



## Protocolo de Atenção à Saúde

### [Hepatocarcinoma ou Carcinoma Hepatocelular]

Área(s): [Oncologia]

Portaria SES-DF Nº [171] de [05 de Julho de 2013], publicada no DODF Nº [139] de [08.07.2013].

#### 1- Metodologia de Busca da Literatura

##### 1.1 Bases de dados consultadas

[O presente protocolo é baseado na PORTARIA Nº 602, DE 26 DE JUNHO DE 2012 do Ministério da Saúde que aprova as DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS EM ONCOLOGIA CARCINOMA DE FÍGADO NO ADULTO e em dados atualizados do Manual de Condutas da Sociedade de Oncologia Clínica (2011) e do NCCN (<http://www.nccn.org/>) priorizando sempre a melhor evidência disponível. Os artigos científicos seguem a referência bibliográfica em anexo.]

##### 1.2 Palavra(s) chaves(s)

[Hepatocarcinoma, sorafenibe, nexavar.]

##### 1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

[Foram considerados 46 artigos, de 1982 a 2012.]

#### 2- Introdução

[O carcinoma hepatocelular (CHC) é a 5ª neoplasia em incidência no mundo e a 3ª em mortalidade.<sup>1</sup> Em 80 a 90% dos casos advém como complicação da cirrose hepática, o que se configura importante particularidade na abordagem terapêutica

deste tumor. Sua incidência é crescente no mundo ocidental e se verifica, principalmente, pela cirrotização relacionada à infecção crônica pelos vírus da hepatite C, ao abuso do etanol e à esteatohepatite não alcoólica (do inglês, non-alcoholic steatohepatitis ou NASH). Esta última encontra-se diretamente relacionada à síndrome metabólica, ao sobrepeso/obesidade, ao diabetes mellitus, às dislipidemias, entre outros fatores.<sup>2</sup> Na região asiática e africana subsaariana, há maior prevalência de infecção crônica por vírus da hepatite B, que por se apresenta propriedade oncogênica, podendo contribuir para o desenvolvimento de CHC mesmo na ausência de cirrose hepática.<sup>1</sup> ]

### **3- Justificativa**

[Há várias modalidades terapêuticas atualmente disponíveis para o tratamento do CHC e o tratamento deve ser multidisciplinar. Vários parâmetros devem ser levados em consideração antes de se iniciar tratamento desta doença, tais como extensão tumoral e a gravidade da doença hepática de base, como veremos mais adiante.

O diagnóstico precoce do CHC favorece o prognóstico, com melhores resultados do tratamento, e por este motivo recomenda-se rastreamento de pacientes portadores de cirrose hepática de maneira sistemática, com efetiva redução de mortalidade no grupo submetido a esta medida.<sup>1</sup> ]

### **4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)**

[C22.0 (Carcinoma de células hepáticas) ]

### **5- Diagnóstico Clínico ou Situacional**

[A detecção precoce do CHC é de primordial importância para a opção de tratamento curativo. Assim, todo paciente portador de CHC deverá ser seguido semestralmente com a realização de ultra-sonografia e medida dos valores séricos de alfa-fetoproteína (AFP).<sup>3</sup> A partir do momento da suspeita de CHC, o paciente deverá ser encaminhado ao Ambulatório de Hepatologia do HBDF para confirmação diagnóstica e orientação terapêutica.

Níveis séricos de AFP maiores que 400 ng/ml são considerados diagnósticos de CHC; no entanto, tais valores elevados são observados apenas em uma pequena proporção de pacientes com CHC.<sup>4</sup> A dosagem de AFP pode ser útil em conjunto com outros exames para orientar o manejo de pacientes para os quais o diagnóstico de CHC seja suspeitado. Um nível elevado de AFP, em conjunto com os resultados de imagenologia mostrando a presença de lesão hepática, demonstrou ter alto valor preditivo positivo de CHC em dois estudos retrospectivos envolvendo um pequeno número de pacientes.<sup>5,6</sup>

➤ \*\*\* EXAMES A SEREM REALIZADOS

Todos os pacientes com CHC devem realizar os seguintes exames:

- Hemograma com plaquetas;
- Provas de Função Hepática (Child-Pugh-Turcotte);
- Provas de função renal;
- Alfa-fetoproteína;
- Sorologias Virais: hepatite B e C;
- RM ou TC de abdome com contraste;
- Endoscopia Digestiva Alta;
- TC de tórax;
- Cintilografia Óssea (sempre em candidatos a transplante).<sup>1</sup>

➤ \*\*\* DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do CHC pode ser feito preferencialmente por meio de métodos radiológicos dinâmicos, não invasivos, tais como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou ultrassonografia com contraste (US). O diagnóstico anatomopatológico deve ser reservado para pacientes não cirróticos, e em casos nos quais os métodos radiológicos são inconclusivos, por exame citopatológico ou histopatológico de espécime tumoral obtido por punção com agulha fina ou biópsia hepática percutânea, laparoscópica ou a céu aberto.<sup>3</sup>

