



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARTA RESENDE DE CAMPOS

***Análise Paramétrica da Perfusão por Ressonância Magnética do
Carcinoma Hepatocelular Avançado Tratado com Sorafenib***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE IMAGIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR LUÍS FILIPE MARREIROS CASEIRO ALVES

DR.^a ISABEL SOFIA CORREIA CANDELÁRIA

JANEIRO/2018

Análise Paramétrica da Perfusão por Ressonância Magnética do Carcinoma Hepatocelular Avançado Tratado com Sorafenib

Autores:

Marta Resende de Campos¹

Dr.^a Isabel Sofia Correia Candelária^{2,3}

Professor Doutor Luís Filipe Marreiros Caseiro Alves^{1,2}

Afiliação:

- 1- Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
- 2- Serviço de Imagem Médica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
- 3- Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, Portugal

Contactos:

martaresendecampos@gmail.com

auxilio.mate@gmail.com

caseiro.alves@gmail.com

Lista de abreviaturas

AFP – Alfa-fetoproteína

AIF – *Input* de função arterial

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

BCLC – *Barcelona Clinic for Liver Cancer*

CHC – Carcinoma Hepatocelular

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

ECOG – *Eastern Oncology Cooperative Group*

FA – Fosfatase alcalina

FLT3 – Tirosina-cinase 3 fms-relacionado

GGT – Gama glutamil transferase

HASTE – *Half-Fourier-Acquired Single-shot Turbo Spin Echo*

ktrans – Unidade de permeabilidade vascular

LDH – Lactato desidrogenase

mRECIST – *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

PDGFR- β – Recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas β

PFS – Sobrevivência livre de progressão

RF – Radiofrequência

RM – Ressonância Magnética

ROI – *Region of Interest*

SPAIR – *Spectral Attenuated Inversion Recovery*

TC – Tomografia Computorizada

VEGFR – Recetor do fator de crescimento vascular endotelial

VIBE – *Volumetric Interpolated Breath-hold Examination*

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Resumo

Introdução: O sorafenib é a terapêutica atualmente recomendada em doentes com carcinoma hepatocelular avançado. Entre os vários biomarcadores disponíveis para a avaliação da resposta terapêutica e do prognóstico, existe a perfusão por Ressonância Magnética na qual, através da unidade de permeabilidade vascular (k_{trans}), se obtém informação relativa às propriedades microvasculares das lesões tumorais. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da terapêutica com sorafenib em doentes com carcinoma hepatocelular avançado, através da técnica de perfusão por Ressonância Magnética.

Materiais e Métodos: Neste estudo observacional retrospectivo, foram incluídos 27 doentes, com diagnóstico de carcinoma hepatocelular avançado e indicação para terapêutica paliativa com sorafenib. Foi realizado estudo de Ressonância Magnética hepática antes do início da terapêutica com sorafenib, aos 3 e aos 6 meses após o seu início. As imagens adquiridas foram utilizadas para fusão dos mapas paramétricos de perfusão, obtendo-se o valor de k_{trans} , através do *software* NordicICE.

Resultados: O valor de k_{trans} obtido antes do início da terapêutica foi diferente do valor de k_{trans} obtido 6 meses após o seu início ($p=0,028$). No entanto, não existiram diferenças significativas no valor de k_{trans} antes do início da terapêutica e aos 3 meses após o seu início ($p=0,115$). Não se observou correlação entre o valor de k_{trans} obtido antes do início da terapêutica e a dimensão da lesão ($p=0,376$). O valor de k_{trans} , objetivado antes do início da terapêutica, não foi significativamente diferente entre os doentes submetidos previamente a quimioembolização e os que não foram submetidos ($p=0,587$). Associadamente, o valor de k_{trans} obtido antes do início da terapêutica nos doentes com sobrevivência livre de progressão superior a 6 meses não foi significativamente superior ao valor de k_{trans} nos doentes com sobrevivência livre de progressão inferior ou igual a 6 meses ($p=0,113$).

Discussão: O valor de ktrans variou com o tempo de tratamento, sendo essa diferença mais significativa quando comparada a avaliação antes do início da terapêutica e aos 6 meses após o seu início. Verificou-se que o valor de ktrans não foi afetado pela dimensão da lesão, corroborando a utilização do valor de ktrans na avaliação da resposta à terapêutica anti-angiogénica. A realização de quimioembolização não teve impacto na alteração do valor de ktrans. O valor de ktrans obtido antes do início da terapêutica não permitiu realizar inferências relativas ao prognóstico.

Conclusão: O valor de ktrans pode servir como biomarcador da perfusão tumoral na resposta à terapêutica anti-angiogénica.

Palavras-chave: Angiografia por Ressonância Magnética; biomarcadores tumorais; carcinoma hepatocelular; inibidores da angiogénese; imagem por Ressonância Magnética.

Abstract

Introduction: Sorafenib is the currently recommended therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma. Among the several biomarkers available for the therapeutic response and prognosis evaluation, there is perfusion Magnetic Resonance Imaging in which, using volume transfer constant (ktrans), information is obtained regarding the tumor microvascular properties. The aim of this study was to evaluate the impact of sorafenib therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma using perfusion Magnetic Resonance Imaging.

