

HEPATOCARCINOMA

RENATA D'ALPINO PEIXOTO
JULIANA FLORINDA DE M. RÉGO
RACHEL P. RIECHELMANN

OBSERVAÇÃO

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento, estadiamento, nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças.

Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

ESTADIAMENTO

O estadiamento do hepatocarcinoma (HCC) deve incluir a extensão do tumor, função hepática, pressão portal e performance status do paciente (NE3 GRA). Existem diversos sistemas de estadiamento de HCC. Consideramos o Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) o mais apropriado, pois leva em consideração não apenas o estágio da neoplasia, mas também o grau de função hepática, facilitando assim a escolha da terapêutica mais adequada.¹

ESTADIAMENTO BCLC

Estádio	Tipo de estudo
O	Tumor único < 2 cm; Child-Pugh A
A	Assintomático; tumor único < 5 cm ou três tumores < 3 cm; pode apresentar hipertensão portal ou bilirrubina aumentada
B	Assintomático; Child-Pugh A-B; tumor multinodular, sem invasão vascular ou metástase
C	Sintomático, Child-Pugh A-B; tumor invasivo ou metástases linfonodais ou à distância presentes
D	Sintomas importantes ou Child-Pugh C

DIAGNÓSTICO

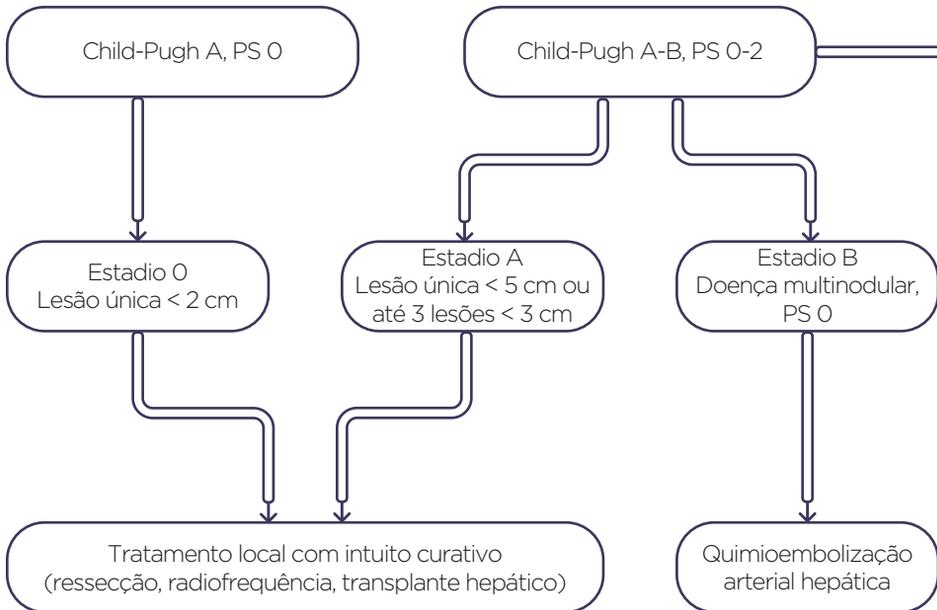
Diferentemente das outras neoplasias, a confirmação histológica não é necessária nos pacientes que possuem risco aumentado para desenvolvimento de hepatocarcinoma e apresentam critérios radiológicos compatíveis:

- Tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância nuclear magnética (RNM) mostrando um nódulo sólido dominante com padrão hipervascular na fase arterial e radioluscente na fase venosa pela TC (padrão de captação arterial com washout), com intensidade de sinal aumentado pela RNM, demonstra invasão da veia porta, ou está associado à elevação de AFP (500 mcg/L ou mais).²

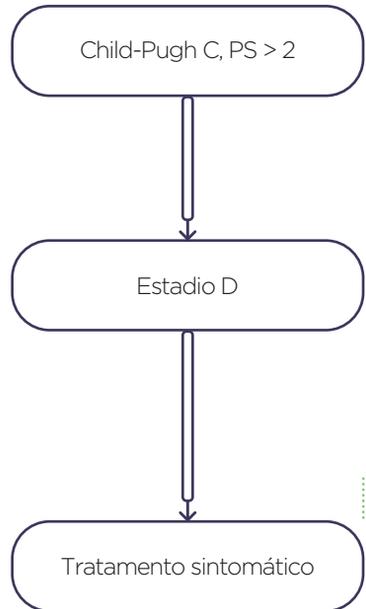
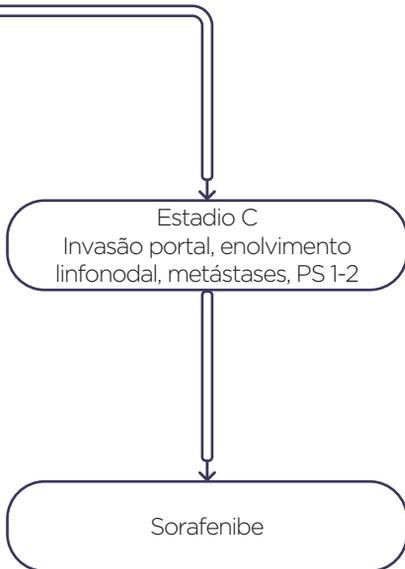
EXAMES RECOMENDADOS