A utilização sistemática dos métodos de imagem para diagnóstico e estadiamento do CHC está configurada no chamado “Critério de Barcelona para diagnóstico”:

➤ \*\*\* Critério Histológico

• Critério Não Invasivo:

- Radiológico: duas técnicas de imagem coincidentes - (USG / TC Helicoidal / RNM / Angiografia) mostrando lesão focal <2,0cm com hipercaptação do contraste na fase arterial.
- Combinado: uma técnica de imagem mostrando lesão focal > 2,0 cm + AFP > 400ng/ml.<sup>1</sup>

➤ \*\*\* ESTADIAMENTO E CLASSIFICAÇÕES FUNCIONAIS

ESTADIAMENTO

American Joint Committee on Cancer (AJCC) - TNM Staging for Liver Tumors:<sup>2</sup>

**Tumor primário (T)**

TX Tumor primário não avaliável

T0 Sem evidência de tumor primário

T1 Tumor solitário sem invasão vascular

T2 Tumor solitário com invasão vascular ou múltiplos tumores nenhum maior que 5 cm

T3a Múltiplos tumores maiores que 5 cm

T3b Tumor único ou múltiplos tumores de qualquer tamanho envolvendo o ramo principal da veia porta ou veia hepática

T4 Tumor com invasão direta de órgãos adjacentes (exceto vesícula) ou perfuração do peritônio visceral

### Linfonodos regionais (N)

NX Linfonodos regionais não avaliados

N0 ausência de metástase em linfonodos regionais

N1 presença de metástase em linfonodos regionais

### Metástase a distância (M)

M0 sem metástases

M1 metástases a distância

### ESTÁDIO ANATÔMICO / GRUPOS PROGNÓSTICOS

IT1 N0 M0

II T2 N0 M0

IIIA T3a N0 M0

IIIB T3b N0 M0

IIIC T4 N0 M0

IVA Qualquer T N1 M0

IVB Qualquer T Qualquer N1 M1

### GRAU HISTOLÓGICO (G)

G1 Bem diferenciado

G2 Moderadamente

diferenciado G3

Pobremente diferenciado

G4 Indiferenciado

## ESCORE DE FIBROSE (F)

O escore de Fibrose é definido por Ishak é recomendado devido seu valor prognóstico na sobrevida global.

F0 Escala de fibrose (0-4) (nenhuma fibrose a moderada)

F1 Escala de fibrose (5-6) (fibrose intensa a cirrose)

## PERFORMANCE STATUS (ESCALA DO ECOG)<sup>7</sup>

0. Sem evidência clínica de doença. O paciente desenvolve suas atividades normais sem limitações.

1. Paciente sintomático, porém ainda com capacidade de trabalhar e realizar suas atividades diárias.

2. O paciente não pode trabalhar, mas consegue ter autonomia. Está restrito ao leito < 50% do tempo diurno.

3. O paciente requer atenção considerável e freqüente assistência médica.

Está > 50% do tempo diurno restrito ao leito.

4. Incapacitação grave. Paciente acamado.

## CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH

Um sistema de estadiamento é a classificação de Child-Pugh modificada, com um sistema de escore de 5 a 15:

- Escores 5 a 6 são a classe A de Child-Pugh (“cirrose compensada”);
- Escores 7 a 9 indicam a classe B,
- Escores 10 a 15 a classe C.<sup>1</sup>

Este sistema de pontuação foi desenvolvido inicialmente para estratificar pacientes em grupos de risco antes de serem submetidos a cirurgia de descompressão portal. Atualmente é utilizado para avaliar o prognóstico da cirrose e orienta o critério padrão para inscrição no cadastro de transplante hepático (classe B de Child-Pugh).

A classificação de Child-Pugh é um fator preditivo razoavelmente confiável de sobrevida de várias doenças hepáticas e antecipa a probabilidade de complicações importantes da cirrose, como sangramento por varizes e peritonite bacteriana espontânea.

Tabela. Classificação de Child-Pugh.

Fator	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl )	<34 (<2,0)	34-51 (2,0-3,0)	>51 (>3,0)
Albumina sérica, g/l (g/dl)	>35 (>3,5)	30-35 (3,0-3,5)	<30 (<3,0)
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
Distúrbio neurológico	Nenhum	Mínimo	Coma avançado
Tempo de protrombina (prolongamento do INR, em seg.)	0-4 (<1,7)	4-6 (1,7-2,3)	>6 (>2,3)

Nota: O escore de Child-Pugh é calculado somando os pontos dos cinco fatores, e varia de 5 a 15. A classe de Child-Pugh é A (escore de 5 a 6), B (7 a 9), ou C (acima de 10). Em geral, a “descompensação” indica cirrose com um escore de Child-Pugh >7 (classe B de Child-Pugh) e este nível é um critério aceito para inclusão no cadastro do transplante hepático. ]

## 6- Critérios de Inclusão

[ Para o uso do medicamento sorafenibe, os critérios são:

- Pacientes portadores de carcinoma hepatocelular em estágio avançado;
- Pontuação de performance status de 2 ou menos, pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);
- Child-Pugh função hepática de Classe A;
- Expectativa de vida de 12 semanas ou mais;

