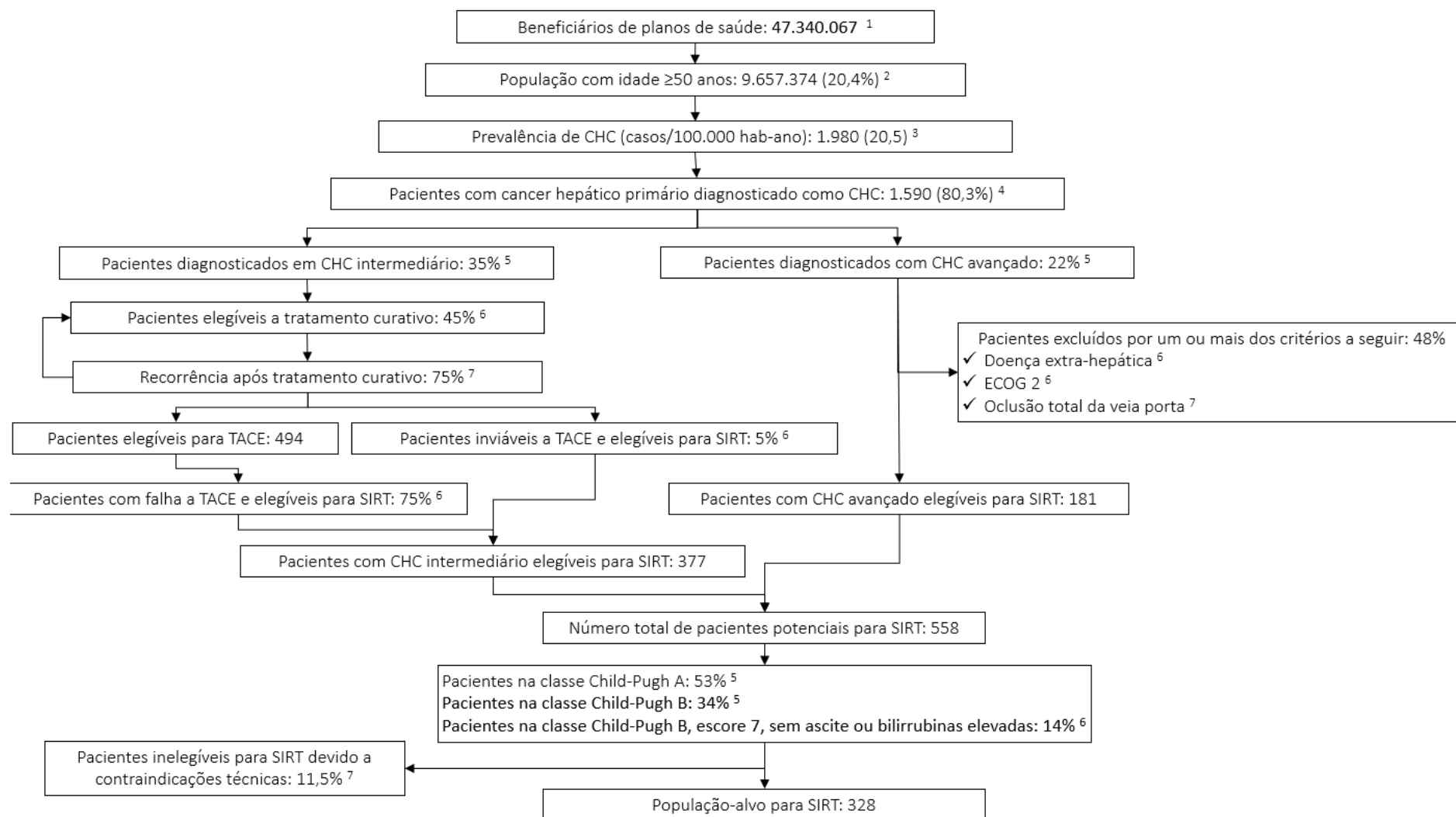
6.1.2. Definição de números populacionais elegíveis

Tomando a perspectiva do setor privado de saúde brasileiro, o número de indivíduos utilizados no início do processo de modelagem foi o número de beneficiários das seguradoras de saúde no site da ANS: 47.340.503 em dezembro de 2018, a estimativa mais recente disponível.

A partir desta figura, o número de pacientes a serem aplicados no processo de modelagem foi obtido aplicando o fluxograma apresentado pela Figura 8, o que resultou em um número de 328 pacientes elegíveis a sofrer radioembolização hepática com microesferas para radioembolização.

PTC – Parecer Técnico-Científico: Radioembolização Hepática para CHC

Figura 8: Fluxograma para o cálculo do número de pacientes elegíveis para tratamento com radioembolização hepática nos modelos CEA e BIM

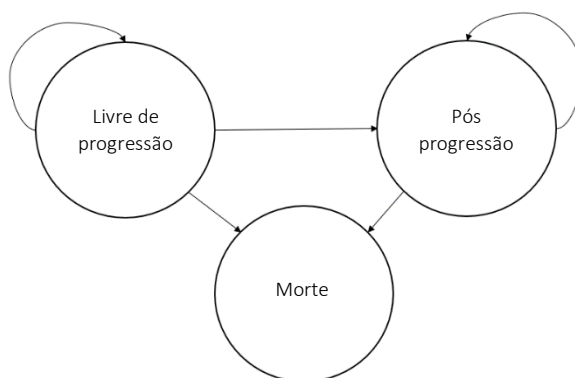


Fontes: 1 = ANS <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>; 2 = (106); 3 = (1); 4 = (107); 5 = (108); 6 = Opinião de especialistas; 7 = (15)

6.1.3. Aplicação do fluxo de pacientes ao cálculo de custos

Como mencionado, esses modelos foram baseados na comparação de pacientes submetidos a radioembolização hepática versus pacientes em uso de sorafenibe, sem cruzamento entre os grupos. A Figura 9 apresenta um modelo tradicional de diagrama para o tratamento do câncer com estados de saúde mutuamente exclusivos, em que os pacientes podem permanecer em seu estado atual de saúde (sem progressão da doença, progressão da doença ou morte); a possibilidade de que um paciente passando do estado "sem progressão" para o estado "pós-progressão" não deva retornar ao estado anterior de saúde, assim como o estado de "morte" é terminal.

Figura 9: Diagrama do Modelo



A escolha do tratamento tem um efeito muito distinto na progressão dos custos. A escolha da radioembolização hepática causa um custo maior no tempo inicial de análise, devido ao impacto da realização do trabalho e da implantação das microesferas para radioembolização. No entanto, os meses seguintes apenas adicionarão custos relacionados ao acompanhamento e quaisquer eventos adversos apresentados pelos pacientes.

Por outro lado, os pacientes do grupo do sorafenibe geram custos progressivamente crescentes a uma taxa acelerada de elevação e, em pouco tempo, seus custos acumulados são iguais ou superiores aos registrados no grupo de radioembolização, como será mostrado na análise BIM. A mediana do tempo de seguimento do ensaio SARAH foi de 25,7 meses (IQR 16,9 - 31,8) no grupo da radioembolização hepática e 30,1 meses (18,3 - 35,0) no grupo do sorafenibe.

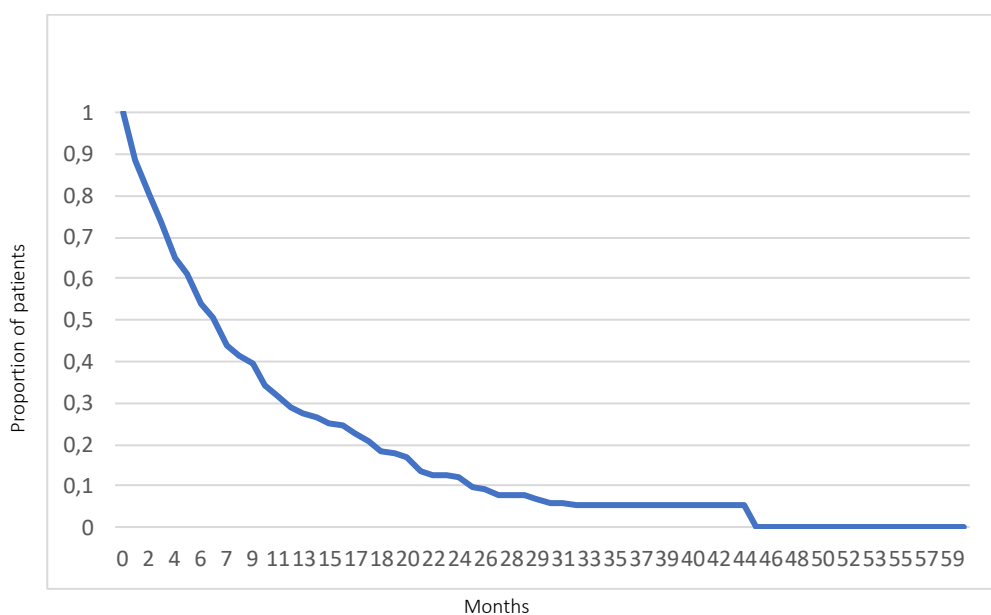
Os modelos incorporam um ajuste relacionado a vários pacientes que param de tomar sorafenibe devido à progressão do tumor ou à intolerância aos efeitos adversos, os quais, como foi descrito nos capítulos anteriores deste PTC, são amplamente reconhecidos como frequentes e graves. Os investigadores do estudo SARAH (15) mapearam este fenômeno na sua frequência e tempo e construíram uma análise sobre a duração do tratamento para os doentes do grupo do sorafenibe (Figura 10). Ao longo do ensaio SARAH, cerca de 38,9% dos pacientes continuaram seus tratamentos até a morte, 38,4% interromperam o tratamento após a progressão do tumor e 22,7% interromperam o tratamento devido à intolerância a efeitos adversos.

