André Tsin Chih Chen

**Estudo fase II de radioterapia
estereotáctica corpórea em pacientes
com carcinoma hepatocelular e
resposta parcial ou contraindicação à
quimioembolização transarterial**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Flair José Carrilho

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Chen, André Tsin Chih

Estudo fase II de radioterapia estereotática corpórea em pacientes com carcinoma hepatocelular e resposta parcial ou contraindicação à quimioembolização transarterial / André Tsin Chih Chen. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Flair José Carrilho.

Descritores: 1.Carcinoma hepatocelular
2.Radiocirurgia 3.Radioterapia 4.Radioterapia hipofracionada 5.Radioterapia guiada por imagem
6.Quimioembolização terapêutica 7.Ensaio clínico

USP/FM/DBD-002/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos pacientes com câncer hepático, que motivam a presente pesquisa e a quem ela deve, em última análise, beneficiar.

AGRADECIMENTOS

“Ao único Deus, nosso Salvador, sejam glória, majestade, poder e autoridade, mediante Jesus Cristo, nosso Senhor, antes de todos os tempos, agora e para todo o sempre! Amém. ” (Judas 1:25, Bíblia Sagrada)

Antes de tudo, dou graças a Deus, que é o autor, sustentador e motivo da vida.

Agradeço à minha família: a meus pais, que me criaram e fomentaram as oportunidades para o desenvolvimento de minha vida e profissão; à minha amada esposa Marysol, companheira em todos os momentos e compreensiva nas minhas ausências devido ao labor da medicina; a meus filhos Yohan e Nathan, fontes de constante alegria e lembrança presente de que a dedicação aos outros deve encontrar equilíbrio na dedicação aos próprios.

Agradeço ao Prof. Dr. Wu Tu Hsing, da disciplina de Telemedicina da FMUSP, que em 2010 me honrou com uma bolsa de estudos no Curso “Principles and Practice of Clinical Research” de Harvard, incentivando o desenvolvimento de pesquisa clínica de qualidade no contexto da saúde brasileira.

Agradeço à equipe da Hepatologia Clínica, que no ano de 2013 nos procurou para desenvolver, em conjunto, o protocolo de pesquisa que é objeto da presente tese. Agradeço à Dra. Luciana Kikuchi, com quem discuti e esbocei o projeto há 6 anos atrás. Agradeço por sua contribuição e pró-atividade nas questões regulatórias, na divulgação do protocolo e no screening de pacientes

para inclusão no estudo. Agradeço à Dra. Aline Chagas que, após Dra. Kikuchi ter deixado a instituição, seguiu liderando o projeto na Hepatologia Clínica do ICESP. Agradeço ainda às Dras. Cláudia Tani e Regiane Alencar que, juntamente com os nomes já mencionados, sempre se atentaram para a inclusão de novos pacientes no estudo, bem como para discussão e condução conjunta dos casos.

Agradeço à equipe da Radiologia, à Dra. Cássia Trindade, que escreveu os critérios radiológicos do projeto de pesquisa; ao Prof. Dr. Manoel Rocha, aos Drs. Roberto Blasbalg, Regis Bezerra, Felipe Ribeiro, Alexandre Pasquali e Natanael Ahn, que me ensinaram a enxergar o hepatocarcinoma nos exames de imagem e sempre foram solícitos na discussão dos casos. Agradeço em especial ao Dr. Fábio Payão, colega de turma, grande amigo e exímio pianista, com o qual discuti e revisei todos os casos.

Agradeço à equipe do Serviço de Radioterapia que é, com a devida licença poética, meu cômodo nesta grande Casa de Arnaldo. Agradeço à Dra. Karina Moutinho, por confiar em minha capacidade de desenvolver projetos de pesquisa relevantes para nosso contexto local e nacional. Agradeço ao Dr. João Vitor Salvajoli, por confiar a mim o fomento e supervisão dos projetos de pesquisa da Radioterapia do ICESP. Agradeço à Prof. Dra. Heloísa Andrade de Carvalho, que contribuiu para minha formação desde os tempos de residência e foi exemplo de determinação e persistência no propósito de produzir conhecimento científico na Radioterapia do Complexo HC-FMUSP. Agradeço aos amigos e colegas Drs. Carlos Bo Chur Hong, Clarrisa Angotti C. Ramos, Maurício Costa, Flávia Gabrielli, Elton T. Leite e Bernardo Salvajoli que, com atenção diligente

checaram os “Cone Beam CTs” dos pacientes. Agradeço à equipe da física, Ângela Habitzreuter, Gabriela Reis, Beatriz Colenci, Victor Bertotti, Carlos Maistro e Alexandre Serante pelo planejamento dos casos; agradeço ao departamento de física como um todo pela realização da dosimetria e controle de qualidade. Agradeço à Denise Stigert, chefe dos tecnólogos pelo auxílio no agendamento de exames pré-tratamento e pela supervisão da agenda dos pacientes. Agradeço aos tecnólogos do tomógrafo simulador e do AL 6, respectivamente, pela simulação e entrega de dose aos pacientes. Agradeço aos dosimetristas pelo auxílio na simulação e convocação dos pacientes para tratamento. Agradeço aos residentes médicos que, sob supervisão, auxiliaram no delineamento dos casos. Agradeço à enfermeira de pesquisa Valdelania Lamounier, pelo auxílio no atendimento aos pacientes e na organização da agenda de retornos.

Agradeço à equipe da Oncologia Clínica, ao Prof. Dr. Paulo Hoff pelo apoio ao desenvolvimento do presente estudo; aos Drs. Túlio Pfiffer, João Glasberg e Tiago Biacchi e Larissa Barros pela condução conjunta de casos.

Agradeço à equipe de Cirurgia do Fígado, em especial ao Prof. Dr. Paulo Herman, pelo apoio ao presente estudo e pela sugestão de futuras linhas de pesquisa.

Agradeço à equipe de Cirurgia do Transplante de Fígado, ao Prof. Dr. Luiz A. Carneiro D’Albuquerque, por confiar na robustez de nossos resultados; ao Dr. Rafael Pinheiro, pelo apoio ao presente estudo e comentários técnicos sobre a dissecação do hilo hepático no transplante pós radioterapia estereotáctica.

Agradeço à equipe de Patologia, ao Prof. Venâncio Alves, pela análise crítica do estudo e comentários construtivos; ao Dr. Ryan Tanigawa, pela avaliação minuciosa dos explantes pós radioterapia estereotática.

Agradeço ainda à Comissão Julgadora do Exame de Qualificação de Doutorado, Drs. Fabrício Coelho, Jorge Sabbaga e Denise Vezozzo, pela leitura atenta do manuscrito e considerações pertinentes que contribuíram para o aperfeiçoamento da presente tese.

Finalmente, meus sinceros agradecimentos ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, orientador desta tese de doutorado, sempre cordial e solícito em nossas discussões. Agradeço pelo auxílio em contextualizar o presente estudo no campo maior da hepatologia, pela revisão do manuscrito e orientação quanto à submissão para eventos e publicação.

Agradeço ainda aos funcionários e colegas de trabalho do ICESP que, de modo direto ou indireto, contribuíram para a realização do presente estudo. Começando na portaria e recepção, passando pela enfermagem, engenharia clínica, manutenção, RIS-PACS, limpeza, secretarias e chegando à diretoria executiva, meus sinceros agradecimentos aos que trabalham com boa vontade e tornam possível o cuidar de pessoas.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Figuras e tabelas na seção de resultados são apresentadas em inglês para possibilitar a consulta por pares internacionais, não havendo restrição formal conforme normas acima citadas.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de siglas

Glossário

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Cirurgia	2
1.2 Transplante	2
1.3 Ablação local	2
1.4 Embolização transarterial hepática	3
1.5 Radioterapia	4
1.5.1 Uso da Radioterapia no tratamento do HCC	5
1.5.2 Doença Hepática Induzida por Radiação (RILD)	5
1.5.3 Radioterapia Estereotática Corpórea (SBRT)	6
1.5.4 Evidência atual do uso da SBRT em lesões hepáticas.....	7
1.6 Justificativa	9
2. OBJETIVOS	10
3. MATERIAIS E MÉTODOS	11
3.1 Critérios de inclusão	11
3.2 Critérios de exclusão	12
3.3 Fluxo do estudo	13
3.4 Parâmetros de Radioterapia Estereotática Corpórea	14
3.4.1 Localização, simulação e imobilização	14
3.4.2 Volumes-alvo	14
3.4.3 Planejamento	15
3.4.4 Dose e fracionamento	15
3.5 Avaliações	17
3.6 Desfechos	18
3.7 Análise estatística	19
3.8 Considerações éticas	19
4. RESULTADOS.....	20
4.1 Sobrevida livre de progressão local	23
4.2 Sobrevida livre de progressão hepática.....	26
4.3 Sobrevida livre de progressão à distância	29

4.4. Sobrevida global	29
4.5 Toxicidade	33
4.6 Resposta radiológica	36
4.7 Transplante hepático pós SBRT	37
4.8 Alfa-fetoproteína	39
5 DISCUSSÃO	41
6 CONCLUSÕES	45
7 ANEXOS	46
A. Toxicidades selecionadas de acordo com o CTCAE v4.0	46
B. Anátomo-patológico do explante de pacientes submetidos a transplante ..	48
C. Dados não tratados (raw data)	52
8 REFERÊNCIAS	55

Lista de siglas

AFP – Alfa-fetoproteína

CT – Tomografia Computadorizada

DPFS – Distant Progression-Free Survival (Sobrevida livre de Progressão à Distância)

DNA – Ácido deoxirribonucleico

GTV - Gross Tumor Volume

Gy – Gray

HCC – Carcinoma Hepatocelular

IGRT – Radioterapia Guiada por Imagem

IMRT – Radioterapia com Modulação da Intensidade do Feixe

ITV – Internal Target Volume

LPFS – Local Progression-Free Survival (Sobrevida Livre de Progressão Local)

MLD - Mean liver dose (dose média do fígado)

NASH - Esteatohepatite não alcoólica

PRV - Planning organ at Risk Volume

PTV- Planning Target Volume

RFA - Ablação por radiofrequência

RM – Ressonância Magnética

TACE - Químioembolização transarterial

Glossário

Este glossário destina-se a esclarecer termos técnicos usuais da radioterapia.

- Fração – Equivale à dose diária entregue durante um tratamento com radioterapia
- Gray – Unidade de dose absorvida, definida como 1 (um) Joule de energia absorvida por quilo de matéria ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$).
- GTV (Gross Tumor Volume) – Corresponde ao tumor macroscópico visível nos exames de imagem
- CTV (Clinical Target Volume) – Corresponde a volume gerado a partir do GTV, compreendendo ainda margem de doença subclínica.
- ITV (Internal Target Volume) – Corresponde a volume gerado a partir do GTV ou CTV, compreendendo ainda margem de movimentação interna do tumor.
- PTV (Planning Target Volume) - Corresponde ao volume alvo final de planejamento da radioterapia, sendo gerado a partir do ITV e levando em conta margem de erro geométrica relacionada ao posicionamento do paciente.
- PRV (Planning organ at Risk Volume) – Corresponde a margem adicional de segurança ao redor do órgão de risco, levando em conta movimentação do órgão e/ou diferenças de posicionamento.

RESUMO

Chen, ATC. Estudo fase II de radioterapia estereotática corpórea em pacientes com carcinoma hepatocelular e resposta parcial ou contraindicação à quimioembolização transarterial [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019

CONTEXTO E OBJETIVO: O manejo do carcinoma hepatocelular (HCC) é desafiador devido a agressividade tumoral e cirrose associada. Faltam opções locais efetivas após falha à quimioembolização transarterial (TACE). Nosso objetivo foi testar através de estudo prospectivo fase II, a eficácia e segurança da Radioterapia Estereotática Corpórea (SBRT) em pacientes com HCC e resposta parcial ou contraindicação à TACE. **MÉTODO:** Pacientes com até 5 lesões de HCC restritas ao fígado realizaram SBRT na dose de 30 a 50 Gy em 5 frações. O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão das lesões tratadas. Os desfechos secundários foram sobrevida livre de progressão hepática, sobrevida livre de progressão a distância, sobrevida global e toxicidade. Este estudo está registrado em *clinicaltrials.gov* sob o número NCT02221778. **RESULTADO:** De novembro de 2014 a junho de 2018, 19 pacientes receberam SBRT na dose mediana de 40 Gy (range 30 – 50 Gy). Todos tinham escore de Child Pugh A. A idade mediana foi de 67 anos (range 42-84 anos). A doença de base foi hepatite C em 42%, hepatite B em 26% e álcool em 26%. TACE prévia foi realizada em 84% dos pacientes, com mediana de duas TACEs (range 0-5). O número mediano de lesões foi dois (range 1-4), com tamanho mediano de 4 cm (1,5-10 cm). 32% dos pacientes tinham trombose tumoral; a AFP mediana pré-tratamento foi de 142,5 ng/ml (range 4,2 – 5 494 ng/ml). A sobrevida livre de progressão local em 1 ano foi de 80% (IC95%, 50% a 93%). A sobrevida livre de progressão hepática, sobrevida livre de progressão a distância e sobrevida global em 1 ano foram, respectivamente, de 52%, 82% e 84%. Não houve toxicidades clínicas grau 3 ou 4. Toxicidades laboratoriais até grau 3 ocorreram em 3 pacientes (16%). Resposta radiológica completa foi atingida em 53% dos pacientes, 42% tiveram resposta parcial. O tempo mediano

para melhor resposta foi de 3,4 meses (range 2,4-12,6 meses). **CONCLUSÃO:** A SBRT é uma opção eficaz, segura e não invasiva em pacientes com HCC e resposta parcial ou contraindicação à quimioembolização.

Descritores: carcinoma hepatocelular; radiocirurgia; radioterapia; radioterapia hipofracionada; radioterapia guiada por imagem; quimioembolização terapêutica; ensaio clínico.