Material and Methods: This retrospective observational study included 27 patients with diagnosis of advanced hepatocellular carcinoma and indication for sorafenib palliative therapy. Hepatic Magnetic Resonance Imaging was performed at the baseline and 3 and 6 months after initiation of sorafenib therapy. The images were used to merge the parametric perfusion maps, obtaining the ktrans parameter through the NordicICE software.

Results: Baseline ktrans value was different from the ktrans value obtained 6 months after initiation of sorafenib therapy ($p=0.028$). However, there were no significant differences in ktrans value prior to initiation of therapy and at 3 months after initiation ($p=0.115$). There was no correlation between baseline ktrans value and the lesion size ($p=0.376$). Ktrans value, targeted prior to initiation of therapy, was not significantly different between patients who was previously submitted to chemoembolization and those who were not submitted ($p=0.587$). The baseline ktrans value in patients with progression free survival greater than 6 months was not significantly higher than the ktrans value in patients with progression free survival less than or equal to 6 months ($p=0.113$).

Discussion: Ktrans value varied with treatment time, and the most significant difference was observed when comparing the indicated parameters before therapy initiation and 6 months after therapy initiation. It was verified that ktrans value was not affected by the lesion size,

corroborating the use of the ktrans value in the evaluation of the anti-angiogenic therapy response. Chemoembolization did not affect the change in ktrans value. The baseline ktrans value did not allow making prognosis related inferences.

Conclusion: Ktrans value may be useful as an image biomarker in the evaluation of the anti-angiogenic therapy response.

Keywords: Angiogenesis inhibitors; hepatocellular carcinoma; Magnetic Resonance angiography; Magnetic Resonance Imaging; tumor biomarkers.

Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma doença prevalente em todo o mundo, correspondendo ao sexto cancro mais frequente e à segunda causa mais comum de morte por cancro, representando um problema de saúde global. [1-3] Nos últimos anos, a incidência de CHC tem vindo a aumentar, sobretudo nos países desenvolvidos. [3] Entre 70-90% dos casos de CHC ocorrem em doentes com doença hepática crónica e cirrose. [4,5] A maioria dos doentes com CHC apresenta-se com doença avançada no momento do diagnóstico, dada a escassez de sintomatologia específica nos estadios iniciais, o que condiciona um pior prognóstico. [2,5-8]

As opções terapêuticas do CHC dependem essencialmente do estadio da doença, sendo que a ressecção cirúrgica, transplantação hepática, ablação ou quimioembolização estão preconizadas em estadios iniciais (estadios A e B da Classificação *Barcelona Clinic for Liver Cancer* (BCLC)). [5,9,10] Os doentes com estadios mais avançados (estadio C e D da Classificação BCLC) apresentam opções terapêuticas mais limitadas e menos eficazes. [5,9,10] Nos últimos anos, verificou-se um avanço no conhecimento da patogénese molecular do CHC, que levou ao desenvolvimento de terapêuticas moleculares alvo, como o sorafenib. [4,6,11,12] Este fármaco é um inibidor das multikinases, com atividade contra o proto-oncogene da serina/treonina proteína-quinase Raf-1 e o proto-oncogene B-Raf, o recetor do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR) 1 a 3, o recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas β (PDGFR- β), bem como o gene tirosina-quinase 3 fms-relacionado (FLT3), o gene RET e o gene c-KIT, estimulando a apoptose e inibindo a proliferação e angiogénese das células tumorais. [4,5,9,13-16] Atualmente, o sorafenib constitui o tratamento preconizado no CHC avançado, tendo sido demonstrado o seu efeito no aumento da sobrevivência global mediana destes doentes em, aproximadamente, 3 meses. [5,9,12-15,17] Geralmente, a terapêutica com sorafenib está indicada em doentes com estadio B da

Classificação BCLC refratários às terapêuticas locorregionais ou que têm contraindicações à sua realização, assim como em doentes com estadio C da Classificação BCLC. [4,13]

Tendo em conta o elevado custo e a toxicidade deste fármaco, é crucial existir uma avaliação precoce da resposta terapêutica e do prognóstico, existindo, para esse efeito, marcadores clínicos, biológicos, moleculares, assim como imagiológicos. [2,12,15] Dentro dos marcadores imagiológicos, foram estabelecidos vários critérios, baseados no tamanho da lesão, como os *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (mRECIST). [6] No entanto, as terapêuticas anti-angiogénicas usadas no CHC induzem necrose tumoral, podendo condicionar a ausência de alterações no tamanho da lesão ou o seu aumento relativo, o que pode levar a uma categorização inadequada. [6,7,16,18] Neste sentido, verificou-se um interesse crescente em novas técnicas de avaliação da perfusão tumoral, através da Tomografia Computorizada (TC) ou da Ressonância Magnética (RM), por exemplo. [2,11,14] Em RM esta metodologia tem como base a aquisição de imagens ponderadas em T1, antes, durante e após a administração endovenosa de contraste paramagnético, obtendo-se informação relativa às propriedades microvasculares das lesões tumorais, sob a forma de uma variável mensurável, a unidade de permeabilidade vascular (k_{trans}). [11,18,19] Esta variável determina o fluxo do contraste paramagnético do espaço intravascular para o espaço extracelular. [19]

Considerando que o sorafenib pode determinar alterações tardias no tamanho da lesão, a utilização de métodos não invasivos como a perfusão por RM permite monitorizar a resposta à terapêutica e prognóstico, numa fase precoce do tratamento, podendo-se revelar um biomarcador útil nestes doentes. [11,19]

O objetivo do estudo consistiu na avaliação, retrospectiva, do impacto clínico da terapêutica com sorafenib em doentes com CHC avançado, através da técnica de perfusão por RM.

