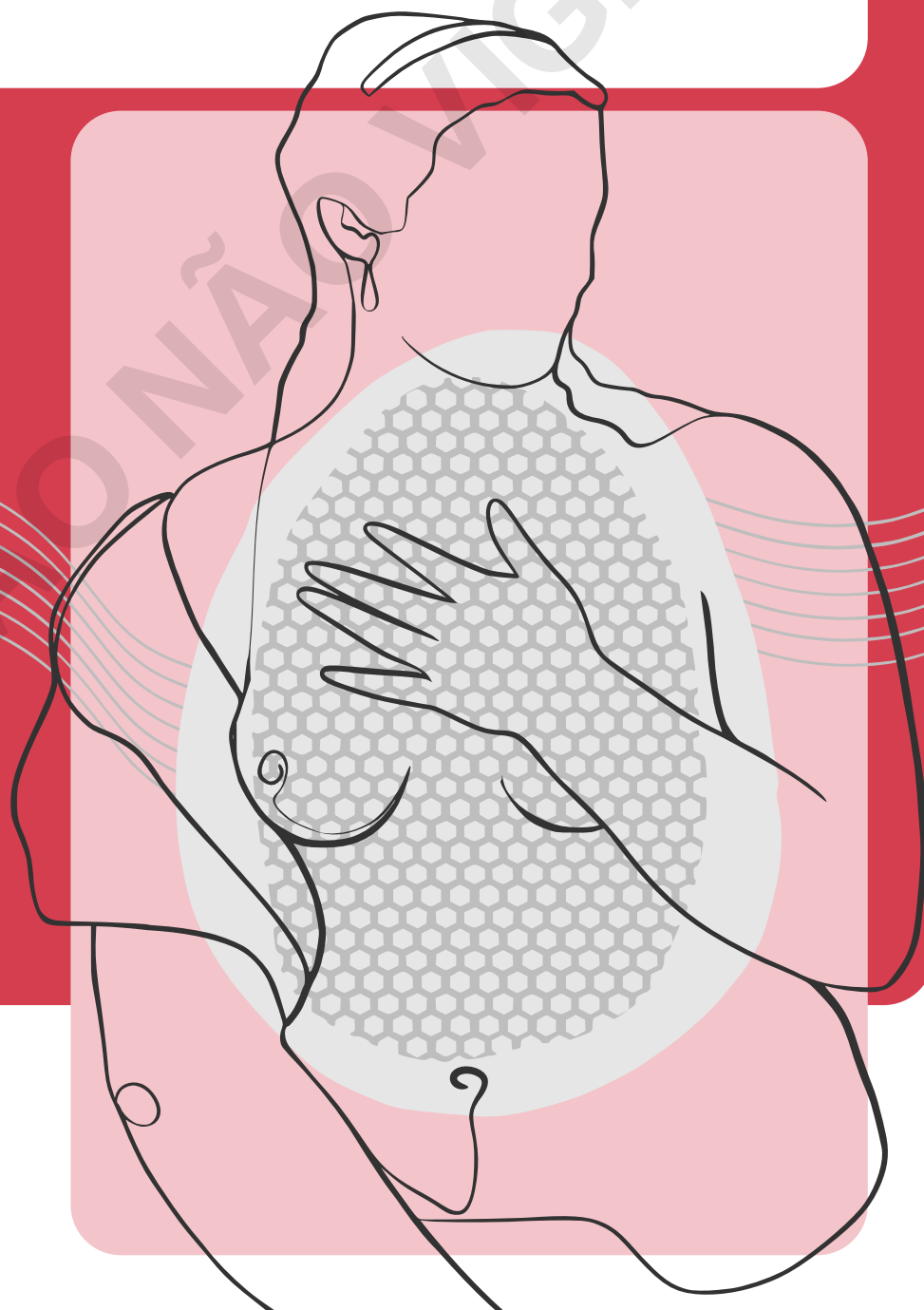


Carcinoma hepatocelular

20
24



Colaboração



grupo brasileiro
de tumores
gastrointestinais

Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de carcinomas hepatocelulares. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). 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 ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Gastrointestinais Alto SBOC