Ambos os modelos (BIM e CEA) consideram o abandono do tratamento no cálculo do custo do sorafenibe, já que o mesmo efeito não pode ser aplicado às microesferas para radioembolização, pois o implante é feito uma vez no início do tratamento e seus efeitos clínicos persistem ao longo do tempo. O caso base sempre considera a interrupção do aumento das despesas devido ao abandono por intolerância e à morte. Além dessas duas possibilidades de modificação no curso das despesas relacionadas com o consumo de sorafenibe, existe também uma variável que é a manutenção do

tratamento com esse medicamento quando ocorre progressão tumoral. O ensaio SARAH (15) registrou variações entre 0% e 38,43% na suspensão do tratamento após a constatação da progressão tumoral, e sabe-se que não há consenso em relação a essa decisão. Dessa forma, foi introduzida uma célula que permite aplicar a mesma variabilidade observada no ensaio SARAH à continuidade da administração de sorafenibe na vigência de progressão tumoral. A condição na linha de base é que todos os pacientes permanecem utilizando sorafenibe até a morte, exceto quando ocorre intolerância (taxa fixa de 22,69%, também baseada no ensaio SARAH), mas as taxas de suspensão do tratamento podem ser manualmente alteradas para refletir os possíveis limites desse fenômeno. Essa opção foi aplicada nesses modelos devido à falta de dados sobre se os prescritores brasileiros continuariam ou não a prescrever sorafenibe apesar da progressão do tumor, possivelmente devido a uma esperança em alcançar alguma extensão de sobrevivência em comparação com o BSC. O estudo SARAH forneceu dados sobre essa taxa de interrupção do sorafenibe devido à progressão do tumor e, no cenário do estudo, os pacientes poderiam receber outras linhas de terapia antineoplásica e até ter acesso a outros ensaios clínicos, o que pode não ser o caso no Brasil. Por essa razão, foi assumido no caso base do modelo que os pacientes descontinuaram o tratamento com sorafenibe apenas por causa da morte e de toxicidades inaceitáveis.

As tabelas completas de Tempo de Tratamento são apresentadas nos modelos, ambos CEA e BIM.

Figura 10: Frequência de pacientes que permanecem tomando sorafenibe ao longo do tempo (tempo de tratamento)



Fonte: (15), adaptada

Os efeitos da descontinuação do tratamento com sorafenibe foram aplicados aos custos de aquisição do medicamento, bem como aos custos de monitoramento e tratamento de eventos adversos.

Os resultados de sobrevida para ambos os grupos também foram usados para ajustar o consumo de recursos de tratamento ao longo do tempo.

6.1.4. Custo dos Eventos Adversos relacionados ao tratamento

O ensaio SARAH coletou dados sobre a frequência e gravidade dos eventos adversos relacionados ao tratamento entre os pacientes avaliados (15). Esses eventos foram divididos, em termos de gravidade, em dois grupos: graus 1/2 e graus 3/4/5.

Os custos do tratamento dos eventos adversos do grupo de graus 1/2 foram obtidos por meio da opinião de especialistas, que orientaram sobre as condutas terapêuticas mais comuns adotadas em eventos de gravidade leve a moderada.

No caso dos eventos de grau 3/4/5, os códigos da CID-10 associados à condição clínica em análise foram identificados e esses códigos foram utilizados para busca de registros no banco de dados da ANS, conforme mencionado anteriormente. Foi possível encontrar registros do CDI de quase todas as condições (exceto alopecia) e seus valores, com um número considerável de eventos. Dessa forma, os valores reembolsados pelos planos de saúde foram processados para obter as medianas de cada CID-10 necessárias para a análise.

As frequências de ocorrência de tais eventos adversos e sua classificação dentro dos graus de gravidade foram realizadas pelos pesquisadores do ensaio SARAH.

Todos os dados foram tabulados e o cálculo do custo atribuído a cada evento adverso foi feito através da metodologia de ponderação de custos em função da frequência e custo por unidade. As tabelas com os valores primários, as frequências e os custos ponderados estão disponíveis nos modelos.

Os custos totais estimados para todo o período de acompanhamento do ensaio SARAH são apresentados na Tabela 22. **Erro! Fonte de referência não encontrada.** Para uso no modelo, esses custos foram divididos pelo número total de ciclos realizados durante cada braço do ensaio para obter um custo médio por ciclo e por tipo de tratamento.

Tabela 22: Custos do tratamento para eventos adversos no ensaio SARAH ponderados pela frequência e severidade

Microesferas para radioembolização		Sorafenibe	
Graus 1 / 2	Graus 3 / 4	Graus 1 / 2	Graus 3 / 4
R\$ 476,57	R\$ 1.329,29	R\$ 705,25	R\$ 2.843,14

6.2. Análise do impacto orçamentário

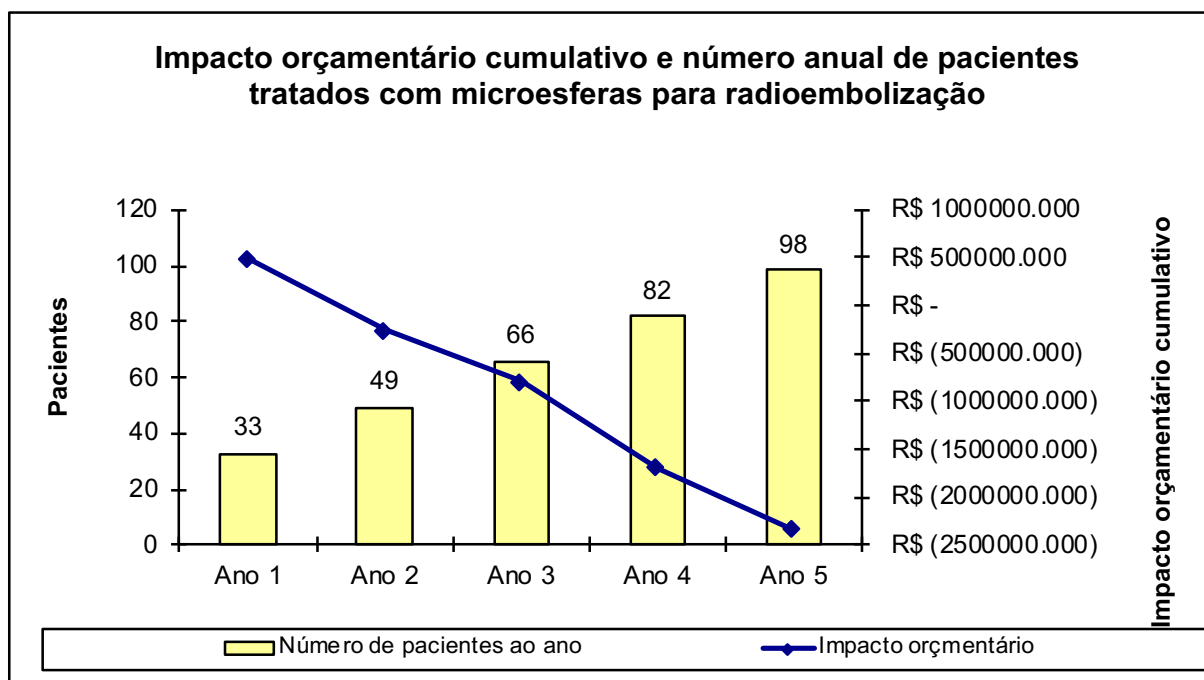
A Análise de Impacto Orçamentário aplicou todos os elementos de cálculo apresentados ao longo dos subitens do Capítulo 6.1 deste PTC, incluindo o fluxo de pacientes (6.1.2).

A participação de mercado das microesferas para radioembolização foi estimada em níveis conservadores, já que no Brasil não há um grande número de centros médicos registrados pela CNEN (Conselho Nacional de Energia Nuclear) para aplicação de terapias com produtos radioativos e, ao mesmo tempo, qualificado para procedimentos de radiologia intervencionista. Assim, estimativas de inclusão de microesferas para radioembolização no tratamento de rotina do CHC foram inicialmente estimadas em 10% do total de pacientes elegíveis (calculados por métodos epidemiológicos) e aumentando progressivamente até o 5º ano.

A influência da incidência ao longo dos anos foi calculada considerando as porcentagens apresentadas no fluxograma apresentado pela Figura 8.

Os valores monetários utilizados nesta simulação de impacto orçamentário não foram ajustados para as taxas de desconto, seguindo as diretrizes das "Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário" publicadas pela CONITEC (109).

Figura 11: Impacto Orçamentário para a adoção de radioembolização hepática com microesferas para radioembolização para o tratamento de CHC intermediário / avançado



Os resultados da aplicação do modelo de Análise do Impacto Orçamentário para o uso de radioembolização hepática usando microesferas para radioembolização em substituição ao sorafenibe no tratamento de CHC intermediário / avançado irrissecável em pacientes com tumores predominantemente intra-hepáticos e inadequados, refratários ou intolerantes para TACE são mostrados na Figura 11.

Os resultados mostram que a adoção da radioembolização hepática no cenário do tratamento do carcinoma hepatocelular é bastante favorável, implicando em economias que atingem mais de R\$ 2,3 milhões no 5º ano.

Deve-se considerar que o preço do sorafenibe utilizado nesta análise foi o menor preço oficial aprovado pela ANVISA, preço de fábrica sem impostos.