Materiais e Métodos

Características da amostra

Para a realização deste estudo foram selecionados, retrospectivamente, os doentes que foram incluídos no projeto “Quantificação da perfusão tumoral em RM – um biomarcador da resposta terapêutica no CHC multifocal”, a decorrer no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), entre maio de 2013 e janeiro de 2017. A estes doentes foi estabelecido o diagnóstico de CHC, por apresentarem dois métodos de imagem distintos (TC e RM) com características concordantes para o seu diagnóstico, ou através de caracterização histológica. Todos os doentes cumpriam os seguintes critérios de inclusão: idade superior a 18 anos; *Child Pugh* A ou B; *Eastern Oncology Cooperative Group* (ECOG) 0, 1 ou 2; CHC com doença extra-hepática; CHC com critérios de irressecabilidade em TC ou RM e CHC refratário a terapêuticas locorregionais (quimioembolização ou termoablação por radiofrequência (RF)) ou sem indicação para realização das mesmas (por invasão vascular ou variantes anatómicas). Os critérios de exclusão aplicados foram: nefropatia grave ou insuficiência renal crónica (taxa de filtração glomerular < 30ml/min/s) e existência de outra contra-indicação absoluta à utilização de contraste paramagnético ou à realização de RM. Inicialmente foram selecionados 35 doentes com CHC avançado, tendo sido incluídos no presente estudo 27 doentes.

Foram determinados os valores da aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), alfa-fetoproteína (AFP), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT), lactato desidrogenase (LDH) e bilirrubina antes do início da terapêutica com sorafenib e, de forma seriada, durante o tratamento. Todos os doentes foram tratados com sorafenib na dose de 400mg, 2id, *per os*. Foi monitorizada a ocorrência de reações adversas, nomeadamente anorexia, fadiga, diarreia ou lesões dermatológicas (síndrome mão-pé ou eritrodisestesia palmo-plantar, exantema, xerostomia). Nos doentes que apresentaram

reações adversas a dose foi reduzida para 200mg, 2 id, sendo que nos casos refratários o fármaco foi suspenso.

Além de se inserir num projeto com aprovação pela Comissão de Ética do CHUC, foi assegurada anonimização dos dados pelo médico responsável, assumindo assim as responsabilidades éticas.

Técnica de RM

Os exames de RM foram realizados num equipamento de 3 Tesla (Magnetom Trio; Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany), com antena de corpo multicanal. Os doentes foram submetidos a um estudo de RM hepática antes do início da terapêutica, aos 3 e aos 6 meses após o início da terapêutica. Foi administrado um bólus de 8ml de gadobutrol (Gd-DO3A-butrol), um agente de contraste paramagnético (Gadovist, 0,1ml/kg), seguidos da administração de 20ml de soro salino. Ambos foram administrados por via endovenosa, através de um injetor automático.

Foram adquiridas imagens no plano axial, com sequências ponderadas em T1 (em fase e oposição de fase), T2 *Spectral Attenuated Inversion Recovery* (SPAIR) e ponderação de difusão. Associadamente foram adquiridas imagens no plano coronal, com ponderação T2 *Half-Fourier-Acquired Single-shot Turbo Spin Echo* (HASTE). Foi realizado um estudo dinâmico durante o primeiro minuto após a injeção de contraste paramagnético, com resolução temporal de 2 segundos, através de um sequência 3D com ponderação T1 *Volumetric Interpolated Breath-hold Examination* (VIBE). Os diversos parâmetros do protocolo de aquisição utilizado encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 – Protocolo de aquisição utilizado.

	TR (ms)	TE (ms)	Espessura de corte (mm)	Intervalo entre cortes (mm)	Número de cortes	Matriz (mm)	<i>Flip angle</i> (°)	FOV (mm)	Tempo de aquisição
T1 (fase/oposição de fase)	4,36	1,32/ 2,46	4	0,8	56	320x224	9	400	17''
T2 SPAIR	3000	88	5	1	30	320x304	139	380	2'38''
Difusão	90	67	10	2	1	136x123		370	3'07''
T2 HASTE	1600	88	5	1,5	35	384x307	150	420	1'44'
T1 VIBE	3,11	1,12	3,6	0,72	20	128x128	25	320	3'30''

Abreviaturas: TR – Tempo de Repetição; TE – Tempo de Eco; FOV – *Field of View*.