- Função hematológica adequada (contagem de plaquetas  $\geq 60 \times 10^9/L$ ; hemoglobina  $\geq 8,5$  g/dL; e relação internacional normalizada  $\leq 2,3$ , ou tempo de protrombina  $\leq 6$  segundos acima de controle);
- Função hepática adequada (albumina,  $\geq 2,8$  g/dL; bilirrubina total,  $\leq 3$  mg/dL [ $51,3$  mol/L]; e alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase  $\leq 5$  vezes o limite superior do intervalo normal);
- Função renal adequada (creatinina sérica  $\leq 1,5$  vez o limite superior do intervalo normal).<sup>8</sup> ]

## 7- Critérios de Exclusão

[Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.<sup>9</sup> ]

## 8- Conduta

[As interações medicamentosas relacionadas ao Nexavar® podem ocorrer com indutores do CYP3A4 (por exemplo rifampicina, Hypericum perforatum, conhecido como erva-de-são-joão, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e dexametasona) e com a combinação com outros agentes antineoplásicos como, por exemplo, doxorubicina, irinotecano e docetaxel.<sup>10</sup>

Interações medicamentosas provenientes do uso de Nexavar® concomitante ao uso de inibidores do CYP3A4 (por exemplo cetoconazol) são pouco prováveis. O uso concomitante de Nexavar® com substratos do CYP2C9, como a varfarina, não apresentou alterações, porém, é necessário realizar testes laboratoriais regulares em pacientes que utilizam varfarina.<sup>10</sup>

O uso concomitante de Nexavar® com substratos seletivos de isoformas CYP não inibe nem induz isoenzimas do citocromo P450. A coadministração de sorafenibe e neomicina, um agente antimicrobiano não sistêmico, usado na erradicação da flora gastrointestinal, interfere com a reutilização êntero-hepática do sorafenibe resultando na diminuição da exposição ao mesmo. A significância clínica desses achados é desconhecida.<sup>10</sup>

## ➤ CIRURGIA

A hepatectomia parcial (resseção hepática) é uma terapia potencialmente curativa para pacientes com CHC em estágio inicial (tumor único  $\leq 5$  cm de tamanho, ou  $\leq 3$  tumores cada qual com  $\leq 3$  cm de tamanho e nenhuma evidência de invasão vascular grosseira) e com condições clínicas adequadas para o procedimento.<sup>11,12</sup>

A ressecção é recomendada apenas em caso de função hepática preservada. Presença de hipertensão portal significativa também é parte importante da avaliação cirúrgica. De modo geral, a ressecção hepática requer escore A de Child-Pugh e ausência de evidência de hipertensão portal. No entanto, em casos bem selecionados, a ressecção hepática limitada pode ser considerada para pacientes com classe B de Child-Pugh, particularmente se os testes de função hepática estiverem normais e os sinais clínicos de hipertensão portal estiverem ausentes.<sup>13</sup>

O papel da ressecção hepática para os pacientes com doença multifocal limitada e ressecável e/ou sinais maiores de invasão vascular é controverso.<sup>12,14,15</sup>

A expectativa de função hepática pós-operatória também faz parte de avaliação pré-operatória. A proporção futura do volume remanescente em relação ao volume total do fígado deve ser de pelo menos 20% em pacientes sem cirrose e de pelo menos 30 a 40% em pacientes com escore A de Child-Pugh.<sup>16</sup>

As diretrizes da European Association for the Study of the Liver (EASL) estabelecem a ressecção como opção de tratamento de primeira linha para pacientes com tumores solitários e função hepática muito bem preservada, definida como bilirrubina normal, juntamente com gradiente de pressão venosa hepática  $\leq 10$  mmHg ou contagem de plaquetas  $\geq 100.000$ . Ainda de acordo com a EASL, indicações adicionais para pacientes com doença multifocal preenchendo os critérios de Milão ( $\leq 3$  nódulos  $\leq 3$  cm) ou com hipertensão portal leve, e não candidatos a transplante hepático, carecem de validação prospectiva em estudos clínicos adequados. Terapias neoadjuvantes ou adjuvantes ainda não provaram melhorar o resultado de pacientes tratados com ressecção.<sup>17</sup>

De acordo com as diretrizes da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), a ressecção cirúrgica pode ser oferecida aos portadores de lesão única sem cirrose, ou com cirrose e função hepática preservada (bilirrubina normal e

gradiente de pressão venosa <10 mmHg). Da mesma forma, terapia adjuvante pré- ou pós-ressecção não é recomendada pela ASSLD.<sup>18</sup>

#### ➤ TRANSPLANTE DE FÍGADO

O transplante de fígado é uma opção potencialmente curativa para pacientes com CHC precoce,<sup>11</sup> sendo capaz de remover as lesões tumorais detectáveis e indetectáveis, tratar a cirrose hepática subjacente, e evitar complicações cirúrgicas associadas a baixo volume de fígado remanescente.<sup>13</sup>

