Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

SBOC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA

2022

Carcinoma hepatocelular

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Gastrointestinais (alto) SBOC

Dr. Duílio Reis da Rocha Filho

Drª. Fernanda Cunha Capareli

Dr. Gabriel Prolla

Drª. Juliana Florinda de Mendonça Rego

Drª. Maria Ignez Freitas Melro Braghiroli

Colaboração

Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais

Realização

SBOC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA

Colaboração

grupo brasileiro de tumores gastrointestinais

Publicação

04/04/2022

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).

SBOC

Lista de abreviaturas

AFP	Alfa-feto proteína
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCLC	*Barcelona Clinic Liver Cancer*
CH	Cirrose hepática
EDA	Endoscopia digestiva alta
FDA	*Food and Drug Administration*
FR	Força de recomendação
HCC	Hepatocarcinoma
HR	*Hazard ratio*
IC	Intervalo de confiança
NE	Nível de evidência
PD-1	*Programmed cell death-1*
RM	Ressonância magnética
SG	Sobrevida global
TC	Tomografia computadorizada
TR	Taxa de resposta

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 adequada[1].

Estágio BCLC	Definição
Estágio 0	Tumor único < 2cm Child-Pugh A
Estágio A	Assintomático Tumor único < 5cm ou 3 tumores < 3cm Pode apresentar hipertensão portal ou bilirrubina aumentada
Estágio B	Assintomático Tumor multinodular, sem invasão vascular ou metástase Child-Pugh A-B
Estágio C	Sintomático Tumor com invasão portal ou com metástases linfonodais ou à distância Child-Pugh A-B
Estágio 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 HCC (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 e nos candidatos a transplante hepático.

Tratamento

Estágio 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 quimioembolização 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 sorafenibe[5].

Estágio BCLC B

Quimioembolização hepática (NE I/FR A)[3,6];

Quando há progressão à quimioembolização arterial hepática, pode-se utilizar terapia sistêmica (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).

Estágio BCLC C

As opções terapêuticas de primeira linha preferenciais em pacientes com HCC avançado e boa função hepática são os regimes: atezolizumabe + bevacizumabe (NE I/FR A) e durvalumabe + tremelimumabe (NE I/FR A). Em pacientes inelegíveis para as combinações citadas, sorafenibe (NE I/FR B), lenvatinibe (NE I/FR B) e durvalumabe (NE I/FR B) são alternativas, se disponíveis. Até o momento, durvalumabe e tremelimumabe não estão aprovados no Brasil para a indicação de HCC.

Após falha à terapia de 1ª linha, há evidência de alto nível para o uso de regorafenibe (NE I/FR A), cabozantinibe (NE I/ FR A) e, nos pacientes com dosagem de alfafetoproteína ≥400ng/mL, ramucirumabe (NE I/FR A). 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.

Nivolumabe (NE III/FR B), pembrolizumabe (NE II/FR C) e nivolumabe + ipilimumabe (NE III/FR B) têm mostrado alguma atividade no tratamento do HCC. Das três opções de imunoterapia citadas, apenas a combinação de nivolumabe e ipilimumabe tem aprovação pela ANVISA.

Existe mínima evidência de benefício com quimioterapia sistêmica no HCC, 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 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 *versus* 7,9 meses; HR 0,69; IC 95% 0,55-0,87)[7].

Um estudo de fase III com 954 pacientes com HCC 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 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 HCC 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 ≥ 400ng/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].

