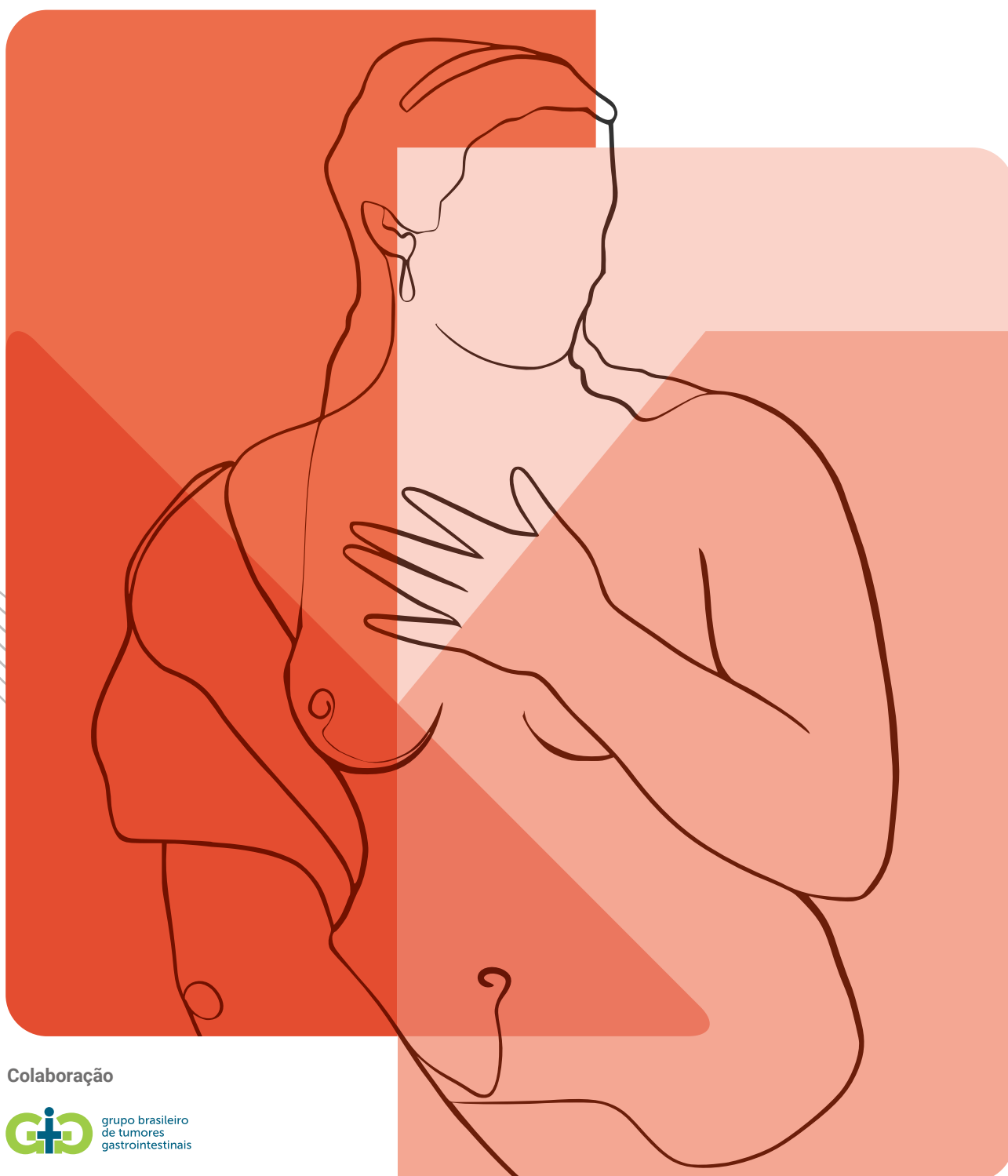


Diretrizes de tratamentos oncológicos

Carcinoma hepatocelular



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 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 Braghiroli

Dra. Aline Luiza Costa e Silva

Dr. Fabio Roberto Kater

Dr. Gabriel Prolla

Dra. Juliana Florinda de Mendonça Rego

Dra. Luiza Dib Batista Bugiato Faria

Dr. Duilio Reis da Rocha Filho

Colaboração

Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG)

Com contribuição pela consulta pública entre os associados
Dra. Lara Passos de Freitas