- Exames laboratoriais incluindo hemograma, albumina, bilirrubina total e frações, transaminases, fosfatase alcalina, creatinina, ureia, coagulograma, alfafetoproteína (AFP), sorologias para hepatites B e C
- Endoscopia digestiva alta (EDA)
- TC e/ou RNM de abdome e TC de tórax
- Cintilografia óssea na presença de sintomas ósseos e nos candidatos a transplante hepático

TRATAMENTO



PS = performance status



BCLC 0 ou A

- Cirurgia (NE3 GRA)³
- Técnica ablativa local (radiofrequência, por exemplo) é uma alternativa à cirurgia nos pacientes não candidatos à ressecção (NE3 GRB)³
 - Melhores candidatos: tumores < 3 cm, menos de 3 tumores e na ausência de ascite. Não se deve ultrapassar o número máximo de 5 lesões e o diâmetro máximo de 5 cm. (NE3 GRB)
- Transplante hepático (NE3 GRA)^{3,4}
 - Pacientes com cirrose hepática e tumor único < 5 cm ou até três tumores < 3 cm, sem sinais de invasão vascular ou doença extra-hepática e não candidatos à ressecção cirúrgica devem ser considerados para transplante hepático. (NE3 GRA)
 - Caso se antecipe uma demora > 6 meses para o transplante, deve-se oferecer tratamento "bridge", tais como ressecção, terapia ablativa ou quimioembolização arterial hepática, visando diminuir o risco de progressão que faça o paciente perder os critérios para realização de transplante. (NE3 GRB)

DOENÇA LOCALIZADA (QUALQUER ESTÁDIO) RESSECADA (R0 OU R1) OU PÓS-TRANSPLANTE

- Não há indicação de tratamento adjuvante (NE1 GRE)

Considerações

Base científica: O estudo fase III STORM comparou sorafenibe a placebo como tratamento adjuvante após cirurgia ou terapia ablativa em 1.114 pacientes com hepatocarcinoma e não mostrou benefício em termos de sobrevida global ou sobrevida livre de recorrência com o sorafenibe.⁵

- Seguimento
 - Exame clínico a cada 3 meses por 2 anos, a cada 6 meses até 5 anos. Exames de imagem e AFP apenas se suspeita de recidiva. (NE5 GRB)

BCLC B

- Quimioembolização hepática (NE1 GRA)^{3,6}
- Quando há progressão à quimioembolização arterial hepática, pode-se utilizar sorafenibe (NE1 GRA)
- Radioembolização arterial hepática, se disponível, pode ser considerada nos casos refratários à quimioembolização arterial hepática ou quando há invasão macrovascular (NE3 GRC)

BCLC C

- Sorafenibe é o tratamento sistêmico de escolha para pacientes com HCC avançado e boa função hepática. (NE1 GRA)
- Após falha ou intolerância a sorafenibe, recomendamos regorafenibe, se disponível. Vale ressaltar que esta droga ainda não está aprovada no Brasil para a indicação de hepatocarcinoma. (NE1 sem força de recomendação)
- Existe mínima evidência de benefício com quimioterapia sistêmica no hepatocarcinoma, tais como capecitabina isolada, doxorubicina isolada, gencitabina isolada, ou regimes de combinação, como FOLFOX, XELOX ou o esquema PIAF (cisplatina, 5-fluorouracil, doxorubicina e interferon-alfa). (NE4 GRC)³

Considerações

Base científica: A indicação de sorafenibe na dose de 400 mg 2x/dia é baseada no estudo de fase III SHARP, o qual randomizou 602 pacientes com HCC avançado, Child-Pugh A, para receberem sorafenibe versus placebo. Houve ganho de sobrevida global mediana no braço que recebeu sorafenibe (10,7 versus 7,9 meses; HR 0,69; IC 95% 0,55-0,87).⁷ Para pacientes com HCC avançado Child-Pugh A que falharam a sorafenibe, o estudo de fase III RESORCE mostrou ganho de SG a favor do regorafenibe (160 mg ao dia do D1 ao D21 a cada 4 semanas) quando comparado a placebo (10,6 versus 7,8 meses; HR 0,63; $p < 0,0001$). Os dados de segurança e eficácia do sorafenibe nos pacientes Child-Pugh B são limitados, devendo a indicação nestes pacientes ser determinada de forma individual e cautelosa.

BCLC D

- Cuidados de soporte (NE3 GRB).³

Referências

- 1- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329–338.
- 2- Gogel BM, Goldstein RM, Kuhn JA, et al. Diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver. *Oncology (Williston Park)*. 2000 Jun;14(6 Suppl 3):15-20.
- 3- Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii41-8.
- 4- Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan Criteria in Liver Transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience. *Liver Transplant* 2011; 17(Suppl. 2): S44–S57.
- 5- Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1344-54.
- 6- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429–442.
- 7- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–390.
- 8- Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):56-66