ABSTRACT

Chen ATC. Prospective phase II study of SBRT in hepatocellular carcinoma patients with partial response or unsuitable for TACE [*thesis*]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019

BACKGROUND AND PURPOSE: Management of hepatocellular carcinoma (HCC) is challenging due to tumor aggressiveness and associated cirrhosis. There is paucity of effective local options after failure of transarterial chemoembolization (TACE). Our objective was to test in the setting of a phase II prospective study, the efficacy and safety of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in patients with partial response or unsuitable for TACE. **METHODS:** Patients with HCC and up to five liver-only lesions received SBRT 30 to 50 Gy in 5 fractions. Primary endpoint was local progression-free survival. Secondary endpoints were liver progression-free survival, distant progression-free survival, overall survival and toxicity. This study is registered at *clinicaltrials.gov* NCT02221778. **RESULTS:** From Nov 2014 through Jun 2018, 19 patients received SBRT with a median dose of 40Gy (range 30 – 50 Gy). All patients were Child Pugh A. Median age was 67 years old (range 42-84y). Underlying liver disease was hepatitis C in 42% of patients, hepatitis B in 26% and alcohol-related in 26%. 84% received previous TACE, with a median of two TACEs (range 0-5). Patients had a median of two lesions (range 1-4), with median size of 4 cm (1.5-10 cm). 32% had tumor vascular thrombosis; median pretreatment AFP was 142.5 ng/ml (range 4.2 – 5,494 ng/ml). 1y local progression-free survival was 80% (95% CI, 50% to 93%). 1y liver progression-free survival, distant progression-free survival and overall survival were, respectively, 52%, 82% and 84%. No patient had clinical grade 3 or 4 toxicities. Laboratory toxicities up to grade 3 occurred in three patients (16%). Complete radiological response was seen in 53% of patients, 42% had partial response. Median time for best response was 3.4 months (range 2.4-12.6 months). **CONCLUSION:** SBRT is an effective, safe and noninvasive option in HCC patients with partial response or unsuitable for TACE.

Descriptors: carcinoma, hepatocellular; radiosurgery; radiotherapy; dose hypofractionation; radiotherapy, image-guided; chemoembolization, therapeutic; clinical trial.

1. INTRODUÇÃO

O câncer hepático é a 6ª neoplasia mais incidente e a 4ª principal causa de morte por câncer no mundo (GLOBOCAN 2018)(1) . A incidência estimada é de cerca de 841 mil casos por ano, com 782 mil mortes anuais(1). A incidência próxima à mortalidade ressalta a agressividade do câncer hepático(2). 83% dos casos são diagnosticados em países menos desenvolvidos(3). Tanto incidência quanto mortalidade são 2 a 3 vezes maiores em homens, sendo que nestes, o câncer hepático é a 5ª neoplasia mais frequente e 2ª principal causa de morte por câncer no mundo(1). Na América do Sul, a incidência anual estimada é de 24 248 casos, com 22 973 mortes(4). No Brasil, segundo dados do Sistema de Informação de Mortalidade do Ministério da Saúde, foram 8 772 óbitos em 2013, sendo 5 012 homens e 3 759 mulheres(5).

O carcinoma hepatocelular (Hepatocellular Carcinoma - HCC) é o câncer primário hepático mais comum, representando 75 a 85% dos casos(1). A cirrose é o principal fator de risco para o desenvolvimento do HCC(6). A incidência anual de HCC em pacientes cirróticos em nosso meio é de 2,9%(7). Dentre os agentes etiológicos mais frequentes estão o vírus da hepatite B, o vírus da hepatite C e o álcool, representando respectivamente 33%, 30% e 21% das causas de morte mundiais e 6%, 41% e 42% na América do Sul(2). No Brasil, tais agentes etiológicos são responsáveis por, respectivamente, 16%, 54% e 14% dos casos de HCC(8). Dentre outras causas podemos mencionar a esteatohepatite não alcoólica (NASH), a hemocromatose e aflatoxinas.

O tratamento no Ocidente é geralmente pautado pela classificação do Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)(9,10). Conforme essa classificação, nos estádios iniciais (0 ou A) preconiza-se ressecção, transplante ou ablação local; no estádio intermediário (BCLC B) preconiza-se quimioembolização transarterial (TACE); no estádio avançado (BCLC C) preconiza-se terapia sistêmica; na doença em estágio final (BCLC D) preconiza-se suporte clínico.

1.1 Cirurgia

A cirurgia é o tratamento de escolha para pacientes com HCC com nódulo hepático único, boa função hepática, ausência de invasão vascular e sem hipertensão portal. A sobrevida livre de recaída é superior a 40%, chegando a 90% em 5 anos em séries com pacientes selecionados(11). Não existe um limite claro de tamanho da lesão para ressecção. Sabe-se que a chance de invasão vascular e disseminação aumentam com o diâmetro do tumor(12). Apesar disso, ressecções de lesões maiores de 5 cm são possíveis, desde que haja função hepática e volume de fígado residual adequados(13).

1.2 Transplante

Do ponto de vista etiopatogênico, o transplante é o tratamento ideal para o HCC precoce, uma vez que trata o tumor primário e a cirrose subjacente. Dentro dos critérios de Milão, pacientes são elegíveis desde que tenham HCC solitário ≤ 5 cm de diâmetro ou até 3 lesões de no máximo 3 cm cada. A sobrevida estimada em 4 anos é de 75% e a sobrevida livre de recaída de 83%(14). No Brasil, um dos fatores limitantes para o transplante é o longo tempo de espera(15). No período de 2006 a 2015, o tempo médio de espera em lista de transplante foi de 9,8 meses, com 27% dos pacientes aguardando de 6 a 12 meses e 22% aguardando mais de 12 meses(16).

1.3 Ablação local

A ablação local é um método aceito para o tratamento de pacientes com HCC precoce não candidatos a cirurgia ou transplante. O objetivo dela é induzir necrose tumoral, seja por modificação da temperatura (radiofrequência, microondas, laser, crioablação) ou por injeção de agente químico (mais frequentemente o etanol)(10).

A ablação por radiofrequência (RFA) foi comparada à cirurgia no manejo do HCC precoce em estudos prospectivos randomizados asiáticos(17–19), com resultados conflitantes. Ela é aceita no Ocidente como tratamento alternativo em pacientes não candidatos à cirurgia. Kikuchi e Menezes et al. realizaram

levantamento retrospectivo dos resultados de RFA em 34 pacientes com HCC precoce desta instituição(20). Os principais agentes etiológicos foram vírus da hepatite C (70%), vírus da hepatite B (3%) e álcool (18%). 65% dos pacientes tinham nódulo único, com tamanho mediano de 2,6 cm. Com seguimento mediano de 22 meses, o controle local das lesões tratadas foi de 81%; a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em 1 ano foram respectivamente de 65% e 82%.

De maneira geral, os métodos ablativos tradicionais têm melhor eficácia para lesões de até 3 cm e eficácia limitada para lesões maiores do que 5 cm(21).

1.4 Embolização transarterial hepática

Os métodos que utilizam embolização transarterial hepática baseiam-se na vascularização predominantemente arterial do HCC em relação ao parênquima hepático. Através dessa diferença de vascularização, quimioterápicos, partículas embolizantes e partículas radioativas podem ser entregues preferencialmente no tumor.

A quimioembolização transarterial (TransArterial ChemoEmbolization – TACE) é hoje o tratamento padrão para pacientes com HCC em estadiamento intermediário (BCLC B). Diversos estudos prospectivos randomizados demonstram aumento de sobrevida para pacientes tratados com TACE quando comparados a cuidados clínicos exclusivos(22).

A embolização hepática transarterial simples sem uso de quimioterápico (TAE) foi comparada à TACE em estudo prospectivo randomizado recente(23). Nesse estudo, foram incluídos 101 pacientes, dos quais 78% eram BCLC B ou C. Não houve diferença de sobrevida livre de progressão ou sobrevida global entre os dois tratamentos. A sobrevida mediana foi de aproximadamente 20 meses nos 2 grupos. Apesar dos resultados provocativos, a embolização com quimioterápico associado persiste como padrão até o momento.

A embolização com o radioisótopo Yttrium⁹⁰ tem por finalidade entregar radiação de maneira concentrada junto ao tumor, de modo a minimizar irradiação

de tecidos adjacentes. O Yttrium⁹⁰ é um emissor Beta (elétron nuclear de baixo alcance) com meia-vida de 64,1 horas e energia de 2,28 MeV(24). Embora houvesse grande expectativa quanto aos resultados da terapia com a radioembolização, dois estudos prospectivos randomizados comparando radioembolização vs sorafenibe falharam em demonstrar ganho em sobrevida (25,26). O estudo SARAH(26) incluiu 459 pacientes com HCC, com BCLC C em 68%, Child B7 em 16% e invasão vacular macroscópica em 60%. Com seguimento mediano de 28 meses, a sobrevida mediana no grupo da radioembolização foi de 8 meses vs 9,9 meses no grupo sorafenibe ($p=0,18$).

No Brasil, a TACE é o tratamento mais empregado para os pacientes com HCC e é utilizado também como tratamento ponte para os pacientes com HCC precoce (BCLC A) em lista de transplante hepático(27).

A eficácia da TACE é limitada pelas células tumorais que permanecem viáveis ao redor da cápsula tumoral, e são responsáveis pela recorrência tumoral. Não há evidência sólida de que a repetição da TACE de modo sistemático quando comparada à TACE sob demanda aumente a sobrevida(28). Ao contrário, sabe-se que essa estratégia aumenta o dano hepático, aumenta o risco de complicações e diminui a qualidade de vida dos pacientes(28). Recomenda-se não prosseguir com sessões adicionais de TACE quando a) não se atinge necrose substancial após 2 sessões ou b) não se atinge necrose significativa em tratamentos subsequentes de pacientes com progressão tumoral após resposta inicial à TACE (10).

1.5 Radioterapia

O mecanismo básico de ação da radioterapia é a quebra do DNA tumoral, induzindo morte celular por necrose e/ou apoptose. Isso ocorre por a) lesão direta de dupla fita do DNA pela radiação ou b) através da geração de radicais livres superóxido no núcleo celular, os quais se ligam de maneira irreversível à molécula de DNA(29).

Os modelos clássicos de morte celular por dano ao DNA tumoral não conseguem explicar totalmente os resultados clínicos da radioterapia

estereotáctica corpórea. Recentemente, tem-se estudado outros mecanismos de ação que ocorrem com altas doses por fração, como lesão endotelial e ativação de resposta imune antitumoral(30,31).

1.5.1 Uso da Radioterapia no tratamento do HCC

No Oriente Extremo, onde a hepatite B é endêmica e o HCC altamente prevalente, a radioterapia é parte integrante do tratamento multidisciplinar do HCC(32,33). A radioterapia é utilizada em todos os cenários clínicos de doença restrita ao fígado após progressão aos métodos convencionais(34).

No Ocidente, historicamente a radioterapia foi pouco empregada para o tratamento do HCC devido ao receio de Doença Hepática Induzida por Radiação (Radiation Induced Liver Disease – RILD).

1.5.2 Doença Hepática Induzida por Radiação (RILD)

A Doença Hepática Induzida por Radiação (RILD) clássica foi descrita inicialmente por Reed et al. em 1966(35). Ela se caracteriza como uma doença veno-oclusiva de pequenos ramos de veias hepáticas, com proliferação progressiva de colágeno intravascular sem trombose preexistente(35). Isso causa um aprisionamento de eritrócitos na veia central, levando à congestão vascular e consequente diminuição da entrega de oxigênio para a zona central. Esse ambiente hipóxico resulta tanto na morte dos hepatócitos centrolobulares quanto na atrofia da porção interna da placa hepática, levando à disfunção hepática(36). A RILD não clássica caracteriza-se por disfunção hepática progressiva em paciente com cirrose pre-existente(36).

Do ponto de vista clínico, a RILD apresenta-se de 2 formas(37,38):

- Forma clássica: caracterizada por hepatomegalia sem icterícia, ascite, aumento de fosfatase alcalina. Pode ocorrer 2 semanas a 3 meses após irradiação.

- Forma não clássica: caracterizada por aumento de ALT e AST 5 vezes os valores de referência, queda na função hepática e ausência dos achados de RILD clássica. Pode ocorrer de 2 semanas a 3 meses após irradiação.

O tratamento da RILD é em geral de suporte. A maioria dos casos progride para falência hepática e morte(35,37,38).

Baseado no QUANTEC (2010), força-tarefa que revisou as doses de tolerância de órgãos de restrição na era da radioterapia conformacional, a incidência de RILD é estimada em menos de 5%, desde que obedecidos os volumes de restrição de dose hepáticos(39).

Em um raciocínio análogo ao volume hepático residual pós hepatectomia, a manifestação da RILD é inversamente relacionada ao volume hepático preservado de exposição a doses específicas de radiação(40). Em outras palavras, é preciso poupar um volume mínimo de fígado da radiação para garantir a manutenção das funções fisiológicas hepáticas.

1.5.3 Radioterapia Esterotática Corpórea

Os avanços tecnológicos acumulados na radioterapia ao longo dos anos levaram à possibilidade do tratamento de alvos móveis com doses ablativas. Tal modalidade é conhecida como Radioterapia Esterotática Corpórea (Stereotactic Body Radiation Therapy - SBRT). Os principais elementos que compõe a SBRT moderna para o tratamento do HCC são:

- a) Doses ablativas de radiação entregues em poucas sessões;
- b) Imobilização e localização precisas;
- c) Monitoramento e controle da movimentação hepática durante o ciclo respiratório;
- d) Uso de imagem em tempo real ou imediatamente antes da entrega da dose (Image Guided Radiation Therapy – IGRT);
- e) Modulação da intensidade do feixe de irradiação (Intensity Modulated Radiation Therapy – IMRT), permitindo tratamento de alvos múltiplos

simultaneamente, maior conformidade da dose de radiação e maior controle de dose em tecidos adjacentes.