Em estudo publicado em 1996, Mazzaferro et al. propuseram os critérios de Milão para pacientes com CHC irressecável e cirrose: tumor único de 5 cm ou menos de diâmetro; ou mais do que três nódulos, cada qual com 3 cm ou menos de diâmetro.<sup>19</sup> Esses critérios de seleção foram adotados pela United Network for Organ Sharing (UNOS), por identificarem um subgrupo de pacientes com CHC com resultados de transplante hepático semelhantes aos de pacientes sem CHC e submetidos ao procedimento para a fase final da cirrose.<sup>13</sup>

Em casos de tempo de espera muito longo, com risco elevado de progressão tumoral e conduzindo à exclusão da lista de transplante, a AASLD recomenda que o transplante de dador vivo seja oferecido para o portador de CHC preenchendo os critérios de Milão.<sup>18</sup>

#### ➤ TERAPIA-PONTE

A terapia-ponte tem sido usada para pacientes que preencham os critérios de transplante usada, com o objetivo de diminuir a progressão do tumor e a taxa de abandono da lista de espera.<sup>20</sup> Diversos estudos têm investigado o papel de terapias-ponte para o transplante de fígado em pacientes em lista de espera,<sup>21,22</sup> incluindo ablação por radiofrequência,<sup>23-26</sup> quimioembolização,<sup>25,27</sup> radioterapia conformacional,<sup>28</sup> quimioembolização transarterial,<sup>25,29,30</sup> e sorafenibe.<sup>31</sup>

A EASL e a AASLD recomendam que o tratamento neoadjuvante seja considerado se a lista de espera exceder 6 meses,<sup>17,18</sup> devido à boa relação custo-eficácia, embora a EASL destaque que o impacto no resultado de longo prazo seja incerto.<sup>17</sup>

## ➤ TERAPIA DE DOWNSTAGING

A terapia de downstaging tem sido utilizada para reduzir a carga tumoral em pacientes selecionados com CHC mais avançado (sem metástases à distância), e que não preencham os critérios para o transplante hepático.<sup>20,32</sup>

Recentes estudos prospectivos demonstraram que a terapia de downstaging com alcoolização,<sup>33</sup> radiofrequência,<sup>33,34</sup> quimioembolização,<sup>33-36</sup> ou radioembolização transarterial com microesferas de Ítrio-90,<sup>36</sup> antes do transplante, melhora a sobrevida livre de doença.

Apesar disso, a EASL estabelece que a terapia de downstaging não deve ser recomendada para os portadores de CHC que não preencham os critérios convencionais para transplante, e que essa abordagem deve ser explorada apenas no contexto de estudos clínicos prospectivos.<sup>17</sup>

## ➤ TERAPIAS LOCORREGIONAIS

### ▪ ABLAÇÃO

A indução de necrose tumoral no CHC pode ser conseguida através da exposição direta do tumor a uma substância química particular (etanol ou ácido acético) ou a uma alteração de temperatura (radiofrequência, ablação por microondas, ou crioablação).<sup>11,37</sup> Qualquer terapia ablativa pode ser realizada por abordagens laparoscópica, percutânea ou aberta. Os dois métodos mais comumente usados de terapia de ablação são radiofrequência e alcoolização.<sup>13</sup>

De acordo com o NCCN, os critérios de seleção para o tratamento ablativo incluem pacientes com doença local exclusiva, caracterizada como sendo completamente passível de terapia ablativa de acordo com o tamanho e localização do(s) tumor(es).<sup>13</sup>

A EASL considera a ablação local por radiofrequência ou com injeção percutânea de etanol como o padrão de tratamento para pacientes com doença em estágio 0-A da BCLC e que não sejam candidatos para cirurgia, sendo a radiofrequência recomendada como a principal terapia ablativa em tumores <5 cm na maioria dos casos, devido a um controle significativamente melhor de doença, enquanto a injeção de etanol fica recomendada para os casos em que a radiofrequência não seja tecnicamente viável.<sup>17</sup>

A AASLD destaca que a ablação local é uma terapia segura e eficaz para pacientes que não ser submetidos a ressecção, ou como ponte para o transplante. Segundo a AASLD, a injeção de etanol e a radiofrequência são igualmente eficazes para tumores <2 cm; porém, o efeito necrótico da radiofrequência é mais previsível em todos os tamanhos de tumores e sua eficácia é claramente superior à da injeção de álcool nos tumores maiores.<sup>18</sup>

#### ▪ EMBOLIZAÇÃO

A embolização arterial baseia-se na infusão seletiva de partículas dirigidas ao ramo da artéria hepática responsável pela irrigação da porção do fígado em que o tumor está localizado.<sup>38</sup>

De acordo com as diretrizes do NCCN, os critérios gerais de seleção de pacientes para a embolização incluem doença irrissecável ou inoperável com tumores não passíveis de ablação exclusiva, e ausência de grande volume de doença extra-hepática.<sup>13</sup>