Dra. Maria Ignez Freitas Melro Braghioli

Dr. Duílio Reis da Rocha Filho

Dr. Gabriel Prolla

Dr. Fabio Roberto Kater

Dra. Gabriela da Costa Passos

Dra. Juliana Florinda de Mendonça Rego

Colaboração

Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Carcinoma hepatocelular"
DATA DE PUBLICAÇÃO 10/04/2024 **PRESIDENTE** Dra. Anelisa Kruschewsky Coutinho Araújo **PRESIDENTE ELEITA (2025)** Angélica Nogueira Rodrigues **PRESIDENTE DE HONRA** Dr. Carlos Gil Ferreira **DIRETORIA** Dr. Alexandre Jácome, Dra. Aline Lauda, Dr. André Sasse, Dra. Clarissa Baldotto, Dr. Duílio Rocha Filho, Dra. Mariana Laloni, Dra. Daniela Rosa, Dr. Romualdo Barroso, Dr. Rodrigo Guedes **CONSELHO FISCAL** Dra. Aknar Calabrich, Dr. Diogo Bastos e Dr. Fernando Meton **ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO** Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) **PROJETO GRÁFICO** Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) **ILUSTRAÇÕES** Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "Vênus ao espelho" de Ticiano Vecellio, 1555) **CONTATO SBOC** Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 São Paulo/SP **TELEFONE** (11) 3179-0090

Lista de abreviaturas

AFP	Alfafetoproteína
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CHC	Carcinoma hepatocelular
CH	Cirrose hepática
EDA	Endoscopia digestiva alta
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FR	Força de recomendação
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
NE	Nível de evidência
PD-1	<i>Programmed cell death-1</i>
RM	Ressonância magnética
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada
TR	Taxa de resposta

Estadiamento (BCLC)

O estadiamento do hepatocarcinoma (CHC) deve incluir a avaliação da extensão do tumor, da função hepática, da pressão portal e do *performance status* do paciente **NE MODERADO/FR FORTE**.

Existem diversos sistemas de estadiamento de CHC. 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

Estádio BCLC	Definição
Estádio 0	Tumor único < 2 cm Child-Pugh A
Estádio A	Assintomático Tumor único < 5 cm ou 3 tumores < 3 cm 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 com invasão portal 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 cirróticos que apresentam critérios radiológicos compatíveis:

Tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) mostrando um nódulo sólido dominante >1 cm com as características vasculares típicas de CHC (padrão hipervascular na fase arterial com *washout* na fase venosa portal ou tardia).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.

Tratamento

Estádio BCLC 0 ou A

Cirurgia NE MODERADO/FR FORTE; ²

Técnica ablativa local (radiofrequência, por exemplo) é uma alternativa à cirurgia nos pacientes não candidatos à ressecção NE MODERADO/FR FORTE; ²

Melhores candidatos:

- Tumores < 3 cm;
- Menos de 3 tumores;
- Ausência de ascite;
- Não se deve ultrapassar o número máximo de 5 lesões e o diâmetro máximo de 5 cm NE MODERADO/FR FORTE.

Transplante hepático NE MODERADO/FR FORTE; ^{2,3}

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 MODERADO/FR FORTE;

Caso se preveja 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 NE MODERADO/FR FORTE.

Doença localizada ressecada ou submetida a ablação

Não há indicação de tratamento adjuvante **NE ALTO/FR FORTE**.



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 CHC e não mostrou benefício em termos de sobrevida global (SG) ou sobrevida livre de recorrência com o sorafenibe.⁴

No estudo de fase III IMbrave 050, pacientes com alto risco de recorrência após ressecção ou ablação foram tratados com atezolizumabe + bevacizumabe adjuvante ou mantidos em seguimento clínico exclusivo.⁵ Doença de alto risco foi definida pela presença de pelo menos um dos seguintes critérios: tumor > 5 cm; mais do que três lesões; invasão microvascular; invasão macrovascular menor (Vp1 ou Vp2); ou grau histológico 3 ou 4. O braço experimental associou-se a um aumento da sobrevida livre de recorrência em 12 meses (78 versus 65%; HR 0,72; IC 95% 0,53-0,98), às custas de maior toxicidade. Os dados de SG são imaturos.⁵ Um maior tempo de seguimento é necessário para determinar o real impacto do tratamento adjuvante com atezolizumabe + bevacizumabe. Até o momento, não há aprovação regulatória para o uso de atezolizumabe + bevacizumabe adjuvante no Brasil.