1.5.4 Evidência atual do uso de SBRT em lesões hepáticas

Diversos grupos têm estudado o papel da SBRT no tratamento do HCC. Focaremos nesta introdução nos estudos prospectivos conduzidos sobre o assunto, comentando inicialmente os estudos mistos (com lesões primárias e secundárias hepáticas) e, após, os estudos que trataram apenas lesões primárias.

Tao *et al.* (2012) publicaram revisão sistemática de ensaios clínicos prospectivos de SBRT para o tratamento de lesões primárias ou secundárias do fígado(38). Nessa análise foram incluídos 15 estudos com 158 pacientes com lesões primárias e 341 pacientes com metástases. O tratamento foi realizado com doses de 18 a 60 Gy entregues em 1 a 10 frações. O controle local em 1 ano variou de 50-100%, com sobrevida de 33-100%. De modo geral, a toxicidade hepática é maior para lesões primárias do que secundárias. Tal diferença deve-se principalmente à cirrose hepática subjacente, à qual limita a dose de radiação que pode ser entregue ao tumor.

A literatura de SBRT focada exclusivamente no tratamento de lesões primárias é composta em sua maioria de estudos retrospectivos, sendo que, até a presente data, 3 estudos prospectivos trataram apenas HCC.

Cardenes et al. realizaram estudo de fase I de escalonamento de dose em 17 pacientes com HCC(41). 70% dos pacientes tinham lesão única com tamanho mediano de 4 cm. Trombose tumoral estava presente em 3 pacientes (18%). O escore de Child era A6 em 6 pacientes (35%), B7 em 6 pacientes (35%) e $B \geq 8$ em 5 pacientes (30%). Os dados sugerem segurança do tratamento em pacientes com Child A e em casos selecionados de Child B7. Pacientes com Child igual ou maior a B8 atingiram toxicidade limitante, representando risco considerável de falência hepática e óbito.

Dando continuidade ao trabalho de Cardenes et al.(41), Andolino et al. reportaram dados conjuntos do estudo fase I/II da mesma instituição (Universidade de Indiana, EUA)(42). Os autores incluíram 60 pacientes com HCC, dos quais 36 eram Child A e 24 eram Child B. Trinta pacientes tinham hepatite C, oito tinham hepatite B, 22 foram descritos como “outras causas”. O tamanho mediano do tumor era de 3,2 cm, 51 pacientes tinham lesão única, a incidência de trombose tumoral não foi reportada. 90% dos pacientes receberam SBRT como o primeiro tratamento para o HCC; 10% realizaram TACE prévia. O controle local, sobrevida livre de progressão e sobrevida global em 2 anos foram de, respectivamente, 90%, 48% e 67%. Não houve toxicidade não-hematológica maior ou igual a grau 3. Treze pacientes tiveram aumento de toxicidade hematológica ou disfunção hepática maior que grau 1; 20% dos pacientes tiveram progressão do escore de Child três meses após SBRT. Cabe ainda ressaltar que nesse estudo, 38% dos pacientes foram resgatados com transplante hepático, com tempo mediano para transplante de 7 meses. Os autores consideram a SBRT segura em pacientes com escore de Child ≤ 7 . Nos casos de escore de Child ≥ 8 , consideram o tratamento possível, desde que o paciente já tenha sido incluído em lista de transplante. Esses pacientes poderiam ser transplantados caso desenvolvessem falência hepática. Devido ao tempo em lista de espera no Brasil, a aplicabilidade dessa estratégia em nosso contexto nos parece arriscada.

Bujold et al. realizaram estudo fase I/II para o tratamento de pacientes com HCC localmente avançado que falharam ou não eram candidatos à terapia padrão(43). Ao todo, 102 pacientes foram tratados. A doença de base era hepatite B em 38%, hepatite C em 38% e relacionada ao álcool em 25% dos casos. 60% dos pacientes tinham lesões múltiplas, com tamanho mediano da maior lesão de 7 cm. Trombose tumoral estava presente em 55% dos casos, sendo que 67% dos pacientes eram BCLC C. Todos pacientes tinham escore de Child A. O controle local em 1 ano das lesões tratadas foi de 87%. A sobrevida mediana foi de 17 meses. Toxicidade grau ≥ 3 foi vista em 30% dos pacientes. Sete mortes (6,8%) foram possivelmente relacionadas ao tratamento.

Em 2013, o Grupo Cooperativo Americano de Radioterapia (Radiation Therapy Oncology Group - RTOG) iniciou um estudo prospectivo multicêntrico randomizado fase III (RTOG 1112) para avaliar se a adição de SBRT a sorafenibe aumenta a sobrevida nos pacientes com HCC no contexto de doença BCLC B ou C restrita ao fígado(44). O estudo espera recrutar 368 pacientes em 5 anos. Até a presente data, não há resultados publicados.

1.6 Justificativa

Como já mencionado, mundialmente, o HCC é uma das principais neoplasias tanto em incidência quanto em mortalidade. Existe uma necessidade grande de se buscar tratamentos efetivos após falha local à terapia padrão. A SBRT é um método não invasivo que tem o potencial de promover ablação tumoral.

A incorporação de novos tratamentos em medicina deve, sempre que possível, ser realizada através de estudos prospectivos, com metodologia rigorosa e critérios de elegibilidade e segurança claros. Idealmente, os resultados devem ser validados em outras populações, de modo a garantir validade externa e generalizabilidade.

Em 2013, quando iniciamos a discussão para realizarmos um estudo prospectivo institucional, havia apenas 3 estudos fase I/II de SBRT em HCC. Os guidelines do Ocidente não reconheciam a SBRT como opção terapêutica no tratamento do HCC. Em nosso meio, a SBRT não era utilizada ou sequer conhecida para essa finalidade. Mesmo na presente data, a incorporação da SBRT nos guidelines ainda é heterogênea(10,45–47), sendo que o BCLC ainda não considera a SBRT como opção terapêutica(10).

O presente estudo, inédito em território nacional, buscou expandir o conhecimento incipiente da SBRT em HCC, aplicando-o no contexto específico da população brasileira.

2. OBJETIVOS

- Avaliar a segurança e eficácia da SBRT em pacientes com HCC que persistem com tumor viável após TACE ou que possuam contraindicação à TACE.
- Avaliar a toxicidade da SBRT em nossa população de pacientes.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

- Local do estudo: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)
- Tipo de estudo: Estudo prospectivo fase II
- Seleção: Foram incluídos neste estudo 20 pacientes com HCC que realizaram tratamento prévio com TACE e persistiram com tumor viável mesmo após a 2ª sessão **ou** que possuíam contraindicação à TACE.

3.1 Critérios de inclusão:

- Diagnóstico de HCC de acordo com os critérios da Associação Americana para Estudo do Fígado (American Association for the Study of Liver Diseases - AASLD 2010)(48)
 - Doença restrita ao fígado (ausência de metástase extra-hepática)
 - Trombose tumoral foi permitida (após emenda no protocolo em 19/11/2014), desde que de até 2 ramos portais de 2ª ordem (VP2 conforme a classificação japonesa(49,50)) .
 - Tratamento prévio com TACE - paciente deveria ter realizado pelo menos 2 sessões de TACE e ainda apresentar sinais de viabilidade tumoral em exame de CT ou RM, realizada 30-40 dias após a última sessão de quimioembolização **ou** paciente com contraindicação à TACE (ex. trombose tumoral)
 - Presença de lesão mensurável (pelo menos uma lesão hepática que pudesse ser medida em pelo menos uma dimensão com ≥ 1 cm na CT ou RM), com tamanho máximo da lesão de 10 cm.
- Volumetria do tumor hepático e do fígado residual: o volume residual hepático livre de tumor deveria ser ≥ 700 mL e $\geq 40\%$ do volume total hepático
 - Child-Pugh A ou ausência de cirrose hepática
 - Ausência de encefalopatia ou ascite ao exame clínico
 - ECOG performance status 0-1

- Exames laboratoriais:
 - Hemoglobina ≥ 8 mg/dl
 - Neutrófilos $\geq 1\,200/\text{mm}^3$
 - Contagem de plaquetas $\geq 45\,000/\text{mm}^3$ (nível mínimo de plaqueta inicial de até $50\,000/\text{mm}^3$; reduzido para $\geq 45\,000/\text{mm}^3$ após emenda no protocolo em 14/11/2014)
 - ALT e AST < 6 vezes o limite superior da normalidade
 - Bilirrubina ≤ 2 mg/dL
 - INR $< 1,7$
 - Creatinina sérica $\leq 1,5$ vezes o limite superior da normalidade
 - Albumina $> 2,8$ mg/dl
- Medicções: paciente capaz de tolerar drogas inibidoras de bomba de próton (ex.: omeprazol) ou antagonista H2 (ex.: ranitidina) durante a radioterapia

3.2 Critérios de exclusão:

- Pacientes com mais de 5 lesões hepáticas
- Invasão de ducto hepático direito, esquerdo ou comum
- Pacientes com trombose tumoral de tronco da veia porta (VP4) ou > 2 ramos portais de 2ª ordem (VP2 conforme a classificação japonesa(49,50))
 - Pacientes em vigência de tratamento oncológico sistêmico (ex.: sorafenibe, quimioterapia convencional)
 - Intervalo de tempo menor que quatro semanas após o uso de qualquer medicação para tratamento do HCC
- Pacientes com história prévia de radioterapia em andar superior do abdome
- Pacientes com história prévia de câncer, com exceção dos seguintes:

- Câncer cervical (colo de útero) *in situ* adequadamente tratado
- Câncer de pele não melanoma adequadamente tratado
- Qualquer outra neoplasia maligna tratada sem evidência de doença por pelo menos 5 anos
- Pacientes com outras neoplasias malignas ou neoplasia maligna prévia tratada foram incluídos no estudo caso o prognóstico do HCC fosse pior (após emenda em 19/11/2014)
 - Pacientes com história de infarto do miocárdio nos últimos 6 meses
 - Pacientes com varizes de esôfago de grosso calibre com sinais da cor vermelha ou sangramento nos últimos 3 meses
 - Pacientes com sintomas de colite, enterite, esofagite, fístula, íleo, necrose, perfuração, estenose ou úlcera
 - Pacientes com quadro severo de anorexia, constipação, desidratação, diarreia ou vômito
 - Gravidez - Paciente do sexo feminino em idade fértil deveriam ter teste de gravidez negativo e usar método contraceptivo eficaz durante o tratamento e após 4 meses
 - Paciente incapaz de compreender e assinar o TCLE

3.3 Fluxo do estudo

Pacientes em seguimento com as equipes de *Gastroenterologia* e *Hepatologia* ou de *Oncologia Clínica* candidatos ao estudo eram encaminhados ao ambulatório da Radioterapia. Nessa avaliação eram revisados história médica, exame clínico e exames laboratoriais. Um exame de imagem com contraste trifásico realizado até 4 semanas era avaliado. O exame padrão era a CT. Para casos de dúvida diagnóstica ou de difícil avaliação, era solicitada a RM para complementação diagnóstica. Pacientes que preenchiam os critérios de inclusão, aceitavam participar do estudo e assinavam o termo de consentimento livre e esclarecido eram incluídos no estudo.

3.4. Parâmetros da Radioterapia Estereotática Corpórea (SBRT)

3.4.1 Localização, simulação e imobilização

- O planejamento da radioterapia foi realizado incluindo os exames de fluoroscopia, CT com contraste trifásico e aquisição volumétrica durante o ciclo respiratório (4D-CT).
- O controle de movimentação relacionado ao ciclo respiratório foi baseado em parâmetros clínicos e exames de imagem. Caso a movimentação do alvo fosse maior que 0,5 cm na fluoroscopia e/ou 4D-CT, recomendava-se o uso de dispositivo de controle de movimentação:
 - Dispositivo de compressão abdominal (abdominal compression) e/ou
 - Active breathing control® - dispositivo semelhante a um espirômetro que coordena ativamente o ciclo respiratório e auxilia o paciente a realizar apnéia intermitente.
 - *Body fix*® – dispositivo de vácuo moldado ao redor do paciente, para garantir imobilização e reprodutibilidade do posicionamento.

3.4.2 Volumes-alvo

- O GTV (Gross Tumor Volume) foi delineado baseado na CT de simulação, com fusão de imagens da CT/RM diagnóstica.
- Não foi dada margem adicional de CTV (Clinical Target Volume).
- O ITV (Internal Target Volume) foi baseado nas informações da fluoroscopia e 4D-CT.
- A margem de PTV (Planning Target Volume) foi individualizada para cada paciente. Tipicamente foi adotado o valor de 0,5 cm.
 - Foram delineados os seguintes órgãos de risco: medula espinhal, fígado, fígado – GTV (fígado menos GTV), estômago, duodeno, parênquima renal, intestino delgado, intestino grosso, pele, parede torácica, vesícula biliar, ducto hepático comum, coração, veia cava inferior. Para medula espinhal e vísceras ocas (ex. estômago, duodeno) foi gerado PRV (Planning Organ at Risk Volume) (vide glossário) com margem de 0,5 cm.

3.4.3 Planejamento

O planejamento foi baseado em sistema computacional 3D, podendo ser utilizado técnica 3D, IMRT com campos estáticos ou IMRT em arco. A dose era tipicamente prescrita na isodose que cobria 95% do PTV. A dose máxima no PTV podia ser de até 150% da dose de prescrição. A dose máxima fora do PTV podia ser de até 110% da dose de prescrição. A isodose de 30 Gy devia ser a mais conformada possível.

3.4.4 Dose e fracionamento

A prescrição de dose seguiu a padronização do RTOG 1112(44), usando a dose média do fígado (mean liver dose – MLD) como parâmetro. **O MLD é calculado utilizando fígado menos GTV.** Além disso, deviam ser respeitadas as restrições de dose para órgãos normais. Caso as doses de restrição excedessem o permitido, a dose de prescrição era deescalada para o nível abaixo, conforme tabela 1. Se na menor dose de prescrição, o MLD não pudesse ser respeitado, o paciente era considerado inelegível para o tratamento.