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Carcinoma hepatocelular"
DATA DE PUBLICAÇÃO 24/05/2025 **PRESIDENTE** Dra. Angélica Nogueira **PRESIDENTE ELEITA** Dra. Clarissa Baldotto **PRESIDENTE DE HONRA** Dra. Anelisa Coutinho **DIRETORIA** Dr. André Sasse, Dra. Aline Lauda, Dr. Cristiano Resende, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Duilio Rocha Filho, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso e Dr. William William **CONSELHO FISCAL** Dra. Aknar Calabrich, Dr. Fábio Franke 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 **TELEFONES** (11) 3179.0090, (11) 3192.9284

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>
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
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	Assintomático Tumor único ≤ 2 cm Função hepática preservada
Estádio A	Assintomático Tumor único > 2 cm ou até 3 tumores, cada um ≤ 3 cm Função hepática preservada
Estádio B	Assintomático Multinodular Função hepática preservada
Estádio C	Invasão portal e/ou disseminação extra-hepática Função hepática preservada ECOG PS 1-2
Estádio D	Child C ECOG PS 3-4

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 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 A apresentação inicial do estudo indicava um ganho de sobrevida livre de recorrência nos pacientes que receberam o tratamento adjuvante. Contudo, a atualização dos dados mostrou que o benefício inicial não se sustentou após um maior tempo de seguimento.

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. O grupo tratado com durvalumabe + bevacizumabe + TACE teve aumento de SLP em comparação com o braço tratado com TACE exclusiva (15 *versus* 8,2 meses; HR 0,77; IC 95% 0,61-0,98).⁷ Resultado semelhante foi encontrado no estudo Leap-012, no qual pacientes com CHC inoperável passíveis de terapia intra-arterial foram tratados com TACE adicionada de pembrolizumabe + lenvatinibe ou TACE + placebo. Os doentes que receberam a terapia sistêmica tiveram um aumento de SLP (mediana 14,6 *versus* 10,0 meses; HR 0,66; IC 95% 0,51-0,84).⁸ O dado de SG de ambos os estudos 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 regimes baseados em imunoterapia 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, doxorubicina isolada, gencitabina isolada, ou regimes de combinação, como Folfox, Xelox ou o esquema PIAF (cisplatina, 5-fluorouracil, doxorubicina 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).⁹

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).¹⁰

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.¹¹ 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.

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).¹² Adicionalmente, durvalumabe em monoterapia mostrou-se não-inferior a sorafenibe, o que faz do anti-PD-L1 isolado uma alternativa terapêutica em pacientes selecionados. Não há, contudo, aprovação regulatória no Brasil para o uso de durvalumabe em monoterapia.

Mais recentemente, o ensaio clínico de fase III CheckMate 9DW comparou o tratamento de primeira linha com nivolumabe + ipilimumabe com um inibidor de tirosina-quinase isolado (sorafenibe ou lenvatinibe). Os pacientes tratados com imunoterapia tiveram maior SG (mediana 23,7 *versus* 20,6 meses), além de aumento de taxa de resposta (36% *versus* 13%).¹³ A combinação nivolumabe + ipilimumabe ainda não está aprovada em primeira linha no Brasil.

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; $p<0,0001$).¹⁴ 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; $p < 0,001$).¹⁵ 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).¹⁶

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.¹⁷ Pacientes previamente expostos a sorafenibe tiveram TR de 14% e SG mediana de 16 meses com a combinação de nivolumabe e ipilimumabe.¹⁸ De forma similar, pembrolizumabe mostrou TR de 17%, com duração prolongada de resposta, em doentes resistentes ou intolerantes a sorafenibe.¹⁹ Contudo, o estudo de fase III Keynote-240, que comparou pembrolizumabe com placebo na terapia de segunda linha, não mostrou benefício em SG ou SLP com o uso do anti-PD-1.²⁰