Doença extra-hepática mínima é considerada uma contra-indicação "relativa" para a embolização. Avaliação do status de performance e da função hepática (escore de Child- Pugh) também deve ser realizada. Além disso, a seleção mais individualizada de pacientes, específica para o procedimento de embolização a ser utilizado, é necessária para se evitar taxas significativas de toxicidade relacionada ao tratamento.<sup>13</sup>

A EASL estabelece que a quimioembolização seja recomendada para pacientes com doença assintomática e multinodular em estágio B da BCLC, sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática.<sup>17</sup>

O uso de esferas de eluição medicamentosa demonstrou taxas de resposta semelhantes ao uso de partículas de gelfoam-lipiodol, associando a menores de taxas de eventos adversos sistêmicos.<sup>17</sup>

A radioembolização com esferas de vidro de Ítrio-90 ou Iodo-131 mostrou resultados antitumorais promissores, com perfil de segurança aceitável, mas não pode ser recomendada como terapia padrão, segundo a EASL. A entidade também não

recomenda a quimioterapia intra-arterial seletiva ou lipiodolização para o manejo do CHC.<sup>17</sup>

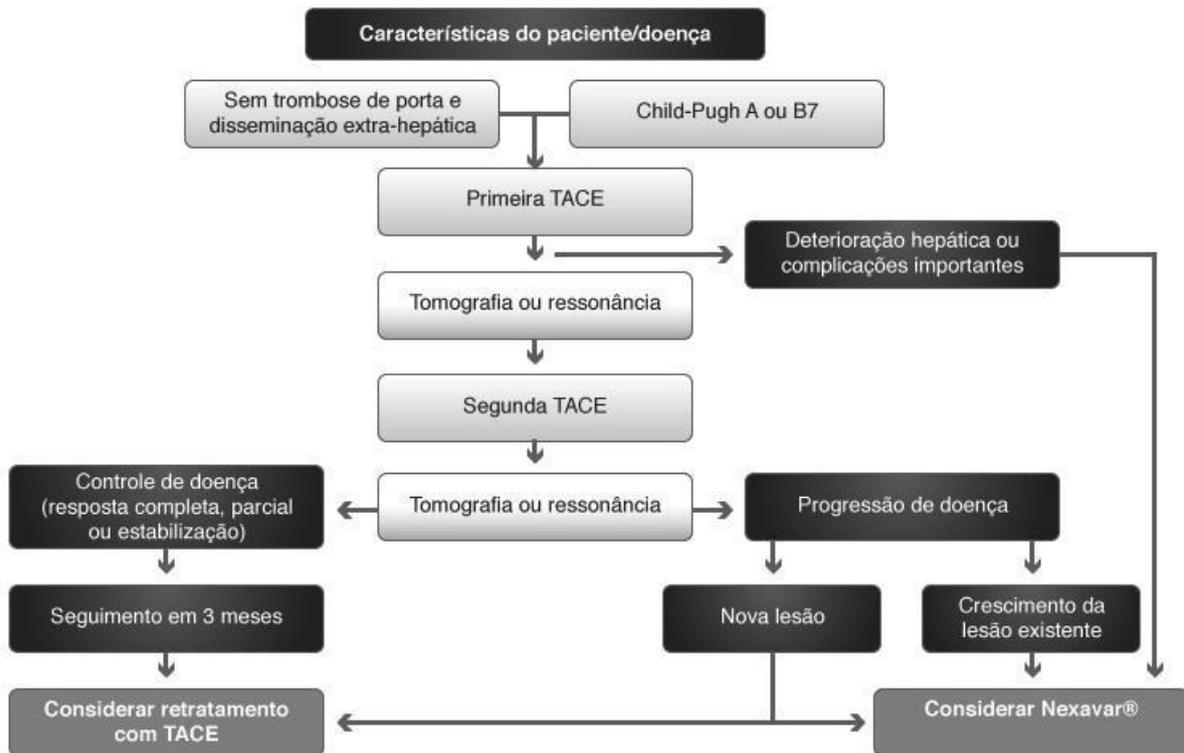
A quimioembolização é desencorajada pela EASL em pacientes com doença hepática descompensada, disfunção hepática avançada, invasão macroscópica ou disseminação extra-hepática.<sup>17</sup>

A AASLD recomendada a quimioembolização como terapia não-curativa de primeira linha para pacientes com CHC grande ou multifocal, sem indicação de cirurgia, e que não têm invasão vascular ou disseminação extra-hepática.<sup>18</sup>

A radioembolização com esferas de vidro de Ítrio-90 tem mostrado induzir necrose extensa do tumor com o perfil de segurança aceitável. No entanto, não existem estudos que demonstrem impacto na sobrevida e, portanto, a AASLD também não recomendada e essa abordagem como terapia padrão para CHC avançado fora do contexto de estudos clínicos.<sup>18</sup>

Para os pacientes sem resposta tumoral depois de pelo menos duas sessões de quimioembolização, outras terapias podem ser consideradas como alternativas de tratamento, incluindo a terapia sistêmica com sorafenibe. Da mesma forma, terapias alternativas devem ser consideradas em casos de toxicidade grave associada à quimioembolização (Figura).<sup>39</sup>

Figura. Algoritmo de tratamento do CHC.