6.2.1. Análise de Sensibilidade - BIM

As análises de sensibilidade foram elaboradas considerando basicamente as seguintes alternativas, que parecem plausíveis dentro do contexto do tratamento do CHC:

- Cenário A: caso base
- Cenário B: aumento de preço de microesferas para radioembolização em 20%

- Cenário C: preços do sorafenibe no menor valor apresentado em licitações do governo (R\$ 69,96 / comprimido, 2018 ⁷)
- Cenário D: Preços de sorafenibe pelos preços à saída da fábrica com 18% de ICMS (R \$ 111,33 / comprimido, referência na maioria dos estados brasileiros)
- Cenário E: Sorafenibe - descontinuação de 38,43% no uso do medicamento após progressão tumoral (cenário extremo de descontinuação do sorafenibe baseado no estudo SARAH)

Os resultados são apresentados na forma de tabelas, como segue:

Tabela 23: Tabelas de Análise de Sensibilidade

Cenário A	Custos Populacionais		
Caso base	SIRT	Sorafenibe	Impacto
Ano 1	R\$ 3.222.563,13	R\$ 2.736.787,20	R\$485.775,94
Ano 2	R\$ 4.833.844,70	R\$ 5.088.778,02	-R\$254.933,32
Ano 3	R\$ 6.445.126,27	R\$ 7.240.233,94	-R\$795.107,67
Ano 4	R\$ 8.185.077,62	R\$ 9.874.599,04	-R\$1.689.521,42
Ano 5	R\$ 9.812.887,49	R\$ 12.149.199,85	-R\$2.336.312,36

Cenário B	Custos Populacionais		
Aumento de 20% nos preços SIR-Spheres	SIRT	Sorafenibe	Impacto
Ano 1	R\$ 3.765.722,28	R\$ 2.735.809,81	R\$1.029.912,47
Ano 2	R\$ 5.648.583,42	R\$ 5.087.311,94	R\$561.271,48
Ano 3	R\$ 7.531.444,56	R\$ 7.238.279,16	R\$293.165,40
Ano 4	R\$ 9.542.975,48	R\$ 9.872.155,57	-R\$329.180,09
Ano 5	R\$ 11.442.364,92	R\$ 12.146.267,67	-R\$703.902,76

Cenário C	Custos Populacionais		
Sorafenibe a R\$ 69,96 / comprimido	SIRT	Sorafenibe	Impacto
Ano 1	R\$ 3.222.563,13	R\$ 2.114.370,01	R\$1.108.193,13
Ano 2	R\$ 4.833.844,70	R\$ 3.930.779,17	R\$903.065,53
Ano 3	R\$ 6.445.126,27	R\$ 5.592.398,40	R\$852.727,87
Ano 4	R\$ 8.185.077,62	R\$ 7.626.768,10	R\$558.309,52
Ano 5	R\$ 9.812.887,49	R\$ 9.383.441,05	R\$429.446,43

Cenário D	Custos Populacionais		
Sorafenibe a preço de fábrica + 18% ICMS	SIRT	Sorafenibe	Impacto
Ano 1	R\$ 3.222.563,13	R\$ 3.319.574,82	-R\$97.011,68
Ano 2	R\$ 4.833.844,70	R\$ 6.173.729,90	-R\$1.339.885,20
Ano 3	R\$ 6.445.126,27	R\$ 8.784.378,39	-R\$2.339.252,12
Ano 4	R\$ 8.185.077,62	R\$ 11.981.416,42	-R\$3.796.338,80
Ano 5	R\$ 9.812.887,49	R\$ 14.741.597,93	-R\$4.928.710,45

Cenário E	Custos Populacionais		
Sorafenibe 38,43% descontinuação após progresso	SIRT	Sorafenibe	Impacto
Ano 1	R\$ 3.222.563,13	R\$ 2.264.841,57	R\$957.721,57
Ano 2	R\$ 4.833.844,70	R\$ 3.893.007,34	R\$940.837,37
Ano 3	R\$ 6.445.126,27	R\$ 5.273.300,61	R\$1.171.825,66
Ano 4	R\$ 8.185.077,62	R\$ 6.910.337,71	R\$1.274.739,91
Ano 5	R\$ 9.812.887,49	R\$ 8.462.521,99	R\$1.350.365,49

Pode ser observado que a radioembolização com o uso de microesferas para radioembolização é uma opção mais econômica do que o sorafenibe na maioria dos cenários considerados potencialmente viáveis.

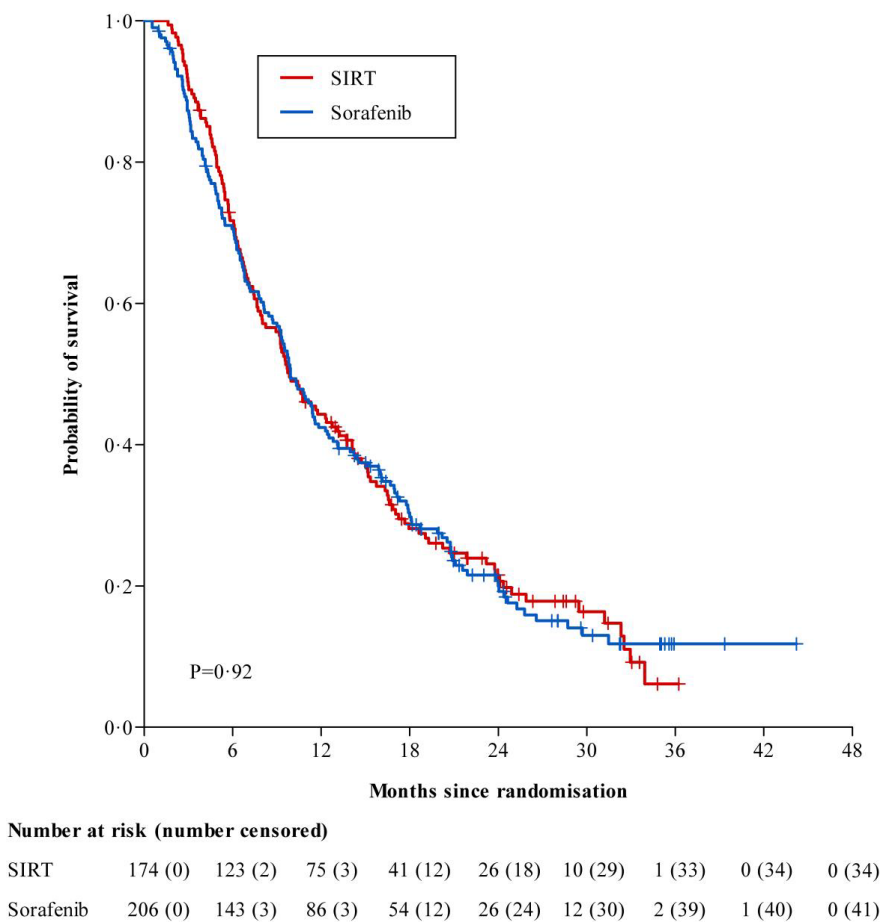
⁷ <http://portalms.saude.gov.br/gestao-do-sus/economia-da-saude/banco-de-precos-em-saude/bases-anuais-compiladas>

6.3. Análise de Custo-Efetividade

Os cálculos dos custos primários foram os mesmos tanto para o BIM quanto para o CEA, portanto, o racional dos cálculos primários não aparecerá novamente neste item, focando a eficácia comparativa entre o uso da radioembolização hepática versus o sorafenibe.

Os resultados apresentados pelo estudo SARAH mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre os grupos tratados com microesferas para radioembolização e sorafenibe, como mostrado na Figura 12.

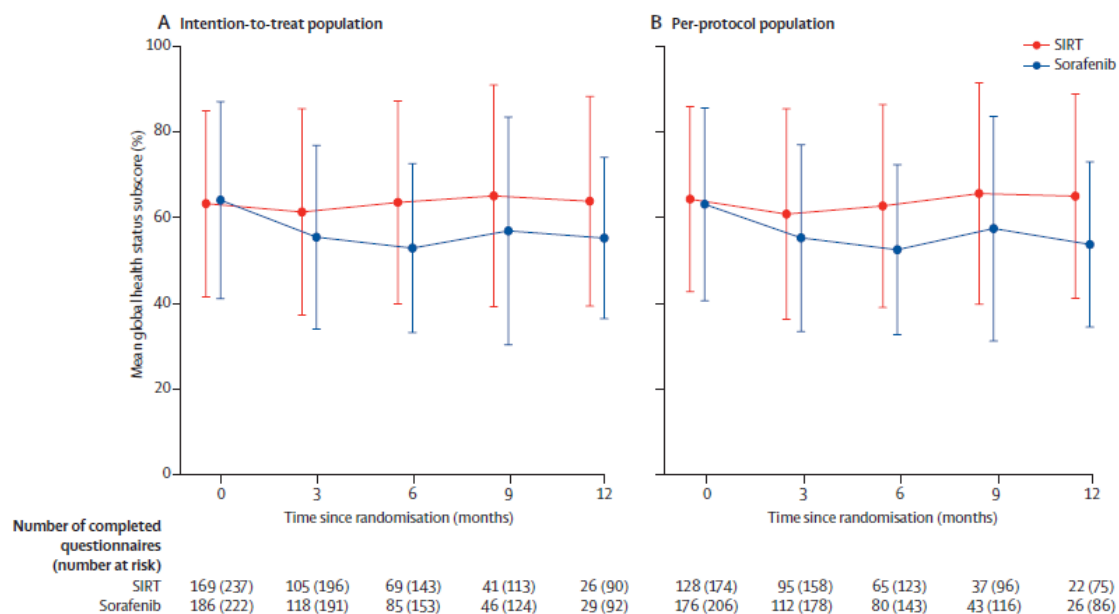
Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para os dados gerais de sobrevida no ensaio SARAH, população PP



Embora os resultados relacionados à sobrevida não indiquem uma vantagem para nenhum dos tratamentos, outros fatores que contribuem para a tomada de decisão, como HR-QoL e taxa de resposta tumoral, associados à demonstração das economias potencialmente alcançáveis com a substituição de sorafenibe por radioembolização hepática (capítulo 6.2), provam que as microesferas para radioembolização são a melhor opção no tratamento do CHC em pacientes elegíveis, tanto para pacientes como para pagadores.

