



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

Diretrizes Assistenciais

CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

Versão eletrônica atualizada em
Março - 2009

Relativamente raro (mas aumentando) em países desenvolvidos, o CHC é considerado epidêmico em partes do mundo (em geral, seguindo o mapa da hepatite B/C).

Nos dias atuais, um número crescente de casos é diagnosticado por exames de imagem, seja num contexto de rastreamento de indivíduos de risco (ver abaixo), seja incidentalmente, em exames realizados por outros motivos. Apesar disso, muitos pacientes apresentam-se com doença irresssecável, seja pela extensão e/ou localização do tumor, seja pelas comorbidades e/ou estado geral.

Fatores de risco

Cirrose (presente em >50% dos casos de CHC)

- Hepatite B/C (particularmente se antigenemia crônica e hepatite crônica em atividade)
- História familiar de CHC, para portadores de hepatite B
- Álcool
- Hemocromatose genética
- Hepatite auto-imune
- Esteatohepatite não-alcoolica
- Cirrose biliar primária
- Deficiência de α -1 antitripsina

Sem cirrose

- Portadores de hepatite B
- História familiar de CHC, para portadores de hepatite B
- Esteatohepatite não alcoólica

Fatores prognósticos

Estadio da doença

Histologia (clássica vs fibrolamelar)

Níveis de AFP

Performance Status

Função hepática

Presença ou ausência de cirrose e severidade (Child-Pugh)

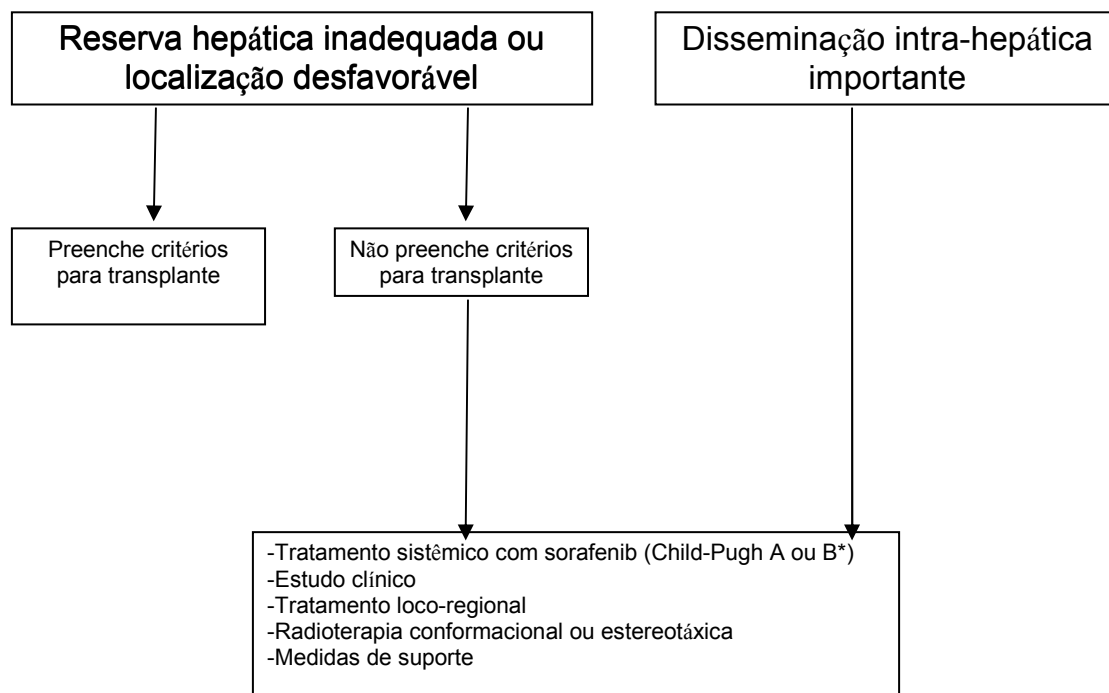
Tratamento: visão Global

A cirurgia ou o transplante constituem os únicos tratamentos curativos, devendo ser considerados como primeira escolha, sempre que realizáveis.

- *Doença potencialmente ressecável (localizada): T1-2 N0 M0*

O tratamento de escolha costuma ser a ressecção cirúrgica. O papel do tratamento sistêmico adjuvante é desconhecido, não sendo este atualmente recomendado.

- *Doença irressecável (localizada ou localmente avançada): T1-4 N0 M0*



- *Doença irressecável pelo comprometimento do estado geral e/ou comorbidades*

- Tratamento sistêmico com sorafenib (Child-Pugh A ou B*)
- Tratamento loco-regional
- RT conformacional ou estereotáxica
- Medidas de suporte

- *Doença metastática*

- Tratamento sistêmico com sorafenib (Child-Pugh A ou B*)
- Estudo clínico
- Medidas de suporte

* Dados de segurança limitados. Dose adequada e benefício clínico desconhecidos. Recomenda-se cautela

Tratamento cirúrgico

-Cirurgia: deve preservar ao menos 20% do parênquima hepático, mas pacientes cirróticos não costumam tolerar ressecções deste porte. Nestes últimos, a indicação está em geral limitada à pacientes com Child-Pugh 'A' (ou 'B' muito selecionados). Outros critérios importantes são: ausência de hipertensão portal, localização favorável, reserva hepática suficiente. Ocasionalmente, uma embolização portal (com o objetivo de hipertrofiar o lobo remanescente) pode permitir a realização uma ressecção considerada inviável a primeira vista.

