



SBOC

SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA

Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados
pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica



CARCINOMA HEPATOCELULAR

AUTORES

Dr^a. Renata D'Alpino Peixoto
Dr^a. Juliana Florinda M. Rêgo
Dr^a. 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 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).

Lista de abreviaturas

AFP	Alfa-feto proteína
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CH	Cirrose hepática
EDA	Endoscopia digestiva alta
FR	Força de recomendação
HCC	Hepatocarcinoma
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
NE	Nível de evidência
RM	Ressonância magnética
SG	Sobrevida global
TC	Tomografia computadorizada

Estadiamento (BCLC)

O estadiamento do hepatocarcinoma (HCC) deve incluir a extensão do tumor, função hepática, pressão portal e performance status do paciente (NE III/FR A);

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 adequada¹.

Estádio BCLC	Definição
Estádio 0	Tumor único < 2cm Child-Pugh A
Estádio A	Assintomático Tumor único < 5cm ou 3 tumores < 3cm Pode apresentar hipertensão portal ou bilirrubina aumentada
Estádio B	Assintomático Tumor multinodular, sem invasão vascular ou metástase Child-Pugh A-B
Estádio C	Sintomático Tumor invasivo ou com metástases linfonodais ou à distância Child-Pugh A-B
Estádio D	Sintomas importantes e/ou Child-Pugh C



Exames para estadiamento

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

Tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) 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 RM, demonstra invasão da veia porta, ou está associado à elevação de AFP (500mcg/L ou mais)².

Exames laboratoriais

Hemograma;

Função e enzimas hepáticas: albumina, bilirrubina total e frações, transaminases, fosfatase alcalina, coagulograma;

Função renal: creatinina, ureia;

Alfafetoproteína (AFP);

Sorologias para hepatites B e C.

Exames de imagem

Endoscopia digestiva alta (EDA);

TC e/ou RM de abdome;

TC de tórax;

Cintilografia óssea na presença de sintomas ósseos e nos candidatos a transplante hepático.

Tratamento

Estádio BCLC 0 ou A

Cirurgia (NE III/FR A)³;

Técnica ablativa local (radiofrequência, por exemplo) é uma alternativa à cirurgia nos pacientes não candidatos à ressecção (NE III/FR B)³

Melhores candidatos

- a. Tumores < 3 cm;
- b. Menos de 3 tumores;
- c. Ausência de ascite;
- d. Não se deve ultrapassar o número máximo de 5 lesões e o diâmetro máximo de 5 cm (NE III/FR B).

Transplante hepático (NE III/FR A)^{3,4}

Pacientes com CH 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 (NE III/FR A);

Caso se preveja uma demora > 6 meses para o transplante, deve-se oferecer tratamento *bridge*, tais como ressecção, terapia ablativa ou quimio-embolização arterial hepática, visando diminuir o risco de progressão que faça o paciente perder os critérios para realização de transplante (NE III/FR B).

Doença localizada (qualquer estágio) ressecada (R0 ou R1) ou pós-transplante

Não há indicação de tratamento adjuvante (NE I/FR E)



Considerações e bases científicas para recomendações

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 (SG) ou sobrevida livre de recorrência com o sorafenibe⁵.

Estádio BCLC B

Quimioembolização hepática (NE I/FR A)^{3,6};

Quando há progressão à quimioembolização arterial hepática, pode-se utilizar sorafenibe (NE I/FR A);

Radioembolização arterial hepática, se disponível, pode ser considerada nos casos refratários à quimioembolização arterial hepática ou quando há invasão macrovascular (NE III/FR C).

Estádio BCLC C

Sorafenibe é o tratamento sistêmico de escolha para pacientes com HCC avançado e boa função hepática (NE I/FR A). Outra droga recém-aprovada no Brasil para primeira linha em pacientes Child-Pugh A é o Lenvatinibe, o qual ainda não consta no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) (NE I/FR B);

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 HCC (NE I/FR B).

Outra possibilidade nesse cenário para pacientes com AFP \geq 400ng/mL é o uso do Ramucirumabe (NE I/FR B);

Existe mínima evidência de benefício com quimioterapia sistêmica no HCC, 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) (NE IV/FR C)³.



Considerações e bases científicas para recomendações

A indicação de sorafenibe na dose de 400mg 2x/dia é baseada no estudo de fase III SHARP, o qual randomizou 602 pacientes com HCC avançado, Child-Pugh A, para receberem sorafenibe ou placebo. Houve ganho de SG mediana no braço que recebeu sorafenibe (10,7 vs 7,9 meses; HR 0,69; IC 95% 0,55-0,87)⁷.