Estádio BCLC B

Quimioembolização hepática **NE ALTO/FR FORTE**; ^{2,6}

Quando há progressão à quimioembolização arterial hepática, pode-se utilizar terapia sistêmica **NE ALTO/FR FORTE**;

Radioembolização arterial hepática, se disponível, pode ser considerada nos casos refratários à quimioembolização arterial hepática ou quando há invasão macrovascular **NE MODERADO/FR FRACA**;

Pacientes com doença BCLC B e envolvimento hepático bilobar extenso são candidatos a terapia sistêmica com um dos regimes de primeira linha (ver "Estádio BCLC C", abaixo) **NE ALTO/FR FORTE**.



Considerações e bases científicas para recomendações

Pacientes com doença BCLC B são comumente tratados com modalidades intra-arteriais exclusivas. O papel da combinação de tratamentos sistêmicos às terapias intra-arteriais tem sido longamente explorado.

O estudo de fase III Emerald-1 investigou a associação de durvalumabe + bevacizumabe ou de durvalumabe isolado à quimioembolização (TACE) em pacientes com CHC inoperável candidatos à TACE.⁷ O grupo tratado com durvalumabe + bevacizumabe + TACE teve aumento de SLP em comparação com o braço controle (15 versus 8,2 meses; HR 0,77; IC 95% 0,61-0,98).⁷ O dado de SG é imaturo. A combinação de imunoterapia às terapias intra-arteriais pode se tornar um novo padrão no futuro. Não há aprovação regulatória para o uso de durvalumabe e bevacizumabe em associação à TACE até o momento.

Estádio BCLC C

As opções terapêuticas de primeira linha preferenciais em pacientes com CHC avançado e boa função hepática são os regimes: atezolizumabe + bevacizumabe **NE ALTO/FR FORTE** e durvalumabe + tremelimumabe **NE ALTO/FR FORTE**. Em pacientes ineligíveis para as combinações citadas, sorafenibe **NE ALTO/FR FRACA** e lenvatinibe **NE ALTO/FR FORTE** são alternativas.

Após falha à terapia de 1ª linha, há evidência de alto nível para o uso de regorafenibe **NE ALTO/FR FORTE**, cabozantinibe **NE ALTO/FR FORTE** e, nos pacientes com dosagem de alfafetoproteína ≥ 400 ng/mL, ramucirumabe **NE ALTO/FR FORTE**. A combinação nivolumabe + ipilimumabe também está aprovada nesse cenário **NE MODERADO/FR FORTE**. É preciso ressaltar que, nos estudos clínicos que validaram o uso dos agentes citados, os pacientes incluídos haviam sido expostos a sorafenibe como terapia inicial.

Por outro lado, o papel das linhas subsequentes de tratamento após imunoterapia inicial não foi avaliado em estudos randomizados. O uso de agentes não utilizados anteriormente, como sorafenibe, lenvatinibe, regorafenibe (se tolerância prévia a sorafenibe), cabozantinibe e ramucirumabe (se AFP ≥ 400 ng/mL), deve ser considerado em pacientes que falharam a um inibidor de *checkpoint* **NE BAIXO/FR FORTE**.

Existe mínima evidência de benefício com quimioterapia sistêmica no CHC, tais como capecitabina isolada, doxorrubicina isolada, gencitabina isolada, ou regimes de combinação, como Folfox, Xelox ou o esquema PIAF (cisplatina, 5-fluorouracil, doxorrubicina e interferon-alfa) **NE BAIXO/FR FRACA**.²

Considerações e bases científicas para recomendações

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 CHC avançado, Child-Pugh A, para receberem sorafenibe ou placebo. Houve ganho de SG mediana no braço que recebeu sorafenibe (10,7 *versus* 7,9 meses; HR 0,69; IC 95% 0,55-0,87).⁷

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

No estudo IMbrave150, a associação de bevacizumabe e atezolizumabe aumentou de forma significativa SG mediana (19,2 *versus* 13,4 meses; HR 0,66; IC 95% 0,52-0,85), com ganho de taxa de resposta (TR) (27,3% *versus* 11,9%; $p=0,0009$), em comparação com sorafenibe isolado.⁹ Recomenda-se a realização de endoscopia digestiva alta para investigar a presença de varizes esofágicas e, se indicado, tratá-las antes do início do bevacizumabe, devido ao risco de sangramento associado ao antiangiogênico.