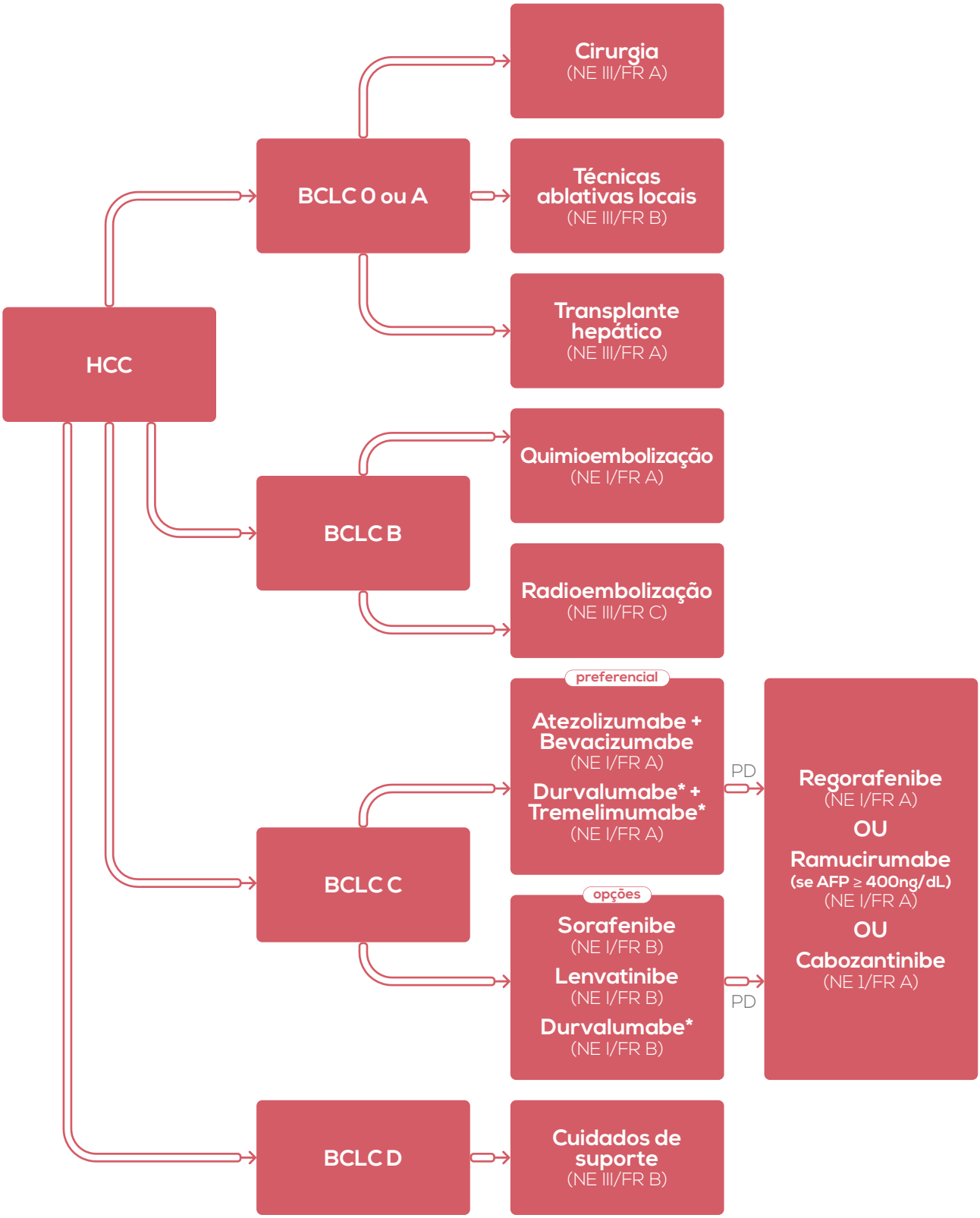
O uso de inibidores de *checkpoint* deve ser considerado com muita cautela em pacientes submetidos a transplante hepático, devido à alta taxa de rejeição de enxerto reportada[18].

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.

Estágio 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. 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. 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. 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. 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-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.

9. 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.

10. Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. J Clin Oncol. 2022 Feb;40(4_suppl):379–379.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan 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.

17. Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim H-Y, et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol. 2019 May 20;37(15_suppl):4004–4004.

18. 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

Acompanhe mais discussões sobre o tema no Board Review da SBOC

Escaneie o código acima ou acesse
www.sboc.org.br/board-review-sboc-2021