Processamento e Análise da Imagem

As imagens obtidas no plano coronal ou axial, com ponderação T2, foram utilizadas para fusão dos mapas paramétricos de perfusão, obtendo-se o valor de *ktrans*, através do *software* NordicICE (Nordic NeuroLabs, Bergen, Suécia). Para referenciação anatómica, foram utilizadas as imagens obtidas no plano coronal, com ponderação T2 HASTE, dada a sua sensibilidade aos artefactos de movimento. Um observador único traçou as *Regions of Interest* (ROIs), incorporando o volume total da lesão nas imagens de fusão. Foi realizada correção de artefactos de movimento, assim como o alisamento temporal das curvas de análise nas sequências dinâmicas, para redução de distorções. A análise quantitativa da perfusão foi realizada a partir de mapas T1, gerados com quatro ângulos de báscula diferentes (2°, 5°, 10° e 15°), e as curvas cinéticas foram determinadas utilizando o modelo Tofts, sendo que ambos estão incluídos no módulo de perfusão existente no *software* referido previamente. O *input* de função arterial (AIF) foi determinado a partir do fluxo na aorta abdominal e a variável paramétrica (*ktrans*) foi extraída do modelo cinético. Para cada doente foram avaliadas as características morfológicas das lesões, a intensidade de sinal, o realce e a perfusão tumoral, assim como elaborados os histogramas e mapas paramétricos correspondentes.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* IBM SPSS versão 24.0. Para todas as variáveis consideradas foi realizada uma análise estatística descritiva. Para a comparação entre o valor de ktrans obtido antes do início da terapêutica, aos 3 e aos 6 meses após o início da terapêutica, foi aplicado o teste de Friedman. Recorreu-se ao teste dos Sinais para comparar o valor de ktrans obtido antes do início da terapêutica e aos 3 meses após o seu início. Para avaliar a correlação entre a dimensão da lesão e o valor de ktrans, obtido antes do início da terapêutica com sorafenib, foi aplicado o coeficiente de correlação de Spearman. Na análise comparativa entre o valor de ktrans obtido antes do início da terapêutica, nos doentes já submetidos ou não submetidos a quimioembolização, recorreu-se ao teste U de Mann-Whitney. O mesmo teste foi aplicado para comparar o valor de ktrans obtido antes do início da terapêutica nos doentes que apresentaram uma sobrevivência livre de progressão (PFS) superior a 6 meses ou inferior ou igual a 6 meses. Foi ainda realizado o teste de Kaplan-Meier para estimativas da PFS.

Neste estudo, a presença de um valor de p inferior a 0,05 foi considerado como indicativo de significância estatística.

Resultados

Inicialmente foram selecionados 35 doentes com CHC avançado, sendo que 8 doentes foram excluídos por ausência de RM hepática antes do início da terapêutica, não cumprimento da terapêutica ou ausência de avaliação analítica (Figura 1). Foram, desta forma, incluídos no estudo um total de 27 doentes, 4 do sexo feminino (11,4%) e 23 do sexo masculino (85,2%). A média de idades foi de $65,22 \pm 9,15$ anos, com idades compreendidas entre os 48 e os 84 anos ($63 \pm 7,35$ no sexo feminino e $65,61 \pm 9,51$ no sexo masculino) (Tabela 2). Destes 27 doentes, apenas 20 realizaram a RM hepática aos 3 meses após o início da terapêutica e somente 6 realizaram a RM hepática aos 6 meses após o início da terapêutica, tendo os restantes falecido no decorrer do projeto.

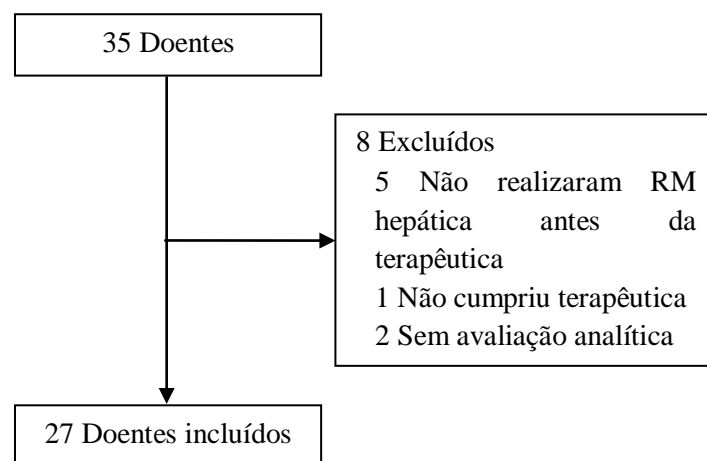


Figura 1 – Doentes incluídos no estudo.