### ➤ TERAPIA SISTÊMICA

A maioria dos pacientes com CHC têm doença avançada, e muitos não são elegíveis para terapias potencialmente curativas. Os estudos clínicos que avaliaram o uso da quimioterapia citotóxica no tratamento de pacientes com CHC avançado normalmente têm relatado baixas taxas de resposta ao tratamento, de forma que inexistem evidências de impacto favorável da quimioterapia na sobrevida global de pacientes com CHC.<sup>8,40,41</sup>

endo assim, a quimioterapia sistêmica, o tamoxifeno, a imunoterapia, os antiandrógenos e os fitoterápicos não são recomendados nem pela EASL nem pela AASLD para o manejo clínico de pacientes com CHC.<sup>17,18</sup>

#### ▪ QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

Há limitada evidência científica de que a quimioterapia sistêmica paliativa resulte em benefícios clinicamente relevantes para doentes com CHC, resultando na

maioria dos estudos em baixas taxas de resposta (menor que 20%) e sobrevida mediana de 8 a 10 meses. Há relatos do uso de esquemas terapêuticos com Doxorubicina, cisplatina, 5- fluorouracil, interferon, epirrubicina, capecitabina, gencitabina, oxaliplatina, bevacizumabe, erlotinibe, sunitinibe ou sorafenibe, como agentes únicos ou em associação; destes antineoplásicos, apenas o Sorafenibe conta com evidências de alguma vantagem terapêutica, em termos de eficácia, provenientes de estudos multicêntricos de fase III, em que seu uso foi comparado com o de placebo ou de doxorubicina. A experiência clínica no Ocidente com hormonioterapia paliativa usando o antiestrógeno, tamoxifeno ou análogos da somatostatina, isoladamente ou em associação, não demonstrou benefício clínico para os doentes. Há limitada informação sobre a segurança da quimioterapia paliativa para doentes com comprometimento da função hepática, pelo que esta modalidade de tratamento deve ser reservada para doentes Child-Pugh A.<sup>3</sup>

#### ▪ SORAFENIBE

O sorafenibe é um inibidor oral de múltiplas quinases que suprime a proliferação de células tumorais e a angiogênese, e que foi avaliado para o tratamento de doentes com CHC avançado, metastático, ou sem indicação para terapias locorregionais em dois grandes estudos controlados de fase III: estudo SHARP e estudo da Ásia-Pacífico.<sup>8,42</sup>

Com base nos resultados desses estudos, o sorafenibe é recomendado pelo NCCN para pacientes selecionados com função hepática classe A de Child-Pugh e com doença caracterizada por irressecabilidade, contra-indicação para transplante hepático, inoperabilidade devido a status de performance ou presença de comorbidades, ou presença de doença metastática.<sup>13</sup>

As diretrizes da EASL estabelecem que o sorafenibe é a terapia sistêmica padrão para o CHC, devendo ser indicado para pacientes com função hepática bem preservada (classe A de Child-Pugh) e com tumores avançados (estádio C da BCLC), ou para os portadores de progressão de doença após terapias locorregionais.<sup>17</sup>

Segundo a EASL, não há tratamento de segunda linha disponível para os pacientes com intolerância ou falha ao sorafenibe. Melhores cuidados de suporte ou inclusão em ensaios clínicos são as abordagens recomendadas nessa situação.<sup>17</sup>

Pacientes com doença em estágio D da BCLC devem receber cuidados paliativos incluindo manejo da dor, nutrição e apoio psicológico. Em geral, esses pacientes não devem ser considerados para a participação em ensaios clínicos, de acordo com a EASL.<sup>17</sup>

As diretrizes da AASLD estabelecem que o sorafenibe seja recomendado como opção de primeira linha em pacientes que não possam se beneficiar de ressecção, transplante, ablação ou quimioembolização transarterial, e que ainda tenham a função hepática preservada.<sup>18</sup> ]

### **8.1 Conduta Preventiva**

[Não se Aplica ]

### **8.2 Tratamento Não Farmacológico**

[Foram descritas acima e compõe os seguintes procedimentos:

CIRURGIA;

TRANSPLANTE DE FÍGADO;

TERAPIA-PONTE;

TERAPIA DE DOWNSTAGING E

TERAPIAS LOCORREGIONAIS. ]

### **8.3 Tratamento Farmacológico**

O sorafenibe é um inibidor oral de múltiplas quinases que suprime a proliferação de células tumorais e a angiogênese, e que foi avaliado para o tratamento de doentes com CHC avançado, metastático, ou sem indicação para terapias locorregionais em dois grandes estudos controlados de fase III: estudo SHARP e estudo da Ásia-Pacífico.<sup>8,42</sup>

#### **8.3.1 Fármaco(s)**

[Sorafenibe (Nexavar®) 200 mg.<sup>10</sup> ]

#### **8.3.2 Esquema de Administração**

[Posologia: 2 comprimidos de 200 mg de 12/12h.<sup>10,43</sup> ]

#### **8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção**

[O tratamento é continuado até que a ocorrência tanto da progressão radiológica, tal como definido por RECIST, e progressão sintomática, como definido pela Functional Assessment of Cancer Therapy–Hepatobiliary Symptom Index 8 (FHSI8), ou a ocorrência de efeitos adversos inaceitáveis ou morte.