Mais recentemente, o estudo de fase III Himalaya mostrou que a combinação durvalumabe + tremelimumabe conferiu um ganho de SG mediana quando comparado com sorafenibe (16,4 *versus* 13,8 meses; HR 0,78; IC 95% 0,65-0,92).¹⁰ Adicionalmente, durvalumabe em monoterapia mostrou-se não-inferior a sorafenibe, o que faz do anti-PD-L1 isolado uma alternativa terapêutica em pacientes selecionados.

Para pacientes com CHC avançado Child-Pugh A que falharam a sorafenibe, três estudos randomizados de fase III controlados com placebo têm resultados positivos. O estudo Resorce mostrou ganho de SG a favor do regorafenibe (10,6 *versus* 7,8 meses; HR 0,63; $p<0,0001$).¹¹ De forma similar, no estudo Celestial, a SG mediana foi maior nos doentes tratados com cabozantinibe (10,2 *versus* 8,0 meses; HR 0,76; $p < 0,001$).¹² Por fim, no estudo Reach-2, que incluiu apenas pacientes com com AFP ≥ 400 ng/mL, houve um aumento de SG a favor do ramucirumabe (8,5 *versus* 7,3 meses; HR 0,71; IC 95% 0,54-0,94).¹³

Estudos prospectivos não controlados com placebo indicam atividade de imunoterapia após falha à primeira linha com um inibidor de tirosina-quinase. A fase de expansão do estudo de fase I/II CheckMate 040 mostrou TR de 20% e SG mediana de 13,2 meses com o uso de nivolumabe em população predominantemente submetida a terapia sistêmica anterior.¹⁴ Pacientes previamente expostos a sorafenibe tiveram TR de 14% e SG mediana de 16 meses com a combinação de nivolumabe e ipilimumabe.¹⁵ De forma similar, pembrolizumabe mostrou TR de 17%, com duração prolongada de resposta, em doentes resistentes ou intolerantes a sorafenibe.¹⁶ Contudo, o estudo de fase III Keynote-240, que comparou pembrolizumabe com placebo na terapia de segunda linha, não mostrou benefício em SG ou sobrevida livre de progressão com o uso do anti-PD-1.¹⁷