Relativamente às características clínicas da amostra considerada, todos os doentes apresentavam hepatopatia subjacente, sendo que 24 doentes (88,9%) tinham cirrose, 2 doentes (7,4%) hepatite C, 4 doentes (14,8%) hepatite B, 2 doentes (7,4%) infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), 21 doentes (77,8%) contexto alcoólico e 4 doentes (14,8%) esteatose hepática não alcoólica. A ECOG era de 0 em 24 doentes (88,9%) e de 1 em 3 doentes (11,1%). Além disso, 24 doentes (88,9%) tinham um *Child-Pugh* A e 3 doentes (11,1%) tinham um *Child-Pugh* B. Alguns doentes foram submetidos a terapêutica prévia

como quimioembolização (n=9; 33,33%), ablação por RF (n=5; 18,5%), ressecção cirúrgica (n=2; 7,4%) ou terapêutica sistêmica antiviral (n=2; 7,4%), no contexto de hepatite B, hepatite C ou infecção por VIH.

Tabela 2 – Características demográficas e clínicas da amostra.

Idade – anos	65,22±9,15
Sexo – número (%)	
Feminino	4 (11,4%)
Masculino	23 (85,2%)
Doença subjacente – número (%)	
Cirrose	24 (88,9%)
Hepatite C	2 (7,4%)
Hepatite B	4 (14,8%)
Infecção por VIH	2 (7,4%)
Álcool	21 (77,8%)
Esteatose hepática não alcoólica	4 (14,8%)
ECOG – número (%)	
0	24 (88,9%)
1	3 (11,1%)
<i>Child-Pugh</i>	
A	24 (88,9%)
B	3 (11,1%)
Terapia prévia – número (%)	
Quimioembolização	9 (33,33%)
Ablação por RF	5 (18,5%)
Ressecção cirúrgica	2 (7,4%)
Terapêutica sistêmica antiviral	2 (7,4%)

Apenas 6 doentes (22,22%) realizaram RM hepática antes do início da terapêutica, aos 3 e aos 6 meses após o início da terapêutica, apresentando um valor mediano de ktrans de $0,475\text{min}^{-1}$, $0,205\text{min}^{-1}$ e de $0,105\text{min}^{-1}$, respetivamente. Verificou-se, estatisticamente, que existe pelo menos uma avaliação em que o valor de ktrans é diferente das restantes ($p=0,029$), para $\alpha=0,05$. Essa diferença ocorre entre o valor de ktrans obtido antes do início da terapêutica e o valor de ktrans obtido 6 meses após o início da terapêutica ($p=0,028$), sendo estatisticamente significativa para $\alpha=0,05$, apesar do número reduzido de doentes.

Dos 20 doentes (74,07%) que realizaram apenas RM hepática antes do início da terapêutica e aos 3 meses, o valor mediano de ktrans antes do início da terapêutica foi de $0,255\text{min}^{-1}$ e de $0,195\text{min}^{-1}$ 3 meses após o início da terapêutica ($p=0,115$), não se verificando diferenças estatisticamente significativas, para $\alpha=0,05$. Um exemplo das imagens, mapas paramétricos e curvas métricas do ktrans, obtidos após o processamento do estudo de perfusão é apresentado na Figura 2.