-Transplante: A cirrose severa contra-indica ressecções cirúrgicas, mas não o transplante. Os critérios da UNOS (indicação de transplante) são frequentemente utilizados (1 tumor de ≤ 5 cm ou 2 – 3 tumores ≤ 3 cm, sem invasão macro-vascular e sem doença extra-hepática) [1]. Não há atualmente consenso sobre o melhor tratamento para pacientes operáveis com doença localizada (ressecção ou transplante) [2].

Tratamento loco-regional

Procedimentos reservados a pacientes sem indicação de cirurgia ou transplante (ou como 'ponte', na espera de um destes), baseiam-se nos princípios da ablação (indução de necrose do tumor) ou da embolização arterial (indução de necrose por privação do abundante suprimento arterial dos tumores, já que o fígado normal se nutre principalmente do sangue proveniente da veia porta). Englobam as seguintes modalidades:

- Ablação: requer uma localização favorável (pela acessabilidade e necessidade de margem de segurança) e tamanho ≤ 3 cm (tumores de 3 – 5 cm podem ser tratados com uma combinação de ablação e embolização arterial). Localizações próximas a grandes vasos, ductos biliares ou outros órgãos tornam o procedimento mais arriscado.
 - Por alterações na temperatura: ablação por radiofrequência (mais popularizada), por microondas ou crioablação

- Por injeção de químicos: etanol (mais popularizada, por via percutânea), ácido acético
- Embolização arterial: um tumor pode ser embolizado desde que seu fluxo sanguíneo arterial possa ser isolado. Contra-indicações à quimioembolização incluem 1) bilirubina >3 mg/dL (exceto em pequenas embolizações segmentares); 2) trombose da veia porta principal; 3) cirrose Child-Pugh C. Deve-se também levar em conta: tamanho dos vasos sanguíneos, dinâmica do fluxo sanguíneo e vascularização do tumor, patência da veia porta e número de embolizações arteriais prévias.
 - Quimioembolização: injeção de quimioterápicos concentrados pelo cateter (ex. doxorubicina ou cisplatina) combinados a um emulcificante.
 - Embolização transarterial: injeção de partículas de gelatina-esponja, álcool polivinil ou microesferas de poliacrinamida.
 - Radioembolização: injeção de microesferas radioativas (contendo Yttrium-90). Duas formulações atualmente disponíveis: TheraSpheres (microesferas de vidro) e SIR-Spheres (microesferas de resina).
- Radioterapia conformacional ou estereotáxica: permite a administração de altas doses de radioterapia no tumor, poupando o parênquima hepático normal.

Tratamento sistêmico

O sorafenib (inibidor da Raf-1, B-Raf, VEGFRs 1,2,3 e PDGFR- β) é o único tratamento de eficácia comprovada no tratamento do CHC avançado. No estudo piloto [3], doença avançada foi definida como não elegível para ou tendo progredido após tratamento cirúrgico ou loco-regional. É importante salientar que praticamente todos os pacientes neste estudo tinham ECOG \leq 1, Child-Pugh A e função hepática, renal e hematológica preservadas. O sorafenib, comparado ao placebo, prolongou a sobrevida média (10.7 meses vs. 7.9 meses; HR=0.69; 95% [CI], 0.55 to 0.87; P<0.001) e a sobrevida em 1 ano (44% vs 33% dos pacientes). Praticamente não foram observadas respostas radiológicas objetivas. Em relação à toxicidade, somente 76% dos pacientes receberam >80% da dose planejada de sorafenib, contra 94% dos pacientes do grupo placebo. No entanto, as taxas de descontinuação de tratamento por efeitos adversos foram semelhantes nos dois grupos. A maioria dos efeitos adversos observados no grupo sorafenib foi de severidade grau 1-2 (gastrointestinais, constitucionais, ou dermatológicos). Diarréia, emagrecimento, síndrome mão-pé, alopecia, anorexia e alterações da voz ocorreram com maior frequência em pacientes do grupo sorafenib. Houve pouca diferença na ocorrência de efeitos adversos graves. Um segundo estudo, realizado em pacientes asiáticos, mostrou resultados semelhantes [4]. Uma análise de

subgrupo deste último estudo sugeriu que tanto pacientes com *Performance Status* 1-2 se beneficiaram do tratamento com sorafenib [5].

Os estudos atuais não respondem à questão importante se o início do tratamento pode ser postergado até aparição ou agravamento dos sintomas.

Não existe atualmente tratamento de segunda linha de eficácia demonstrada, devendo-se considerar a participação em um estudo clínico ou medidas de suporte.

Referências

- 1) United Network for Organ Sharing: Organ Donation and Transplantation. WWW.unos.org
- 2) Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival. *Ann Surg.* 2007 Jan;245(1):51-8
- 3) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008 Jul 24;359(4):378-90
- 4) 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.* 2009 Jan;10(1):25-34. Epub 2008 Dec 16
- 5) Raoul JL, Santoro A, Beaugrand M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to ECOG performance status. Subanalysis from the SHARP trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(May 20 Suppl):Abstract 4587