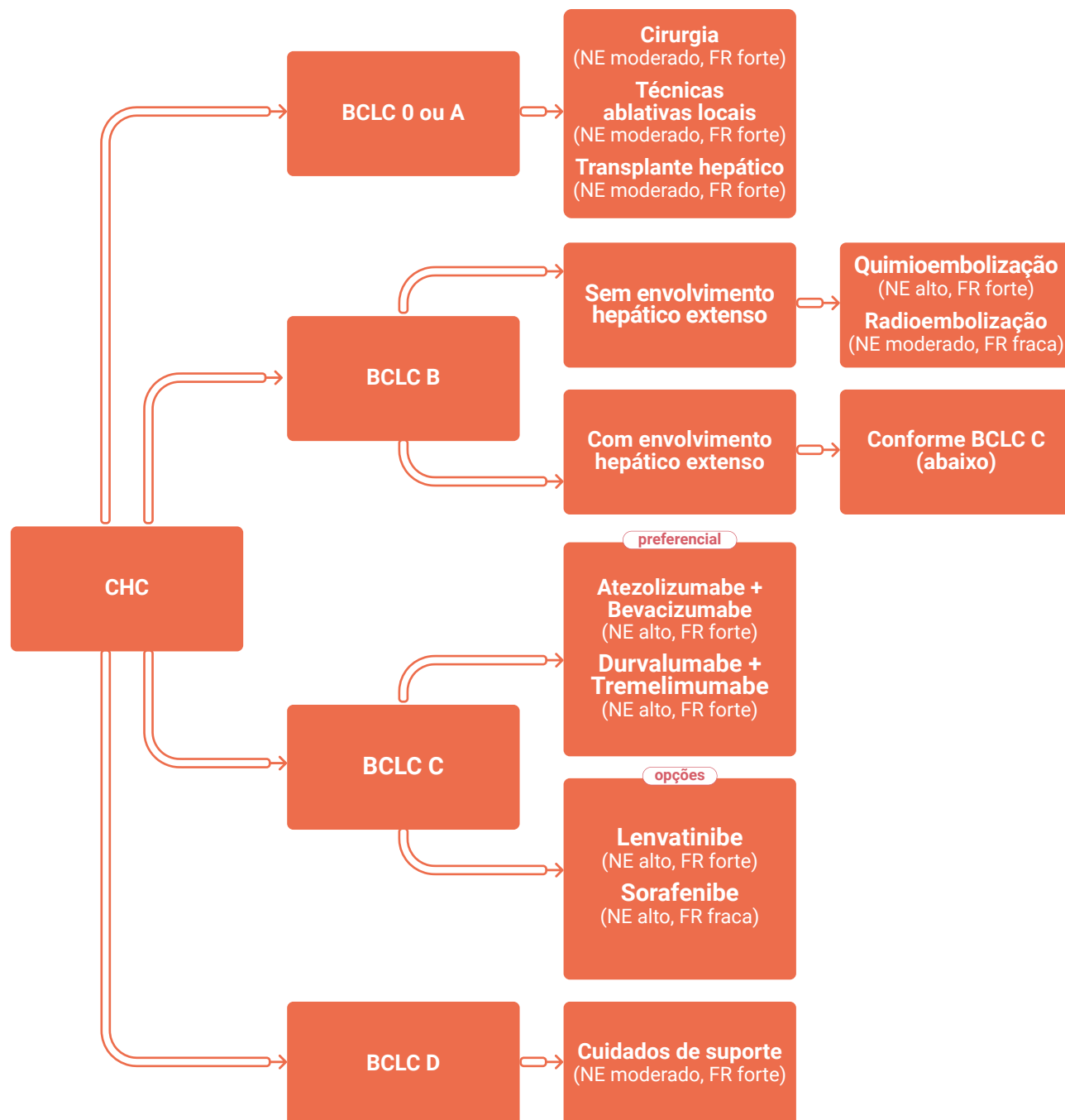
Inibidores de *checkpoint* são contraindicados em pacientes submetidos a transplante hepático, devido à alta taxa de rejeição de enxerto reportada.²¹

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.