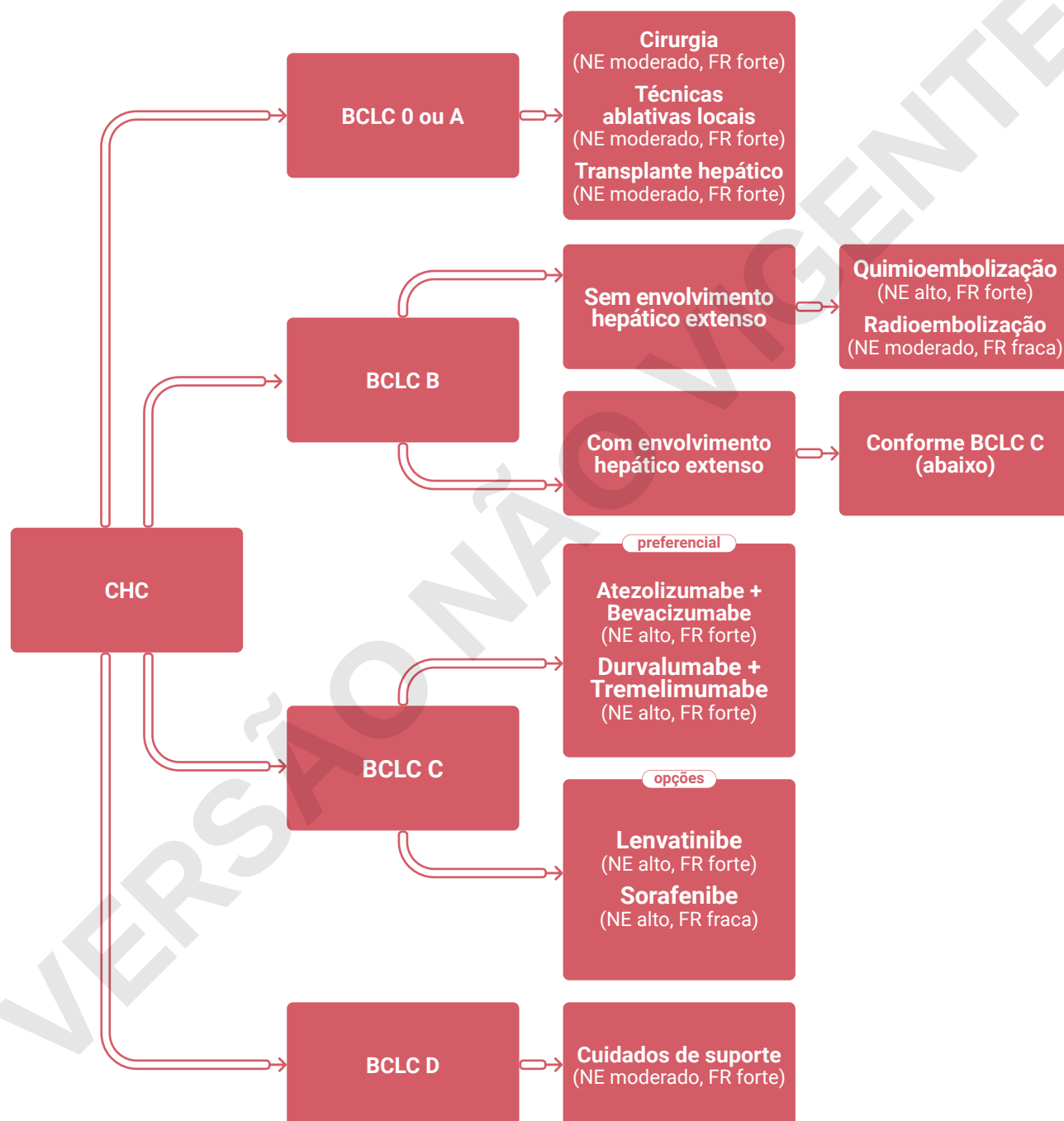
Inibidores de *checkpoint* são contraindicados em pacientes submetidos a transplante hepático, devido à alta taxa de rejeição de enxerto reportada.¹⁸

Os dados de segurança e eficácia da terapia sistêmica nos pacientes Child-Pugh B são limitados, devendo a indicação nestes pacientes ser determinada de forma individual e cautelosa.