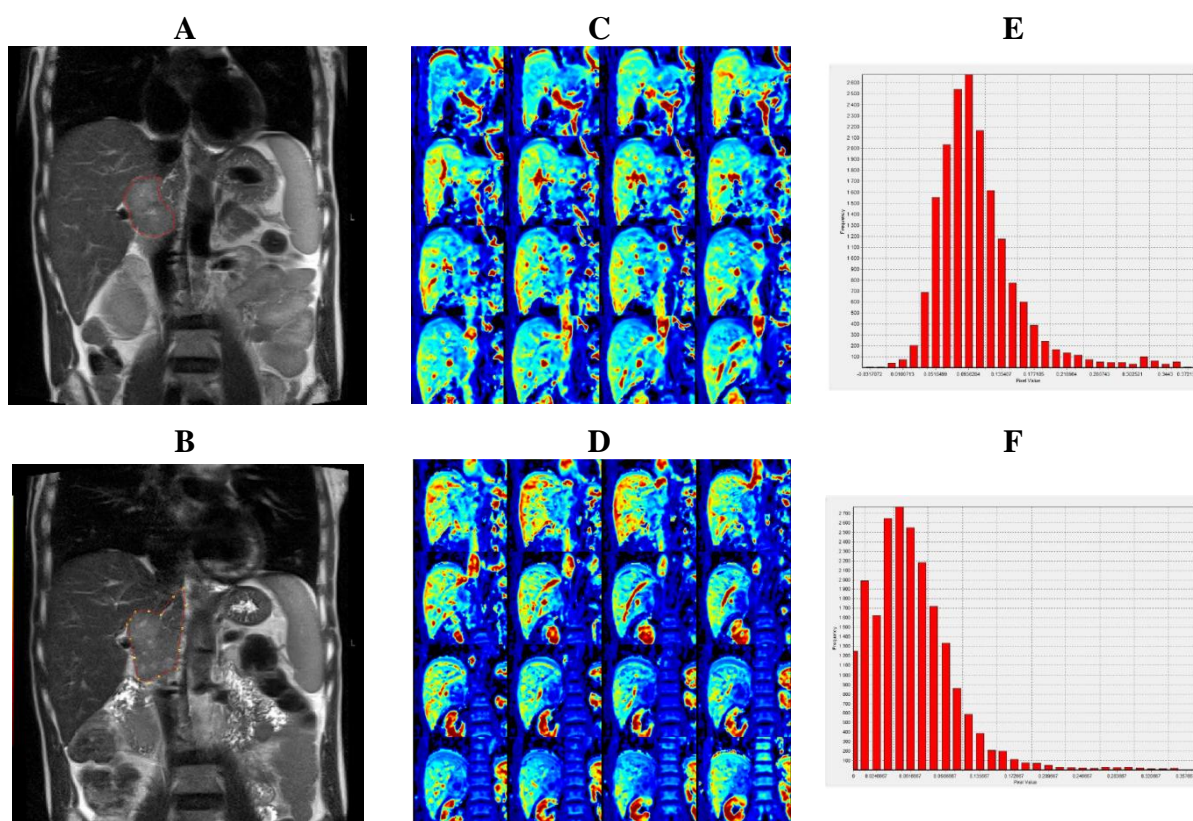


Figura 2 – Processamento do estudo de perfusão. Imagens obtidas em plano coronal, com ponderação T2 (A, B), mapas paramétricos (C, D) e curvas métricas da constante de transferência (ktrans) (E, F), obtidos antes do início da terapêutica com sorafenib (A, C, E) e 3 meses após o início da terapêutica (B, D, F), em doente com CHC avançado.

Relativamente à influência da dimensão da lesão no valor de ktrans, obtido antes do início da terapêutica, o valor do coeficiente de correlação de Spearman foi de $-0,178$, não sendo estatisticamente significativo ($p=0,376$), para $\alpha=0,05$.

Do número total de doentes considerados, apenas 9 (33,33%) foram submetidos previamente a quimioembolização, sendo que o valor mediano de ktrans antes do início da terapêutica nestes doentes foi de $0,29\text{min}^{-1}$, e de $0,27\text{min}^{-1}$ nos 18 doentes (66,66%) que não foram submetidos a quimioembolização prévia. Apesar do valor mediano de ktrans ser discretamente diferente entre estes 2 grupos, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,587$), para $\alpha=0,05$.

Da avaliação da PFS verificou-se que 12 doentes (44,4%) teriam uma sobrevivência superior a 6 meses, 9 doentes (33,3%) uma sobrevivência inferior ou igual a 6 meses, não podendo ser aplicado este parâmetro em 6 doentes (22,2%). O valor mediano de ktrans obtido antes do início da terapêutica nos doentes com PFS superior a 6 meses foi de $0,255\text{min}^{-1}$, e de $0,45\text{min}^{-1}$ nos doentes com PFS inferior ou igual a 6 meses. Além de não se verificar a relação de que um valor de PFS superior a 6 meses está associado a um valor mediano de ktrans mais elevado, esta não foi estatisticamente significativa ($p=0,113$), para $\alpha=0,05$. De acordo com a informação obtida, o valor da PFS aos 6 meses foi de 84,3% e aos 12 meses foi de 60,2%.

Em relação às reações adversas ocorridas durante o tratamento, 9 doentes (33,3%) apresentaram fadiga, 6 doentes (22,2%) diarreia, 5 doentes (18,5%) anorexia, 3 doentes (11,1%) xerodermia, 2 doentes (7,4%) síndrome mão-pé, exantema ou alopecia e 1 doente (3,7%) apresentou xerostomia, náuseas, dor abdominal, anemia, disfonia ou prurido. Apesar do elevado número de reações adversas, 24 doentes (88,9%) mantiveram a dose preconizada de sorafenib (400mg, 2id), tendo sido reduzida a dose para 200mg, 2 id, apenas em 3 doentes (11,1%). O fármaco não foi suspenso em nenhum doente.

Discussão

Os critérios mRECIST, são amplamente aceites para a avaliação da resposta terapêutica em vários ensaios clínicos oncológicos, dada a sua facilidade de utilização e reprodutibilidade. [6,20,21] No entanto, as novas terapêuticas anti-angiogénicas podem induzir necrose tumoral e estabilização do crescimento tumoral, dificultando a avaliação da resposta farmacológica. [6,20,22] Neste sentido, tem-se verificado um aumento da utilização da técnica de perfusão por RM no CHC avançado, permitindo monitorizar a resposta à terapêutica, numa fase precoce do tratamento. [6,8] Além disso, esta técnica apresenta inúmeras vantagens como o facto de estar associada a uma grande cobertura, elevada resolução espacial e de contraste, ausência de exposição a radiação ionizante, e o facto de possibilitar uma avaliação quantitativa da alteração vascular tumoral, após o tratamento. [2,6,11,16] Um dos parâmetros obtidos pela técnica de perfusão por RM é o k_{trans} , que determina o fluxo do contraste do espaço intravascular para o espaço extracelular, podendo indicar uma alteração do fluxo sanguíneo tumoral ou da permeabilidade vascular. [8,11,19,23]

Neste estudo, verificou-se que o valor de k_{trans} varia com o tempo de tratamento, sendo essa diferença mais significativa quando comparada a avaliação antes do início da terapêutica e aos 6 meses após o seu início, apoiando a utilidade do uso do valor de k_{trans} na avaliação da resposta à terapêutica com sorafenib no CHC avançado. Adicionalmente, sustenta o benefício clínico da sua utilização, dado o efeito direto sobre a microvasculatura do CHC. No entanto, não se conseguiu verificar uma diferença significativa na avaliação antes do início da terapêutica e aos 3 meses após o seu início, constatando-se que só existe uma diferença significativa no valor de k_{trans} após um maior período de tratamento com sorafenib. Isto pode ser justificado pela reduzida dimensão da amostra.