Tabela 1 - Dose média no fígado permitida de acordo com dose de prescrição

Dose de prescrição (Gy)	Dose média no fígado (MLD) (Gy)
50	13
45	15
40	15
35	15,5
30	16
27,5	17

O tratamento foi realizado em 5 frações diárias consecutivas, respeitando-se os dias úteis (segunda a sexta).

Restrições de dose

As restrições de dose eram divididas entre restrições mandatórias, que deviam ser obedecidas (tabela 2), e restrições não mandatórias, que serviam para guiar o planejamento (tabela 3).

Tabela 2 - Restrições de dose mandatórias

Órgão	Dose (Gy)
Esôfago max (0,5 cc)	32 Gy
Estômago max (0,5 cc)	30 Gy
Duodeno max (0,5 cc)	30 Gy
Intestino delgado max (0,5 cc)	30 Gy
Intestino grosso max (0,5 cc)	30 Gy
Medula max (0,5 cc)	25 Gy
Rins	Dose média bilateral <10 Gy ou se 1 rim com dose >10 Gy, rim remanescente deve ter V10 Gy <10% ¹

Tabela 3 - Restrições de dose não mandatórias

Órgão	Dose (Gy)
Estômago (5 cc)	<25 Gy
Duodeno (5 cc)	<25 Gy
Intestino delgado (5 cc)	<25 Gy
Fígado menos GTV	>700 cc ² e V10 Gy <70%
Coração max (30 cc)	<30 Gy
Grandes vasos max (0,5 cc)	<60 Gy
Pele max (0,5 cc)	<32 Gy
Parede torácica max (0,5 cc)	<50 Gy
Vesícula biliar max (0,5 cc)	<55 Gy
Ducto hepatico comum (0,5 cc)	<50 Gy

¹ V10Gy corresponde ao volume do órgão que recebe dose de 10Gy.

² 700 cc convencionado como volume residual hepático seguro para SBRT(61).

Entrega da dose

A dose de irradiação foi entregue ao paciente em acelerador linear Elekta Axesse® com energia de 6MV.

3.5 Avaliações

A avaliação da resposta tumoral foi realizada conforme o estudo de base do paciente (CT ou RM). O exame era realizado 3 meses após o final do tratamento e, após, com intervalo de 3 meses. Vale a pena ressaltar que dentro dos primeiros 3 meses após o tratamento, há alterações relacionadas a irradiação que podem confundir-se com progressão. Em casos de dúvida diagnóstica, recomendava-se controle evolutivo.

A avaliação da resposta tumoral foi realizada de acordo com os critérios de RECIST modificado (mRECIST) direcionado ao estudo do HCC(51). O laudo foi estruturado em:

1. Lesões alvo
2. Lesões não-alvo
3. Novas lesões (exceto no estudo de base)
4. Demais achados

- Lesões alvo foram definidas como lesões hipervascularizadas e de fluxo rápido, bem delimitadas, indicando neoplasia viável nas lesões previamente tratadas por TACE, maiores ou iguais a **1,0 cm**.

- Novas lesões hepáticas podiam ter o mesmo aspecto supracitado ou na forma infiltrativa (possivelmente hipovascularizada), ou ainda com o surgimento de trombose tumoral ou metástases a distância.

- Resposta completa denotava o desaparecimento de evidências radiológicas de neoplasia viável, seja na forma de tumor hiper ou hipovascularizado, bem ou mal delimitado.

- Resposta parcial foi definida como redução de pelo menos 30% da soma de todos os diâmetros das lesões viáveis.

- Doença estável foi definida como qualquer caso que não preenchia critério para resposta parcial ou doença progressiva.
- Doença progressiva foi definida como aumento de 20% na soma dos diâmetros das lesões viáveis, tomando como referência a menor soma dos diâmetros de lesões viáveis desde o início do tratamento.

3.6 Desfechos

Desfecho primário – Sobrevida livre de Progressão Local

A sobrevida livre de progressão local (Local Progression Free Survival – LPFS) foi medida através de CT ou RM com contraste trifásico, conforme estudo base. A resposta tumoral foi medida usando os critérios do mRECIST(51) (vide acima). Progressão local foi definida como aumento em 20% da soma dos diâmetros das lesões tratadas. O tempo para evento foi contado a partir do início da SBRT. Pacientes que realizaram transplante foram censurados para este desfecho na data do transplante.

Desfechos Secundários

- **Sobrevida Livre de Progressão Hepática** foi medida através de CT ou RM com contraste trifásico, conforme estudo base. Progressão hepática foi definida como aparecimento de novas lesões hepáticas ou trombo tumoral. O tempo para evento foi contado a partir do início da SBRT.

-**Sobrevida Livre de Progressão à Distância** (Distant Progression Free Survival - DPFS) foi medida através de CT ou RM com contraste trifásico, conforme estudo base. Progressão à distância foi definida como metástase à distância. O tempo para evento foi contado a partir do início da SBRT.

- **Sobrevida Global.** O tempo para evento foi contado a partir do início da SBRT, sendo considerado evento morte independente da causa.

- **Toxicidade.** A toxicidade foi avaliada de acordo com Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) - v 4.0(52) (vide Anexo A para lista de toxicidades selecionadas). O seguimento foi realizado a cada mês durante os três primeiros meses e, após, a cada três meses. As avaliações consistiam de exame clínico e laboratorial, incluindo hemograma completo, enzimas hepáticas e canaliculares, testes de função hepática, renal e dosagem de alfa-fetoproteína (AFP) sérica.

3.7 Análise Estatística

Os desfechos de sobrevida foram estimados através do método de Kaplan Meier e comparados através do teste de log-rank. Intervalos de confiança de 95% foram calculados. Variáveis contínuas não paramétricas foram comparadas através do teste de Wilcoxon (Wilcoxon rank sum test). O modelo de Cox foi utilizado para cálculo de Razão de Risco (Hazard Ratio - HR). Não foram realizadas análises multivariadas devido ao pequeno número de pacientes. Os testes estatísticos foram realizados utilizando “Stata Release 12, College Station, TX”. O nível de significância foi definido como $p \leq 0,05$ bicaudado. Não foram realizadas correções de alfa para análises múltiplas.

A amostra de pacientes é uma amostra de conveniência (o estudo ainda está aberto para recrutamento de pacientes). O poder post hoc para demonstrar diferença de LPFS entre pacientes que receberam dose de 45Gy ou mais vs dose menor que 45Gy foi de 0,75; baseado na amostra de 19 pacientes, HR de 0,11, alfa de 0,05 e probabilidade de evento de 30% (6 eventos).

3.8 Considerações éticas

Este estudo está de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinque e suas revisões posteriores(53). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (CAPPesq no. 11772) e está registrado em *clinicaltrials.gov* sob o número NCT02221778.

4. RESULTADOS

De novembro de 2014 a junho de 2018 foram incluídos 20 pacientes. Um paciente inicialmente com trombose tumoral teve recanalização espontânea da trombose, visualizada nos exames para simulação da radioterapia. O caso foi discutido multidisciplinarmente e optado por TACE em lugar da SBRT. Ele foi excluído do estudo antes do realizar o tratamento. Esta análise inclui os 19 pacientes restantes. A figura 1 mostra o diagrama de fluxo do estudo.

Figura 1. Fluxo dos pacientes

Abbreviations: SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; TVT, Tumor Vascular Thrombosis; TACE, transarterial chemoembolization

O seguimento mediano dos pacientes vivos foi de 28,3 meses (range 10,3 – 44,2 meses). Nenhum paciente perdeu seguimento. As principais características dos pacientes estão descritas na tabela 3.

A idade mediana foi de 67 anos (range 42-84 anos), com nove pacientes (47%) maiores que 70 anos. O estadió foi BCLC A em cinco pacientes (26%), BCLC B em cinco (26%) e BCLC C em nove pacientes (47%). A doença hepática de base mais comum foi hepatite C em oito pacientes (42%), hepatite B em cinco (26%) e relacionada ao álcool em cinco pacientes (26%). Um paciente tinha esquistossomose como doença de base, tendo sido excluídas outras possíveis causas para cirrose.

84% dos pacientes realizaram TACE prévia, com número mediano de duas TACEs (range 0-5). Destes, o status pós última TACE era doença progressiva em nove pacientes (56%) e doença estável (ausência de resposta) em sete pacientes (44%).

Os pacientes tinham um número mediano de duas lesões pré-radioterapia (range 1-4), com tamanho mediano da maior lesão de 4 cm (1,5-10 cm). Trombose tumoral estava presente em seis pacientes (32%); a AFP mediana pré-tratamento foi de 142,5 ng/ml (range 4,2 – 5 494 ng/ml). A dose mediana de radioterapia entregue foi de 40Gy (range 30-50 Gy).

Tabela 3 - Características dos pacientes

Characteristics	n (%)	median (IQR)	range
Age		67 (59.6 - 73.7)	42-80
Sex			
Male	17 (89%)		
Female	2 (11%)		
ECOG			
0	14 (74%)		
1	5 (26%)		
Child A	19 (100%)		
BCLC Stage			
A	5 (26%)		
B	5 (26%)		
C	9 (47%)		
Underlying liver disease			
Hepatitis B	5 (26%)		
Hepatitis C	8 (42%)		
Alcohol	5 (26%)		
NASH	1 (5%)		
Schistosomiasis mansoni	1 (5%)		
Number of Previous TACE		2 (2 - 3)	0 - 5
0	3 (16%)		
1	1 (5%)		
2	6 (32%)		
3	6 (32%)		
4	1 (5%)		
5	2 (11%)		
Number of Lesions	38 (100%)	2 (1 - 3)	1 - 4
Size of largest lesion, cm		4 (2.5 - 5.1)	1.5 - 10
Tumor Vascular Thrombosis	6 (32%)		
Dose, Gy		40 (35 - 45)	30 - 50
Baseline laboratory values			
AFP, ng/ mL		142.5 (11.3 -868.2)	4.2 - 5,494
ALT, U/L		42 (36 -63)	15 - 119
AST, U/L		44 (37 - 88)	24 - 162
ALP, U/L		98 (74 -136)	59 -246
GGT U/L		182 (64 - 317)	22 - 612
Bilirubin, mg/dL		0.82 (0.6 - 1.31)	0.27 - 1.93
Albumin, g/dL		4 (3.8 - 4.3)	3.3 - 4.8
INR		1.14 (1.07 - 1.29)	1 - 1.49
Creatinin, mg/dL		0.88 (0.77 - 0.99)	0.66 - 1.32
Platelets, x10 ⁹ /L		115 (91- 154)	52 -300

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer Classification; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; TACE, transarterial chemoembolization; Gy, Gray; AFP, alpha-fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyl transferase; INR, international normalized ratio

4.1 Sobrevida Livre de Progressão Local (LPFS)

A sobrevida mediana livre de progressão local não foi alcançada. Houve 5 eventos (falhas locais) no período. LPFS em 1 ano foi de 80,3% (IC 95%, 50,3%-93,3%) (Figura 2). Sete dos nove pacientes (77%) que faleceram tinham controle local das lesões tratadas no último exame de imagem.

Figura 2. Sobrevida livre de progressão local

Kaplan-Meier estimate of local progression-free survival. The dashed line depicts 1-year local progression-free survival of 80%

De modo exploratório, realizamos análises univariadas para LPFS de acordo com dose prescrita e presença de trombose tumoral.

A dose prescrita de radioterapia teve diferença estatisticamente significativa em LPFS (Figura 3). Quanto maior a dose prescrita, maior a probabilidade de controle das lesões tratadas ($p=0,0003$).

Figura 3. Sobrevida livre de progressão local de acordo com dose prescrita

Kaplan-Meier estimates of local progression-free survival by prescription dose. Higher doses yielded better local control ($p=0.0003$; log-rank test)

Analizamos também dose como uma variável dicotômica, com pacientes que receberam dose maior ou igual a 45 Gy vs pacientes que receberam dose menor que 45 Gy (Figura 4). A sobrevida mediana livre de progressão local dos pacientes que receberam dose maior ou igual a 45 Gy não foi alcançada vs 12,1 meses em pacientes com dose menor que 45 Gy ($p=0,0278$; teste de log-rank) (HR 0,11; IC95%, 0,01 – 1,09).

Figura 4. Sobrevida livre de progressão local de acordo com dose de 45 Gy

Kaplan-Meier estimates of local progression-free survival by prescription dose of 45 Gy. Patients receiving dose ≥ 45 Gy had better local control ($p=0.0278$; log-rank test)

Analizamos LPFS de acordo com presença ou ausência de trombose tumoral (Figura 5). A sobrevida mediana livre de progressão local de pacientes com trombose foi de 7,7 meses vs não alcançada em pacientes sem trombose ($p=0,38$).

Figura 5. Sobrevida livre de progressão local de acordo com trombose tumoral

Kaplan-Meier estimates of local progression-free survival by Tumor Vascular Thrombosis (TVT) ($p=0.38$; log-rank test)

4.2 Sobrevida Livre de Progressão Hepática

A sobrevida mediana livre de progressão hepática foi de 12,1 meses. Houve 12 eventos (novas lesões hepáticas à distância ou trombose tumoral nova) no período analisado. A sobrevida livre de progressão hepática em 1 e 2 anos foram respectivamente de 52,5% (IC95%, 26,7% - 73,1%) e 23,0% (IC95%, 5,9% - 46,5%) (Figura 6).

Figura 6. Sobrevida livre de progressão hepática

Kaplan-Meier estimate of liver progression-free survival. Dashed lines depict 1 and 2-year liver progression-free survival of, respectively, 52% and 23%

Vírus C (Figura 7) e presença de mais de 3 lesões (Figura 8) foram fatores que impactaram negativamente a sobrevida livre de progressão hepática, com respectivamente HR 3,54 (IC95%, 1,10 -11,36; $p=0,034$) e HR 2,38 (IC95%, 1,53 – 80,71; $p=0,017$).