A quimioterapia paliativa deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de:

- Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos pelo National Cancer Institute (EUA), de uso internacional;
- Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 3 ou 4 da escala do ECOG;<sup>7</sup>
- A qualquer tempo, na evidência de progressão de doença, particularmente nos doentes tratados com sorafenibe;
- Falta de aderência ao tratamento;
- Manifestação voluntária do doente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.<sup>1</sup> |

### **9- Benefícios Esperados**

[No estudo SHARP, 602 pacientes com CHC avançado (doença não elegível para ou com progressão após terapias cirúrgicas ou locorregionais) foram aleatoriamente designados para tratamento com sorafenibe ou placebo, em associação com os melhores cuidados de suporte.<sup>8</sup>

Aproximadamente 70% dos pacientes do estudo tinham invasão vascular macroscópica, disseminação extra-hepática, ou ambos. Por outro lado, a maioria dos pacientes apresentava função hepática preservada ( $\geq 95\%$  com Child-Pugh A) e bom estado geral ( $>90\%$  com status de performance 0 ou 1).<sup>8</sup>

A mediana de sobrevida global foi significativamente maior no braço do sorafenibe, em comparação com o braço do placebo: 10,7 meses versus 7,9 meses, respectivamente, com hazard ratio de 0,69; intervalo de confiança de 0,55 a 0,87; e valor de  $p < 0,001$ .<sup>8</sup>

No estudo da Ásia-Pacífico, que teve desenho semelhante ao do estudo SHARP, 226 pacientes foram aleatoriamente designados, na proporção de 2 para 1, para receber sorafenibe ( $n=150$ ) ou placebo ( $n=76$ ).<sup>42</sup>

No estudo da Ásia-Pacífico, foram incluídos apenas pacientes asiáticos, que tenderam a ser mais jovens, ter doença relacionada ao vírus da hepatite B, e apresentar mais sintomas e maior número de sítios tumorais do que os pacientes do estudo SHARP.<sup>42</sup>

Mesmo assim, a hazard ratio para a comparação do braço do sorafenibe versus o braço do placebo em termos de sobrevida global foi praticamente idêntica à descrita no estudo SHARP: 0,68; com intervalo de confiança de 95% de 0,50 a 0,93; e valor de  $p=0,014$ .<sup>42</sup>

Análises adicionais sugerem que o sorafenibe seja um tratamento eficaz em portadores de CHC avançado, independentemente do status inicial de performance, da presença ou a ausência de invasão vascular macroscópica e/ou disseminação extra-hepática,<sup>44</sup> da etiologia do CHC,<sup>45</sup> e dos níveis basais de transaminases e AFP. Além disso, os estudos mostram que a função hepática não é afetada de forma apreciável com o uso de sorafenibe.<sup>46</sup>

O sorafenibe foi bem tolerado em ambos os estudos clínicos randomizados. Os eventos adversos relacionados ao sorafenibe no estudo SHARP incluíram diarreia, perda de peso, e reação de pele tipo mão-pé.<sup>8</sup>

Assim, os benefícios esperados com o presente protocolo são o aumento da sobrevida global dos pacientes com CHC tratados com sorafenibe, com boa tolerabilidade ao medicamento.<sup>8</sup> ]

## **10- Monitorização**

[ Além de exame físico bimestral ou trimestral, recomenda-se dosagem de AFP a cada 2 ou 3 meses e a realização de exames de imagem a cada 3 ou 6 meses.<sup>1</sup> A avaliação da resposta ao tratamento do CHC deve ser feita pelo uso de métodos radiológicos dinâmicos, em que a presença de necrose e áreas sem realce ao contraste pode ser traduzida por resposta antitumoral, a cada 3 meses.<sup>1</sup> ]

## **11- Acompanhamento Pós-tratamento**

[ O monitoramento para doentes com CHC avançado deve incluir tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdome, com contraste, a cada 2 a 3 meses, associada à dosagem de AFP.<sup>1</sup>

Caso haja progressão de doença, a proposta de tratamento é suporte clínico ou inclusão em protocolo de pesquisa.<sup>13</sup>

]

## **12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER**

[É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O termo é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. ]

## **13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor**

[Em painel de especialistas convocado pela AASLD para o desenvolvimento de diretrizes que fornecessem uma estrutura comum para a concepção de estudos clínicos, facilitando a avaliação dos resultados, a sobrevida global continuou a ser considerada o principal critério para a medição da eficácia das abordagens terapêuticas para o CHC.<sup>21</sup>

Sendo assim, a Coordenação de Oncologia, avaliará a resposta terapêutica no período de um ano informando se os benefícios esperados e citados neste protocolo foram alcançados: aumento da sobrevida global dos pacientes em uso do sorafenibe, com boa tolerabilidade ao tratamento. ]