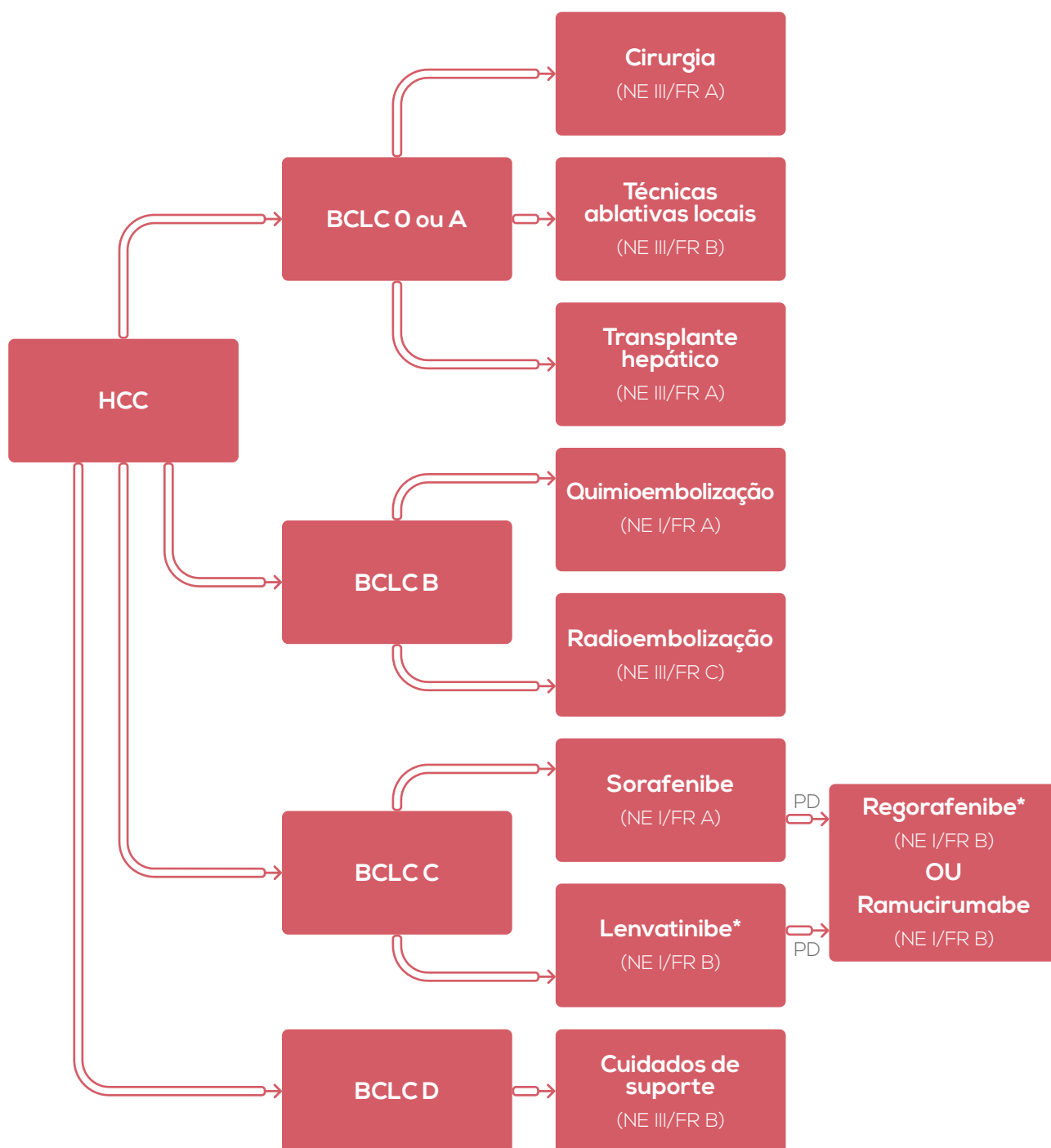
Mais recentemente, um estudo fase III de não-inferioridade com 954 pacientes com HCC avançado mostrou que o lenvatinibe (12mg por dia) é não-inferior ao sorafenibe (SG 13,6 vs 12,3 meses; HR 0,92; IC 95% 0,79-1,06)⁸.

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 vs 7,8 meses; HR 0,63; $p < 0,0001$)⁹. Neste mesmo cenário após falha ao sorafenibe, e para pacientes com AFP \geq 400ng/mL, o estudo REACH-2 mostrou ganho de SG (8,5 vs 7,3 meses; HR 0,71; IC 95% 0,54-0,94) a favor do ramucirumabe comparado a placebo em segunda linha¹⁰. 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.

Estádio BCLC D

Cuidados de suporte (NE III/FR B)³.

Fluxograma para tratamento do carcinoma hepatocelular



*Droga não aprovada no Brasil para HCC.



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 (NE V/FR B).



Referências

1. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329–38.
2. Gogel BM, Goldstein RM, Kuhn JA, McCarty TM, Donahoe A, Glastad K. Diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver. *Oncol Williston Park N.* 2000 Jun;14(6 Suppl 3):15–20.
3. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P, ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii41-48.
4. 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):693–9.
5. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau G-Y, Yang J, Kudo M, 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 Baltim Md.* 2003 Feb;37(2):429–42.
7. 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.
8. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-73.
9. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2017 07;389(10064):56–66.
10. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):282-96.