Figura 7. Sobrevida livre de progressão hepática de acordo com vírus C

Kaplan-Meier estimates of liver progression-free survival by hepatitis C virus
($p=0.0232$; log-rank test)

Figura 8. Sobrevida livre de progressão hepática de acordo com número de lesões

Kaplan-Meier estimates of liver progression-free survival by number of lesions
($p=0.0026$; log-rank test)

4.3 Sobrevida Livre de Progressão à Distância

A sobrevida mediana livre de progressão à distância não foi atingida. Houve 4 eventos (metástase para linfonodos, pulmão e osso). A sobrevida mediana livre de progressão à distância em 1 e 2 anos foram ambas de 82,3% (IC 95%, 54,1% - 94,0%) (Figura 9).

Figura 9. Sobrevida livre de progressão à distância

Kaplan-Meier estimate of distant progression-free survival. Dashed lines depict 1 and 2-year distant progression-free survival of 82%

4.4 Sobrevida Global

A sobrevida global mediana foi de 26,5 meses. Houve 9 eventos (óbitos) no período. A sobrevida global em 1 e 2 anos foi respectivamente de 84,2% (IC 95%, 58,6% - 94,6%) e 58,9% (IC 95%, 32,2% - 78,2%) (Figura 10).

Figura 10. Sobrevida global

Kaplan-Meier estimate of overall survival. Dashed lines depict 1 and 2-year overall survival of, respectively, 84% and 59%

A sobrevida mediana de acordo com a presença de trombose tumoral hepática foi de 21,0 meses para pacientes com trombose vs não alcançada para pacientes sem trombose ($p=0,10$; teste de log-rank) (HR 2,16; IC 95%, 0,74 – 12,28) (Figura 11).

Figura 11. Sobrevida global de acordo com trombose tumoral

Kaplan-Meier estimates of overall survival by tumor vascular thrombosis ($p=0.1046$; log-rank test)

A sobrevida mediana de acordo com o BCLC foi de 26,5 meses para pacientes BCLC A/B versus 21,0 meses para pacientes BCLC C ($p=0,755$) (Figura 12).

Figura 12. Sobrevida de acordo com a classificação do BCLC

Kaplan-Meier estimates of overall survival by Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification ($p=0.755$; log-rank test)

A sobrevida mediana em pacientes que receberam dose igual ou superior a 45 Gy não foi alcançada vs 22 meses em pacientes que receberam menos de 45 Gy ($p=0,0975$; teste de log-rank) (HR 0,31; IC95%, 0,07 – 1,31) (Figura 13).

Figura 13. Sobrevida global de acordo com a dose de 45 Gy

Kaplan-Meier estimates of overall survival by prescription dose of 45 Gy ($p=0.0975$; log-rank test)

4.5 Toxicidade

Toxicidade clínica

O tratamento em geral foi bem tolerado pelos pacientes, sem toxicidades clínicas grau 3 ou 4. As toxicidades clínicas grau 1 ou 2 mais comuns foram náusea, anorexia (perda do apetite), diarreia, fadiga e gastrite (Tabela 4).

Tabela 4. Toxicidade relacionada ao tratamento

Toxicity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Clinical				
Nausea	3 (16%)	2 (11%)	0 (0%)	0 (0%)
Anorexia	4 (21%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Diarrhea	3 (16%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Fatigue	2 (11%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Gastritis	2 (11%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Rib fracture	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Pneumonitis	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Radiation dermatitis	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Laboratory				
Platelet	0 (0%)	3 (16%)	0 (0%)	0 (0%)
Bilirubin	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)
ALT	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
AST	0 (0%)	0 (0%)	2 (11%)	0 (0%)
Albumin	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
INR	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Toxicity graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(52). Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; INR, international normalized ratio

Houve um caso de fratura de arcos costais em paciente do sexo feminino de 79 anos de idade que tratou 2 lesões, sendo que a maior tinha 5 cm e estava no segmento VII, junto à parede torácica. A dose prescrita foi de 45 Gy. A paciente apresentou dor torácica no seguimento 12 meses após o tratamento, sendo evidenciada fratura de arcos costais nos exames de imagem. A dose em parede torácica foi menor que a restrição de dose não mandatória de 50 Gy. Do ponto de vista oncológico, a lesão próxima à parede torácica apresentou resposta parcial seguida de progressão lenta, com crescimento documentado 16 meses após o tratamento; a segunda lesão apresentou resposta completa. À época, a paciente não apresentava sinais de progressão de doença em nenhum outro sítio. O caso foi discutido multidisciplinarmente, inclusive com experts internacionais (Dra. Laura Dawson, Princess Margaret Cancer Centre, Canadá -

comunicação pessoal) e foi optado por reirradiar a lesão em progressão com 35 Gy em 5 frações, em dias alternados. A lesão retratada permanece controlada com 20,3 meses de seguimento da reirradiação e 39 meses da primeira irradiação (Figura 14). A paciente não desenvolveu outros focos de HCC e encontra-se livre de doença até a presente data.

Figura 14. Imagens de paciente com fratura de arcos costais e retratamento

Computed tomography of a 79-year old woman that underwent SBRT to treat two HCC lesions (white arrows). Prescription dose was 45 Gy. The posterior lesion presented slow progression 16 months after initial treatment and was retreated with SBRT to 35 Gy. (A) Initial pretreatment image; (B) 39 months follow-up image, depicting local control and rib fracture. Slices are not at the same level due to changes in liver size and shape

Toxicidade laboratorial

Três pacientes (16%) apresentaram toxicidades laboratoriais. As principais toxicidades laboratoriais foram queda de plaquetas, aumento de bilirrubina e de enzimas hepáticas. O intervalo de tempo para desenvolvimento de toxicidade laboratorial foi de 2 a 4 meses após o tratamento (tabela 4). As alterações laboratoriais não tiveram manifestação clínica; houve resolução espontânea após o período.

Um paciente de 70 anos de idade com HCC infiltrativo de 10 cm, trombose tumoral e AFP de 1 529 ng/ml foi tratado com dose de 30Gy. O volume do GTV era de 554,9 cc, o volume hepático residual (fígado menos GTV) era de

1 417,1 cc; a dose média no fígado residual foi de 15,8 Gy (dentro do limite do protocolo de 16 Gy). Um mês após, foi introduzido sorafenibe sem evidência de progressão clínica ou radiológica. O paciente estava assintomático, com AFP de 1 448 ng/ml. Dois meses após a radioterapia (um mês após o início de sorafenibe), o paciente apresentou elevação de bilirrubina, elevação de enzimas hepáticas menor que 5x limite superior da normalidade e redução de albumina (as alterações laboratoriais normalizaram-se após 4 meses, achado compatível com alterações transitórias pós radioterapia). Dois meses após a radioterapia, a AFP havia caído para 85,6ng/ml. Três meses após a radioterapia (dois meses após o início do sorafenibe), o paciente apresentou diarreia e desidratação relacionado ao sorafenibe, sendo a medicação suspensa 10 dias após. No 4º mês, o paciente teve episódios múltiplos de colite infecciosa, comparecendo ao pronto-socorro com diarreia e desidratação. Ao final do quarto mês, paciente apresentou piora da função hepática (de Child A para B). No 5º mês, o paciente teve piora do estado geral (ECOG 3), com ascite refratária necessitando de paracenteses de alívio de repetição. À época, o exame de RM de abdômen demonstrava resposta completa da lesão tratada e ausência de novos focos de neoplasia. A AFP era de 15,0 ng/ml. No 6º mês, paciente teve episódio de hemorragia digestiva alta e insuficiência renal aguda pré-renal, vindo a falecer sem sinais de progressão do HCC. Após discussão multidisciplinar, consideramos como óbito não diretamente relacionado a radioterapia, mas possivelmente relacionado.

4.6 Resposta radiológica

A tabela 5 mostra a melhor resposta das lesões tratadas. Houve resposta completa em 52,6% dos pacientes e resposta parcial em 42,1%. O tempo mediano para melhor resposta foi de 3,4 meses (IQR 3,1 – 6,8 meses, range 2,4 – 12,6 meses).

Tabela 5 - Melhor resposta das lesões tratadas de acordo com mRECIST

Radiological Response	n	%
Complete response	10	52.6
Partial response	8	42.1
Stable disease	1	5.3
Total	19	100

A figura 15 ilustra o caso de paciente do sexo feminino de 80 anos de idade, com nódulo único de HCC de 4 cm e hepatite B. A paciente realizou SBRT com a dose de 45 Gy. A lesão apresentou redução progressiva nos exames de imagem, com resposta completa por mRECIST após 12,6 meses. Após atingir resposta completa (ausência de fluxo rápido), o volume da lesão continuou regredindo. A paciente está sem evidência de doença no último seguimento 32 meses após o tratamento.

4.7 Transplante hepático após SBRT

Três pacientes realizaram transplante hepático pós SBRT em 6,7 meses, 11,4 meses e 14,1 meses após o tratamento.

O paciente 1 de 59,8 anos apresentava cirrose por álcool, 3 lesões de até 2,8 cm de diâmetro e AFP de 22,8 ng/ml, tendo sido submetido a 5 TACEs prévias. O paciente estava fora de lista de transplante devido a investigação de lesão a esclarecer em calota craniana. Ele realizou SBRT na dose de 40 Gy nas 3 lesões, apresentando resposta completa 3,8 meses após o tratamento. Após esclarecimento diagnóstico da lesão craniana (lesão benigna), o paciente foi reativado em lista de transplante e realizou transplante com doador cadáver 6,7 meses após o tratamento. O anátomo-patológico (AP) das lesões tratadas revelou HCC residual em meio a alterações pós tratamento/necrose, às quais correspondiam de 30 a 90% das lesões. O paciente apresenta-se sem evidência de recidiva após 44,2 meses de seguimento. (vide anexo B para dados adicionais do AP).

Figura 15. Imagens de paciente com resposta completa da lesão tratada

Images of an 80-year-old patient who underwent SBRT with 45 Gy to a single 4 cm HCC nodule (white arrow). (A) Pre-treatment magnetic resonance imaging (MRI); (B) SBRT isodose curves. The prescription isodose of 45Gy is shown in orange; (C) Additional SBRT isodoses. The 30Gy isodose is shown in light blue; (D) to (I) Follow-up MRIs showing continuous reduction of the treated lesion. In images from D to G, transient alterations related to 30Gy isodose are seen in surrounding liver parenchyma. In images H and I, the gallbladder, with its characteristic homogeneous contrast enhancement, is seen to the right of the arrow. Images are not at the same level due to changes in liver size and shape

O paciente 2 de 59,6 anos de idade apresentava cirrose por álcool, 3 lesões de até 4,2 cm de diâmetro e AFP de 11,3 ng/ml. Ele realizou SBRT nas 3 lesões com dose de 45 Gy, apresentando redução progressiva do diâmetro das lesões. No exame radiológico de controle 10,7 meses após o tratamento (último

pré transplante), a lesão maior havia reduzido de 4,2 cm para 1,8 cm de diâmetro. Após redução das lesões, o paciente foi incluído em lista de transplante e recebeu transplante de doador cadáver 11,7 meses após o tratamento. O AP revelou ausência de neoplasia residual (necrose extensa) no maior nódulo e outro nódulo de 1,5 cm com HCC bem diferenciado grau 1 (vide Anexo B).

O paciente 3 de 53 anos de idade apresentava cirrose por vírus C, lesão de 9 cm com trombose tumoral e AFP de 5 494 ng/ml. Ele recebeu 35 Gy na lesão, incluindo trombose tumoral, tendo resposta completa no exame de imagem 3,3 meses após o tratamento. A AFP 3 meses após o tratamento caiu para 20,0 ng/ml. O paciente evoluiu com nova lesão de HCC fora da área tratada com 8,7 meses, tendo sido submetido a transplante intervivos com 14,1 meses após o tratamento. O AP da lesão tratada revelou carcinoma hepatocelular-colangiocarcinoma combinado, tipo clássico, moderadamente diferenciado em nódulo residual de 3,1 cm, com necrose coagulativa em cerca de 30-35% por tratamento prévio (vide Anexo B). O paciente permanece sem evidência de doença até o último seguimento 22,5 meses após a SBRT.

4.8 Alfa-fetoproteína

A AFP mediana pré-tratamento foi de 142,5 ng/ml (IQR 11,3 ng/ml – 868,2 ng/ml); 3 meses após a SBRT, a AFP mediana caiu para 13 ng/ml (IQR 6,3ng/ml – 85,6ng/ml) ($p = 0,012$; Wilcoxon signed rank test para amostras pareadas) (Figura 16). Treze (68%) pacientes tinham AFP pré-tratamento acima do limite superior da normalidade (10 ng/ml). Para esses pacientes, a AFP foi um bom marcador de resposta ao tratamento, sendo que sua queda não foi imediata. A AFP de 3 meses correlacionou-se mais com resposta ao tratamento do que a AFP de 1 mês (dados não mostrados), ressaltando a necessidade de se evitar intervenções precoces em lesões tratadas sem que haja evidência de progressão de doença.

Figura 16. Resposta ao tratamento pela queda da alfa-fetoproteína

Boxplot diagram showing response to treatment by alpha-fetoprotein (AFP) levels. On the left (blue), pre SBRT AFP levels; on the right (green), levels 3 months after treatment. The red diamond depicts median AFP values ($p = 0.012$; Wilcoxon rank-sum test for paired samples). Outliers not shown to facilitate graphical representation

5. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo prospectivo brasileiro que demonstra que a radioterapia tem papel no tratamento do HCC. O estudo foi conduzido seguindo critérios rígidos de seleção e de segurança na realização da SBRT.