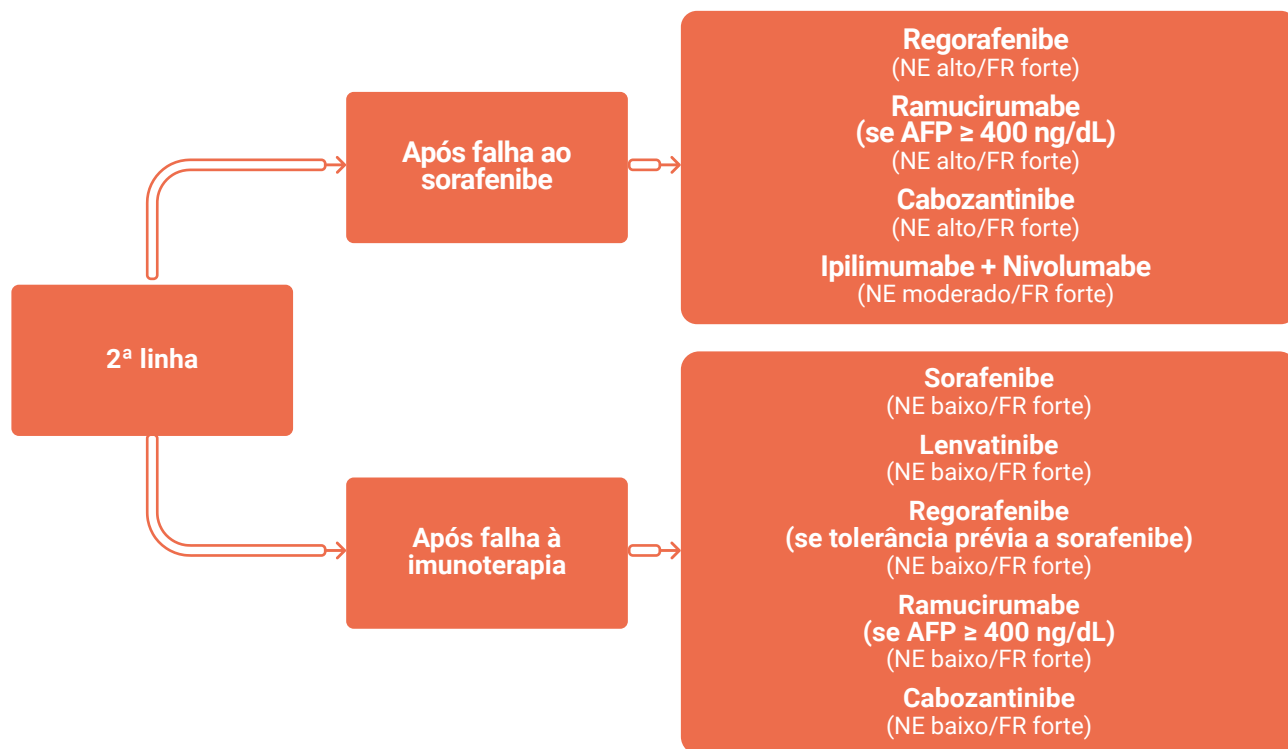
Estádio BCLC D

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**.

Referências

1. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022 Mar;76(3):681-693.
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. Yopp A, Kudo M, Chen M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave050: Phase III study of adjuvant atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs active surveillance in patients (pts) with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol.* 2024;35 (suppl_2):1-72.
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. Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2025;405(10474):216-232.
8. Kudo M, Ren Z, Guo Y, Han G, Lin H, Zheng J, et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2025 Jan 18;405(10474):203-15.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

- 12.** 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.
- 13.** Galle PR, Decaens T, Kudo M, Qin S, Fonseca L, Sangro B, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): First results from CheckMate 9DW. *J Clin Oncol.* 2024 Jun 10;42(17_suppl):LBA4008–LBA4008.
- 14.** 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.
- 15.** 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.
- 16.** 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.
- 17.** 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.
- 18.** 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.
- 19.** 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.
- 20.** 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.
- 21.** 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.

É profissional da saúde?

Conheça os benefícios de ser associado SBOC:



Redução na inscrição do Congresso SBOC que pode chegar a mais de 50% nos primeiros lotes



Biblioteca Virtual com acesso gratuito a aproximadamente 900 periódicos, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



Participação nas atividades da Escola Brasileira de Oncologia, como programas educacionais e de atualização



Uso da sede SBOC para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



Networking profissional



Acesso ao SBOC Review, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



Valores reduzidos para realização do exame de obtenção do Título de Especialista em Oncologia Clínica



Acesso às pesquisas clínicas em andamento no país cadastradas no site da SBOC, com possibilidade de encaminhar pacientes



Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO (com direito a gratuidade na entidade europeia)

Residentes em Oncologia Clínica não pagam anuidade!

Acesse o site
e associe-se:

