

## ANEXO

### DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS EM ONCOLOGIA CARCINOMA DE FÍGADO NO ADULTO

#### 1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 08/01/2012 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para carcinoma hepatocelular no adulto: (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice\* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt])) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri\* [tw]) OR exclusion criteri\* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview\* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search\* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [tiab] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy\* [tw] OR (clinical [tiab] AND

studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw])) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt]). Entre 475 referências encontradas, as 321 mais recentes (últimos cinco anos) foram revisadas; identificaram-se 65 estudos clínicos e meta-análises elegíveis; e não foram incluídos 82 artigos sobre doenças ou condições clínicas fora do escopo destas Diretrizes, 48 estudos de ciência básica ou pré-clínica, 42 revisões narrativas ou estudos opinativos, 40 relatos de experiência institucional, 31 relatos de diretrizes internacionais de tratamento, 11 textos sobre produtos sem registro na ANVISA e 2 estudos farmacoeconômicos de outros países.

## 2. INTRODUÇÃO

O câncer hepatocelular ou hepatocarcinoma é a neoplasia epitelial maligna primária do fígado. Trata-se de um tumor raro em todo o mundo, sendo que no Brasil está relacionado, em 98% dos doentes, com cirrose hepática e pode estar associado à hepatite crônica secundária à infecção pelo vírus da hepatite C (54%) ou da hepatite B (16%) e ao consumo de álcool (14%), fatores de risco com diferenças regionais de prevalência relevantes [1,2].

A doença inicial é potencialmente curável pela cirurgia, quando possível a ressecção completa da lesão tumoral. Alguns doentes podem ser candidatos ao transplante hepático, com intuito curativo. Doentes com doença irrissecável ou comorbidades que limitem a possibilidade de cirurgia são tratados com finalidade paliativa por quimioterapia regional, ligadura ou embolização da artéria hepática, injeção percutânea de etanol, ablação por radiofrequência, crioterapia ou quimioterapia sistêmica[3,4].

A capacidade funcional (escala de Zubrod), função hepática, presença ou não de cirrose e sua gravidade (classificação Child-Pugh) são fatores que orientam a indicação terapêutica e o estabelecimento do prognóstico dos doentes[5,6]. A dosagem do marcador biológico alfa-fetoproteína (AFP) é de baixa sensibilidade para o diagnóstico presuntivo do hepatocarcinoma entre doentes com lesão inicial (nódulos menores que 2 cm) e de baixa especificidade entre doentes com hepatite crônica B ou C, não sendo recomendada isoladamente para rastreamento ou diagnóstico do hepatocarcinoma. Porém, este marcador se encontra aumentado no soro em 50% a 70% dos doentes diagnosticados e fornece informação prognóstica: níveis séricos normais são encontrados em doentes que lograrão maior sobrevida[5,7,8].

Estas Diretrizes compreendem a conduta terapêutica geral para o câncer hepatocelular, não se aplicando aos casos de colangiocarcinoma intra-hepático ou de hepatoblastoma. A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença, capacidade funcional (escala Zubrod), condições clínicas e preferência do doente. Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, adequado a estas Diretrizes, destinado a orientar a tomada de decisão por doentes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica[9].

## 3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID)

C22.0 - carcinoma de células hepáticas (carcinoma hepatocelular ou hepatocarcinoma).

### 4. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Recomenda-se o rastreamento do hepatocarcinoma por ultrassonografia de abdome a cada seis meses, associada ou não à dosagem de AFP, entre pacientes com diagnóstico de cirrose hepática que possam se beneficiar do tratamento curativo do tumor (Child-Pugh A ou Child-Pugh B sem comorbidades); neste cenário, a dosagem de AFP apresenta sensibilidade e especificidade insuficientes para ser usada isoladamente no diagnóstico precoce do hepatocarcinoma[5,10,11].

O diagnóstico do hepatocarcinoma 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)[12]. 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[7,13].

Nódulos hepáticos menores que 1 cm em doentes cirróticos podem ser acompanhados sem intervenção imediata, com ultrassonografia de abdome a cada 3 ou 4 meses; se a lesão permanecer estável por 18-24 meses, o seguimento pode ser feito a cada 6-12 meses. Lesões entre 1 cm e 2 cm devem ser avaliadas por punção-biópsia com agulha fina, em que pesem as taxas de resultado falso negativo entre 30% e 40%. Em tumores com diâmetro maior que 2 cm, o diagnóstico de hepatocarcinoma pode ser firmado se dois métodos de imagem mostrarem nódulo maior que 2 cm com presença de hipervascularização arterial e clareamento na fase portal. Recomenda-se realizar a biópsia se a lesão não apresentar aspecto típico de vascularização ao exame radiológico[14-16].

Tomografia computadorizada do tórax e tomografia computadorizada ou ressonância magnética do abdome e pelve são recomendadas para a avaliação da extensão da doença[17]. Angiografia hepática é necessária para definir a ressecabilidade da lesão, podendo ser realizada por via convencional ou por meio de tomografia computadorizada helicoidal(angioTC) ou ressonância magnética (angiRM)[18].

O estadiamento pelo sistema TNM baseia-se nos resultados da análise anatomopatológica e é adequado para estimar o prognóstico de doentes após ressecção cirúrgica ou transplante hepático[17,19]. Classificações que incorporam parâmetros clínicos e radiológicos, tais como Okuda, Barcelona Clinic Liver Cancer Group e Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), são utilizadas com esta finalidade para doentes não cirúrgicos[20-22]. A classificação de Barcelona é a mais difundida em nosso meio, sendo apropriada para a definição de conduta no doente com hepatocarcinoma e cirrose:

Estágio 0: tumor único ocupando menos que 50% do fígado, em doente assintomático (Zubrod 0), sem ascite, com níveis séricos de bilirrubina total menor que 3 mg/dL e albumina maior que 3 g/dL;

Estágio A: tumor único ocupando menos que 50% do fígado ou até três tumores com maior diâmetro de até 3 cm, em doente assintomático (Zubrod 0), Child-Pugh A ou B;

Estágio B: tumor ocupando mais que 50% do fígado ou multinodular, em doente assintomático (Zubrod 0), Child-Pugh A ou B;

Estágio C: presença de pelo menos um dos seguintes critérios: invasão vascular, disseminação extra-hepática, em doente sintomático (Zubrod 1 ou 2), Child-Pugh A ou B;

Estágio D: doente incapacitado (Zubrod 3 ou 4), qualquer que seja a extensão do tumor ou a função hepática (Child-Pugh A, B ou C);

## 5. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

### 5.1. CIRURGIA

A ressecção cirúrgica é o tratamento que confere melhor prognóstico aos doentes de hepatocarcinoma, com taxas de cura entre 40% e 50%; no entanto, apenas 10%-15% dos doentes ao diagnóstico apresentam condições clínicas e extensão tumoral compatíveis com realização de cirurgia curativa[2,3]. A eficácia e segurança na ressecção hepática são fundamentadas na reserva fisiológica hepática do doente. Assim, a indicação de uma cirurgia de ressecção hepática dependerá do estado clínico do doente e da quantidade prevista de parênquima hepático restante, que deve ser em torno de 10% do peso corporal, havendo possibilidade de sucesso mesmo na ressecção de tumores com diâmetro acima de 10 cm e em casos selecionados de recorrência da doença[23-25]. Nos doentes cirróticos, somente os com a classificação de Child-Pugh A (cirrose inicial) e ausência de hipertensão porta são candidatos à ressecção hepática com segurança. A via de acesso laparoscópica pode ser empregada com resultados oncológicos equivalentes à cirurgia convencional por via aberta[20,26,27].

O transplante hepático com doador cadáver ou intervivos é uma opção terapêutica para doentes que apresentem inicialmente tumor único de até 5 cm ou até três tumores com maior diâmetro de até 3 cm, sem invasão vascular e sem doença neoplásica extra-hepática, bem como para casos selecionados que atingem tal condição após outro tratamento inicial [17,28,29].

### 5.2. PROCEDIMENTOS ACESSÓRIOS

Quando a condição clínica do doente não é compatível com a realização de cirurgia radical ou quando se aguarda a realização de transplante hepático, outros procedimentos para tratamento locorreional podem resultar em regressão tumoral:

Ablação química por injeção percutânea (IPE): consiste na injeção intratumoral de etanol absoluto ou ácido acético a 50%, procedimento cirúrgico ambulatorial bem tolerado, realizado com auxílio de ultrassonografia e indicado para doentes que apresentem até três nódulos medindo no máximo 3 cm[30,31].

Ablação por radiofrequência (ARF): consiste na termocoagulação do tumor por ondas de rádio de alta frequência. Esta modalidade terapêutica apresenta melhor resultado oncológico que a IPE, porém resulta em maiores taxas de eventos adversos[32]. O posicionamento intratumoral dos eletrodos é feito com auxílio de ultrassonografia, por via percutânea, laparoscópica ou por cirurgia aberta. A ARF está indicada para lesão tumoral de até 4 cm, distante de órgãos vizinhos (vesícula biliar, estômago e cólon), da cápsula hepática e de ramos da veia hepática e veia porta, em localização acessível[33,34].

Quando a doença é irrissecável, a embolização arterial do tumor pode reduzir suas dimensões, tornando-o passível de cirurgia radical em alguns doentes e controlar temporariamente os sintomas, porém não há demonstração de que promova aumento do tempo de sobrevida[35,36]. O procedimento consiste na cateterização e injeção pela artéria hepática direita ou esquerda de quimioterapia antineoplásica, contraste rádio-opaco e um agente embolizante, para promover a necrose tumoral e mínima lesão do tecido hepático normal. Diversos agentes embolizantes podem ser usados, como partículas de Gelfoam, microsferas de acetato de polivinila e esferas carregadas com quimioterápicos[37,38]. O procedimento pode ser associado à IPE e está indicado para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 (escala de Zubrod), com tumor ocupando menos de 50% do volume hepático, com função hepática e renal preservadas, na ausência de tumor extra-hepático, trombose da veia porta, infecção ativa, colestase ou comorbidades clinicamente não compensadas[39,40].



- 45 - Pohl J, Zuna I, Stremmel W, Rudi J. Systemic chemotherapy with epirubicin for treatment of advanced or multifocal hepatocellular carcinoma. *Chemotherapy*. 2001 Sep-Oct;47(5):359-65.
- 46 - von Delius S, Lersch C, Mayr M, Stock K, Schulte-Frohlinde E, Schmid RM, et al. Capecitabine for treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2007 Dec;54(80):2310-4.
- 47 - Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, 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*. 2005 Oct 19;97(20):1532-8.
- 48 - Koeberle D, Montemurro M, Samaras P, Majno P, Simcock M, Limacher A, et al. Continuous Sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06). *Oncologist*. 2010;15(3):285-92.
- 49 - Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA*. 2010 Nov 17;304(19):2154-60.
- 50 - Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90.
- 51 - Zhang T, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, et al. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs*. 2010 Mar;21(3):326-32.
- 52 - Verset G, Verslype C, Reynaert H, Borbath I, Langlet P, Vandebroek A, et al. Efficacy of the combination of long-acting release octreotide and tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomised multicentre phase III study. *Br J Cancer*. 2007 Sep 3;97(5):582-8.
- 53 - Nowak AK, Stockler MR, Chow PK, Findlay M. Use of tamoxifen in advanced-stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *Cancer*. 2005 Apr 1;103(7):1408-14.
- 54 - Jia WD, Zhang CH, Xu GL, Ge YS, Wang W. Octreotide therapy for hepatocellular carcinoma: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Hepatogastroenterology*. 2010 Mar-Apr;57(98):292-9.
- 55 - Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after loco-regional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 2009 Feb 1;115(3):616-23.
- 56 - BRASIL, Ministério da Saúde. Cuidados paliativos oncológicos: controle de sintomas. Rio de Janeiro: INCA, 2001. 130p.