Em pacientes com CHC avançado, o comprometimento da função hepática leva a uma perda significativa da qualidade de vida em si. O tratamento com sorafenibe pode piorar essa perda de qualidade de vida. A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde, realizada pelo ensaio SARAH, com o uso de um questionário específico para o câncer (EORTC QLQ-C30) revelou um importante benefício para a HR-QoL, conforme Figura 13.

Figura 13: Média dos escores de estado geral de saúde em função do tempo (questionário EORTC QLQ-C30, comparando radioembolização hepática vs sorafenibe



Fonte: (15)

Finalmente, e mais importante, os resultados obtidos pela análise de custo-efetividade mostram que o tratamento de CHC intermediário / avançado, com tumores irresssecáveis e refratários a outros tratamentos locorregionais, com microesferas para radioembolização é uma estratégia dominante, como os custos são mais baixos e os resultados clínicos melhores quando comparados ao sorafenibe, como mostrado na Tabela 24. Como explicado anteriormente, esses resultados, particularmente relacionados ao cálculo de custos, foram obtidos a partir de um estudo realizado com informações do setor privado de saúde brasileiro, utilizando dados de um grande conjunto de empresas de planos de saúde e disponibilizados publicamente pela ANS.

Tabela 24: Resultados de 2 anos do modelo de custo-efetividade para radioembolização versus sorafenibe

	Custo	Pacientes vivos	Diferença de custos	Vidas preservadas
Radioembolização hepática (RE)	R\$99.175,10	71		
Sorafenibe (SOR)	R\$112.443,58	68	-R\$13.268,48	3

Observando-se que a utilização da radioembolização hepática com o uso de microesferas para radioembolização gera custo menor do que o sorafenibe e que o número de pacientes que

permanecem vivos em 2 anos de análise é maior, configura-se uma situação de dominância da radioembolização hepática em relação ao sorafenibe.

6.3.1. Análise de Sensibilidade - CEA

Na análise de sensibilidade foi considerado que o preço dos tratamentos é o maior influenciador dos resultados e, por isso, o ICER foi calculado considerando apenas variações nos preços desses insumos., conforme segue:

- Cenário A: aumento de preço de microesferas para radioembolização em 20%
- Cenário B: preços do sorafenibe no menor valor apresentado em licitações do governo (R\$ 69,96 / comprimido, 2018)
- Cenário C: preços do sorafenibe com o preço de fábrica adicionado de 18% de ICMS (R\$ 111,33 / comprimido, referência na maioria dos estados brasileiros)

Os resultados são apresentados nas tabelas abaixo. Todos os horizontes temporais foram fixados em dois anos, uma vez que o tempo de seguimento foi de 25,7 e 30,1 meses para os grupos microesferas para radioembolização e sorafenibe, respectivamente. A população no início da execução do modelo foi de 328 pacientes, seguindo o caminho clínico apresentado na Figura 8 **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

Tabela 25: CEA - Análise de sensibilidade nas mudanças dos preços de tratamento

Caso base: 2 anos	Período (anos)	Custo Acumulado	Pacientes vivos	ICER
	2,0			
	Microesferas para radioembolização	R\$99.175,10	71	-R\$5.267,83
	Sorafenib	R\$112.443,58	68	
Caso base: 2 anos	Período (anos)	Custo Acumulado	Pacientes vivos	ICER
	2,0			
Aumento de 20% nos preços de microesferas para radioembolização	Microesferas para radioembolização	R\$115.730,10	71	R\$1.304,81
	Sorafenib	R\$112.443,58	68	
Caso base: 2 anos	Período (anos)	Custo Acumulado	Pacientes vivos	ICER
	2,0			
Sorafenibe pelo menor preço observado no BPS - R\$ 69,96 por comprimido	Microesferas para radioembolização	R\$99.175,10	71	R\$4.964,58
	Sorafenib	R\$86.670,44	68	
Caso base: 2 anos	Período (anos)	Custo Acumulado	Pacientes vivos	ICER
	2,0			
Preço de fábrica de sorafenib com 18% de ICMS	Microesferas para radioembolização	R\$99.175,10	71	-R\$14.879,89
	Sorafenib	R\$136.654,23	68	

No cenário de linha de base, com um horizonte de tempo de 2 anos, a relação custo-efetividade incremental mostrou dominância para as microesferas para radioembolização em comparação ao sorafenibe, com uma economia de R\$ 13.268,48 para cada paciente adicional que permaneceu vivo até período.

Variações nos preços das microesferas para radioembolização e sorafenibe, dentro dos limites simulados, levaram a variações entre uma economia de R\$ 14.879,89 e um custo incremental de R\$ 4.964,58 para cada paciente que permaneceu vivo até o final do o segundo ano.

Mesmo na condição de que as microesferas para radioembolização gerassem um custo incremental positivo em relação ao sorafenibe, o valor resultante pode ser considerado baixo (R\$ 4.964,58).

O Brasil não adota um valor limite para ICER, mas mesmo quando o valor de referência é usado para países de renda média (variando de US\$ 50.000 por ano de vida economizado até três vezes o PIB per capita por QALY) (110), mas se tais valores fossem observados, entretanto, a radioembolização hepática com microesferas para radioembolização seria considerada custo-efetiva em comparação ao sorafenibe no tratamento de CHC intermediário ou avançado, irressecável em pacientes inadequados, refratários ou intolerantes à quimioembolização hepática.

Não foi simulada a hipótese de que pacientes deixem de utilizar sorafenibe na progressão tumoral por não haver dados que embasem a hipótese de que as taxas de sobrevida serão mantidas.

7. Conclusão

No Brasil, os pacientes com carcinoma hepatocelular irressecável avançado ou intermediário, de localização predominantemente hepática e que não são adequados ou são refratários ou intolerantes à quimioembolização hepática, têm atualmente apenas o sorafenibe como opção para obter uma extensão de vida.

No entanto, apesar de ter apresentado resultados positivos em relação à sobrevida geral contra placebo em ensaios clínicos, o sorafenibe apresenta um perfil de tolerabilidade baixo, o que na prática implica em perda de eficácia como resultado da retirada do tratamento, bem como diminuição da qualidade da vida relacionada à saúde do paciente. Evidências sobre esta questão foram amplamente apresentadas ao longo do capítulo 3.3.1. De acordo com Palmer & Johnson (2015), a terapia padrão com sorafenibe tem apenas uma modesta eficácia e o prognóstico permanece pobre. A disfunção hepática subjacente e a baixa tolerância à toxicidade do tratamento podem afetar adversamente os resultados e aumentar a suscetibilidade a eventos adversos. Embora esses eventos adversos sejam considerados gerenciáveis, as frequências ainda são altas para uma população de pacientes com problemas de saúde e podem comprometer seriamente o HR-QoL (68). Além disso, o sorafenibe é administrado duas vezes ao dia de forma ininterrupta, o que gera um custo crescente progressivo; por último, a suspensão do uso de sorafenibe devido à toxicidade aumenta os custos sem um benefício clínico e / ou qualidade de vida em troca.

A radioembolização hepática com microesferas para radioembolização é uma terapia inovadora. Esse tratamento locorregional requer uma única aplicação para a maioria dos pacientes e foi comprovadamente eficaz em dois grandes ensaios clínicos - SARAH (15) e SIRveNIB (17) – com baixa carga de eventos adversos.

Como mostrado neste PTC, esses dois grandes ensaios clínicos randomizados avaliaram o uso de radioembolização hepática comparada ao sorafenibe para o tratamento de pacientes com CHC nos estágios BCLC-B e BCLC-C, que eram não responsivos, intolerantes ou inadequados ao TACE.

No ensaio SARAH (*The SorAfenib versus Radioembolization in Advanced Hepatocellular carcinoma*) (15), apresentado no capítulo 5.1.1, a radioembolização hepática mostrou benefícios significativos na resposta tumoral ($p = 0,0421$) e no tempo para progressão hepática ($p = 0,01$), quando comparado ao sorafenibe em pacientes randomizados com CHC avançado irressecável ou com CHC inicial/intermediário irressecável previamente tratado mas com recidiva após TACE. Embora o estudo não tenha mostrado uma melhora significativa na OS ($p = 0,18$) e, assim, não tivesse atingido seu objetivo primário, foram observados outros benefícios. O perfil de segurança e tolerabilidade significativamente melhor do que o do sorafenibe ($p < 0,0001$) resultou em um HR-QoL favorável medido através do questionário EORTC QLQ-C30 em relação ao ($p < 0,005$). Ao revisar esses dados, também é importante reconhecer que muitas mortes no estudo foram causadas por doença hepática subjacente. (15).

Análises exploratórias *post hoc* de OS e ORR em pacientes do ensaio SARAH mostraram que a dosimetria desempenha um papel importante na eficácia do tratamento; os pacientes com dose

absorvida de tumor $\geq 100\text{Gy}$ tiveram uma sobrevida média significativamente maior que os pacientes que receberam dose $<100\text{Gy}$ (14,1 vs 6,1 meses, $p < 0,0001$) (16).

Em outro ECR de Fase III, o estudo SIRveNIB, a radioembolização hepática demonstrou uma resposta tumoral clinicamente significativa ($p < 0,001$), assim como melhor resultado no tempo para progressão tumoral hepática ($p = 0,0188$) e, na comparação com o sorafenibe em pacientes tratados com CHC intermediário / avançado irressuscável, bem como uma melhor controle da progressão tumoral global ($p = 0,013$). O uso de microesferas para radioembolização foi significativamente melhor tolerado do que o tratamento com sorafenibe, com redução significativa na frequência e gravidade dos efeitos colaterais ($p < 0,001$), da mesma forma como foi observado no estudo SARAH. Embora não tenham sido observadas diferenças significativas na HR-QoL geral (EuroQol-5 Dimension [EQ-5D]), as análises dos estados de saúde mostram que os pacientes tratados com a radioembolização hepática têm um período de tempo mais longo livre de doença sintomática e menos efeitos adversos relacionados ao tratamento em relação ao sorafenibe, que se espera que promova um impacto positivo na qualidade de vida do paciente no cenário do mundo real (17). Esses fatores também podem reduzir o fardo do CHC sobre os cuidadores, bem como sobre a sociedade em geral, aumentando a produtividade devido a redução do absenteísmo associado aos sintomas e ao tratamento (administração e manejo da EA).

Na análise econômica, demonstrou-se que o impacto orçamentário é favorável à radioembolização hepática com microesferas para radioembolização a partir do 2º ano de tratamento, estimada por análise epidemiológica baseada no número de beneficiários das operadoras de planos de saúde privados. No caso base, a economia proporcionada pelo uso de radioembolização hepática em lugar do sorafenibe pode ser estimada em ~ R\$ 2,3 milhões após 5 anos (Figura 11). Essa redução de custo ocorre em função de que o sorafenibe é um medicamento de uso contínuo e alto preço, enquanto microesferas para radioembolização, apesar do custo relativamente alto de implantação que ocorre inicialmente, não geram elevação significativa de custos no médio e longo prazo. Além disso, a incidência e os custos atribuíveis a eventos adversos são duas vezes superiores ao sorafenibe, quando comparado à radioembolização hepática. (Tabela 22).

A análise de custo-efetividade demonstrou que, no 2º ano após o início do tratamento, a radioembolização hepática com microesferas para radioembolização é dominante sobre o sorafenibe, com economia de R\$ 13.268,48 e 3 vidas adicionais salvas. (Tabela 24).

Do ponto de vista dos pagadores de saúde, acredita-se que, além das vantagens apresentadas, a adoção da radioembolização hepática possa melhorar a previsibilidade orçamentária, uma vez que sua aplicação pontual, quando comparada à administração contínua de sorafenibe, favorece o planejamento e a gestão financeira.

É importante reconhecer que a seleção cuidadosa dos pacientes é fundamental para o uso seguro e eficaz da radioembolização hepática, alinhando-se com o momento de implementar a medicina personalizada nos serviços de saúde. As posições propostas para a radioembolização hepática na via clínica do cuidado são claramente descritas em um algoritmo de tratamento (Figura 8), detalhando as características dos pacientes para os quais a radioembolização hepática pode ser considerada uma opção de tratamento mais adequada à prática atual. A amplitude da evidência (dados de eficácia e segurança) apoia essas posições e se alinha à abordagem atual de tomar decisões de tratamento com base em múltiplos critérios, em vez de um caminho de cuidado estritamente linear de acordo com o estágio ou histórico de tratamento. Quando usado desta forma (e de acordo com a otimização do paciente recomendada e a dosimetria), a radioembolização hepática usando microesferas para radioembolização oferece uma opção de tratamento clinicamente custo-efetiva que deve complementar as estratégias de gerenciamento existentes e melhorar significativamente as opções de atendimento disponíveis para pacientes, cuidadores e profissionais de saúde.

Finalmente, deve-se dizer que as evidências apresentadas ao longo deste PTC mostram que a resposta à questão apontada no capítulo 2 é afirmativa. Para o tratamento de carcinoma hepatocelular hepático dominante ou inoperável, irressecável, em pacientes refratários, intolerantes ou inadequados à TACE, a radioembolização hepática com microesferas para radioembolização é mais segura, econômica e custo-efetiva do que o sorafenibe; e sua eficácia é pelo menos equivalente em termos de sobrevida global. Além disso, a radioembolização hepática é adequada em doentes da classe Child-Pugh B, quando o sorafenibe não é considerado como uma opção. Esses benefícios são acompanhados por uma melhor qualidade de vida, um fator importante para pacientes que sofrem com o impacto do CHC em suas funções hepáticas.

8. Referências

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov 1;68(6):394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>
2. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2018;69(1):182–236. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
3. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, Vauthey JN, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* [Internet]. 2000;232(3):381–91. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L30677826%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1097/00000658-200009000-00010%5Cnhttp://mgetit.lib.umich.edu/sfx_locator?sid=EMBASE&issn=00034932&id=doi:10.1097%2F00000658-200009000-00010&atitle=R
4. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*. 2005;234(3):961–7.
5. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: An intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2012;55(1):132–40.
6. Lee JM, Lee JY, Yoon JH, Kim YJ, Han JK. Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma as. 2014;270(3).
7. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG. Radiofrequency Ablation vs. Resection for hepatic colorectal metastasis: Therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg*. 2009;13(3):486–91.
8. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Supplement 4):iv238–55.
9. Jeon MY, Kim HS, Lim TS, Han DH, Kim BK, Park JY, et al. Refractoriness to transarterial chemoembolization in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after curative resection. Alpini GD, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Apr 4;14(4):e0214613. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0214613>
10. NCCN Hepatobiliary Cancer Panel. Hepatobiliary Cancers, V.2.2019 [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 5]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
11. Brasil M da S. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Secr Atenção à Saúde [Internet]. 2014;1:356. Available from: <http://conitec.gov.br/index.php/diretrizes-diagnostics-e-terapeuticas-em-oncologia%0Ahttp://old.cremerj.org.br/publicacoes/148.PDF>
12. Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, Stein SM. Management of Sorafenib-related adverse events: A clinician's perspective. *Semin Oncol* [Internet]. 2014;41(SUPPL. 2):S1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.01.001>
13. Johnson PJ, Qin S, Park J-W, Poon RTP, Raoul J-L, Philip PA, et al. Brivanib Versus Sorafenib As First-Line Therapy in Patients With Unresectable, Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results From the Randomized Phase III BRISK-FL Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013;31(28):3517–24. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.48.4410>
14. Brunocilla PR, Brunello F, Carucci P, Gaia S, Rolle E, Cantamessa A, et al. Sorafenib in hepatocellular carcinoma: Prospective study on adverse events, quality of life, and related feasibility under daily conditions. *Med Oncol*. 2013;30(1).

15. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1624–36.
16. Hermann AL, Dieudonné A, Maxime R, Manuel S, Helena P, Gilles C, et al. Role of 99mTc-Macroaggregated Albumin SPECT/CT based dosimetry in predicting survival and tumor response of patients with locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by selective intra-arterial radiation therapy (SIRT) with yttr. *J Hepatol [Internet]*. 2018 Apr;68:S13. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818302435>
17. Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol [Internet]*. 2018 Jul;36(19):1913–21. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.76.0892>
18. BRASIL Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer de fígado [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 23]. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-figado>
19. WHO WHO. ICD-10 version 2016 - International Classification of Diseases [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 23]. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>
20. Bowen R, Austgen L, Rouge M. Pathophysiology of the digestive system. ebook [Internet]. Colorado State University. Colorado: Colorado State University; 2006. Available from: <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathophys/digestion/index.html>
21. Zakim D, Boyer T. Hepatology: a textbook of liver disease (4th edition). Philadelphia: Saunders; 2003.
22. Oncoguia. Carcinoma Hepatocelular - CHC: White Paper [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 26]. Available from: https://www.vencerocancer.org.br/wp-content/uploads/2018/04/11-Folder_Carcinoma_Hepatocelular_2018.pdf
23. CCATES. PTC 01/2012 - Eficácia e segurança de sorafenibe para tratamento de câncer de fígado [Internet]. 2012 [cited 2019 Feb 11]. Available from: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/02/879559/ptc_01_12.pdf
24. Barghini V, Donnini D, Uzzau A, Soardo G. Signs and Symptoms. In: *Hepatocellular Carcinoma - Future Outlook [Internet]*. InTech; 2013. p. 1063–5. Available from: <http://www.intechopen.com/books/hepatocellular-carcinoma-future-outlook/signs-and-symptoms>
25. Chih-Yin Sun V, Sarna L. Symptom Management in Hepatocellular Carcinoma. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(5):759–66.
26. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Shuhart MC, Davis GL, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46(3):922–38.
27. Kumar M, Panda D. Role of Supportive Care for Terminal Stage Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol [Internet]*. 2014;4(August):S130–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2014.03.049>
28. Willson KJ, Nott LM, Broadbridge VT, Price T, Hospital RH, Hospital RH. Hepatic Encephalopathy Associated With Cancer or Anticancer Therapy. 2013;11–6.
29. Edeline J, Gilabert M, Garin E, Boucher E, Raoul J-L. Yttrium-90 Microsphere Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer [Internet]*. 2015;4(1):16–25. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/343878>
30. Cancer Research UK. BCLC staging system and the Child-Pugh system [Internet]. 2019 [cited

- 2018 Aug 23]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/liver-cancer/stages/bcll-staging-system-child-pugh-system>
31. Cancer Research UK. Liver cancer - Survival [Internet]. Liver Cancer. 2018 [cited 2019 Jan 23]. Available from: https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/liver-cancer/survival?utm_source=affiliate_window&utm_medium=affiliate&utm_name=online_retail&utm_content=www.google.com&dclid=CLyU_bDUkeECFRBwgwdulEHrA
 32. DATASUS. Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) [Internet]. 2019 [cited 2018 Mar 1]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/assistencia-a-saude>
 33. Fan SY, Eiser C, Ho MC. Health-Related Quality of Life in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(7):559–64.
 34. Zabora J, Brintzenhofesoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology*. 2001;10(1):19–28.
 35. Qiao CX, Zhai XF, Ling CQ, Lang QB, Dong HJ, Liu Q, et al. Health-related quality of life evaluated by tumor node metastasis staging system in patients with Hepato cellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012;18(21):2689–94.
 36. Shih W-MJ, Hsiao P-J, Chen M-L, Lin M-H. Experiences of Family of Patient with Newly Diagnosed Advanced Terminal Stage Hepatocellular Cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2013;14(8):4655–60. Available from: <http://koreascience.or.kr/journal/view.jsp?kj=POCPA9&py=2013&vnc=v14n8&sp=4655>
 37. Hansen L, Rosenkranz S, Wherity K, Sasaki A. Living With Hepatocellular Carcinoma Near the End of Life: Family Caregivers' Perspectives. *Oncol Nurs Forum* [Internet]. 2017;44(5):562–70. Available from: <http://onf.ons.org/onf/44/5/living-hepatocellular-carcinoma-near-end-life-family-caregivers-perspectives>
 38. Scalone L, Fagiuoli S, Ciampichini R, Gardini I, Bruno R, Pasulo L, et al. The societal burden of chronic liver diseases: results from the COME study. *BMJ Open Gastroenterol* [Internet]. 2015;2(1):e000025. Available from: <http://bmjopengastro.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjgast-2014-000025>
 39. Lang K, Danchenko N, Gondek K, Shah S, Thompson D. The burden of illness associated with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Hepatol* [Internet]. 2009;50(1):89–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2008.07.029>
 40. Kaplan DE, Chapko MK, Mehta R, Dai F, Skanderson M, Aytaman A, et al. Healthcare Costs Related to Treatment of Hepatocellular Carcinoma Among Veterans With Cirrhosis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;16(1):106-114.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.07.024>
 41. Lang H-C, Wu J-C, Yen S-H, Lan C-F, Wu S-L. The lifetime cost of hepatocellular carcinoma : a claims data analysis from a medical centre in Taiwan. *Appl Health Econ Health Policy*. 2008;6(1):55–65.
 42. Thein HH, Qiao Y, Young SK, Zarin W, Yoshida EM, Oliveira C De, et al. Trends in health care utilization and costs attributable to hepatocellular carcinoma, 2002–2009: a population-based cohort study. *Curr Oncol* [Internet]. 2016;23(3):196. Available from: <http://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/2956>
 43. Vitor S, Marinho RT, Gíria J, Velosa J. An observational study of the direct costs related to hospital admissions, mortality and premature death associated with liver disease in Portugal. *BMC Res Notes* [Internet]. 2016;9(1):62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4739395&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 44. Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L. Measuring the societal burden of cancer: The cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *Int J Cancer* [Internet].

- 2015 Feb 15;136(4):E136–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29105>
45. CONITEC M da S (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções: Relatório de Recomendação [Internet]. Ministério da Saúde. 2018 [cited 2019 Feb 11]. p. 98. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_PCDT_HepatiteBCoinfeccoes_final.pdf
46. Cicalese L, Geibel J. Hepatocellular Carcinoma [Internet]. MedScape Oncology. 2018 [cited 2019 Feb 5]. p. 1–25. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/197319-overview>
47. Forner A, Reig ME, Rodriguez de Lope C, Bruix J. Current Strategy for Staging and Treatment: The BCLC Update and Future Prospects. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2010 Feb 19;30(01):061–74. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0030-1247133>
48. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362(9399):1907–17.
49. Kouri BE, Abrams RA, Al-Refaie WB, Azad N, Farrell J, Gaba RC, et al. ACR Appropriateness Criteria Radiologic Management of Hepatic Malignancy. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2016;13(3):265–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2015.12.001>
50. Omata M, Cheng A-LL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* [Internet]. 2017;11(4):317–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12072-017-9799-9>
51. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358–80.
52. Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, et al. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Apr;56(4):908–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424438>
53. Lau WY, Teoh YL, Win KM, Lee R-C, de Villa VH, Kim YHJ, et al. Current role of selective internal radiation with yttrium-90 in liver tumors. *Futur Oncol* [Internet]. 2016;12(9):1193–204. Available from: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2016-0035>
54. Miller JC, Blaszkowsky LS, Kalva SP. Selective Internal Radiation Therapy—Tackling the Tumor, Sparing the Organ. *Oncol Hematol Rev* [Internet]. 2015;04(01):68. Available from: <http://www.touchoncology.com/articles/selective-internal-radiation-therapy-tackling-tumor-sparing-organ>
55. Sirtex Medical Limited. SIR-Spheres® Y-90 resin microspheres. 2017;57(3):3–5.
56. Maani E V, Maani C V. Radiation Therapy: Definition / Introduction [Internet]. StatPearls Publishing. 2019 [cited 2019 Feb 8]. p. 2018–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537036/?report=printable>
57. Bilbao JI, De Martino A, De Luis E, Díaz-Dorransoro L, Alonso-Burgos A, Martínez De La Cuesta A, et al. Biocompatibility, inflammatory response, and recanalization characteristics of nonradioactive resin microspheres: Histological findings. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32(4):727–36.
58. Sangro B, Martínez-Urbistondo D, Bester L, Bilbao JI, Coldwell DM, Flamen P, et al. Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review. *Hepatology*. 2017;66(3):969–82.
59. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;359(4):378–90. Available from: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/359/4/378.pdf%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=352048592>

60. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 Jan;10(1):25–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204508702857>
61. Keating GM. Sorafenib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Target Oncol* [Internet]. 2017 Apr 15;12(2):243–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11523-017-0484-7>
62. Frenette C, Gish R. Targeted systemic therapies for hepatocellular carcinoma: Clinical perspectives, challenges and implications. *World J Gastroenterol*. 2012;18(6):498–506.
63. Cabrera R. Multicenter, randomized pilot study of the effect of sorafenib dosing schedule on tolerability and drug delivery (Abstract 1365). In: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Washington (DC); 2017.
64. Crissien AM, Frenette C. Current management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* [Internet]. 2014 Mar;10(3):153–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24829542>
65. Kane RC, Farrell AT, Madabushi R, Booth B, Chattopadhyay S, Sridhara R, et al. Sorafenib for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Oncologist* [Internet]. 2009;14(1):95–100. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/doi/10.1634/theoncologist.2008-0185>
66. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Dec;65(6):1140–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827816303464>
67. Cappelli A, Golfieri R, Pettinato C. Transarterial radioembolization using yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatocellular carcinoma: a review on clinical utility and developments. *J Hepatocell Carcinoma* [Internet]. 2014 Nov;163. Available from: <http://www.dovepress.com/transarterial-radioembolization-using-yttrium-90-microspheres-in-the-t-peer-reviewed-article-JHC>
68. Palmer DH, Johnson PJ. Evaluating the role of treatment-related toxicities in the challenges facing targeted therapies for advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2015;34(3):497–509.
69. Lencioni R, Petruzzi P, Crocetti L. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *Semin Intervent Radiol* [Internet]. 2013 Feb 27;30(01):003–11. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1333648>
70. Shin SW. The Current Practice of Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Korean J Radiol* [Internet]. 2009;10(5):425. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3348/kjr.2009.10.5.425>
71. Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Transarterial (chemo)embolisation versus no intervention or placebo intervention for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Apr 30;(9). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009498.pub3>
72. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* [Internet]. 2014;111(2):255–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.199>
73. Kolligs FT, Bilbao JJ, Jakobs T, Iñarrairaegui M, Nagel JM, Rodriguez M, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2015;35(6):1715–21.
74. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, Chamsuddin A, Delman KA, Kauh J, et al. Comparison

- of Yttrium-90 Radioembolization and Transcatheter Arterial Chemoembolization for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2010;21(2):224–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2009.10.013>
75. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: Which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(1):6–25.
76. Megías Vericat JE, García Marcos R, López Briz E, Gómez Muñoz F, Ramos Ruiz J, Martínez Rodrigo JJ, et al. Trans-arterial chemoembolization with doxorubicin-eluting particles versus conventional trans-arterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: A study of effectiveness, safety and costs. *Radiol (English Ed)* [Internet]. 2015;57(6):496–504. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173510715000658>
77. Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, Wirth GM, Eichhorn W, Wörns MA, et al. Randomized Comparison of Selective Internal Radiotherapy (SIRT) Versus Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization (DEB-TACE) for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(2):352–60.
78. Ahmed S, De Souza NN, Qiao W, Kasai M, Keem LJ, Shelat VG. Quality of Life in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Transarterial Chemoembolization. *HPB Surg*. 2016;2016.
79. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo) embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma (Review) Transarterial (chemo) embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. 2011;(3).
80. Steel JL, Eton DT, Cella D, Olek MC, Carr BI. Clinically meaningful changes in health-related quality of life in patients diagnosed with hepatobiliary carcinoma. *Ann Oncol*. 2006;17(2):304–12.
81. Schlageter M, Terracciano LM, D’Angelo S, Sorrentino P. Histopathology of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):15955–64.
82. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2011;37(3):212–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.07.006>
83. Kim DY, Han KH. Transarterial chemoembolization versus transarterial radioembolization in hepatocellular carcinoma: optimization of selecting treatment modality. *Hepatol Int*. 2016;10(6):883–92.
84. Bouattour M, Assenat E, Guieu B, Ilonca Alina D, Pageaux G-P, Sibert A, et al. LBA-001Efficacy, tolerability and impact on quality of life of selective internal radiation therapy (with yttrium-90 resin microspheres) or sorafenib in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma: The SARAH trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28(suppl_3):4300. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdx302>
85. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* [Internet]. 1998;16(1):139–44. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/16/1/139%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440735>
86. Gandhi M, Choo SP, Thng CH, Tan SB, Low ASC, Cheow PC, et al. Single administration of Selective Internal Radiation Therapy versus continuous treatment with sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma (SIRveNIB): Study protocol for a phase III randomized controlled trial. *BMC Cancer* [Internet]. 2016;16(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2868-y>
87. Chow PHW, Gandhi M. Phase III multi-centre open-label randomized controlled trial of selective internal radiation therapy (SIRT) versus sorafenib in locally advanced hepatocellular

- carcinoma: The SIRveNIB study. *J Clin Oncol*. 2017;35((suppl; abstr 4002)):1135056.
88. de la Torre MA, Buades-Mateu J, de la Rosa PA, Lué A, Bustamante FJ, Serrano MT, et al. A comparison of survival in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein invasion treated by radioembolization or sorafenib. *Liver Int*. 2016;36(8):1206–12.
 89. Gramenzi A, Golfieri R, Mosconi C, Cappelli A, Granito A, Cucchetti A, et al. Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: A cohort study with propensity score analysis. *Liver Int*. 2015;35(3):1036–47.
 90. Sangro B, Iñarrairaegui M. Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma: Evidence-Based Answers to Frequently Asked Questions. *J Nucl Med Radiat Ther [Internet]*. 2011;01(01):1–6. Available from: <https://www.omicsonline.org/radioembolization-for-hepatocellular-carcinoma-evidence-based-answers-to-frequently-asked-questions-2155-9619.1000110.php?aid=2288>
 91. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after Yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: A European evaluation. *Hepatology*. 2011;54(3):868–78.
 92. NICE. SIR-Spheres for treating inoperable hepatocellular carcinoma - Medtech innovation briefing. 2016;1–72.
 93. NICE. TheraSphere for treating operable and inoperable hepatocellular carcinoma - Medtech innovation briefing. 2016;1–67.
 94. Medical Services Advisory Committee. Application 1493: Transarterial radioembolisation with yttrium-90 (TARE-Y) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma [Internet]. 2016 [cited 2018 Mar 5]. Available from: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/ADB4549ADBEC9CA0CA25811E00080993/\\$File/1493_Ratified_PICO.docx](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/ADB4549ADBEC9CA0CA25811E00080993/$File/1493_Ratified_PICO.docx)
 95. CNEDiMTS CN d’Evaluation des DM et des T de S. SIR-SPHERES microsphères d’Yttrium-90: Demande de modification des conditions d’inscription (LPP) [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 17]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2896412/fr/sir-spheres
 96. French Minister of Health. JORF n ° 0056 / texte n ° 19 / NOR: SSAS1906504A [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 14]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2019/3/1/SSAS1906504A/jo/texte>
 97. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(SUPPL. 7).
 98. Chow PKH, Choo SP, Ng DCE, Lo RHG, Wang MLC, Toh HC, et al. National Cancer Centre Singapore Consensus Guidelines for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer [Internet]*. 2016;5(2):97–106. Available from: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000367759>
 99. Lu SN, Wang JH, Su CW, Wang TE, Dai CY, Chen CH, et al. Management consensus guideline for hepatocellular carcinoma: 2016 updated by the Taiwan Liver Cancer Association and the Gastroenterological Society of Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(5):381–403.
 100. Kennedy A, Bester L, Salem R, Sharma RA, Parks RW, Ruszniewski P. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): Guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *Hpb*. 2015;17(1):29–37.
 101. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol [Internet]*. 2014;15(1):e8–21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70362-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70362-0)
 102. Cheung TT-T, Kwok PC-H, Chan S, Cheung C-C, Lee A-S, Lee V, et al. Hong Kong Consensus Statements for the Management of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer [Internet]*. 2018;7(1):40–54. Available from: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000367728>

103. Peixoto R, Rego J, Riechelmann R. SBOC Diretrizes: Hepatocarcinoma [Internet]. 2017. Available from: https://www.sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Hepatocarcinoma_vf_2017.pdf
104. Portal Brasileiro de Dados Abertos - ANS. Procedimentos Hospitalares por UF [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 15]. Available from: <http://dados.gov.br/dataset/procedimentos-hospitalares-por-uf>
105. Portal Brasileiro de Dados Abertos - ANS. Procedimentos Ambulatoriais por UF [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 15]. Available from: <http://dados.gov.br/dataset/procedimentos-ambulatoriais-por-uf>
106. IBGE. Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação em 1o de julho de 2016 [Internet]. 2016 [cited 2017 Sep 12]. Available from: ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2016/estimativa_dou_2016_20160913.pdf
107. Altekruse SF, Devesa SS, Dickie LA, McGlynn KA, Kleiner DE. Histological classification of liver and intrahepatic bile duct cancers in SEER registries. J Regist Manag [Internet]. 2011;38(4):201–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4148005/pdf/nihms618128.pdf>
108. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. Clinics [Internet]. 2010;65(12):1285–90. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322010001200010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
109. Ribeiro RA, Polanczyk CA. Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o sistema de saúde do Brasil. 2011. 1–75 p.
110. Soares PC De, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. Cad Saude Publica. 2017;33(4).

9. Apêndice 1: Sistemas de estadiamento utilizados no CHC

9.1. Sistema TNM

Grupo TNM	Subgrupo	Definição
Tumor primário (T)	TX	Tumor primário não pode ser avaliado
	T0	Nenhuma evidência de tumor primário
	T1	Tumor isolado sem invasão vascular
	T2	Tumor isolado com invasão vascular ou múltiplos tumores, nenhum > 5cm
	T3a	Múltiplos tumores >5cm
	T3b	Tumores isolados ou múltiplos de qualquer tamanho, envolvendo um ramo importante do sistema porta ou da veia hepática
	T4	Tumor (es) com invasão direta de órgãos adjacentes além da vesícula biliar ou com peritônio visceral
Linfonodos regionais (N)	NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
	N0	Nenhuma metástase em linfonodos regional
	N1	Metástase em linfonodos regionais
Metástases à distância (M)	M0	Sem metástases à distância
	M1	Com metástases à distância
Legenda: TNM, tumor-nódulo-metástases. Fonte: Rhodes T and Espot N. Hepatocellular Carcinoma Staging. 2015. (Updated: 30 December 2015) Available at: http://emedicine.medscape.com/article/2007061-overview . Acessado: 30 Junho 2016.		

9.2. Sistema de Estadiamento Okuda

Estágio	Tamanho do tumor		Ascite		Albumina		Bilirrubina	
	>50%	<50%	+	-	<3g/dL	>3g/dL	>3mg/dL	<3mg/dL
I	Não avançado: proporção tumoral é < 50%		Sem ascite		Acima de 3g/dL		Abaixo de 3mg/dL	
II	Moderadamente avançado: presença de um ou dois sinais de doença avançada							
III	Muito avançado: presença de três ou quatro sinais de doença avançada							
Source: Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. <i>Cancer</i> . 1985; 56(4):918-28								

9.3. Escore Child-Pugh

Fator	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina total (μmol/L)	<34	34–50	>50
Albumina sérica (g/L)	>35	28–35	<28
TP INR	<1.7	1.71–2.30	>2.30
Ascite	Ausente	Leve	Moderate to severe
Encefalopatia hepática	Ausente	Grau 1–2 (ou controlada com medicamentos)	Grau 3–4 (or refratária)
Escore Child-Pugh	A	B	C
Pontuação total	5–6	7–9	10–15
Key: INR, international normalised ratio; TP, tempo de protrombina. Source: Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. <i>Br J Surg</i> . 1973; 60(8):646-9; Cheung A and Cheung A. The Child-Pugh score: Prognosis in chronic liver disease and cirrhosis [Classics Series]. 2013. Available at: http://www.2minutemedicine.com/the-child-pugh-score-prognosis-in-chronic-liver-disease-and-cirrhosis-classics-series/ . Accessed: 30 June 2016			

9.4. Escore CLIP

Variável	Escore CLIP
Estágio Child-Pugh	
A	0
B	1
C	2
Morfologia do tumor	
Uninodular e proporção ≤50%	0
Multinodular e proporção ≤50%	1
Massivo ou proporção >50%	2
AFP	
<400	0
≥400	1
Trombose da veia porta	
Não	0
Sim	1
Key: AFP, alfa-fetoproteína; CLIP, <i>Cancer of the Liver Italian Programme</i> . Source: CLIP Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. <i>Hepatology</i> . 2000; 31(4):840-5	

9.5. Escore CUPI

Variável	Escore CUPI ^a
Estadio TNM	
I e II	-3
IIIa e IIIb	-1
IVa e IVb	0
Doença assintomática na apresentação	-4
Ascite	3
AFP ≥500 ng/mL	2
Bilirrubinas totais (μmol/L)	
<34	0
34–51	3
≥51	4
ALP ≥200 IU/L	
Key: AFP, alfa-fetoproteína; ALP, fosfatase alcalina; CUPI, <i>Chinese University Prognostic Index</i> ; TNM, tumor-nódulo-metástase. Note: ^a grupos: baixo risco, escore CUPI ≤1; intermediário, escore CUPI 2–7; alto risco, escore CUPI ≥8. Source: Leung TW, Tang AM, Zee B, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. <i>Cancer</i> . 2002; 94(6):1760-9.	

9.6. Sistema JIS

Variável	Escore			
	0	1	2	3
Estágio Child-Pugh	A	B	C	
Estágio TNM por LCSGJ	I	II	III	IV

Key: JIS, *Japan Integrated Staging*; LCSGJ, *Liver Cancer Study Group of Japan*; TNM, tumor-nódulo-metástase.
Source: Kudo M, Chung H, Haji S, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology*. 2004; 40(6):1396-405.

9.7. Critério de Milão para transplantes hepáticos

Critério	Descrição
1	Tumor único com diâmetro ≤5cm OU até 3 tumores com diâmetro ≤3cm cada
2	Sem envolvimento extra-hepático
3	Nenhum grande envolvimento vascular

Source: Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334(11):693-9

9.8. Sistema de estadiamento HKLC

Score	Descrição
Estágio I	Sem EVM, tumor inicial, ECOG 0 e Child Pugh A
Estágio IIa	Sem EVM, tumor inicial, ECOG 1 ou Child Pugh B
Estágio IIb	Sem EVM, tumor intermediário, Child Pugh A
Estágio IIIa	Sem EVM, tumor intermediário, Child Pugh B
Estágio IIIb	Sem EVM, tumor localmente-avançado
Estágio IVa	EVM presente, Child Pugh A
Estágio IVb	EVM presente, Child Pugh B
Estágio Va	Sem EVM, tumor inicial, ECOG 2–4 ou Child Pugh C
Estágio Vb	EVM ou presença de outros tumores, ECOG 2–4 ou Child Pugh C

Key: ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; EVM, extrahepatic vascular invasion (invasão vascular extra-hepática); HKLC, *Hong Kong Liver Cancer*.
Source: Yau T, Tang VY, Yao TJ, et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014; 146(7):1691-700.e3.

10. Apêndice 2: Aplicação da radioembolização hepática

10.1. Seleção de pacientes

A seleção adequada dos pacientes é fundamental para maximizar o benefício e minimizar os efeitos colaterais do procedimento de radioembolização hepática; essa técnica deve ser usada em pacientes com câncer de fígado irresssecáveis com:

- Doença exclusiva ou predominantemente intra-hepática;
- Escore de 0 a 2 na classificação *Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]/World Health Organisation [WHO] Performance Status*;
- Expectativa de vida superior a 3 meses
- Funções hepáticas adequadas (bilirrubinas <34µmol/L ou 2.0mg/dL)

Uma investigação inicial é conduzida para fornecer informações essenciais sobre o bem-estar do paciente, o status do fígado, bem como a extensão e a localização da doença, que são usadas para avaliar a adequação do paciente ao tratamento. Uma vez identificado como um potencial candidato para a radioembolização hepática pela equipe multidisciplinar, os pacientes são convidados para uma avaliação mais aprofundada, que inclui um angiograma hepático e uma tomografia computadorizada de emissão de fótons (SPECT) de albumina humana macroagregada de tecnécio-99m (^{99m}Tc-MAA).

A avaliação angiográfica completa da vasculatura do fígado é realizada para detectar e ocluir quaisquer vasos que possam transportar microesferas do fígado para o estômago, duodeno ou vesícula biliar e para planejar a subsequente administração de microesferas para radioembolização. Durante esta arteriografia, a ponta do cateter é colocada na mesma posição onde as microesferas serão entregues, e o ^{99m}Tc-MAA é administrado na artéria hepática como um marcador para determinar a extensão do desvio arteriovenoso. para os pulmões e confirmar a ausência de fluxo gástrico e duodenal.

Uma vez que a extensão do desvio extra-hepático tenha sido avaliada e o paciente considerado aceitável para o tratamento, as microesferas para radioembolização serão administradas em uma visita subsequente. No entanto, alguns pacientes podem ter vasculatura que impedirá a colocação precisa e confiável do cateter e, portanto, impedir a colocação segura das microesferas. A quantidade de desvio ao pulmão pode alterar a atividade que pode ser implantada com segurança, proporcional ao risco aceitável de pneumonite por radiação. Em tais casos, a decisão de não tratar pacientes pode ser tomada.

Uma tomografia computadorizada e / ou uma ressonância magnética contrastada do fígado devem ser conduzidas em paralelo para avaliar o volume tumoral e não tumoral, a permeabilidade da veia porta e a extensão da doença extra-hepática.

Essas avaliações são essenciais para confirmar a adequação dos pacientes para o tratamento e preparar o fígado para a SIRT. Eles também garantem a aplicação ótima e segura das microesferas para radioembolização nos tumores do fígado, limitando o impacto da radioembolização no tecido saudável. Além disso, este processo permite o cálculo da atividade apropriada das microesferas para radioembolização que precisam ser administradas.

10.2. Recomendações de cuidados peri-procedurais

Um inibidor da bomba de prótons (p.ex., omeprazol ou pantoprazol) ou um bloqueador H2 (p.ex., ranitidina) deve ser iniciado 1 semana antes do tratamento) e continuado durante 4 semanas após. Embora o radiologista intervencionista deva assegurar que as microesferas para radioembolização não

entrem no trato gastrointestinal, a radiação de tumores de grande volume no lobo esquerdo do fígado sobrejacente ao estômago pode ser suficiente para irritar o estômago e causar gastrite e ulceração.

Como resultado da lesão por radiação e efeito embólico das microesferas para radioembolização na neo-vasculatura do tumor, podem ocorrer febre, mal-estar e letargia. Desde que o paciente não seja diabético - e os esteroides orais não sejam contraindicados - recomenda-se uma dose de corticosteroides orais (por exemplo, metilprednisolona ou dexametasona).

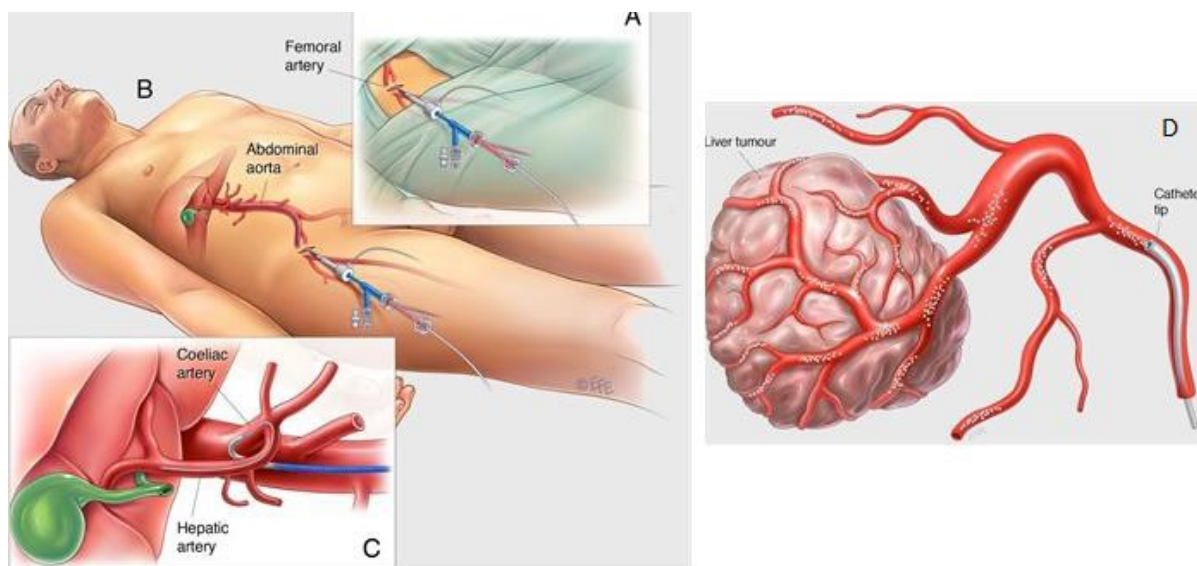
Analgesia oral pode ser necessária por uma semana após o tratamento, para aliviar a dor da lesão por radiação e o efeito embólico das microesferas para radioembolização e dor capsular do fígado por edema tumoral.

O uso de profilaxia antibiótica empírica não é rotineiramente recomendado e deve ser baseado na avaliação do risco de infecção individual de cada paciente.

10.3. Administração das microesferas para radioembolização

Para aqueles pacientes considerados adequados para o tratamento, as microesferas para radioembolização são administradas por um radiologista intervencionista especialmente treinado, sob anestesia local. Como mostrado na Figura 12, o radiologista faz uma pequena incisão na artéria femoral próxima à virilha (A). Um microcateter é então guiado através da artéria femoral para um sítio pré-especificado na artéria hepática (identificado como parte do planejamento pré-tratamento) (B). As microesferas para radioembolização são administradas através deste cateter (C), de onde elas viajam diretamente para a microvasculatura do tumor (D).

Figura 14: Administração das microesferas para radioembolização



Os procedimentos de avaliação (item 10.1) e administração normalmente levam de 60 a 120 minutos cada. Tradicionalmente, o processamento e a administração seriam agendados como compromissos separados; no entanto, a prática pode evoluir com maior experiência para um único compromisso para ambos os procedimentos no futuro. A administração é realizada de forma lenta e deliberada, a uma taxa não superior a 5mL / minuto, para otimizar a cobertura tumoral, mesmo em pacientes com doença intra-hepática extensa. Durante o procedimento, o radiologista deve verificar periodicamente a posição do microcateter para garantir que ele permaneça corretamente localizado e confirmar que

o sangue está fluindo para frente sem estase. Quando o procedimento estiver concluído, o microcateter será removido e o paciente retornará à enfermaria para observação antes da alta. Alguns pacientes podem receber alta no dia do procedimento (hospital-dia), enquanto outros podem ficar durante a noite (internação) para posterior observação. Recomenda-se que, no prazo de 24 horas após a administração, um exame de imagem (p.ex., tomografia por emissão de fóton único) seja realizado para confirmar o correto posicionamento das microesferas para radioembolização.