O k_{trans} apenas indica alteração da permeabilidade vascular ou do fluxo sanguíneo, não sendo afetado pela dimensão da lesão, o que foi verificado neste estudo, uma vez que não

existe correlação entre o valor de ktrans e a dimensão da lesão. [11,19,22,23] Este resultado corrobora, assim, a utilização do valor de ktrans na avaliação da resposta terapêutica, aquando da utilização de sorafenib no CHC avançado, dado tratar-se de uma terapêutica anti-angiogénica.

Alguns doentes com CHC avançado foram, previamente, submetidos a terapêuticas locorreionais, como quimioembolização ou ablação por RF. Neste estudo tentou-se verificar ainda se a quimioembolização realizada previamente à terapêutica com sorafenib, fazia com que houvesse diferenças no valor de ktrans, obtido antes do início da terapêutica com sorafenib. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas, pelo que a realização de quimioembolização não tem impacto na alteração do valor de ktrans.

Um estudo anterior mostra que um valor mais elevado de ktrans, antes do início da terapêutica com sunitinib no CHC avançado, está associado a uma PFS mais elevada. [6] No entanto, no presente estudo, não se verificou essa relação, sendo que na terapêutica com sorafenib no CHC avançado, o valor basal de ktrans não permite inferências relativas ao prognóstico, sobretudo em relação à PFS. Outro estudo refere que a percentagem de alteração no valor de ktrans, quando analisado como uma variável contínua, após o início da terapêutica, é que pode ser preditora de resposta tumoral à terapêutica com sorafenib associado a tegafur/uracilo no CHC avançado, assim como da sobrevivência global. [11]

Apesar dos resultados promissores obtidos, é de salientar que o estudo teve algumas limitações. Em primeiro lugar, o número total de doentes incluídos no estudo é relativamente pequeno, particularmente no que se refere às três avaliações por RM hepática, devendo o presente estudo ser validado em estudos prospetivos de maiores dimensões. Segundo, este estudo corresponde a um estudo observacional retrospectivo. Terceiro, os estudos de RM hepática aos 3 e aos 6 meses após o início da terapêutica não foram realizados todos em intervalos regulares. Quarto, um estudo sugere que o estadio C da Classificação BCLC inclui

doentes heterogêneos, pelo que para o desenvolvimento de abordagens mais específicas e efetivas para o tratamento do CHC avançado, deveria ser realizada uma subclassificação deste estadio C, o que pode justificar o facto dos doentes, no presente estudo, apresentarem diferentes respostas ao tratamento com sorafenib. [24] Quinto, não foi possível definir um valor ou parâmetro, a partir do qual se possa considerar a existência de resposta terapêutica e, por conseguinte, redução da angiogénese. Sexto, não existe consenso quanto ao modelo farmacocinético ideal para a avaliação da resposta terapêutica e prognóstico, podendo o modelo utilizado não ser o mais indicado. [25] Por último, apesar de ter sucedido num número relativamente reduzido de doentes, em alguns a dose de sorafenib foi reduzida para metade, tendo estes doentes, possivelmente, uma pior resposta ao tratamento.

Para uma melhoria do presente estudo, poder-se-ia avaliar a evolução dos parâmetros clínicos e verificar se esta se relaciona com a evolução do valor de k_{trans} . Além disso, utilizando um maior número de doentes, dever-se-ia tentar definir qual a variação de k_{trans} que possa predizer a redução da angiogénese.

Conclusão

Com base nos dados obtidos com este estudo, existem diferenças significativas no valor de ktrans entre a avaliação antes do início da terapêutica com sorafenib e aos 6 meses após o seu início, apesar do número limitado de doentes. Isto sugere que existe benefício clínico na utilização deste parâmetro na avaliação da resposta à terapêutica anti-angiogénica, apesar de não se ter verificado uma diferença significativa no valor de ktrans entre a avaliação antes do início da terapêutica e aos 3 meses após o seu início. Além disso, também se verificou que o valor de ktrans não é afetado pela dimensão da lesão, ao contrário do averiguado pelos critérios atualmente aceites e utilizados para avaliação da resposta terapêutica.

Contrariamente a estudos anteriores, não se verificou que o valor de ktrans obtido antes do início da terapêutica nos doentes com PFS superior a 6 meses é mais elevado que o mesmo valor para os doentes com PFS inferior ou igual a 6 meses, não permitindo inferências relativas ao prognóstico, em função do valor de ktrans obtido antes do início do tratamento com sorafenib.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Filipe Caseiro Alves, a disponibilidade, ajuda e contributo para a realização deste trabalho.