## **14- Referências Bibliográficas**

1. Manual de Condutas da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 2ª ed. Belo Horizonte: O Lutador, 2011, 589p.
2. Kidney. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7 ed. Nova Iorque: Springer, 2010.
3. Ministério da Saúde. Portaria nº 602, de 26 de junho de 2012. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 27 de junho de 2012.
4. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, et al: Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? Am J Gastroenterol 101:524-32, 2006
5. Levy I, Greig PD, Gallinger S, et al: Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. Ann Surg 234:206-9, 2001
6. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, et al: Accurate preoperative

- evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 30:889-93, 1999
7. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-55, 1982
8. Lovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-90, 2008
9. Buzaid, AC; Maluf, FC; Lima, C. M. R.; Cutait, R. MOC - Manual Prático de Oncologia Clínica do Brasil. 10ª ed. São Paulo: Dendrix, 2012. .
10. NEXAVAR: tosilato de sorafenibe. Dirce Eiko Mimura. Leverkusen: Bayer Schering Pharma AG. Bula de remédio.
11. Jarnagin WR: Management of small hepatocellular carcinoma: a review of transplantation, resection, and ablation. *Ann Surg Oncol* 17:1226-33, 2010
12. Truty MJ, Vauthey JN: Surgical resection of high-risk hepatocellular carcinoma: patient selection, preoperative considerations, and operative technique. *Ann Surg Oncol* 17:1219-25, 2010
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatobiliary Cancers Version 2.2012.
14. Abdalla EK, Denys A, Hasegawa K, et al: Treatment of large and advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 15:979-85, 2008
15. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al: Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 20:1527-36, 2002
16. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, et al: Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 7:325- 30, 2003
17. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C: EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 56:908-43, 2012
18. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D:

Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53:1020-2, 2011

19. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334:693-9, 1996

20. Fujiki M, Aucejo F, Kim R: General overview of neo-adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: necessity or option? *Liver Int* 31:1081-9, 2011

21. Lovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al: Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 100:698-711, 2008

22. Majno P, Giostra E, Mentha G: Management of hepatocellular carcinoma on the waiting list before liver transplantation: time for controlled trials? *Liver Transpl* 13:S27-35, 2007

23. DuBay DA, Sandroussi C, Kachura JR, et al: Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *HPB (Oxford)* 13:24-32, 2011

24. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, et al: Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl* 11:1117-26, 2005

25. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al: A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 9:684-92, 2003

26. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al: Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 240:900-9, 2004

27. Richard HM, 3rd, Silberzweig JE, Mitty HA, et al: Hepatic arterial complications in liver transplant recipients treated with pretransplantation chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Radiology* 214:775-9, 2000

28. Sandroussi C, Dawson LA, Lee M, et al: Radiotherapy as a bridge

- to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 23:299-306, 2010
27. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, et al: Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 9:557-63, 2003
28. Hayashi PH, Ludkowski M, Forman LM, et al: Hepatic artery chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients listed for liver transplantation. *Am J Transplant* 4:782-7, 2004
29. Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, et al: Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology* 51:165-73, 2010
30. Toso C, Mentha G, Kneteman NM, et al: The place of downstaging for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 52:930-6, 2010
31. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 8:2547-57, 2008
32. Yao FY, Kerlan RK, Jr., Hirose R, et al: Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 48:819-27, 2008
33. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, et al: Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 248:617-25, 2008
34. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al: A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 9:1920-8, 2009
35. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, et al: Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 134:1752-63, 2008
36. Liapi E, Geschwind JF: Intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma: where do we stand? *Ann Surg Oncol* 17:1234-46, 2010

37. Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al: Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 37:212-20, 2011
38. Thomas MB, O'Beirne JP, Furuse J, et al: Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: cytotoxic chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. *Ann Surg Oncol* 15:1008-14, 2008
39. Yeo W, Mok TS, Zee B, et al: A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 97:1532-8, 2005
39. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 10:25-34, 2009
40. Buzaid, AC; Maluf, FC; Lima, CMR; Cutait, R. MOC - Manual Prático de Oncologia Clínica do Brasil. 10ª ed. São Paulo: Dendrix, 2012.
41. Bruix J, Cheng A, Kang Y, et al. Effect of macroscopic vascular invasion (MVI), extrahepatic spread (EHS), and ECOG performance status (ECOG PS) on outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) treated with So rafenib: Analysis of two phase III, randomized, double-blind trials [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27 (15\_suppl):Abstract 4580.
42. Bolondi L, Caspary W, Bennouna J, et al. Clinical benefit of sorafenib in hepatitis C patients with hepatocellular carcinoma (HCC): Subgroup analysis of the SHARP trial [abstract]. Presented at the 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract 129.
43. Raoul J, Sherman M, Nadel A, et al. Efficacy and safety of sorafenib (Sor) in patients (Pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Subgroup analyses of the SHARP trial by baseline (BL) transaminase (ALT/AST)/{alpha}-fetoprotein (AFP) and bilirubin (bil) levels [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(15\_suppl):Abstract 4051. ]