LPFS em 1 ano de 80% é intrigante, tendo em vista a amostra de pacientes com mediana de 2 TACEs prévias, tamanho mediano da maior lesão de 4cm e trombose tumoral em 32% dos pacientes. Nosso controle local está de acordo com outros estudos prospectivos, como Bujold et al.(43), que reportam controle local em 1 ano de 87% e Andolino et al.(42), com controle local em 2 anos de 90%. Os dados de controle local demonstram a capacidade ablativa da SBRT e sugerem potencial curativo do método em HCC precoce não candidato a outras terapias. Essa estratégia pode ser explorada futuramente, especialmente em pacientes idosos e frágeis, com risco aumentado para procedimentos invasivos(54).

Pacientes que realizaram SBRT com maior dose tiveram maior LPFS ($p=0,0003$) e tendência a maior sobrevida global na análise por dose ≥ 45 Gy ($p=0,0975$). Isso nos encoraja a prescrever sempre a maior dose possível, desde que respeitados os limites de restrição no fígado residual e em órgãos adjacentes.

Um dado relevante é que a resposta radiológica e laboratorial não são imediatas, devendo se esperar pelo menos 3 meses para avaliação inicial de resposta. O tempo mediano para melhor resposta radiológica foi de 3,4 meses, com casos de redução progressiva da lesão até 1 ano após o tratamento. Tal fenômeno bem conhecido após radioterapia(55,56) deve-se ao fato da manifestação biológica da resposta tumoral variar de acordo com o tempo de duplicação tumoral(29). Após serem irradiadas, a maior parte das células tumorais sofre necrose ou apoptose durante a mitose(29). Dessa forma, na avaliação de lesões tratadas com radioterapia, a presença de lavagem rápida pelo meio de contraste deixa de ser marcador de viabilidade clonogênica tumoral. Enquanto não houver progressão do volume tumoral, a lesão deve ser

considerada controlada(42,43,57). Tal abordagem diagnóstica difere de outros métodos de tratamento como TACE e RFA e ressalta a necessidade da compreensão dos mecanismos de ação da radioterapia para a correta interpretação dos exames de controle.

A possibilidade de se tratar pacientes com trombose tumoral utilizando SBRT adiciona estratégias terapêuticas a esse grupo de pacientes que, de maneira geral, não é candidato a outros tratamentos locais. Nos 6 pacientes (32%) com trombose tumoral, nossa LPFS foi de 7,7 meses, com 50% sem progressão em 1 ano; a sobrevida global mediana foi de 21 meses, com 66% dos pacientes vivos em 1 ano. O estudo SHARP(58) tinha 36% de pacientes com trombose tumoral no braço do sorafenibe. Os autores reportaram uma sobrevida global de 10,7 meses; na análise multivariada trombose tumoral foi um marcador de mal prognóstico, ou seja, a sobrevida em pacientes com trombose foi presuntivamente menor que 10,7 meses.

Recente estudo prospectivo randomizado com 90 pacientes comparou TACE + radioterapia conformacional vs sorafenibe em pacientes com trombose tumoral e ausência de metástases à distância(59). O tamanho máximo mediano do tumor era de 9,7cm e 79% dos pacientes tinham lesões múltiplas. TACE + RT demonstrou maior tempo mediano para progressão (4,2 meses vs 2,8 meses; $p<0,001$) e maior sobrevida global mediana (13,1 meses vs 10,2 meses; $p=0,04$). Tomados em conjunto, esses dados sugerem que, enquanto a doença for restrita ao fígado, deve se investir em tratamentos locais, mesmo no contexto de trombose tumoral.

Apesar do bom controle local, a falha no restante do fígado ainda é um problema. Em nosso estudo, esse foi o principal padrão de falha dos pacientes. Em uma análise exploratória, presença de vírus C ($p=0,0232$) e um número maior de três lesões ($p=0,026$) foram fatores correlacionados com falha no restante do fígado.

Nossa sobrevida mediana de 26,5 meses foi superior à reportada por Bujold et al.(43), de 17 meses. Isso provavelmente está relacionado a características de base mais agressivas no estudo deles. O tamanho mediano

do tumor era de 7,2cm, com 55% dos pacientes com trombose tumoral e 12% com doença extrahepática. No estudo de Andolino et al. (42), o tamanho mediano das lesões era de 3 cm, 85% tinha nódulo único, apenas 10% havia realizado outra terapia prévia, a incidência de trombose tumoral não foi reportada. A sobrevida mediana foi de 44 meses, refletindo melhor prognóstico diante de características de base favoráveis.

Em comparação aos resultados de sobrevida do Sorafenibe, o estudo SHARP(58) reportou sobrevida mediana de 10,7 meses em amostra com 36% de trombose tumoral e 53% de doença metastática. O estudo Asia Pacific (60) reportou 6,5 meses de sobrevida mediana em amostra com 36% de trombose tumoral e 69% de doença extra-hepática. Reconhecidas as limitações de comparação entre estudos, os dados de SBRT comparam-se favoravelmente aos dados de estudos com sorafenibe. O benefício sugerido da adição da SBRT ao sorafenibe está sendo atualmente testado no estudo prospectivo randomizado fase III - RTOG 1112 (44).

A ausência de diferença estatística de trombose tumoral para sobrevida global em nosso estudo ($p=0,1046$) provavelmente está relacionada à amostra pequena de pacientes. As curvas de Kaplan-Meier separam-se (Figura 11), sugerindo diferença clínica entre pacientes com e sem trombose tumoral.

É intrigante que, em nosso estudo, a sobrevida de pacientes BCLC A ou B não foi diferente da sobrevida de pacientes BCLC C. Esse achado pode ser explicado por dois motivos: em primeiro, a SBRT tem atividade na trombose tumoral e parece melhorar o prognóstico desses pacientes(59). Em segundo lugar, o estágio BCLC C engloba um conjunto de fatores. Especificamente em nosso estudo, tanto pacientes com trombose tumoral (32%) como pacientes com ECOG 1 (26%) foram classificados como BCLC C (47%). Pacientes com lesões iniciais e perda de performance relacionada a idade (ou outras comorbidades) tratados com SBRT tiveram boa evolução. Dessa forma, vislumbramos que, com a adição da SBRT às estratégias de manejo de pacientes com HCC, a classificação de Barcelona (em sua forma atual) ainda terá papel no auxílio à decisão terapêutica, uma vez que não recomenda procedimentos invasivos para pacientes com ECOG ≥ 1 . No entanto, ela pode deixar de ter valor prognóstico

nos casos de BCLC C com ECOG 1 e HCC inicial, situação em que a SBRT pode oferecer excelente controle local.

A toxicidade em nosso estudo foi aceitável, sendo que não houve toxicidades clínicas grau 3 ou 4. Toxicidades laboratoriais subclínicas ocorreram em 16% dos pacientes e foram no máximo até grau 3. O fato de toxicidades laboratoriais atingirem grau 3 pode ser parcialmente explicado por alterações já nos valores basais (ex. paciente com plaqueta inicial de 52 mil/mm³, com redução após tratamento para 47 mil/mm³ é classificado como plaquetopenia grau 3).

Apesar de não ser o escopo inicial de nosso estudo, três pacientes realizaram transplante após SBRT. O número pequeno de pacientes não permite análises estatísticas formais. Em comunicação pessoal com médicos da equipe do transplante, a realização da SBRT não adicionou dificuldades técnicas ao procedimento. Até onde sabemos, não há relatos na literatura de piora de condições locais para realização de transplante hepático. A estratégia de SBRT como ponte para o transplante(42) poderia ser explorada de modo estruturado em estudos futuros.

Nosso estudo tem diversas limitações. Em primeiro lugar, é um estudo fase II com número pequeno de pacientes. Ele gera hipóteses e ressalta a necessidade de estudos fase III confirmatórios para consolidar o papel da SBRT no tratamento do HCC. Em segundo lugar, nossa amostra é heterogênea, com pacientes desde BCLC A com nódulo único menor que 5 cm até BCLC C com lesão de 10 cm e trombose tumoral. Ainda assim, o critério que unia todos os pacientes foi a falha ou contraindicação à TACE. Nosso estudo sugere que a SBRT tem papel nos estadios BCLC de A a C após falha ou impossibilidade de terapia padrão, em pacientes com função hepática preservada.

6. CONCLUSÕES

Em conclusão, a SBRT é uma opção eficaz, segura e não invasiva em pacientes com resposta parcial ou contraindicação à quimioembolização. Ela adiciona possibilidades terapêuticas ao complexo manejo de pacientes com HCC e cirrose associada.

Nosso estudo sugere que SBRT aumenta a sobrevida livre de progressão local e, possivelmente, sobrevida global quando comparada a dados históricos. A toxicidade é aceitável, tendo em vista a gravidade dos casos e o contexto de opções locais limitado.

Aguardamos a publicação dos resultados de estudos fase III em andamento para consolidar de modo definitivo o papel do método.

7. ANEXOS

7.1 Anexo A - Toxicidades selecionadas de acordo com o CTCAE v4.0(52)

Grade				
Adverse Event	1	2	3	4
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	-
Definition: A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit.				
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of ≥7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.				
Fatigue	Fatigue relieved by rest	Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL	Fatigue not relieved by rest, limiting self care ADL	-
Definition: A disorder characterized by a state of generalized weakness with a pronounced inability to summon sufficient energy to accomplish daily activities.				
Gastritis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; medical intervention indicated	Severely altered eating or gastric function; TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated
Definition: A disorder characterized by inflammation of the stomach.				
Fracture	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic but non-displaced; immobilization indicated	Severe symptoms; displaced or open wound with bone exposure; disabling; operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Definition: A finding of traumatic injury to the bone in which the continuity of the bone is broken.				
Pneumonitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; oxygen indicated	Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated (e.g., tracheotomy or intubation)
Definition: A disorder characterized by inflammation focally or diffusely affecting the lung parenchyma.				
Dermatitis radiation	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Moist desquamation in areas other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Life-threatening consequences; skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site; skin graft indicated
Definition: A finding of cutaneous inflammatory reaction occurring as a result of exposure to biologically effective levels of ionizing radiation.				

continua

7.1 Anexo A - Toxicidades selecionadas de acordo com o CTCAE v4.0(52) - conclusão

Adverse Event	Grade			
	1	2	3	4
Platelet count decreased	<LLN - 75,000/mm ³ ; <LLN - 75.0 x 10 ⁹ /L	<75,000 - 50,000/mm ³ ; <75.0 - 50.0 x 10 ⁹ /L	<50,000 - 25,000/mm ³ ; <50.0 - 25.0 x 10 ⁹ /L	<25,000/mm ³ ; <25.0 x 10 ⁹ /L
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate a decrease in number of platelets in a blood specimen.				
Platelet count decreased	<LLN - 75,000/mm ³ ; <LLN - 75.0 x 10 ⁹ /L	<75,000 - 50,000/mm ³ ; <75.0 - 50.0 x 10 ⁹ /L	<50,000 - 25,000/mm ³ ; <50.0 - 25.0 x 10 ⁹ /L	<25,000/mm ³ ; <25.0 x 10 ⁹ /L
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate a decrease in number of platelets in a blood specimen.				
Alanine aminotransferase increased	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of alanine aminotransferase (ALT or SGPT) in the blood specimen.				
Aspartate aminotransferase increased	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of aspartate aminotransferase (AST or SGOT) in a blood specimen.				
Hypoalbuminemia	<LLN - 3 g/dL; <LLN - 30 g/L	<3 - 2 g/dL; <30 - 20 g/L	<2 g/dL; <20 g/L	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate a low concentration of albumin in the blood.				
INR increased	>1 - 1.5 x ULN; >1 - 1.5 times above baseline if on anticoagulation	>1.5 - 2.5 x ULN; >1.5 - 2.5 times above baseline if on anticoagulation	>2.5 x ULN; >2.5 times above baseline if on anticoagulation	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the ratio of the patient's prothrombin time to a control sample in the blood.				
Alkaline phosphatase increased	>ULN - 2.5 x ULN	>2.5 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of alkaline phosphatase in a blood specimen.				
GGT increased	>ULN - 2.5 x ULN	>2.5 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate higher than normal levels of the enzyme gamma-glutamyltransferase in the blood specimen. G (gamma-glutamyltransferase) catalyzes the transfer of a gamma glutamyl group from a gamma glutamyl peptide to another peptide, amino acids or water.				

7.2 Anexo B – Relatório anatomopatológico do explante de pacientes submetidos a transplante hepático

Paciente 1.

Material

1. Fígado, explante. 2. Vesícula biliar. Dados clínicos: Cirrose OH e CHC.

Macroscopia

1. Fígado, explante. Recebido fígado pesando 1516 g e medindo 24,5 x 16,0 x 8,0 cm. Superfície irregular, de aspecto multinodular com áreas cruentas e coloração pardo acastanhada. Aos cortes, observa-se cirrose macro e micronodular. Em segmento III observa-se área irregular de coloração esbranquiçada e consistência firme, medindo 5,0 x 4,0 x 2,5 cm, sendo esta entremeada por múltiplos nódulos de coloração parda escurecida medindo entre 0,1 e 0,3 cm em seus maiores eixos. Em segmento VII observa-se área com características semelhantes à descrita anteriormente, medindo 6,0 x 5,0 x 4,0 cm, em meio à qual evidencia-se formação de aspecto nodular (N1) de coloração esverdeada com limites pouco nítidos, medindo 2,0 cm no seu maior eixo. Na transição entre os segmentos V e VIII, há área com aspecto semelhante às descritas, medindo 5,0 x 4,0 x 1,5 cm; sem outras particularidades. O restante do parênquima hepático exibe coloração pardo-acastanhada, com os seguintes nódulos destacando-se entre os demais: Segmento II: Nódulo de coloração esverdeada, medindo 0,5 cm de diâmetro (N2); Segmento VIII: Nódulo de coloração esbranquiçada, medindo 0,7 cm de diâmetro (N3); Segmento VII: Nódulo de coloração esbranquiçada, medindo 0,6 cm de diâmetro (N4); Segmento IV: Nódulo de coloração esbranquiçada, medindo 0,4 cm de diâmetro (N5); Segmento IV posterior: Nódulos de coloração esbranquiçada, medindo 0,3 (N6) e 0,4 (N7) cm de diâmetro; Segmento VII posterior: Nódulos de coloração esbranquiçada, medindo 0,6 (N8) e 0,5 (N10) cm de diâmetro; e nódulo de coloração esverdeada, medindo 0,3 cm de diâmetro (N9). 2. Vesícula biliar. Recebida em conjunto vesícula biliar medindo 6,5 cm de comprimento e 5,8 cm de diâmetro máximo. Externamente, é parcialmente recoberta por serosa lisa e esverdeada. À abertura, mucosa aveludada e esverdeada e parede com estratificação habitual, com espessura média de 0,3 cm. Não foram identificados cálculos em seu interior. Material representativo é submetido a exame histológico

Conclusão

1. Fígado, explante. * CARCINOMA HEPATOCELULAR MULTIFOCAL, com as seguintes localizações e características: - Segmento VII (N1): CARCINOMA HEPATOCELULAR MODERADAMENTE DIFERENCIADO (GRAU II DE EDMONDSON-STEINER) DE PADRÃO TRABECULAR, MEDINDO 2,0 CM NO MAIOR EIXO. (Neoplasia residual em área de fibrose hialinizada e elastose permeada e entremeada por exuberante reação ductular e focos de reação gigantomitótica do tipo corpo estranho a material amorfo consistente com tratamento prévio, correspondendo estas alterações a 90% do nódulo). - Segmento II (N2): CARCINOMA HEPATOCELULAR MODERADAMENTE DIFERENCIADO (GRAU III DE EDMONDSON-STEINER), DE PADRÃO TRABECULAR E ACINAR, MEDINDO 0,5 CM DE DIÂMETRO; - Segmento VIII (N3):

CARCINOMA HEPATOCELULAR MODERADAMENTE DIFERENCIADO (GRAU III DE EDMONDSON-STEINER), DE PADRÃO TRABECULAR, MEDINDO 0,7 CM DE DIÂMETRO E COM 30% DE NECROSE; - Segmento IV (N4): CARCINOMA HEPATOCELULAR MODERADAMENTE DIFERENCIADO (GRAU III DE EDMONDSON-STEINER), DE PADRÃO TRABECULAR, MEDINDO 0,6 CM DE DIÂMETRO; - Segmento IV (N5): CARCINOMA HEPATOCELULAR MODERADAMENTE DIFERENCIADO (GRAU II DE EDMONDSON-STEINER), DE PADRÃO TRABECULAR, MEDINDO 0,4 CM DE DIÂMETRO; . Segmento VII posterior (N8): CARCINOMA HEPATOCELULAR MODERADAMENTE DIFERENCIADO (GRAU III DE EDMONDSON-STEINER), DE PADRÃO TRABECULAR, MEDINDO 0,6 CM DE DIÂMETRO; - Segmento VI/VII: CARCINOMA HEPATOCELULAR MODERADAMENTE DIFERENCIADO (GRAU II DE EDMONDSON-STEINER), DE PADRÃO TRABECULAR, MEDINDO 0,2 CM DE DIÂMETRO (achado microscópico); * COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO BEM DIFERENCIADO MEDINDO 0,5 CM DE DIÂMETRO (N10) ADJACENTE A ADENOMA DE DUCTOS BILIARES; * NÃO OBSERVADA INVASÃO VASCULAR NEOPLÁSICA; * MACRONÓDULO REGENERATIVO (N9), MEDINDO 0,3 CM DE DIÂMETRO; * Parênquima hepático exibindo extensas áreas de fibrose densa, por vezes hialinizada e eslastose, entremeadas e permeadas por exuberante reação ductular, além de acentuada congestão sinusoidal, por vezes com hemorragia em regiões centrolubulares, sendo estes achados consistentes em parte com processo reparativo secundário a agressão actínica (vide referência); * Atrofia segmentar focal em segmento VI/VIII; * CIRROSE HEPÁTICA MODERADAMENTE ATIVA COM ESTEATOSE MACROGOTICULAR DISCRETA, BALONIZAÇÃO HEPATOCELULAR E FIBROSE PERISSINUSOIDAL, COMPATÍVEL COM ESTEATO-HEPATITE. - Siderose: Grau II em hepatócitos e células de Kupffer * Outros achados: - Alterações de pequenas e grandes células - Trombose em organização de ramo da artéria hepática * Biorrepositório (T1): Carcinoma hepatocelular com fibrose; * Biorrepositório (T2): Fibrose; * Biorrepositório (N1 e N2): Cirrose; * Linfonodo hilar livre de neoplasia (01 estrutura identificada à microscopia) Referência bibliográfica: Reed G & Cox A. Am J Pathol. 1966; 48(4): 597-611. 2. Vesícula biliar. - COLESCITITE AGUDA ULCERADA; - Linfonodo pericístico livre de neoplasia (00/01)

Paciente 2

Material

1- Fígado, explante. 2- Vesícula biliar. Dados clínicos: Transplante hepático . VHC e CHC.

Macroscopia

Material recebido e fixado em formalina, consta de um frasco descrito a seguir: 1- Explante hepático pesando 1122,6g e medindo 21,5 x 8,3 x 9,2 cm com superfície nodular. Aos cortes, cirrose micronodular de coloração acastanhada. Nota-se a presença de nódulo em segmento VI medindo 2,5cm com cerca de 50% de necrose, de coloração acastanhada. No segmento IV há outro nódulo medindo 1,5cm, de coloração acastanhada. No segmento I há área esverdeada medindo 0,8cm. No segmento II há nódulo pardacento medindo 2cm. O hilo não exhibe alterações. Fragmentos representativos são submetidos ao exame histológico. 2- Vesícula biliar medindo 6cm de comprimento, 3,5cm de perímetro máximo e 0,4cm de espessura da parede. À abertura, mucosa esverdeada, sem cálculos no interior. Fragmentos representativos são submetidos ao exame histológico.

Conclusão

1- Fígado, explante. - CARCINOMA HEPATOCELULAR BEM DIFERENCIADO, GRAU 1 EDMONDSON-STEINER, PADRÃO TRABECULAR, MEDINDO 1,5 CM, LOCALIZADO EM SEGMENTO IV. - NÓDULO EXTENSAMENTE NECRÓTICO SEM NEOPLASIA RESIDUAL, MEDINDO 2,5 CM, LOCALIZADO EM SEGMENTO VI. - NÓDULO DISPLÁSICO DE ALTO GRAU, MEDINDO 2,0 CM, LOCALIZADO EM SEGMENTO II. - AUSÊNCIA DE INVASÃO NEOPLÁSICA VASCULAR. - CIRROSE HEPÁTICA DISCRETAMENTE ATIVA ASSOCIADA AO VHC. - REAÇÃO HISTIOCITÁRIA GIGANTOCELULAR DO TIPO CORPO ESTRANHO AO MATERIAL DE QUIMIOEMBOLIZAÇÃO NO HILO. 2- Vesícula biliar. - COLECISTITE CRÔNICA COM COLESTEROLOSE.

Paciente 3

Material

Fígado.

Macroscopia

Material recebido e fixado em formalina, consta de 1 frasco descrito a seguir: Fígado: Recebido produto de explante hepático, com cortes prévios (coleta de material), que pesa 1334 g e mede 25,0 x 15,0 x 8,0 cm, com hipertrofia do segmento I e hipotrofia do lobo direito. A superfície externa apresenta aspecto multinodular, de coloração castanha, com focos vinhosos. Aos cortes, observa-se cirrose predominantemente micronodular, de coloração castanha. Os seguintes macronódulos se destacam no parênquima: - NS 5= Nódulo subcapsular, localizado no segmento V, de coloração verde, castanho-parda e amarelada, consistência variando de macia à friável, encapsulado, medindo 3,1 cm no maior eixo, além da presença de aspecto homogêneo, castanho-claro, circundando esse nódulo. - NS 6= Nódulo encapsulado, localizado no segmento VI, que mede 3,0 cm no maior eixo, supcapsular, de coloração castanho-amarelada, com áreas verdes. - NS 4A= Nódulo subcapsular, localizado no segmento IV, próximo ao hilo hepático, de coloração castanho-avermelhada, encapsulado, medindo 2,0 cm no maior eixo, de consistência variando de macia a friável - NS 3A= Nódulo subcapsular, verde, encapsulado, localizado no segmento III, com medida de 1,4 cm no maior eixo. Nota-se um micronódulo de 0,2 cm, esverdeado, que dista 0,3 cm desse NS 3A; - NS 3B= Nódulo encapsulado, arredondado, com colorações castanha e verde, medindo 2,0 cm no maior eixo, de consistência friável, localizado no segmento III; - NS 4B= Nódulo subcapsular, com protrusão na superfície externa hepática, medindo 1,4 cm no maior eixo, encapsulado, de coloração castanho-parda e verde, localizado no segmento IV. - NS 4C= Nódulo ovalado, verde, de 0,5 cm, localizado no segmento IV. - NS 2A= Nódulo ovalado, de coloração castanha e verde, que mede 0,7 cm, localizado no segmento II. - NS 3C= Nódulo subcapsular, localizado no segmento III, encapsulado, de coloração castanho-parda e verde, medindo 1,0 cm no maior eixo. - NS 2B= Nódulo ovalado, de coloração castanho-parda, com foco verde, encapsulado, medindo 0,9 cm, localizado no segmento II. - NS4D = Ao redor do hilo hepático há aspecto homogêneo e castanho do parênquima (inclusive circundava os nódulos NS 4B e NS 4C) e, após os cortes dessa área, identifica-se um nódulo castanho-

esverdeado de 1,1 cm, em continuidade com um nódulo castanho irregular de 1,3, sendo a medida em conjunto equivalente a 3,3 cm, o qual será designado como NS 4D. - NS 4E= Nódulo arredondado, verde, de 0,5 cm, também circundado pelo aspecto homogêneo. Adicionalmente, são visualizados vários nódulos pequenos, geralmente esverdeados, com medida de 0,5 cm, dispersos no parênquima hepático. No mesmo frasco, acompanha vesícula biliar medindo 8,0 cm de comprimento e 4,0 cm de diâmetro máximo. Externamente, é parcialmente recoberta por serosa lisa e esverdeada. À abertura, mucosa aveludada e esverdeada e parede com estratificação habitual, com espessura média de 0,2 cm. Não foram identificados cálculos em seu interior. Material representativo é submetido a exame histológico.

Conclusão

Produto de explante hepático: - CARCINOMA HEPATOCELULAR-COLANGIOCARCINOMA COMBINADO, TIPO CLÁSSICO, MODERADAMENTE DIFERENCIADO, COM NECROSE COAGULATIVA EM CERCA DE 30-35% (ALÉM DE FOCOS DE MATERIAL AMORFO BASOFÍLICO COM REAÇÃO GIGANTOCELULAR DO TIPO CORPO ESTRANHO) POR TRATAMENTO PRÉVIO, COM ESTEATOSE DISCRETA, LOCALIZADO EM SEGMENTO V (NA MACROSCOPIA HAVIA NÓDULO DE 3,1 CM CIRCUNDADO POR ASPECTO HOMOGÊNEO, O QUAL TAMBÉM TEM FOCOS DE NEOPLASIA), ALÉM DE REAÇÃO DUCTULAR ASSOCIADA. - CARCINOMA HEPATOCELULAR-COLANGIOCARCINOMA COMBINADO, TIPO CLÁSSICO, MODERADAMENTE DIFERENCIADO, EM SEGMENTO IV E HILO HEPÁTICO, QUE CORRESPONDE À ÁREA COM ASPECTO HOMOGÊNEO E ENGLOBANDO NÓDULOS (NS4A, NS4B, NS4C, NS4D), COM ENVOLVIMENTO FOCAL DA CÁPSULA DE GLISSON (E COM ALTERAÇÕES DE TERMOCOAGULAÇÃO COMO NA ÁREA DE PROTRUSÃO DO NS4B), COM ESPARSAS ÁREAS NECRÓTICAS, HIALINIZAÇÃO E CALCIFICAÇÕES POR TRATAMENTO PRÉVIO, FOCO POUCO DIFERENCIADO DO HCC (GERALMENTE MODERADAMENTE DIFERENCIADO) NO NS4D, PRESENÇA DE REAÇÃO DUCTULAR ASSOCIADA. - CARCINOMA COM PREDOMÍNIO DO COMPONENTE HEPATOCELULAR MODERADAMENTE DIFERENCIADO, ALÉM DE FOCOS PERIFÉRICOS SUSPEITOS PARA COLANGIOCARCINOMA EM NS6 (3,0 CM) E NS3A (1,4 CM). - CARCINOMA HEPATOCELULAR COM NECROSE PARCIAL EM NS3B (2,0 CM) E MODERADAMENTE DIFERENCIADO EM NS3C (1,0 CM), ALÉM DE FOCOS DE ASPECTO DUCTULAR ATÍPICO PERIFÉRICO. - INVASÃO NEOPLÁSICA VASCULAR PRESENTE E INFILTRAÇÃO PERINEURAL CARACTERÍSTICA NÃO DETECTADA. - FOCOS DE METAPLASIA INTESTINAL EM ALGUNS DUCTOS BILIARES E CISTO PERIHILAR, FOCOS DE BILIN (G2), MÚLTIPLOS COMPLEXOS DE VON MEYENBURG (JUNTOS DA NEOPLASIA E NO PARÊNQUIMA HEPÁTICO). - FOCOS DE REAÇÃO GIGANTOCELULAR AO REDOR DE MATERIAL AMORFO BASOFÍLICO (TRATAMENTO PRÉVIO) GERALMENTE EM RAMOS ARTERIAIS, ALÉM DE EM FOCOS NO HILO E EM NÓDULOS. - RAROS NÓDULOS DISPLÁSICOS DE BAIXO GRAU. - TROMBOSE EM RECANALIZAÇÃO EM TRIBUTÁRIAS VENOSAS GERALMENTE PORTAIS E EM CERTOS RAMOS ARTERIAIS (MESMO SEM MATERIAL EXÓGENO ASSOCIADO). - CIRROSE HEPÁTICA, EM PORTADOR DO VHC (SEGUNDO DADOS CLÍNICOS) E COM COMPONENTE DE ESTEATO-HEPATITE ALCOÓLICA OU NÃO ALCOÓLICA, QUE APRESENTA ESTEATOSE MÍNIMA, FOCOS DE BALONIZAÇÃO HEPATOCELULAR VARIÁVEL, RAROS CORPÚSCULOS DE MALLORY, PREDOMÍNIO DE INFLAMAÇÃO MISTA PORTOSSEPTAL (COM PERMEAÇÃO DA INTERFACE) E LOBULAR (EVIDENTE), REAÇÃO DUCTULAR, BILIRRUBINOSTASE DISCRETA, FOCOS DE FIBROSE SINUSOIDAL, ENTRE OUTRAS ALTERAÇÕES. - OUTROS ACHADOS: ARTERIOESCLEROSE FOCAL. - VESÍCULA BILIAR DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE.

Anexo C – Dados não tratados (raw data)

ID	Sexo	idade (anos)	Virus B	Virus C	NASH	Alcool	Schistosomose	Lesões	Diametro maior lesao	Trombose	N TACE	KPS
1	M	59.8	0	0	0	1	0	3	2.8	0	5	100
2	M	72.8	0	0	1	0	0	1	2.5	0	5	90
3	M	73.7	0	0	0	1	0	2	3.8	0	3	90
4	F	78.9	1	0	0	0	0	2	5	0	2	80
5	M	59.6	0	0	0	1	0	3	4.2	0	2	90
6	M	63.4	1	0	0	0	0	1	2.0	1	1	90
7	M	70.4	0	1	0	0	0	1	10.0	1	0	90
8	M	66.6	0	1	0	0	0	2	5.0	0	2	90
9	M	66.9	0	1	0	0	0	3	5.1	0	2	90
10	M	57.7	0	1	0	0	0	2	1.5	1	0	100
11	F	80.6	1	0	0	0	0	1	4	0	3	90
12	M	75	0	0	0	1	0	1	2.4	0	2	80
13	M	53	0	1	0	0	0	1	9	1	3	80
14	M	77	0	1	0	0	0	4	6.5	0	3	90
15	M	51	0	1	0	0	0	1	4.3	0	4	90
16	M	67	0	0	0	0	1	1	2.4	1	3	90
17	M	71	1	0	0	1	0	4	3.8	0	3	80
18	M	42	1	0	0	0	0	1	4	1	0	90
19	M	72	0	1	0	0	0	3	5.4	0	2	80

Tabela com dados não tratados. As características referem-se aos parâmetros pré-tratamento, a não ser que explicitamente mencionado. Abreviações: NASH, esteatohepatite não alcoólica; N TACE, número de quimioembolizações transarteriais; KPS, Karnofsky Performance Scale

continua

Dados não tratados (continuação)

ID	ECOG	BCLC	ALT U/L	AST U/L	FA U/L	GGT	BT mg/dL	Albumin g/dL	INR	Cr mg/dL	Plaqueta x10 ⁹ /L	Dose (Gy)	AFP pre ng/mL	AFP 3m ng/mL
1	0	A	39	32	106	332	1.74	4.8	1.14	0.83	154	40	22.8	29.9
2	0	A	28	39	70	54	1.65	3.3	1.49	0.93	52	45	868.2	6.2
3	0	B	63	44	246	612	0.27	4.3	1.0	1.01	207	40	4.2	4.8
4	1	C	56	57	97	64	0.29	4.5	1.14	0.79	221	45	16.9	6.3
5	0	B	42	42	112	369	1.61	4.2	1.21	0.9	104	45	11.3	13.0
6	0	C	39	32	74	22	0.60	4.3	1.07	0.89	115	40	1296	65
7	0	C	97	89	98	182	1.17	4.2	1.19	0.86	144	30	1529.0	85.6
8	0	B	87	88	96	248	0.65	3.4	1.16	0.72	52	45	604.2	2.4
9	0	B	45	41	71	197	0.52	4.2	1.0	0.99	223	45	7.1	4.9
10	0	C	59	58	114	336	0.82	3.8	1.04	1	99	40	142.5	159.1
11	0	A	39	32	65	85	0.79	4.4	1.11	0.66	91	45	7.5	6.8
12	1	A	15	24	59	54	0.36	3.9	1.13	0.95	61	50	200.9	9.6
13	1	C	42	90	180	93	0.88	4	1.3	0.78	92	35	5494	20.0
14	0	B	119	162	127	284	0.69	3.9	1.10	0.77	103	35	52.1	163.0
15	0	A	91	109	75	80	1.01	3.9	1.22	1.32	68	45	604.5	395.8
16	0	C	39	65	232	317	1.93	3.5	1.29	1.0	133	40	40.4	9.9
17	1	C	32	37	146	266	0.87	4.0	1.42	0.76	118	45	5.8	8.6
18	0	C	36	43	95	33	1.31	3.8	1.38	0.72	133	40	1356.0	303.0
19	1	C	33	45	136	94	0.71	4.1	1.03	0.88	300	30	317.2	55.7

Abreviações: ECOG, Grupo Cooperativo de Oncologia do Leste, BCLC, Classificação do Barcelona Clinic Liver Cancer; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase, GGT, gama glutamil transferase; BT, bilirrubina total; INR, international normalized ratio; Cr, creatinina; AFP, alfa-fetoproteína

continua

Dados não tratados (conclusão)

ID	Melhor Resposta mRECIST	t_resp (meses)	t_LPFS (meses)	LPFS	t_liver PFS (meses)	liver PFS	t_DPFS (meses)	DPFS	t_OS (meses)	obito	Tx	t_TX (meses)	tipo Tx
1	CR	3.8	6.7	0	6.7	0	44.2	0	44.2	0	1	6.7	d. cadaver
2	CR	3.1	23.0	0	9.1	1	23.0	0	26.5	1	0	.	.
3	SD	9.4	12.1	1	15.4	1	15.4	0	22.0	1	0	.	.
4	PR	3.6	16.8	1	38.5	0	38.5	0	38.6	0	0	.	.
5	PR	10.7	11.5	0	36.7	0	36.7	0	36.7	0	1	11.4	d. cadaver
6	CR	3.1	6.4	1	6.4	1	9.4	1	24.9	1	0	.	.
7	PR	5.1	5.1	0	5.1	0	5.1	0	6.4	1	0	.	.
8	CR	3.3	16.6	0	16.6	1	16.6	0	17.5	1	0	.	.
9	CR	3.3	36.0	0	12.1	1	28.5	1	34.7	0	0	.	.
10	CR	6.8	17.3	0	2.2	1	17.3	0	21.0	1	0	.	.
11	CR	12.6	31.8	0	31.8	0	31.8	0	32.7	0	0	.	.
12	CR	9.9	23.3	0	15.9	1	23.3	0	23.9	0	0	.	.
13	CR	3.3	14.1	0	8.9	1	22.5	0	22.5	0	1	14.1	intervivo
14	PR	6.3	6.3	0	3.2	1	6.3	0	8.2	1	0	.	.
15	PR	2.9	13.1	0	5.9	1	13.1	0	13.7	1	0	.	.
16	CR	3.1	5.9	0	5.9	0	5.9	0	8.7	1	0	.	.
17	PR	2.4	5.9	0	5.9	1	2.4	1	14.1	0	0	.	.
18	PR	3.4	7.7	1	13.9	0	5.5	1	13.7	0	0	.	.
19	PR	2.6	5.7	1	7.1	1	7.1	0	10.3	0	0	.	.

Abreviações: CR, resposta completa; PR, resposta parcial; SD, doença estável; “ t_”, tempo; LPFS, local progression free survival (sobrevida livre de progressão local); DPFS, sobrevida livre de progressão à distância; OS, sobrevida global; Tx, trasnplante; d. cadaver, doador cadáver

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*. 2018 Nov 12;68(6):394–424.
2. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level. *JAMA Oncol*. 2017;98121(12):1683–91.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86.
4. Liver, Globocan 2018. World Health Organization. [Internet]. 2018. p. 6–7. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>
5. Ministério da Saúde. Câncer de fígado, INCA [Internet]. [cited 2018 Jun 18]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/figado>
6. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5):S35–50.
7. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora M V., Farias AQ, Cunha-Silva M, França JID, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: Incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Ann Hepatol*. 2014;13(4):386–93.
8. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics*. 2010;65(12):1285–90.
9. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329–38.

10. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301–14.
11. Stuart KE, Abdalla EK. Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 27]. p. 1–23. Available from: www.uptodate.com
12. 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 Jan;55(1):132–40.
13. Herman P, Lopes F de LM, Kruger JAP, Fonseca GM, Jeismann VB, Coelho FF. Ressecção de carcinoma hepatocelular na era do transplante de fígado: Vale a pena? Experiência de um único centro. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(3):169–74.
14. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693–700.
15. Bittencourt PL, Farias AQ, Couto CA. Liver Transplantation in Brazil. *Liver Transplant*. 2016 Sep;22(9):1254–8.
16. Chagas AL. Avaliação da recidiva do carcinoma hepatocelular em pacientes submetidos a transplante de fígado no Brasil. [tese]: São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.
17. Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. European Association for the Study of the Liver; 2012;57(4):794–802.
18. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg*. 2010;252(6):903–12.

19. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2006;243(3):321–8.
20. Kikuchi L, Menezes M, Chagas AL, Tani CM, Alencar RSSM, Diniz MA, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma: Risk factors for survival. *World J Gastroenterol.* 2014;20(6):1585–93.
21. Vogl TJ, Naguib NNN, Nour-Eldin N-EA, Rao P, Emami AH, Zangos S, et al. Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: Palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications. *Eur J Radiol.* 2009 Dec;72(3):505–16.
22. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37(2):429–42.
23. Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, et al. Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 10;34(17):2046–53.
24. Browne E. Table of Radioactive Isotopes [Internet]. 1997 [cited 2018 Jul 6]. Available from: www.nucleardata.nuclear.lu.se
25. 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.* 2018 Jul 1;36(19):1913–21.
26. 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.

27. Kikuchi L, Chagas AL, Alencar RS, Paranaguá-Vezozzo DC, Carrilho FJ. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Antivir Ther.* 2013;18(3 Pt B):445–9.
28. Raoul J-L, 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.* 2011 May;37(3):212–20.
29. Hall EJ. GAJ. *Radiobiology for the Radiologist Seventh Edition.* 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011;12-53.
30. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: Are more than the 5 Rs involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(2):254–62.
31. Kim MS, Kim W, Park IH, Kim HJ, Lee E, Jung JH, et al. Radiobiological mechanisms of stereotactic body radiation therapy and stereotactic radiation surgery. *Radiat Oncol J.* 2015;33(4):265–75.
32. Zhou J, Sun HC, Wang Z, Cong WM, Wang JH, Zeng MS, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2017 Edition). *Liver Cancer.* 2018;7(3):235–60.
33. Seong J. Challenge and hope in radiotherapy of hepatocellular carcinoma. *Yonsei Med J.* 2009;50(5):601–12.
34. Kalogeridi M-A. Role of radiotherapy in the management of hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Hepatol.* 2015;7(1):101.
35. Reed GB, Cox a. J. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol.* 1966;48(4):597–611.
36. Kim J, Jung Y. Radiation-induced liver disease: current understanding and future perspectives. *Exp Mol Med.* Nature Publishing Group; 2017;49(7):e359.

37. Schefter TE, Kavanagh BD. Radiation therapy for liver metastases. *Semin Radiat Oncol*. Elsevier Inc.; 2011 Oct;21(4):264–70.
38. Tao C, Yang L-X. Improved radiotherapy for primary and secondary liver cancer: stereotactic body radiation therapy. *Anticancer Res*. 2012 Feb;32(2):649–55.
39. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-Associated Liver Injury. *Int J Radiat Oncol*. 2010 Mar;76(3):S94–100.
40. Guha C, Kavanagh BD. Hepatic Radiation Toxicity: Avoidance and Amelioration. *Semin Radiat Oncol*. Elsevier Inc.; 2011;21(4):256–63.
41. Cárdenes HR, Price TR, Perkins SM, Maluccio M, Kwo P, Breen TE, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2010 Mar 27;12(3):218–25.
42. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):447–53.
43. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RKS, et al. Sequential Phase I and II Trials of Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013 May;31(13):1631–9.
44. Dawson LA, Anderson UMD. Radiation Therapy Oncology Group Rtog 1112 Randomized Phase III Study of Sorafenib Versus Stereotactic Body Radiation Therapy Followed By Sorafenib in Hepatocellular Randomized Phase Iii Study of Sorafenib Versus Stereotactic Body Radiation Therapy Follow [Internet]. 2014. Available from: <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable.aspx>
45. National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary Cancers [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers. 2018. p. 1–94. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf

46. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct 1;23(suppl 7):vii41–8.
47. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):358–80.
48. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020–2.
49. Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, second english edition. Tokyo: Kanehara & Co; 2003.
50. Kokudo N, Makuuchi M. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma in Japan: the J-HCC guidelines. *J Gastroenterol*. 2009 Jan 16;44(S19):119–21.
51. Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb 19;30(01):052–60.
52. National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. 2010. p. 0–71. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
53. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191.
54. Timmerman R. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA*. 2010 Mar 17;303(11):1070.
55. Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannenmacher M, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: Long-term experience and prognostic

- factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(3):809–16.
56. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol*. 1999 Jun;175 Suppl:57–63.
 57. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 10;34(5):460–8.
 58. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378–90.
 59. Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, Kim JH, Shin JH, An JH, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion : A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):661–9.
 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*. Elsevier Ltd; 2009 Jan;10(1):25–34.
 61. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1572–8.