À minha coorientadora um agradecimento especial, não só pelo auxílio prestado, mas também pela disponibilidade, sugestões e colaboração constante durante este processo.

Gostaria de agradecer também ao professor Pedro Macedo, o imprescindível auxílio na análise estatística dos dados.

Por último, uma palavra de agradecimento aos meus pais e ao Miguel Marques, forças impulsionadoras do meu percurso.

Bibliografia

1. 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. *International journal of cancer*. 2015;136(5):e359-86.
2. Jiang T, Zhu AX, Sahani DV. Established and novel imaging biomarkers for assessing response to therapy in hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2013;58(1):169-77.
3. Thomas MB, Zhu AX. Hepatocellular carcinoma: the need for progress. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(13):2892-9.
4. Keating GM, Santoro A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs*. 2009;69(2):223-40.
5. Gbolahan OB, Schacht MA, Beckley EW, LaRoche TP, O'Neil BH, Pyko M. Locoregional and systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2017;8(2):215-28.
6. Sahani DV, Jiang T, Hayano K, Duda DG, Catalano OA, Ancukiewicz M, et al. Magnetic resonance imaging biomarkers in hepatocellular carcinoma: association with response and circulating biomarkers after sunitinib therapy. *Journal of hematology & oncology*. 2013;6:51.
7. Colagrande S, Regini F, Taliani GG, Nardi C, Inghilesi AL. Advanced hepatocellular carcinoma and sorafenib: Diagnosis, indications, clinical and radiological follow-up. *World journal of hepatology*. 2015;7(8):1041-53.
8. Chen BB, Hsu CY, Yu CW, Liang PC, Hsu C, Hsu CH, et al. Early perfusion changes within 1 week of systemic treatment measured by dynamic contrast-enhanced MRI may predict survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *European radiology*. 2017;27(7):3069-79.

9. Ziogas IA, Tsoulfas G. Evolving role of Sorafenib in the management of hepatocellular carcinoma. *World journal of clinical oncology*. 2017;8(3):203-13.
10. Colombo M, Sangiovanni A. Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35 Suppl 1:124-9.
11. Hsu CY, Shen YC, Yu CW, Hsu C, Hu FC, Hsu CH, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers predict survival and response in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib and metronomic tegafur/uracil. *Journal of hepatology*. 2011;55(4):858-65.
12. Bouattour M, Payance A, Wassermann J. Evaluation of antiangiogenic efficacy in advanced hepatocellular carcinoma: Biomarkers and functional imaging. *World journal of hepatology*. 2015;7(20):2245-63.
13. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2008;359(4):378-90.
14. Colagrande S, Inghilesi AL, Aburas S, Taliani GG, Nardi C, Marra F. Challenges of advanced hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(34):7645-59.
15. Shao YY, Hsu CH, Cheng AL. Predictive biomarkers of sorafenib efficacy in advanced hepatocellular carcinoma: Are we getting there? *World journal of gastroenterology*. 2015;21(36):10336-47.
16. Choi JI, Imagawa DK, Bhosale P, Bhargava P, Tirkes T, Seery TE, et al. Magnetic resonance imaging following treatment of advanced hepatocellular carcinoma with sorafenib. *Clinical and molecular hepatology*. 2014;20(2):218-22.
17. Ganten TM, Stauber RE, Schott E, Malfertheiner P, Buder R, Galle PR, et al. Sorafenib

- in Patients with Hepatocellular Carcinoma-Results of the Observational INSIGHT Study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(19):5720-8.
18. O'Connor JP, Jackson A, Parker GJ, Jayson GC. DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents. *British journal of cancer*. 2007;96(2):189-95.
 19. Chen BB, Shih TT. DCE-MRI in hepatocellular carcinoma-clinical and therapeutic image biomarker. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(12):3125-34.
 20. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(10):698-711.
 21. Fournier L, Ammari S, Thiam R, Cuenod CA. Imaging criteria for assessing tumour response: RECIST, mRECIST, Cheson. *Diagnostic and interventional imaging*. 2014;95(7-8):689-703.
 22. Salvaggio G, Furlan A, Agnello F, Cabibbo G, Marin D, Giannitrapani L, et al. Hepatocellular carcinoma enhancement on contrast-enhanced CT and MR imaging: response assessment after treatment with sorafenib: preliminary results. *La Radiologia medica*. 2014;119(4):215-21.
 23. Yang JF, Zhao ZH, Zhang Y, Zhao L, Yang LM, Zhang MM, et al. Dual-input two-compartment pharmacokinetic model of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(13):3652-62.
 24. Jun CH, Yoon JH, Cho E, Shin SS, Cho SB, Kim HJ, et al. Barcelona clinic liver cancer-stage C hepatocellular carcinoma: A novel approach to subclassification and treatment. *Medicine*. 2017;96(17):e6745.

25. Jajamovich GH, Huang W, Besa C, Li X, Afzal A, Dyvorne HA, et al. DCE-MRI of hepatocellular carcinoma: perfusion quantification with Tofts model versus shutter-speed model--initial experience. *MAGMA*. 2016;29(1):49-58.