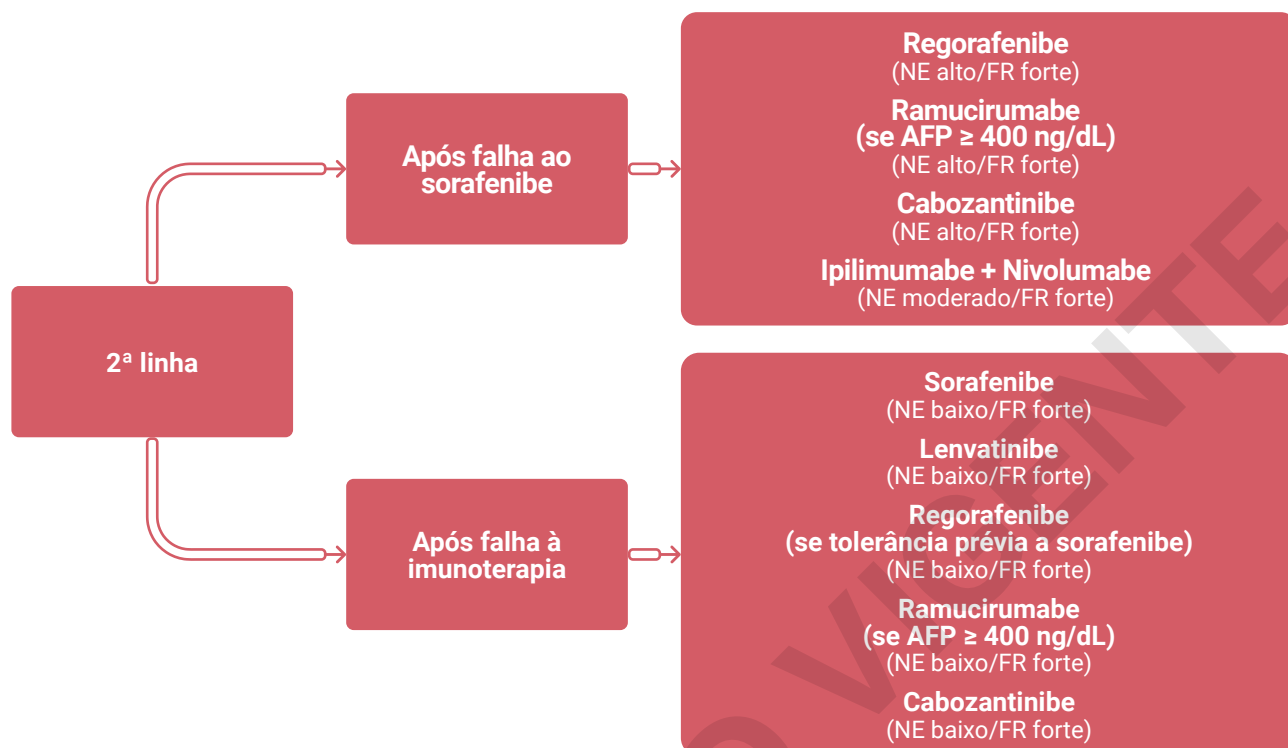
Estádio BCLC D

Cuidados de suporte NE MODERADO/FR FORTE.²

Tratamento inicial do CHC por estágio



Tratamento após falha à 1ª linha



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 MUITO BAIXO/FR FORTE**.

VERSÃO NÃO VIGENTE

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. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv238-iv255.
3. 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.
4. 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.
5. Qin S, Chen M, Cheng AL, Kaseb AO, Kudo M, Lee HC, et al; IMbrave050 investigators. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Nov 18;402(10415):1835-1847.
6. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003 Feb;37(2):429–42.
7. Lencioni R, Kudo M, Erinjeri J, Qin S, Ren Z, Chan S, et al. EMERALD-1: A phase 3, randomized, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab with or without bevacizumab in participants with unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 3; abstr LBA432)
8. 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.
9. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, 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 Mar 24;391(10126):1163 -73.
10. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):1894 -905.
11. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid.* 2022 Aug;1(8):EVIDoa2100070.

- 12.** 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*. 2017 07;389(10064):56–66.
- 13.** Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):54–63.
- 14.** Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, 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 Feb;20(2):282–96.
- 15.** El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017 Jun 24;389(10088):2492–502.
- 16.** Yau T, Kang Y-K, Kim T-Y, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Nov 12;6(11):2374-445.
- 17.** Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):940–52.
- 18.** Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al; KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 20;38(3):193-202.
- 19.** Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019 Apr 16;7(1):106.

TORNE-SE UM ASSOCIADO DA SBOC



Confira abaixo alguns benefícios para associados da SBOC



Biblioteca SBOC

Acesso gratuito e ilimitado aos melhores periódicos científicos, como The Lancet, JAMA, NEJM, Annals of Oncology, Nature, JCO e muitos outros



Programas educacionais

virtuais, híbridos e presenciais exclusivos



Agenda de eventos

Divulgação gratuita de eventos científicos em que o organizador for associado



Benefícios em inscrições

Congresso SBOC, TEOC e outros



Vida associativa

Networking, troca de experiências e parcerias coletivas em prol da sociedade



SBOC Review

Análise comentada, em português, das principais novidades científicas oncológicas

e muitos outros benefícios!



Acesse o site e associe-se

www.sboc.org.br/associe-se



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA