

# ATUALIZAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

## INTRODUÇÃO

A Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) publicou em 2015 as recomendações para o diagnóstico e tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC)<sup>1</sup>. Desde então, novas evidências científicas foram publicadas na literatura com impacto no manejo atual do CHC. Com o intuito de atualizar as recomendações sobre o diagnóstico e tratamento do CHC, a SBH promoveu em 16 de agosto de 2018 reunião monotemática sobre o tema com o apoio da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista (SOBRICE), Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), *International Hepato Pancreato Biliary Association* (IHPBA) e Sociedade Brasileira de Patologia (SBP).

O objetivo deste documento é auxiliar profissionais e gestores de saúde e formuladores de políticas de saúde no Brasil e América Latina na tomada de decisões sobre o manejo de pacientes com CHC. É importante ressaltar, entretanto, que as recomendações deste manuscrito, com base nas evidências atualmente disponíveis, orientam a prática clínica em circunstâncias em que todos os recursos e terapias estejam disponíveis. Estas recomendações devem, portanto, ser adaptadas de acordo com as regulamentações locais,

*expertise*, infraestrutura e disponibilidade de tratamento, tendo como objetivo principal melhorar a assistência e qualidade de vida do paciente com CHC.

Dentro da sistemática utilizada, o grupo de interesse em tumores hepáticos da SBH escolheu uma comissão organizadora que, em conjunto com as demais sociedades participantes, escolheram 29 pesquisadores para serem moderadores ou expositores dos temas relacionados ao manejo do CHC. Todos os tópicos foram abordados de acordo com o grau de evidência científica disponível. As recomendações foram elaboradas em reunião presencial após ampla discussão com os membros da comissão organizadora, expositores, moderadores e participantes da reunião monotemática, ficando a cargo da comissão organizadora a redação de documento preliminar, que foi submetido aos associados da SBH via homepage para sugestões para posterior redação do presente manuscrito.

A classificação dos níveis de evidência e das recomendações baseou-se em uma modificação do sistema GRADE<sup>2</sup>, conforme descrito na Tabela 1.

## **EPIDEMIOLOGIA**

O CHC corresponde à 5<sup>a</sup> causa de câncer e 3<sup>a</sup> causa de morte dentre os tumores no mundo. Este tumor é responsável por 85%-90% dos casos de neoplasias primárias do fígado. A incidência global estimada é de 500.000 a 1.000.000 de novos casos, levando a 600.000 óbitos por ano<sup>3</sup>. A relevância do CHC e de suas etiologias subjacentes aumentou significativamente de 1990 a 2015 nos níveis global, nacional e regional.<sup>4,5</sup>. No Brasil, quando avaliado o *burden* da doença hepática, considerando 850.000 hospitalizações e 300.000 óbitos, a mesma ocupou a oitava causa de morte no *ranking* das doenças,

estando o CHC entre as principais causas de óbito entre as doenças do fígado<sup>6</sup>. O CHC corresponde hoje à complicação mais frequente e à principal causa de óbito nos pacientes com cirrose compensada<sup>5</sup>. A grande maioria dos casos de CHC está associada à cirrose. Estima-se que as infecções pelo vírus da hepatite B (VHB) ou pelo vírus da hepatite C (VHC) estejam implicadas em mais de 80% dos casos de CHC em todo o mundo.<sup>3</sup>

Do ponto de vista epidemiológico, o CHC é caracterizado por ampla variabilidade geográfica, com uma distribuição altamente heterogênea, provavelmente relacionada a fatores etiológicos como a prevalência da infecção pelo VHB e VHC e a exposição à aflatoxina B1. Mais de 80% dos casos ocorre na África Subsaariana e na Ásia Oriental, que são consideradas áreas de alta incidência<sup>7</sup>. Estudos recentes realizados na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) demonstraram aumento na mortalidade relacionada ao CHC, enquanto as taxas de mortalidade relacionadas à cirrose declinaram ou permaneceram estáveis. Nos EUA, o CHC é a causa de morte relacionada ao câncer que apresentou maior crescimento, com um aumento de 80% na incidência anual nas últimas duas décadas<sup>7, 8</sup>.

O Brasil é considerado um país com baixa incidência de CHC<sup>4</sup>. Um estudo realizado no Hospital das Clínicas da FMUSP demonstrou uma incidência anual de 3,5% em pacientes cirróticos<sup>9</sup>. Em 2009, uma pesquisa nacional entre hepatologistas, que incluiu 1.405 pacientes com diagnóstico de CHC, de 29 centros, demonstrou que a cirrose esteve presente em 98% dos casos e a infecção crônica por VHC foi a etiologia mais comum (54%), seguida por VHB (16%) e álcool (14%)<sup>10</sup>.

## FATORES DE RISCO

A cirrose de qualquer etiologia é o principal fator de risco para o desenvolvimento do CHC, particularmente quando está associada ao VHC e VHB, exposição a aflatoxinas, abuso de álcool, diabetes, obesidade, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e hemocromatose hereditária (HH). Idade avançada, sexo masculino, gravidade da cirrose e atividade inflamatória sustentada também são fatores preditores de CHC, independentemente da etiologia da cirrose. Na cirrose de etiologia viral, a coinfeção de VHB e VHC ou VHB e vírus da hepatite D aumenta o risco de CHC, assim como a associação com o abuso de álcool<sup>11</sup>.

Em pacientes com VHB, o risco de desenvolver CHC aumenta com a progressão da hepatite, taxas elevadas de replicação viral (VHB DNA > 10.000 cópias ou 2.000 UI / ml) e genótipos B ou C<sup>12</sup>.

Na hepatite C, a resposta virológica sustentada (RVS) à terapia antiviral reduz significativamente o risco de CHC, mas não o elimina e estes pacientes podem desenvolver tumor mesmo após a cura da infecção<sup>13</sup>.

As aflatoxinas B são carcinogênicas em humanos, e sua presença na dieta correlaciona-se com a incidência de CHC<sup>14</sup>. Os eventos moleculares associados ao CHC estão relacionados a alterações genéticas e mutações (como uma mutação no gene p53) desencadeadas pela exposição a esta toxina. A mutação 249Ser TP53 foi detectada em 28% das amostras de CHC no Brasil, o que é uma alta taxa de prevalência<sup>15</sup>.

A ingestão abusiva e prolongada de álcool é um fator de risco estabelecido para o CHC, tanto de forma independente, quanto associado à

infecção pelo VHC e pelo VHB. Entre os etilistas crônicos, o risco de CHC aumenta linearmente com a ingestão diária superior a 60 g de álcool e duplica na presença de infecção por VHC<sup>16</sup>.

Diabetes, sobrepeso e obesidade também estão associados ao aumento do risco de CHC<sup>17,18</sup>. Esteatohepatite não-alcoólica, particularmente com fibrose avançada, é um importante fator de risco para o desenvolvimento de CHC<sup>19-21</sup>.

Por fim, pacientes com hemocromatose hereditária também apresentam risco aumentado de desenvolver CHC, particularmente aqueles com cirrose<sup>22</sup>.

## **PREVENÇÃO**

Uma das formas de prevenção primária do CHC é a vacinação universal contra o VHB. Estudos realizados em países endêmicos para o VHB como Taiwan demonstraram que a vacinação universal levou a redução da incidência de CHC relacionado à hepatite B em crianças e adultos<sup>23</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a vacinação contra hepatite B para todos os recém-nascidos e todos os grupos de alto risco<sup>24</sup>.

Em relação à prevenção secundária do CHC, estudos já demonstraram os efeitos benéficos das terapias antivirais para hepatite B e C na redução da incidência de CHC. No caso da hepatite B, tanto estudos observacionais com interferon (IFN), quanto estudos randomizados e de caso-controle com análogos de nucleosídeos, como entecavir e tenofovir, demonstraram o efeito benéfico destes tratamentos na redução da incidência de CHC<sup>25-28</sup>.

Nos pacientes com hepatite C submetidos a tratamento com esquemas com IFN que atingiram RVS, foi demonstrado uma redução significativa na incidência de CHC<sup>29-31</sup>. Entretanto, no paciente com cirrose, apesar da redução da incidência, um risco ainda relevante de CHC permanece e o rastreamento para o CHC deve ser mantido nesses pacientes<sup>30,32</sup>. Na última década, com a chegada dos antivirais de ação direta (DAAs), observamos uma mudança no cenário do tratamento da hepatite C, levando a altas taxas de RVS, acima de 95% e, diante da boa tolerância às medicações e baixa taxa de efeitos colaterais, a perspectiva de tratamento de pacientes com hepatopatia crônica avançada que antes não seriam candidatos ao tratamento com IFN<sup>33</sup>. Entretanto, o impacto dos DAAs na incidência e no risco de recidiva do CHC se tornou um tema de grande debate na literatura. Vários estudos analisando a questão demonstraram resultados discordantes e a qualidade e heterogeneidade dos estudos impede uma conclusão mais definitiva. Alguns estudos iniciais sugeriram uma incidência maior de CHC nos pacientes com RVS tratados com DAAs, quando comparados aos pacientes tratados com IFN. Por outro lado, alguns estudos demonstraram uma maior taxa de recidiva e uma recidiva mais precoce em pacientes tratados com DAAs e com história prévia de CHC e aparentemente um comportamento mais agressivo do tumor<sup>34,35</sup>. Diversos estudos<sup>36-39</sup> e uma metanálise publicada recentemente não demonstraram aumento na incidência ou recidiva do CHC com os DAAs quando comparado com o tratamento com IFN, entretanto, os estudos incluídos foram heterogêneos e com limitações em termos de qualidade<sup>40</sup>. Este ainda permanece um tema com alguma controvérsia, parecendo ser fundamental manter uma vigilância rigorosa nos pacientes RVS pós-DAAs e com

hepatopatia avançada, em especial naqueles com história prévia de CHC tratados com resposta completa<sup>41</sup>.

Estudos epidemiológicos e de caso controle demonstraram o efeito protetor do café, na prevenção do desenvolvimento de CHC em pacientes com hepatopatia<sup>42-45</sup>. Não existem, entretanto, estudos randomizados controlados, de intervenção avaliando esse tema e os estudos disponíveis são heterogêneos.

### ***Recomendações***

- A imunização universal contra hepatite B deve ser recomendada (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).

- Terapêutica antiviral eficaz, administrada o mais cedo possível, deve ser recomendada para pacientes com infecção por VHC e, quando indicado, para pacientes com hepatite crônica por VHB (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).

- Os pacientes com hepatite C com doença hepática avançada/cirrose, tratados com RVS, ainda apresentam risco de desenvolvimento de CHC e devem ser mantidos em programas de rastreamento do CHC (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).

- O impacto do tratamento do vírus C com os DAAs na recidiva tumoral em pacientes com CHC tratados com intenção curativa ainda é incerto, sendo necessários mais estudos para definir esta correlação. É recomendado que o tratamento com essas medicações seja iniciado pelo menos após 6 meses de

resposta completa tumoral em pacientes com CHC precoce (nível de evidência baixo; grau de recomendação fraco).

- O álcool é uma substância cancerígena e seu abuso deve ser evitado. Em pacientes que já têm doença hepática crônica, seu consumo pode aumentar o risco de CHC (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).

- O manejo do diabetes mellitus e da obesidade em pacientes com doença hepática, e modificações no estilo de vida naqueles com DHGNA, podem reduzir o risco de CHC (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).

## **RASTREAMENTO**

Diante do aumento da incidência e da mortalidade do CHC, a necessidade da realização de programas de vigilância nos pacientes cirróticos, onde 90% dos tumores primários do fígado incidem, tornou-se imperativa. A realização de rastreamento para o CHC tem sido progressivamente adotado e recomendado, visto que, existe uma população de risco bem definida - pacientes com cirrose - e, quando diagnosticado em sua fase precoce, existem tratamentos curativos disponíveis, como terapias ablativas, ressecção hepática (RH) e transplante hepático (TH). Além disso, pode ser detectado por meio de um único exame que é eficaz, não invasivo e de baixo custo: a US de abdome<sup>46-48</sup>.

O objetivo primordial do programa de vigilância é reduzir a mortalidade, que é a única prova absoluta da eficácia da vigilância. Em termos de evidencia científica com resultados robustos, existem três trabalhos controlados

randomizados sobre a vigilância do CHC<sup>49-51</sup>. Sem dúvida o melhor desenho de estudo foi de Zhang e cols<sup>50</sup>, pela metodologia adotada. Nesse estudo, foi feita uma randomização, comparando a vigilância com ultrassonografia (US) de abdome e alfafetoproteína (AFP) a cada 6 meses *versus* ausência de vigilância em casos de infecção crônica pelo VHB, a despeito da presença de cirrose. Apesar da aderência baixa ao rastreamento (55%), a mortalidade relacionada ao CHC foi reduzida em 37% no braço da vigilância<sup>50</sup>.

A maioria dos outros estudos que analisaram o papel da vigilância do CHC foram estudos de coorte não randomizados, de base populacional ou não, e estudos com enfoque na parte econômica e de saúde pública, tais como análises de custo efetividade. Apesar da heterogeneidade de metodologia, de estágios e de etiologia da hepatopatia, e variações nos protocolos de vigilância, estes estudos apresentaram resultados favoráveis à utilização do rastreamento em relação ao aumento de vidas salvas<sup>52-61</sup>.

Foi demonstrando que, em um cenário onde a incidência de CHC é maior ou igual a 1.5%/ano, a vigilância é custo efetiva, assim o rastreamento do CHC em pacientes com cirrose está indicado, independentemente da etiologia<sup>62,63</sup>. Os pacientes com VHC não-cirróticos, mas com fibrose avançada (F3), apresentam um risco significativo de subestadiamento e também são considerados pacientes com risco aumentado de CHC, devendo ser incluídos no programa de vigilância<sup>47</sup>.

Os pacientes com infecção crônica por hepatite B apresentam risco aumentado de CHC, mesmo na ausência de cirrose hepática<sup>64</sup>. Assim, os pacientes com hepatite B não-cirróticos e com fatores de risco para o

desenvolvimento de CHC, devem ser considerados para realização de rastreamento<sup>64,65</sup>.

Estima-se que até 50% dos casos de CHC em pacientes com NAFLD acontece fora do contexto da fibrose avançada/cirrose<sup>66-68</sup>. No Brasil, em pacientes com DHGNA e CHC foi demonstrado que 31% dos casos aconteceram em pacientes sem cirrose<sup>69</sup>. Entretanto, ainda não existem evidências científicas e estudos de custo-eficácia que corroborem a realização do rastreamento em pacientes sem cirrose.

O rastreamento do CHC pode ser realizado através de exames sorológicos e exames de imagem. A US de abdome é o método mais utilizado e amplamente aceito para o rastreamento, visto que é um exame não invasivo, com um custo acessível e disponível na maioria dos lugares. Ele apresenta uma sensibilidade que varia de 60-80%, com uma especificidade superior a 90%, o que garante uma boa acurácia diagnóstica. Em uma metanálise que reuniu 19 estudos e avaliou o papel da US no rastreamento do CHC, foi observada uma sensibilidade de 94% para o diagnóstico geral de CHC. Entretanto, para o diagnóstico do CHC precoce a sensibilidade foi de 63%<sup>70</sup>. Os demais métodos de imagem como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RM), não demonstraram ser custo-eficazes para o rastreamento do CHC.

Em relação a AFP vários estudos foram realizados, alguns demonstrando benefício na utilização da AFP e outros não. Na metanálise publicada por Singal et al.<sup>70</sup> com a associação da AFP a US a sensibilidade na detecção do CHC precoce aumentou de 63% para 69%, sem diferença

estatística. Entretanto, para a realização de um rastreamento adequado através de US é necessário um profissional treinado em US de fígado. Assim, em centros onde não existir profissionais com expertise adequada para realização do rastreamento, a AFP pode ser utilizada em associação com o US.

O tempo de intervalo recomendado para realização do rastreamento do CHC é de 6 meses e se baseou no tempo de duplicação tumoral<sup>46,70</sup>.

### **Recomendações**

- O rastreamento para o CHC está recomendado em populações de risco, sendo os cirróticos compensados a principal população alvo para a vigilância (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).

- Os pacientes com hepatite B não-cirróticos com alto risco para desenvolvimento de CHC e pacientes com hepatopatia cônica e fibrose avançada (F3) também devem ser incluídos no programa de rastreamento (nível de evidência moderado; grau de recomendação forte).

- O rastreamento deve ser realizado com US de abdome com ou sem AFP, em um intervalo de seis meses (nível de evidência moderado; grau de recomendação forte).

### **DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO**

O diagnóstico preciso do CHC é fundamental para determinação do tratamento curativo. Os estudos multifásicos de TC e RM são os principais exames radiológicos utilizados<sup>47,71,72</sup>.

No processo de hepatocarcinogênese há um aumento progressivo de artérias não pareadas anormais, redução do fluxo arterial habitual e redução do

suprimento venoso portal<sup>73</sup>. Tais alterações resultam no aspecto radiológico clássico do CHC de acordo com o método radiológico utilizado:

- TC e RM com meio de contraste extracelular: hiperrealce arterial e “lavagem” do meio de contraste nas fases portal ou tardia.

- RM com meio de contraste hepatoespecífico: hiperrealce arterial e “lavagem” do meio de contraste na fase portal. Na fase hepatobiliar, o CHC habitualmente não retém o meio de contraste hepatoespecífico, porém os tumores bem diferenciados podem manter a concentração semelhante ou maior do que a do fígado.

- US com meio de contraste: hiperrealce arterial e “lavagem” moderada e tardia (após 60 segundos da injeção do meio de contraste).

A presença do padrão típico na TC e RM de hiperrealce arterial e “lavagem” do meio de contraste nas fases portal ou tardia, apresenta sensibilidade entre 66% e 82% e especificidade superior a 90% para o diagnóstico de CHC em pacientes com cirrose e nódulo maior que 1 cm de diâmetro<sup>74</sup>. A maioria dos estudos demonstra uma tendência a maior sensibilidade com o uso da RM em comparação a TC. Os resultados, entretanto, variam de acordo com o tamanho da lesão, com melhor performance da RM sendo observada em nódulos menores (sensibilidade de 48% e 62%, respectivamente, para TC e RM em tumores menores que 2 cm vs. 92% e 95% para TC e RM, respectivamente, em tumores iguais ou maiores que 2 cm)<sup>75</sup>. Em relação a RM com meio de contraste hepatoespecífico, são necessários mais estudos para uma conclusão definitiva<sup>75-78</sup>.

Mesmo com o aumento da sensibilidade e especificidade dos exames de diagnóstico ao longo dos anos, o diagnóstico de CHC após a detecção de um nódulo na US no paciente cirrótico, ainda continua sendo um desafio. O fluxograma proposto para o diagnóstico de CHC no paciente cirrótico, leva em consideração o tamanho e as características típicas do CHC no exame de imagem (Figura 1).

Devido a heterogeneidade do aspecto do CHC ao longo da hepatocarcinogênese, a complexidade de tratamento desses pacientes e a possibilidade de outras lesões malignas em pacientes com cirrose, tornou-se necessário um sistema mais reprodutível e objetivo de classificação das lesões focais hepáticas, nesse grupo de pacientes em risco para CHC. Nesse contexto, o LI-RADS® (*Liver Imaging Reporting And Data System*) surgiu com o objetivo de padronizar a técnica de obtenção das imagens e a terminologia utilizada para descrever as lesões focais hepáticas, assim como para auxiliar na interpretação dos resultados e na padronização dos relatórios<sup>79-81</sup>. As seguintes categorias de diagnóstico são utilizadas no LI-RADS® TC/RM<sup>79,80</sup> : LR-NC: não categorizável, devido omissão de fases relevantes do estudo ou degradação das imagens, impossibilitando a interpretação fidedigna dos achados; LR-1: lesão focal definitivamente benigna; LR-2: lesão focal provavelmente benigna; LR-3: lesão intermediária de malignidade; LR-4: lesão provavelmente CHC; LR-5: lesão definitivamente CHC; LR-M: lesão provavelmente ou definitivamente maligna, porém não necessariamente CHC e LR-TIV: presença de invasão vascular tumoral.

## **Recomendações**

- O diagnóstico de CHC em pacientes cirróticos pode ser realizado através de métodos não-invasivos e/ou biópsia. (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).
- Os estudo multifásicos de TC ou RM são a base para o diagnóstico de CHC na população de alto risco. (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).
- US com contraste pode ser usado para diagnosticar CHC na população de alto risco em pacientes com contraindicação a realização de TC e RM. (nível de evidência moderado; grau de recomendação fraco)
- Pacientes cirróticos com nódulos detectados a US com diâmetro inferior a 1 cm e sem diagnóstico estabelecido por outras modalidades de imagem devem ser acompanhados com US a cada 3-4 meses. (nível de evidência moderado; grau de recomendação forte)
- Nódulos maiores do que 1 cm detectados com a US em pacientes cirróticos requerem investigação adicional por TC ou RM. (nível de evidência moderado; grau de recomendação forte).
- Em pacientes com cirrose e nódulo com diâmetro superior a 1 cm se os achados de imagem forem típicos para CHC, a lesão deve ser tratada como tal, sem necessidade de realização de biópsia hepática. (nível de evidência alto; grau de recomendação forte)
- Se os achados radiológicos não forem característicos ou o padrão de realce for atípico, deve ser realizado um segundo estudo de imagem dinâmica

(usando outra modalidade de imagem) ou uma biópsia da lesão. (nível de evidência moderado; grau de recomendação forte)

- A RM com meio de contraste hepatoespecífico pode ser útil no diagnóstico diferencial de pequenas lesões hepáticas e pode auxiliar na diferenciação entre CHC e nódulos benignos (nível de evidência moderado; grau de recomendação forte)

- O LI-RADS<sup>®</sup> pode ser utilizado como ferramenta para auxiliar no diagnóstico do CHC, através da padronização da terminologia utilizada para descrever as lesões focais hepáticas e auxiliando na interpretação dos resultados. (nível de evidência moderado; grau de recomendação fraco).

## **DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DO CHC**

Em sua vasta maioria, os carcinomas hepatocelulares incidem em fígados portadores de hepatopatia crônica ou cirrose. Dentre aqueles incidentes em fígado não-cirrótico, destacam-se o CHC fibrolamelar e os associados a adenomas hepatocelulares<sup>9</sup>. Em todos esses cenários clínico-epidemiológicos, o exame anatomopatológico tem sido efetuado em biópsias por agulha, necropsias, peças cirúrgicas de ressecções parciais ou no explante.

As lesões detectadas pelos exames de imagem enquadram-se no conceito de macronódulo, que é definido como um nódulo que se distingue dos nódulos cirróticos adjacentes pelo tamanho, cor e textura, sendo importante reconhecer que as diferentes hepatopatias levam a nódulos com características diversas. Os macronódulos têm diâmetro mínimo de 0,8 a 1,0 cm; raramente,

ultrapassam 3 cm, quando praticamente todos já preenchem os critérios de CHC convencional<sup>82</sup>.

Os critérios histológicos para o diagnóstico dos macronódulos mais aceitos atualmente estão resumidos na tabela 2<sup>82</sup>. Assim, para o diagnóstico diferencial entre o CHC e os demais macronódulos, os critérios mais importantes a serem avaliados são a presença de atipias arquiteturais, a celularidade e a presença de atipias nucleares<sup>82</sup>. Quando apenas alguns destes critérios estão presentes, habitualmente em nódulos medindo 1,0 - 2,0 cm, a abordagem morfológica para o diferencial entre nódulos displásicos e carcinomas hepatocelulares pequenos, bem diferenciados, é complementada pela identificação da expressão de moléculas relacionadas à transformação neoplásica, sendo útil o emprego de painel de imunohistoquímica para detecção de glipican-3, glutamina-sintetase, HSP-70, CD34, queratina 19 e clatrina<sup>83,84,85</sup>. Os critérios para discriminação entre nódulos displásicos e CHC, estendidos para padrões com acentuação das alterações, são, de modo geral, os mesmos usados para a graduação histológica dos CHC, baseada na análise composta de alterações arquiteturais, celularidade e atipias nucleares e nucleolares, permitindo a graduação em 3 ou 4 graus, a qual recomendamos, até porque permite a agregação em CHC de baixo grau (g.1 ou g.2) ou de alto grau (g.3 ou g.4)<sup>86</sup>.

Quando os CHCs mostram-se pouco diferenciados a principal questão é o diferencial com colangiocarcinoma ou com neoplasias metastáticas. Principalmente nessas situações, a imunohistoquímica também pode ajudar na distinção entre CHC e outros adenocarcinomas<sup>84</sup>. Subtipos de CHC, alguns já bem caracterizados em seu perfil morfológico e molecular, inclusive com algumas conotações etiológicas e até diferenças na apresentação clínico-

evolutiva, já foram descritos, incluindo o CHC Fibrolamelar<sup>87</sup>; Esquiroso/Fibrosante<sup>88</sup>; Esteato-hepatítico<sup>89</sup> e rico em Linfócitos<sup>90</sup>. Por outro lado, a identificação de perfis moleculares por técnicas de expressão gênica, de sequenciamento de DNA ou de RNA ou abordagens combinadas, tem recentemente propiciado algumas propostas de classificação dos CHC com base genética, destacando-se, entre outros, os seguintes tipos<sup>90</sup>: CHC associado a mutações no gene da B-catenina e a mutações no gene p53<sup>90-92,93</sup>.

O diagnóstico preciso do CHC é fundamental para determinação do tratamento e do prognóstico, no entanto, a acurácia diagnóstica dos exames de imagem é bastante variável. Cerca de 30-40% dos pacientes necessitarão realizar biópsia para um diagnóstico de certeza<sup>94</sup>. Em nódulos pequenos, o diagnóstico falso-positivo nos exames de imagem pode ocasionar incorreta alocação de órgão para transplante<sup>95,96</sup>. Em um estudo, 31% dos pacientes que foram submetidos à transplante hepático por nódulos menores ou igual a 1,9 cm e 9% dos pacientes com nódulos entre 2 a 5 cm nos exames de imagem, não tinham evidencia de neoplasia no fígado explantado<sup>95</sup>.

Conforme já considerado (Figura 1), em nódulos com diâmetro superior a 1 cm, quando os exames de imagem dinâmicos não evidenciarem características vasculares típicas, a biópsia deve ser considerada<sup>47</sup>. O risco de disseminação tumoral no trajeto da agulha de biópsia, embora presente<sup>97</sup>, parece ter sido superestimado e não trazer alterações substantivas no prognóstico do paciente<sup>98,99</sup>. Os demais riscos da biópsia, bem como a mortalidade decorrente da mesma são muito baixos e não devem ser impeditivos<sup>100</sup>.

A biópsia é essencial para diagnóstico nos casos de nódulo em pacientes sem cirrose e quando há suspeita de colangiocarcinoma intra-hepático ou da variante hepato-colangiocarcinoma<sup>101</sup>. Outras vantagens da biópsia são a avaliação prognóstica através do grau de diferenciação da neoplasia e da presença de invasão microvascular (embora rara em biópsias por agulha), bem como a possibilidade de obter material para estudos terapêuticos<sup>102</sup>.

### **Recomendações**

- Nos pacientes não cirróticos o diagnóstico de CHC deve ser confirmado por biópsia (nível de evidência moderado; grau de recomendação forte).

- Pacientes com cirrose e nódulo com diâmetro superior a 1 cm e sem achados típicos para CHC em um primeiro exame de imagem dinâmico (RM ou TC) podem ser submetidos à outra modalidade de imagem ou biópsia do nódulo para esclarecimento diagnóstico (nível de evidência forte; grau de recomendação forte)

- Repetição da biópsia é recomendada em casos de histologia inconclusiva ou achados discordantes (nível de evidência baixo; grau de recomendação forte)

## **ESTADIAMENTO E CLASSIFICAÇÃO PARA ALOCAÇÃO DE TRATAMENTO: UM NOVO OLHAR PARA O BCLC**

A avaliação do estadiamento e classificação do CHC são de fundamental importância para determinação prognóstica, para a definição do tratamento, assim como para a uniformização de ensaios clínicos<sup>103</sup>.

Os principais sistemas de estadiamento do CHC devem levar em conta não apenas a carga tumoral, mas também a função hepática subjacente (já que a grande maioria dos tumores ocorre em pacientes com cirrose) e a presença de sintomas relacionados ao tumor<sup>104</sup>. Um sistema ideal ainda deveria fazer a conexão entre o estadiamento da doença e de suas circunstâncias com uma proposta terapêutica. Neste quesito a classificação do *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) consegue atingir estes objetivos<sup>105</sup>. Este sistema tem sido extensamente validado no mundo<sup>106</sup> e no Brasil<sup>1, 107</sup>. É importante ressaltar que várias outras classificações tem sido referidas na literatura americana, europeia e asiática como a TNM, Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), Hong-Kong Liver Cancer (HKCL), Japanese Integrated Staging (JIS)<sup>108-111</sup>.

Desde 1999 quando foi inicialmente publicado, o BCLC tem sido constantemente atualizado de acordo com as novas evidências científicas que surjam e que sejam robustas o suficiente para mudança de prática clínica. A última versão do BCLC foi publicada em 2018<sup>105</sup> e oferece cinco estágios para classificação do CHC, denominados Zero (Muito Precoce), A (Precoce), B (Intermediário), C (Avançado) e D (Terminal) (Figura 2). Em todos, exceto no BCLC D os tratamentos propostos oferecem aumento de sobrevida. Os termos anteriormente utilizados de tratamentos “curativos” ou “paliativos”, foram abandonados nesta nova versão. As expectativas de sobrevida para os estágios são mais de cinco anos para os BCLC 0 (Zero) e A, mais que 2 anos e meio para o BCLC B e ao redor de um ano para o BCLC C. No estágio terminal, cerca de três meses de sobrevida é o que a literatura tem evidenciado.

O paciente com CHC estágio BCLC 0, corresponde ao paciente com função hepática preservada, sem sintomas relacionados ao câncer classificados como Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 e com tumor único, menor do que 2 cm. Nesse paciente é possível oferecer um tratamento curativo, com sobrevida em 5 anos que varia de 60 a 80%, podendo exceder 95%, com baixo risco de recorrência tumoral, sendo as principais opções de tratamento a cirurgia e as terapias ablativas percutâneas<sup>104, 105</sup>.

Pacientes no estágio BCLC A são aqueles que apresentam tumor único ou até três nódulos  $\leq 3$  cm, com função hepática preservada e ECOG-PS 0. Os pacientes, nesse estágio, devem ser avaliados para ressecção hepática (RH), transplante hepático (TH) ou ablação por radiofrequência (RFA), de acordo com a função hepática empregando a classificação Child-Pugh (CP) e com a presença ou não de hipertensão portal<sup>105</sup>. Não há nenhum estudo randomizado controlado que compare as modalidades terapêuticas disponíveis (TH, RH e RFA) para os pacientes com CHC precoce. Pacientes com nódulos únicos, função hepática preservada (CP A) e sem hipertensão portal devem ser avaliados para realização de tratamento cirúrgico<sup>112</sup>. A sobrevida para os pacientes submetidos à RH é em torno de 70%, em 5 anos, nos pacientes com função hepática preservada. Na presença de hipertensão portal, essa sobrevida pode cair para 50%<sup>113</sup>.

O transplante hepático é o tratamento de escolha para pacientes com CHC precoce, função hepática comprometida e/ ou hipertensão portal<sup>104,105</sup>. Com a aplicação dos Critérios de Milão (CM) - tumores únicos  $\leq 5$  cm ou até 3 nódulos  $\leq 3$  cm, sem invasão vascular macroscópica ou comprometimento a

distância nos exames de imagem pré-transplante - a sobrevida, em 5 anos, é em torno de 70%, com uma taxa de recorrência inferior a 15%<sup>105,112</sup>. Nos pacientes com CHC precoce, sem indicação de RH ou transplante hepático, a ablação por radiofrequência é o tratamento de escolha<sup>104,105</sup>. A sobrevida pós-ablação, em pacientes CP A, atinge 50 a 75%, em 5 anos<sup>114</sup>.

O paciente no estágio intermediário – BCLC B é formado por pacientes com tumor multinodular e/ou irressecável, que não apresentam invasão vascular ou metástase extra-hepática, com função hepática preservada (ECOG-PS 0)<sup>105</sup>. O tratamento de escolha para esse estágio é a quimioembolização transarterial (TACE), que demonstrou aumento de sobrevida em relação ao tratamento conservador, podendo chegar a uma sobrevida média maior que 30 meses, em pacientes selecionados<sup>105, 112,115</sup>.

O estágio avançado do CHC engloba os pacientes com sintomas leves relacionados ao câncer (ECOG-PS 1-2) e/ou invasão vascular ou metástases extra-hepáticas, mas ainda com função hepática relativamente preservada<sup>105</sup>. A expectativa de vida dos pacientes, nesse estágio, é de 4-10 meses. Nesse estágio tumoral, o tratamento de escolha é o tratamento sistêmico. O sorafenibe foi o primeiro tratamento que demonstrou aumento de sobrevida nesse estágio<sup>116,117</sup>, sendo hoje o tratamento de escolha como 1ª linha para os pacientes com CHC avançado<sup>105</sup>. Em um estudo recente o Levantinibe demonstrou não-inferioridade em relação ao Sorafenibe como tratamento de 1ª linha<sup>118</sup>. Como opções de tratamento de segunda linha para o paciente com CHC avançado, temos o Regorafenibe<sup>119</sup>, para os pacientes com boa tolerância ao Sorafenibe, e mais recentemente o Cabozatinibe<sup>120</sup>.

O BCLC D corresponde aos pacientes com CHC estágio terminal. Este grupo inclui pacientes, não passíveis de transplante hepático, com disfunção hepática grave e/ou com condição física muito deteriorada, definida como ECOG-PS superior a 2<sup>105</sup>. Nesse estágio, os pacientes apresentam um prognóstico muito reservado, estando indicado, na grande maioria dos casos, apenas tratamento de suporte (cuidados paliativos exclusivos)<sup>105</sup>.

Um porcentagem significativa de pacientes, entretanto, não preenche critério para a alocação de tratamento determinada pelo seu estágio. Neste casos, aplica-se o conceito de migração de estágio, devendo ser oferecido para esse paciente o próximo tratamento disponível dentro do seu estágio ou o tratamento de escolha para o estágio subsequente<sup>105</sup>. Assim, pacientes com CHC precoce que apresentem contraindicação a cirurgia, terapias ablativas e transplante, devem migrar para o tratamento de escolha do estágio intermediário e serem submetidos a TACE. De forma semelhante, para os pacientes do estágio intermediário (BCLC B) com contraindicação a realização de TACE, deve ser oferecido tratamento sistêmico<sup>105</sup>.

Deve-se ressaltar, que a decisão terapêutica no paciente com CHC é complexa e deve levar em consideração múltiplos fatores, como número, tamanho e localização do tumor, função hepática, presença ou não de hipertensão portal, estado geral do paciente e presença ou não de comorbidades<sup>105</sup>. O ideal é que o tratamento para o CHC seja discutido de forma multidisciplinar, envolvendo diversas especialidades, como hepatologistas, cirurgiões, radiologistas intervencionistas, oncologistas, entre outros, permitindo uma abordagem completa e individualização do tratamento.

## **Recomendações**

- A utilização do sistema BCLC é a recomendada para predição de prognóstico e orientação terapêutica (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).
- Para os pacientes que não preenchem critério para a alocação de tratamento determinada pelo seu estágio, aplica-se o conceito de migração de estágio de tratamento, devendo ser oferecido o tratamento disponível para o próximo estágio tumoral (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).
- O tratamento do CHC deve, sempre que possível, ser discutido por uma equipe multidisciplinar, permitindo uma abordagem completa e individualizada do paciente (nível de evidência baixo; grau de recomendação forte).

## **TRATAMENTO DO CHC**

Nessa diretriz optamos por dividir as indicações de tratamento de acordo com o estágio tumoral pelo sistema de classificação do BCLC.

### **CHC MUITO PRECOCE E PRECOCE - BCLC 0 E A**

Os pacientes que são classificados como CHC muito precoce (BCLC 0) ou precoce (BCLC A), são passíveis de tratamento com RH, ablação ou TH, de acordo com variáveis como número e tamanho de nódulos, presença de hipertensão portal, elevação de bilirrubinas, ou critérios de elegibilidade para TH (Critérios de Milão).

As principais modalidades terapêuticas para pacientes com CHC BCLC 0 e A e suas indicações serão descritas a seguir.

## Terapias Ablativas Percutâneas:

Diferentes técnicas ablativas foram descritas e utilizadas no tratamento do CHC nas últimas três décadas. As terapias ablativas percutâneas mais disponíveis e utilizadas no nosso meio são a ablação por radiofrequência (RFA) e a injeção percutânea de etanol (PEI). Outras modalidades de terapia ablativa percutânea são a crioablação, ablação por microondas ou ultrassom focado de alta intensidade. Entretanto, como esses métodos não estão amplamente disponíveis no nosso meio, não serão abordados.<sup>121,122,123</sup>

Várias metanálises realizadas com o objetivo de comparar PEI vs. RFA, demonstraram que a RFA é superior a PEI em termos de sobrevida global, sobrevida livre de recidiva e taxas de recorrência<sup>124-127</sup>. No entanto, em tumores  $\leq 2$  cm, tanto a RFA quanto a PEI atingem altas taxas de necrose tumoral e resposta completa<sup>124,128</sup>. A RFA corresponde ao tratamento de escolha para tumores entre 2 e 3 cm<sup>124, 129-132</sup>. O tratamento combinado utilizando a combinação de modalidades ablativas percutâneas com outras técnicas, como TACE, tem mostrado resultados promissores, especialmente em tumores entre 3-5 cm. Entretanto, os resultados disponíveis até o momento são provenientes de estudos retrospectivos e estudos randomizados controlados com importante viés de seleção<sup>129</sup>.

Quando a RFA foi comparada a RH, em uma revisão da Cochrane que incluiu 574 pacientes com CHC precoce candidatos à RH, não foram encontradas diferenças nas taxas de mortalidade. Embora a recorrência do CHC tenha sido menor no grupo de RH, os eventos adversos foram menos frequentes na RFA<sup>133</sup>. Além disso, a RFA mostrou-se mais custo-efetiva do que

a RH nos CHCs muito precoce, em pacientes CP A e na presença de dois ou três nódulos < 3 cm. Para CHC único de 3 a 5 cm, a RH proporcionou melhor expectativa de vida e foi mais custo-efetiva do que a RFA<sup>134</sup>. A localização é um fator muito importante na tomada de decisão. Nos tumores mais centrais, que implicam em perda parenquimatosa grande quando da cirurgia, fica favorecida a utilização da RFA, embora a proximidade com estruturas vasculares e biliares possa ser um problema<sup>135</sup>. Contraindicações relativas à RFA incluem: tumor adjacente a grandes vasos, órgãos extra-hepáticos ou a cápsula do fígado. Contraindicações absolutas incluem: tumores adjacentes a grandes ductos biliares, cirrose descompensada (CHILD  $\geq$  B9) ou história recente de complicações da cirrose, tais como ascite volumosa, encefalopatia, hemorragia digestiva alta<sup>129,135</sup>.

#### Tratamento cirúrgico

A ressecção hepática é uma das principais opções terapêuticas nos tumores BCLC 0 e A, mas sua indicação no paciente com CH depende da capacidade funcional prevista do remanescente hepático, além do número e localização dos nódulos tumorais, *ECOG-PS* do paciente e comorbidades<sup>47</sup>.

A RH e o TH são considerados tratamentos potencialmente curativos para o CHC. A RH é a principal modalidade de tratamento para o CHC no fígado não cirrótico, e em pacientes cirróticos com CHC muito precoce (BCLC 0) ou precoce (BCLC A) e com função hepática preservada, na ausência de hipertensão portal. O transplante de fígado, por outro lado, é considerado o tratamento curativo ideal para o paciente com cirrose descompensada (CP B ou C), complicada por CHC precoce ou muito precoce, dentro dos CM<sup>47,136</sup>. No

entanto, o suprimento de órgãos ainda é insuficiente para possibilitar o TH para todos os pacientes listados. Isso afeta claramente os desfechos gerais do TH, seja por óbito na fila de espera pelo transplante ou pela exclusão do paciente devido à progressão da doença (*dropout*)<sup>137</sup>.

Como regra geral, as taxas de sobrevida global em 5 anos pós-RH estão entre 50% e 70% e após o TH entre 70% e 80%<sup>138-141</sup>. Em relação à taxa de recorrência, após a RH é de cerca de 50% e pós-TH em torno de 10%<sup>140-143</sup>. No entanto, à luz de uma longa lista de espera (mais de 6-9 meses), quando uma análise de intenção de tratamento é realizada, encontramos resultados semelhantes em relação à sobrevida ao comparar RH com o TH<sup>137,144</sup>.

Em geral, a RH está indicada em pacientes com nódulos únicos e função hepática compensada (CP A). A presença de hipertensão portal, caracterizada por gradiente de pressão venosa  $\geq 10$  mmHg ou presença de varizes esofágicas, esplenomegalia e plaquetopenia, é um forte preditor de pior sobrevida após a RH<sup>145</sup>.

No entanto, a evolução das técnicas cirúrgicas e dos cuidados peri-operatórios permitiu uma ampliação das indicações da cirurgia hepática<sup>47</sup>. Assim, uma RH limitada, em pacientes com função hepática preservada, varizes esofágicas de fino calibre e contagem de plaquetas acima de 100.000 é viável, eventualmente, em pacientes com hipertensão portal “leve”<sup>138,141,146</sup>. No entanto, vale ressaltar que mesmo os pacientes CP A podem descompensar após ressecções maiores<sup>140</sup>.

Em relação às ressecções hepáticas maiores (mais de três segmentos hepáticos), o volume de fígado remanescente é o mais importante preditor de

insuficiência hepática no pós-operatório; assim, um volume total de fígado remanescente de 40% é aconselhável para evitar insuficiência hepática. Quando o volume hepático remanescente esperado é menor que 40%, uma embolização seletiva da veia porta pré-operatória contralateral pode ser útil para aumentar o volume remanescente<sup>147</sup>.

O escore de MELD<sup>148</sup> também pode ser um indicador prognóstico de insuficiência hepática após RH. Estudos sugerem que pacientes operados com um escore MELD menor do que 10 tiveram uma baixa taxa de insuficiência hepática pós-operatória, independentemente da extensão da RH<sup>149,150</sup>.

A RH laparoscópica é uma abordagem menos invasiva que tem sido cada vez mais utilizada para o tratamento do CHC. É comparável à cirurgia aberta em termos de sucesso oncológico e sobrevida e oferece vantagens como diminuição da perda sanguínea, menor morbidade (especialmente menos ascite pós-operatória) e menor tempo de internação hospitalar<sup>151-153</sup>. A disponibilidade da cirurgia laparoscópica é certamente um argumento adicional em favor da RH como uma modalidade de tratamento para o CHC.

#### Transplante de Fígado

O transplante hepático corresponde ao tratamento de escolha para os pacientes com CHC precoce e função hepática comprometida e/ou hipertensão portal. O TH tem a vantagem de, com a substituição do fígado, além de tratar o CHC, também possibilitar o tratamento da doença de base, a cirrose<sup>104</sup>. No Brasil, nas duas últimas décadas, ocorreu um crescimento significativo no número de transplantes de fígado, tornando-se o maior sistema público de transplantes do mundo e ocupando a segunda posição mundial em números

absolutos de transplante/ano. Entretanto, ocupamos a 29ª posição em número de doadores<sup>154</sup>.

A partir do momento em que foram adotados critérios adequados, quando da indicação do TH, os estudos começaram a demonstrar uma melhora importante na sobrevida do paciente transplantado com CHC, chegando a 75% em 5 anos, com taxas de recidiva tumoral que variavam de 8 - 20%<sup>136, 155-157</sup>. O CHC representa hoje uma das principais indicações de TH no Brasil e no mundo, representando, nos dias atuais, 15 a 50% dos transplantes realizados, na maioria dos centros<sup>158-161</sup>.

Desde a sua introdução, por Mazzafero et al., em 1996, até os dias atuais, os CM se consolidaram como a referência na seleção de pacientes para inclusão em lista de transplante e são os critérios recomendados nos principais centros<sup>136,158,162,163</sup>. Vários estudos posteriores e uma metanálise confirmaram a forte associação dos CM com uma melhor sobrevida pós-transplante e com um menor risco de seleção de pacientes com CHC com comportamento biológico mais agressivo<sup>164</sup>. De acordo com os registros europeus e americanos, a sobrevida em 5 anos nos pacientes transplantados dentro dos CM (65 - 85%) é similar a dos pacientes transplantados sem CHC (65 - 87%)<sup>165</sup>.

Nas últimas décadas, entretanto, os CM têm recebido críticas por serem baseados exclusivamente em exames de imagem e por serem considerados muito restritivos<sup>158,162</sup>. Apesar de alguns estudos, utilizando critérios expandidos, terem demonstrado taxas de sobrevida semelhantes às observadas com os CM e alguns países terem adotado critérios expandidos

para seleção, a utilização desses critérios ainda não é consensual e a maioria dos países no mundo utilizam os CM, ou sistemas similares, para seleção de pacientes para transplante<sup>166-172</sup>. Atualmente, o que se discute é que a adequada seleção de pacientes para TH deve incorporar, além do tamanho e número de nódulos, parâmetros que reflitam o comportamento biológico tumoral, como o grau de diferenciação tumoral, a AFP e a resposta ao tratamento locorregional<sup>166,173,174</sup>.

A escassez de órgãos em várias regiões, com consequente elevado tempo de espera em fila de TH, tem levado a um risco crescente de óbito e retirada de lista dos pacientes (*dropout*). O “tratamento ponte” para o CHC é recomendado nas regiões onde o tempo de espera em lista é maior que seis meses, para evitar a progressão tumoral<sup>47,166,175</sup>. As modalidades terapêuticas mais utilizadas são a TACE, a RFA e a RC. Não existem estudos randomizados, controlados, demonstrando a superioridade de uma terapia em relação à outra, como “tratamento ponte” para transplante<sup>166,175</sup>.

A avaliação de resposta ao tratamento locorregional, durante o tempo em lista, deve ser realizada em intervalos de três meses, através de uma avaliação radiológica, utilizando os critérios de mRECIST<sup>176</sup> e de marcadores biológicos, como a AFP<sup>177</sup>.

Em 2006, a Portaria nº 1.160 modificou os critérios de distribuição de fígado para transplantes no Brasil implantando o sistema MELD e o CHC foi classificado como “situação especial”, com uma pontuação que aumenta progressivamente até o teto máximo de 29 pontos em 6 meses<sup>178</sup>. Apesar dos CM terem sido adotados pelo sistema nacional de transplantes no Brasil, vários

centros tem utilizado na prática uma adaptação destes critérios, levando em consideração para o volume tumoral apenas dos nódulos de CHC iguais ou maiores a 2 cm. Estudo multicêntrico nacional recentemente realizado demonstrou, entretanto, pior sobrevida e maior taxa de recidiva tumoral naqueles pacientes transplantados com CM adaptado quando comparados aqueles submetidos a TH dentro dos CM, tanto quando considerados os exames de imagem no momento da inclusão em lista, quanto os dados do explante. Nesse estudo a AFP e a presença de invasão vascular no explante foram fatores preditivos importantes de recidiva tumoral e sobrevida<sup>179</sup>.

### ***Recomendações***

- A RFA é o tratamento de escolha para pacientes com CHC muito precoce (BCLC 0) ou precoce (BCLC A) não candidatos a tratamento cirúrgico (nível de evidência alto; grau de recomendação forte)
  
- Em pacientes com CHC muito precoce (BCLC 0), em localizações favoráveis, a RFA pode ser adotada como 1ª escolha, mesmo em pacientes candidatos a cirurgia (nível de evidência moderado; grau de recomendação forte). Em pacientes com tumores entre 2 e 3 cm candidatos à RH, a RFA pode ser considerada uma alternativa à cirurgia, dependendo da localização do tumor e da condição clínica do paciente.
  
- A PEI pode ser recomendada em casos de CHC muito precoce (BCLC 0) e precoce (BCLC A), quando RFA não é tecnicamente possível ou não está disponível, especialmente em tumores menores que 2,0 cm. (nível de evidência alto; grau de recomendação forte). No entanto, em lesões > 2 cm a PEI deve

ser desencorajada pela sua associação com altas taxas de resposta incompleta e de recorrência local.

- A RFA deve ser método ablativo de escolha para o tratamento de CHC precoce (BCLC A) e com contra-indicações a cirurgia e transplante hepático, sempre que tecnicamente factível, preferencialmente em pacientes com tumores  $\leq 3$  cm (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).

- A ressecção hepática é a principal opção terapêutica para o CHC no fígado não cirrótico (nível de evidência baixo; grau de recomendação forte).

- No fígado cirrótico, a ressecção hepática do CHC deve ser considerada em pacientes com nódulos únicos e função hepática preservada (CPS A, bilirrubina normal e sem HP), desde que o remanescente hepático esteja adequado (nível de evidência alto; grau de recomendação forte). Casos selecionados com hipertensão portal leve, função hepática preservada e MELD baixo podem se beneficiar de RH.

- A RH laparoscópica para CHC em centros especializados é recomendada, sempre que possível, principalmente para o CHC localizado em posições anterolateral ou superficial (nível de evidência moderado; grau de recomendação fraco).

- Após a ressecção, o acompanhamento rigoroso é obrigatório devido ao alto risco de recorrência hepática (nível de evidência alto; grau de recomendação forte). Em tumores muito precoces, pode não ser anatômica, mas deve ter uma margem de 1 cm. Em tumores maiores deve ser sempre anatômica.

- O transplante hepático é o tratamento de primeira linha no paciente com CHC precoce – BCLC A, com função hepática comprometida e/ou hipertensão portal e naqueles não candidatos a tratamento cirúrgico (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).
- Os Critérios de Milão são a referência para a seleção de pacientes para transplante de fígado e base para comparação com outros critérios sugeridos (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).
- O tratamento loco-regional na lista de espera é recomendado, sempre que possível, principalmente em locais onde o tempo de espera em lista é maior que 6 meses, pois reduz o risco de *dropout* e pode levar a redução de risco de recidiva tumoral pós-transplante (nível de evidência baixo; grau de recomendação forte).
- Os critérios de Milão adaptados (Milão-Brasil), utilizados atualmente no Brasil para seleção de pacientes com CHC para transplante de fígado, devem ser revistos (nível de evidência fraco; grau de recomendação: forte).

### **CHC INTERMEDIÁRIO – BCLC B**

Este grupo é formado por pacientes com tumores multifocais, que não apresentam invasão vascular ou metástase extra-hepática, com função hepática relativamente preservada e assintomáticos (ECOG-PS 0)<sup>105</sup>. Como já colocado, o tratamento de escolha para os pacientes com CHC intermediário é a TACE, que demonstrou aumento de sobrevida em relação ao tratamento conservador<sup>112,115</sup>. A TACE é hoje a técnica mais utilizada para tratamento do CHC no Brasil<sup>10</sup>. Ressalte-se o fato de o estágio B da classificação do BCLC ser o mais heterogêneo, o que dá margem a realização de propostas

alternativas como a cirurgia, já referida anteriormente quando abordado o estágio precoce.

As terapias transarteriais guiadas por imagem levam a necrose tumoral, baseando-se no fato de que o CHC tem uma vascularização arterial predominante em comparação com o restante do parênquima hepático. Essa diferença na vascularização permite o tratamento do CHC através de uma administração intravascular seletiva de drogas, partículas embólicas ou dispositivos radioativos<sup>115</sup>.

As terapias transarteriais disponíveis para tratamento do CHC incluem: a embolização de micropartículas sem agente quimioterápico, chamada embolização transarterial (TAE) ou com associação de um agente quimioterápico (geralmente doxorrubicina ou cisplatina), a quimioembolização transarterial (TACE)<sup>115</sup>. Na TACE convencional (TACEc), a embolização é realizada com micropartículas em emulsão com agentes quimioterápicos<sup>115,180</sup>.

Mais recentemente, a embolização com *drug eluting beads* (partículas carreadoras de drogas), DEB-TACE, foi introduzida como uma alternativa ao tratamento convencional, com o objetivo de melhorar os desfechos e diminuir os efeitos colaterais. A DEB-TACE se baseia na utilização de microesferas que exploram ligações iônicas e são capazes de sequestrar ativamente e liberar lentamente o fármaco citotóxico dentro da lesão alvo<sup>181</sup>. Outra técnica que emprega uma abordagem diferente é a radioembolização transarterial (TARE). Esta técnica consiste na administração intra-arterial seletiva de microesferas carregadas com um composto radioativo (geralmente Ítrio<sup>90</sup>). Ela exerce seu efeito terapêutico através da radiação transportada por essas microesferas<sup>182</sup>.

Embora estudos iniciais tenham mostrado resultados controversos sobre os benefícios de sobrevida da TACEc, uma metanálise com 14 estudos demonstrou que aTACEc aumenta a sobrevida de pacientes com CHC irresssecável<sup>183</sup>. Apesar da TACEc não ser considerado um tratamento curativo, é a modalidade de escolha para pacientes com cirrose compensada e CHC intermediário (BCLC B) com ECOG-PS 0<sup>105</sup>.

A DEB-TACE foi lançada como uma alternativa a TACEc e embora haja uma forte racional para o uso do DEB-TACE, as evidências da superioridade dessa estratégia em relação à TACEc são escassas. Uma meta-análise de 12 estudos incluindo 1449 pacientes não encontrou superioridade para DEB-TACE sobre a TACEc<sup>184</sup>. A maioria dos estudos comparativos não mostrou vantagem do uso do DEB-TACE em relação à sobrevida e desfechos clínicos<sup>180,185-187</sup>. Os resultados são conflitantes em relação ao perfil de segurança da DEB-TACE em comparação com o TACEc. Embora a metanálise mencionada anteriormente não tenha encontrado diferenças em termos de sobrevida ou frequência de eventos adversos, alguns estudos relataram menor incidência de toxicidade hepática, efeitos colaterais relacionados à doxorubicina, dor abdominal pós-procedimento e eventos adversos gerais em pacientes com CHC maior que 5 cm e doença bilobar<sup>185-187</sup>.

As contraindicações à realização de TACE são descritas na tabela 4.

A TACE pode ser associada com outras terapias e alguns estudos que avaliaram o tratamento combinado de TACE + RFA demonstraram resultados promissores. Em 2016, Chen et al. compararam a associação RFA com a TACE versus RFA isolada. A combinação demonstrou maior benefício para

pacientes com diâmetros tumorais iguais ou superiores a 3 cm<sup>188</sup>. Entretanto, maiores estudos são necessários para definir o papel do tratamento combinado.

Os estudos realizados até o momento também não demonstraram benefício em termos de sobrevida na associação de TACE com terapias sistêmicas como sorafenibe. Em 2016, Lencione et al. realizaram o estudo randomizado controlado comparando DEB-TACE associada com sorafenibe *versus* DEB-TACE isolada para o tratamento de pacientes com CHC intermediário (SPACE *Trial*), não sendo demonstrado benefício em tempo de progressão tumoral (TTP) ou sobrevida<sup>189</sup>. Outros dois estudos demonstraram resultados semelhantes<sup>190,191</sup>.

A TARE consiste na infusão arterial de substâncias radioativas, geralmente lipiodol marcado com iodo-131 ou microesferas contendo ítrio-90. É um tratamento complexo que requer uma equipe multidisciplinar. Neste tipo de tratamento, o efeito radioterápico é preponderante sobre o efeito embolizante, podendo ser realizado em pacientes com trombose da veia porta<sup>192-197</sup>.

A sobrevida média nos pacientes tratados com TARE com CHC intermediário varia de 16,9 meses a 17,2 meses, e nos pacientes em estágios avançados com invasão tumoral da veia porta (BCLC C) é de 10 a 12 meses<sup>198-200</sup>. Toxicidade relacionada ao fígado e óbitos relacionadas ao tratamento são observadas, respectivamente, em 20% e 3% dos pacientes<sup>199</sup>. Não há ensaios clínicos randomizados prospectivos em larga escala comparando TARE e TACE. Em uma metanálise de oito estudos incluindo 1499 pacientes com CHC não ressecável, a TARE mostrou taxa de resposta tumoral semelhante, com

um melhor perfil de segurança e sobrevida global em comparação com a TACE<sup>201</sup>. Como a TARE é frequentemente recomendada para pacientes com CHC localmente avançado, este procedimento foi comparado ao sorafenibe em dois ensaios<sup>202,203</sup>. Nestes estudos, não foram observadas diferenças na sobrevida global entre as duas estratégias de tratamento, embora as taxas de resposta do tumor tenham sido significativamente maiores com a TARE. Em ambos os ensaios, a TARE foi associada a menos eventos adversos de grau  $\geq 3$  em comparação com o sorafenibe<sup>202,203</sup>. Esses estudos indicam que a TARE pode ser considerada uma opção terapêutica para pacientes com CHC localmente avançado (BCLC C), embora dados adicionais sejam necessários para identificar o subgrupo de pacientes em quem se espera maior benefício dessa modalidade terapêutica.

Outras opções que podem ser aventadas para os pacientes BCLC B são a terapia sistêmica, a RH e o TH após *downstaging* para dentro dos CM ou emprego de critérios expandidos. Apesar da TACE ser a modalidade terapêutica mais utilizada, ela pode não ser a escolha mais adequada para qualquer paciente com CHC BCLC B, particularmente aqueles CP B, com função hepática mais comprometida<sup>105</sup>. Foi proposta uma subclassificação para o BCLC B<sup>204</sup>, ainda controversa, que incorpora os critérios *up-to-7* aos tradicionais número e tamanho de nódulos neoplásicos e a classificação de CP, e divide, desta forma, os pacientes BCLC B em quatro subtipos, a saber B1, B2, B3 e B4 e, assim, sugere outras opções terapêuticas que não apenas a TACE. Igualmente controversa, a classificação Hong Kong Liver Cancer (HKLC)<sup>205</sup> parece ser útil em pacientes BCLC B, e também incorpora outras opções terapêuticas em casos selecionados.

Dentre as opções terapêuticas disponíveis, a terapia sistêmica pode ser interessante em casos selecionados de pacientes BCLC B. Uma revisão recente<sup>206</sup> sugere o uso de sorafenibe em pacientes com BCLC B que não tenham respondido a dois ciclos de TACE, ou que tenham progredido após TACE (migração terapêutica). Uma recente revisão Cochrane sobre CHC intermediário salienta que não há evidências derivadas de ensaios clínicos randomizados que suportem o uso de sorafenibe tanto sozinho quanto em associação a TACE no tratamento do CHC intermediário<sup>207</sup>.

Por outro lado, RH pode ser considerada para casos selecionados de pacientes BCLC B.<sup>211-213</sup> No entanto, o risco aumentado de insuficiência hepática pós-operatória limita o emprego de RH para este grupo de pacientes<sup>150,218,219</sup>. Ela tem sido a maior causa de mortalidade em pacientes com CHC BCLC B submetidos a cirurgia, daí a proposta de emprego de RH em casos selecionados com a associação da transecção hepática e ligadura da veia porta para hepatectomia estagiada e ligadura/embolização da veia porta do segmento afetado<sup>216,217</sup>.

O uso de critérios expandidos para TH empregando os critérios da University of California San Francisco (UCSF) ou *up-to-7*<sup>168,169,220-227</sup> tem sido associado a maior risco de recidiva tumoral, não sendo adotado no Brasil pelo Sistema Nacional de Transplantes, particularmente naqueles pacientes em lista de TH com progressão de doença apesar de tratamento locorregional.<sup>226,227</sup> Assim, recomenda-se período de observação de mínimo de 3 meses após tratamento locorregional para avaliar o comportamento biológico do tumor.<sup>221</sup>

Por outro lado, downstaging para dentro dos CM com emprego de terapias locoregionais tem sido factível em 48% dos pacientes com CHC BCLC

B com taxas de recidiva tumoral pós-transplante de 16% a 20% em 5 anos<sup>228,229</sup>. A taxa de *dropout* em lista por progressão de doença, entretanto, é elevada, de cerca de 53%<sup>229</sup>. Não há consenso sobre quais critérios exatos utilizar para determinar o sucesso da terapia de *downstaging*, uma vez que os protocolos presentes na literatura são variados<sup>230</sup>. Em relação ao tipo de tratamento locorregional, as modalidades RFA e TACE tem taxas de sucesso semelhantes e os efeitos adversos apresentam, em geral, baixa incidência e pequenas proporções.<sup>229,230</sup> Em pacientes submetidos a *downstaging* com uso de terapias locoregionais, deve-se considerar outros fatores prognósticos, tais como níveis de AFP abaixo de 500-1.000 ng/ml, além de intervalo de 3-6 meses de observação, após *downstaging*, para avaliar o comportamento biológico do tumor, antes da listagem destes pacientes para TH.

### **Recomendações**

- TACEc é o tratamento de escolha para pacientes com CHC intermediário (BCLC B) (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).
- Existem dados insuficientes para recomendar DEB-TACE sobre a TACEc e a escolha da técnica deve ser baseada na disponibilidade, experiência local, características do paciente e preferências do médico (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).
- TACE não deve ser usado em pacientes com cirrose descompensada, disfunção renal avançada, invasão tumoral macrovascular e disseminação extra-hepática (nível de evidência alto; grau de recomendação forte).
- A TARE é uma opção terapêutica promissora para o CHC, com um bom perfil de segurança. No entanto, existem dados insuficientes que recomendam TARE em relação à TACE para pacientes com CHC intermediário ou a TARE sobre o

sorafenibe para pacientes com CHC avançado (BCLC C). (nível de evidência moderado/ grau de recomendação fraco). O subgrupo de pacientes que se beneficiarão da TARE precisa ser melhor definido.

- O transplante hepático pode ser considerado para pacientes com CHC BCLC B após *downstaging* para dentro dos CM, na presença de fatores prognósticos favoráveis, incluindo níveis de AFP abaixo de 500-1000 ng/ml. (nível de evidencia moderado; grau de recomendação fraco). Recomenda-se período de observação de 3 - 6 meses após tratamento locorregional para avaliar o comportamento biológico do tumor.

- O tratamento sistêmico com sorafenibe pode ser utilizado em pacientes que não tenham respondido ou progredido após dois ciclos de TACE, ou onde a mesma não possa ser realizada (nível de evidência baixo; grau de recomendação forte).

### **CHC AVANÇADO – BCLC C**

O estadio avançado do CHC - BCLC C - compreende os pacientes que apresentam invasão vascular ou metástases extra-hepáticas e/ou sintomas leves relacionados ao câncer (ECOG-PS 1-2), mas ainda com função hepática relativamente preservada. A expectativa de vida dos pacientes, nesse estadio, sem tratamento, é de 4-10 meses<sup>105</sup>.

Atualmente, a maioria dos pacientes diagnosticados com CHC avançado é tratada com terapias alvo moleculares ou imunoterapia. As estratégias de tratamento baseadas na quimioterapia sistêmica (QT) convencional não conseguiram demonstrar benefícios em termos de sobrevida, que tem sido, no

máximo, em torno de 12 meses. Entretanto, no Brasil a QT convencional ainda continua, por vezes, sendo utilizada.

Vários regimes de QT convencional, em múltiplas combinações, a maioria incluindo oxaliplatina e/ou doxorrubicina, foram estudados em pequenos ensaios clínicos, em pacientes compensados e com bom *ECOG-PS*. A doxorrubicina foi uma das drogas mais estudadas. As taxas de resposta globais foram de 10% a 20%<sup>231-234</sup>.

O regime mFOLFOX4 foi comparado à doxorrubicina, em um estudo asiático, randomizado, de fase III, que incluiu 371 pacientes com CHC avançado ou metastático<sup>235</sup>. Embora a taxa de resposta e mediana de sobrevida livre de progressão tenha sido maior no grupo mFOLFOX4 (8% *versus* 3% e 2,93 *versus* 1,77 meses), não houve diferença significativa na sobrevida média (6,4 *versus* 4,97 meses,  $p = 0,07$ ).

A oxaliplatina também foi combinada com a gemcitabina em um estudo de fase II, incluindo 32 pacientes com CHC sem tratamento prévio. A taxa de resposta foi de 18%. A mediana da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global foram, respectivamente, 6,3 meses e 11,5 meses<sup>236</sup>. Resultados semelhantes foram observados em um estudo retrospectivo, multicêntrico, que incluiu 204 pacientes. As taxas de resposta e controle da doença foram, respectivamente, de 22% e 66%, com sobrevida global média de 11 meses<sup>237</sup>.

Outro agente de platina, a cisplatina, foi testado em estudos pequenos, combinada com diferentes drogas. Em combinação com capecitabina, a taxa

de resposta foi de 6,3%<sup>238</sup>, com doxorrubicina 18,9%<sup>239</sup> e 14,5% quando combinada com epirrubicina e capecitabina<sup>240</sup>.

Para pacientes com ECOG-PS ruim ou com comprometimento da função hepática, incluindo bilirrubina elevada, as opções de QT são muito limitadas<sup>241,242,243</sup>.

A combinação de terapias alvo e quimioterapia foi estudada, mas os resultados disponíveis até o momento não são suficientes para que seja recomendado<sup>244,245</sup>.

Em um estudo realizado no Brasil, que analisou o papel da QT como 2ª linha de tratamento em pacientes com CHC avançado, após tratamento com sorafenibe, foi observada uma alta taxa de eventos adversos relacionados a QT e sem benefício significativo em termos de sobrevida<sup>246</sup>.

O sorafenibe é um inibidor multikinase oral, que age fundamentalmente bloqueando a angiogênese e a proliferação celular, sendo a primeira droga que demonstrou aumento de sobrevida nos pacientes com CHC avançado. Este benefício foi demonstrado em estudo prospectivo fase III, randomizado e controlado com placebo (estudo SHARP), onde a sobrevida média foi de 10,7 meses, sendo a do grupo placebo de 7,9 meses ( $p < 0,001$ ). Esta maior sobrevida foi também demonstrada no estudo Ásia – Pacífico, fase III, priorizando uma população com o vírus da hepatite B<sup>116,117</sup>. Desde então, o sorafenibe tem sido considerado terapia de 1ª linha para tratamento do CHC BCLC C.

Seguiram-se estudos de vida real que confirmaram este benefício. Dentre estes merecem destaque o estudo GIDEON<sup>248</sup> e o INSIGHT<sup>249</sup>. No

primeiro estudo, foram analisados 3202 pacientes (73% Child A e 25% Child B). A incidência de efeitos colaterais foi semelhante nos dois grupos, a despeito dos efeitos colaterais graves terem sido mais frequentes no Child B (menores naqueles categorizados como B7). A média de sobrevida foi maior nos pacientes Child A: 13,6 meses X 5,2 meses. A despeito da média de sobrevida ter sido menor nos enfermos Child B7 (6,2 meses) a mesma foi maior do que naqueles categorizados como B8, B9. Concluem os autores que o sorafenibe pode ser utilizado em alguns casos em que há disfunção hepática. No entanto, tendo em vista o desenho do estudo devemos ter cautela na indicação (ex. não há braço com controle).

O estudo INSIGHT<sup>249</sup>, foi um estudo observacional prospectivo sem intervenção realizado em 124 centros na Áustria e Alemanha com 788 pacientes. Ao redor de 50% dos pacientes tinham realizado algum tipo de tratamento prévio e a maior parte era BCLC estágio C. A média global de sobrevida foi de 15,1 meses. A média de sobrevida segundo o BCLC (A: 29,2, B: 19,6, C: 13,6, D: 3,1 meses) e segundo o Child (A: 17,6, B: 8,1, C: 5,6 meses) reforça o fato de que o tratamento com sorafenibe foi efetivo na vida real, mas mais uma vez os pacientes Child A foram os mais beneficiados. A idade não afetou o prognóstico e os efeitos adversos de qualquer grau, atribuídos ao medicamento, ocorreram em 64,9% dos pacientes, sendo mais frequentes nos pacientes Child A.

Quando foi avaliada a sobrevida e a relação custo efetividade da terapia com sorafenibe<sup>250</sup> em pacientes tratados com CHC avançado (228) *versus* tratamento de suporte (870), observou-se que a média de sobrevida com sorafenibe foi de 150,5 dias *versus* 62 dias, sendo a droga fator independente

de sobrevida. Foram considerados fatores independentes de mau prognóstico a presença de doença avançada (cirrose descompensada). Na doença descompensada não houve uma relação custo/efetiva. Concluem os autores que o sorafenibe está associado a um aumento de sobrevida (inclusive em idosos), não sendo custo efetivo na doença descompensada.

Em revisão sistemática e metanálise, no tratamento em CHC avançado<sup>251</sup> ao serem avaliados 14 estudos (3 prospectivos, controlados e randomizados e 11 observacionais), onde foram incluídos estudos com sorafenibe, TACE, TARE, ablação e sem tratamento, dois estudos controlados compararam sorafenibe com tratamento de suporte. Quando desta publicação, em pacientes com CHC avançado (metástases ou invasão vascular) o sorafenibe foi único tratamento que melhorou a sobrevida em pacientes Child A com CHC avançado.

Embora já houvesse estudo<sup>252</sup> avaliando a eficácia e segurança do sorafenibe em uma subanálise do estudo SHARP em que a droga trazia melhora da sobrevida em diversos dos subgrupos avaliados (etiologia da enfermidade subjacente, *burden* tumoral - invasão vascular, metástases -, *ECOG-PS*, estágio tumoral e tratamento prévio), recentemente foi publicado um estudo<sup>253</sup> avaliando fatores prognósticos e preditivos de benefício do sorafenibe. Aqui foi feita uma análise das duas bases de dados dos estudos fase III totalizando 827 pacientes (448 sorafenibe *versus* 379 placebo). Na análise multivariada foram considerados fatores de mau prognóstico para sobrevida a presença de invasão vascular; de uma AFP elevada e de um elevado quociente neutrófilos/linfócitos (a indicar o *status* inflamatório). No que tange aos fatores preditivos de benefício do sorafenibe foi de destaque

pacientes sem comprometimento extra-hepático; aqueles com doença relacionada ao VHC e os com baixo quociente neutrófilos/linfócitos.

Acreditamos ser de interesse o estudo que avalia o papel da dose inicial de sorafenibe no tratamento do CHC<sup>254</sup>. Em estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado com uma população de 4903 pacientes foram propostos dois esquemas: sorafenibe em dose plena (800 mg/d) *versus* dose inicial de sorafenibe inferior a 800 mg/d. O *primary end point* foi sobrevida geral. Após ajuste para potenciais fatores de confusão não houve diferença na sobrevida geral (HRadj, 0.92; 95% CI, 0.83 to 1.01), sendo observado custo inferior e menos efeitos colaterais gastrointestinais (8,7% v 10,8%; p = 0.047) no grupo da dose reduzida. Desta forma, concluem os autores que iniciar o tratamento com dose menor não leva a uma menor sobrevida; melhora a qualidade de vida e reduz custos.

As demais proposta de utilização do sorafenibe não se mostraram exitosas. Assim, seu uso como terapia adjuvante após ressecção ou ablação - estudo STORM<sup>255</sup>; ou estudos em que foi utilizado em pacientes que realizaram TACE<sup>189,191</sup>, não se mostraram promissores no que tange a sobrevida. Quanto ao seu uso após o transplante, uma revisão sistemática e metanálise realizada<sup>256</sup>, não permitiu uma conduta mais definitiva. Os autores lembram, no entanto, os problemas advindos quando de sua utilização com inibidores da m-TOR.

Quando avaliamos a experiência nacional, com casuística de 127 pacientes oriundos de dois centros de referência da região sul e sudeste (85,6% Child A e 12% B7) em tratamento de vida real<sup>257</sup>, observamos uma sobrevida de 19,9 meses (64,6% em 1 ano; 26,6% em 3 anos). A maior

sobrevida observada neste estudo, quando comparada aos estudos de registro, deve-se em parte ao fato de que foi utilizado o conceito de migração de tratamento (18,1% eram BCLC-B). Efeitos secundários foram observados em 97,6% dos casos (principalmente diarreia e síndrome mão/pé). Na América do Sul, também avaliando 127 tratados com sorafenibe, a mediana de sobrevida foi de 8 meses (variação interquartil 2 a 17). A menor sobrevida encontrada neste estudo de vida real, em parte, se deve as diferenças entre as populações avaliadas<sup>258</sup>.

Devemos salientar que recentemente foi aprovado pelo FDA como tratamento de primeira linha para o CHC, com critério de não inferioridade, o Levantinibe, droga ainda não aprovada no Brasil<sup>118</sup>.

Para finalizar, achamos oportuno lembrar que o conceito de *treatment beyond progression*<sup>259</sup>, com a viabilidade atual de drogas de resgate, se não abandonado, merece no mínimo uma maior reflexão.

O tratamento de 2ª linha para o CHC deve ser considerado na presença de intolerância ou progressão de doença no uso do sorafenibe. Até recentemente, nenhuma droga havia demonstrado benefício na segunda linha de terapia sistêmica do CHC, apesar de inúmeros estudos clínicos randomizados, tornando o paciente que progredia ao sorafenibe um desafio. Em 2017 tivemos a aprovação pelo FDA do regorafenibe para segunda linha de tratamento de CHC. Se trata de um inibidor multikinase, que age bloqueando a angiogênese, proliferação e imunidade tumoral. Por abranger um maior número de cinases, a droga tem um potencial inibitório maior que o sorafenibe<sup>260</sup>.

O estudo RESORCE<sup>119</sup>, foi o primeiro estudo de fase III em segunda linha de terapia sistêmica para pacientes com CHC com resultado positivo. Nesse estudo foram incluídos pacientes BCLC B ou C, CHILD A, que tiveram progressão radiológica durante o tratamento com sorafenibe, e que toleraram uma dose  $\geq 400$ mg /dia de sorafenibe por pelo menos 20 dias nos 28 dias antes da descontinuação. Um total de 573 pacientes foram randomizados (379 utilizaram regorafenibe na dose 160 mg/dia por 3 semanas com uma semana de intervalo, e 194 pacientes utilizaram placebo). O regorafenibe levou a um aumento na sobrevida global com um HR de 0,63 (95% IC 0,5-0,79,  $p < 0,0001$ ). A sobrevida mediana foi significativamente maior no grupo que fez uso do regorafenibe (10,6 vs 7,8 meses; HR 0,6 IC 95% - 0,50–0,78;  $p < 0.001$ )

Em relação ao perfil de segurança, os eventos adversos graves mais comuns foram hipertensão, síndrome mão-pé (SMP), fadiga e diarreia, e estes ocorreram com maior frequência no grupo que utilizou regorafenibe. Uma análise retrospectiva dos dados desse estudo, mostrou que os pacientes que apresentam síndrome mão-pé tendem a ter melhor sobrevida global<sup>260</sup>.

É de se ressaltar que este medicamento já foi aprovado pela ANVISA.

Em 2018 foi publicado um segundo estudo de fase III que também avaliou pacientes que progrediram a sorafenibe, comparando cabozantinibe com placebo, havendo aumento na sobrevida global mediana no grupo que utilizou a droga (10,2 meses) em relação ao grupo placebo (8 meses) (HR 0,76; 95% IC, 0,63-0,92;  $p=0,005$ ). Tal droga ainda não tem aprovação em bula no Brasil para o uso em CHC, embora já aprovada pelo FDA<sup>120</sup>.

Outras drogas aprovadas pelo FDA para tratamento do CHC como segunda linha são o nivolumabe<sup>261</sup> e o ramucirumabe<sup>262</sup>. O futuro provavelmente nos trará novas drogas e a expectativa de terapia combinada nesta população de pacientes<sup>263</sup>.

O sorafenibe e o regorafenibe por apresentarem moléculas muito semelhantes, apresentam efeitos adversos (EA) bastante similares<sup>264,265</sup>. Os EA mais frequentes são os dermatológicos e os gastrointestinais<sup>116,117,248</sup>.

Os EA devem ser classificadas em leves (grau I), moderados (grau II) ou graves (graus III/IV). Em caso de reações leves, é recomendado tratamento sintomático sem modificações da dose; em reações moderadas, deve-se reduzir a dose do sorafenibe; e em reações graves, a medicação deve ser temporariamente suspensa. Se os EA desaparecerem com a suspensão do sorafenibe, a relação com a medicação é confirmada e a dose tolerável pelo paciente deve ser definida. Se não desaparecerem, progressão da doença, complicações da cirrose ou outras causas devem ser excluídas<sup>266,267</sup>.

Os EA que mais frequentemente impactam na qualidade de vida incluem SMP, *rash*, diarreia e fadiga. Hipertensão arterial ocorre frequentemente, embora não afete diretamente a qualidade de vida<sup>268</sup>. Estes são EA precoces, que surgem, normalmente, nos primeiros dois meses de tratamento<sup>267</sup>. EA tardios, que ocorrem após seis meses de tratamento, incluem isquemia e doença vascular periférica, que estão relacionados à ação anti-angiogênica do sorafenibe<sup>267</sup>.

A SMP geralmente surge nas primeiras seis semanas de tratamento. É recomendado que o paciente seja avaliado quinzenalmente nos primeiros dois

meses de tratamento para manejar precocemente esta manifestação. O uso profilático de creme de uréia 10% 3x/dia reduz e adia sua incidência e melhora a qualidade de vida desses pacientes<sup>269</sup>. Outras medidas recomendadas para prevenir a SMP são: o uso de calçados confortáveis, o uso de meias ou luvas de algodão à noite após a aplicação de hidratante para manter a umidade, evitar atividades que promovam atrito excessivo em mãos e pés e evitar água quente<sup>264,268,270,271</sup>. Algumas medidas podem ser utilizadas no tratamento sintomático da SMP, embora baseiem-se unicamente em recomendações de autores, tais como uso de clobetasol creme nas áreas eritematosas, uso de analgésico tópico (p. ex. lidocaína 2%) para dor, uso de agentes ceratolíticos como ureia a 20-40% ou ácido salicílico em calosidades, banhar os pés em água fria com sulfato de magnésio para amolecer as calosidades<sup>268,270,272</sup>.

A SMP é classificada em leve (grau 1) quando há eritema ou edema de leve intensidade, sem dor; moderada (grau 2) quando há descamação, fissuras, bolhas ou calosidades, sem dor intensa; ou grave (grau 3), quando há dermatite ulcerativa ou dor que dificulta a deambulação ou o uso das mãos. Na SMP grau 1 não há indicação de alteração da dose do sorafenibe. Na SMP grau 2, pode-se usar as medidas sintomáticas listadas acima. Caso não melhore, a dose do sorafenibe deve ser reduzida em 50% por 7-28 dias, até melhora, quando poderá retornar à dose basal; caso não melhore com a redução da dose, a medicação deverá ser suspensa e depois reiniciada com metade da dose (400mg 1x/dia). Na SMP grau 3, o sorafenibe deverá ser suspenso por no mínimo 7 dias, até melhora clínica, quando deverá reiniciar com metade da dose. Se não apresentar toxicidade, a dose poderá ser

escalonada até dose plena. Se ocorrer novamente, manter dose de 400mg/dia<sup>264,268</sup>.

A diarreia é frequentemente associada ao tratamento com essas medicações. Geralmente ocorre precocemente, nos primeiros dois meses de tratamento. No paciente cirrótico, pode também estar relacionado ao uso de lactulose para controle de encefalopatia hepática, que precisará ser ajustado. Diarreia não controlada pode gerar desidratação e desequilíbrio eletrolítico, além do impacto na qualidade de vida. Seu tratamento inclui ajustes na dieta (evitar alimentos ricos em fibras, gordurosos ou derivados de leite), além de tratamento sintomático com loperamida 2-4mg a cada 4 horas, com ajuste da dose conforme necessário<sup>268,273</sup>.

Apesar dos esforços na prevenção e no manejo dos EA, a ocorrência de lesões cutâneas, diarreia e hipertensão arterial estão associadas a maior sobrevida e podem atuar como biomarcadores clínicos da eficácia do sorafenibe em pacientes com CHC, sobretudo as reações dermatológicas que ocorrem nos primeiros 60 dias de tratamento<sup>266,274,275</sup>.

### **Recomendações**

- Até o momento, as estratégias de tratamento baseadas na QT sistêmica convencional falharam em mostrar benefício, seja em termos de sobrevida ou na redução do tempo de progressão do tumor (nível de evidência forte, grau de recomendação fraco).
- O sorafenibe está indicado para pacientes com cirrose e CHC avançado, BCLC-C, porém com função hepatocelular preservada (Child A). (nível de evidencia forte; grau de recomendação forte).

- Na dependência do enfermo a dose inicial do sorafenibe poderá ser inferior a convencional. (nível de evidencia moderado; grau de recomendação forte).
- Eventualmente o sorafenibe poderá ser indicado em pacientes Child B com pontuação não superior a 7 (nível de evidencia baixo; grau de recomendação fraco).
- Na presença de progressão tumoral a despeito da utilização da droga, devemos pensar em indicar terapia sistêmica de resgate (nível de evidencia moderado; grau de recomendação forte).
- Nos casos em que não houver resposta a terapia loco-regional (ou quando a mesma não puder ser realizada) poderá ser feita migração terapêutica e iniciar a utilização do sorafenibe (nível de evidencia moderado; grau de recomendação forte).
- O regorafenibe está indicado em pacientes com CHC e cirrose CHILD A que progrediram ao sorafenibe, e que tenham tolerado bem a medicação (nível de evidencia moderado; grau de recomendação forte). Não há dados que suportem o uso de regorafenibe em outras situações (Child B ou C ou em pacientes que não tenham tolerado o sorafenibe)
- Pacientes em uso de sorafenibe ou regorafenibe devem ter fácil acesso à equipe de saúde, para manejo precoce de efeitos adversos. Recomenda-se reavaliações quinzenais nos primeiros dois meses de tratamento e mensais subsequentemente). (nível de evidencia moderado; grau de recomendação forte).
- Em caso de efeitos adversos leves, é recomendado tratamento sintomático sem modificações da dose; em reações moderadas, deve-se reduzir a dose do

sorafenibe; e em reações graves, a medicação deve ser temporariamente suspensa (nível de evidencia moderado; grau de recomendação forte)

## **CHC EM ESTÁGIO TERMINAL – BCLC D**

Este grupo inclui pacientes, não passíveis de transplante hepático, com disfunção hepática grave e/ou com condição física muito deteriorada, definida como ECOG-PS superior a 2<sup>47,105</sup>. Nesse estágio, os pacientes apresentam um prognóstico muito reservado, estando indicado, na grande maioria dos casos, apenas tratamento de suporte (cuidados paliativos exclusivos)<sup>47,105</sup>.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, cuidado paliativo é uma abordagem que promove a qualidade de vida de pacientes e familiares que enfrentam doenças que ameaçam a continuidade da vida, por meio da prevenção e do alívio do sofrimento, requerendo identificação precoce, avaliação e tratamento impecável de dor e outros problemas de natureza física, psicossocial e espiritual<sup>276</sup>.

A *American Society of Clinical Oncology* recomenda que pacientes com neoplasias avançadas sejam encaminhados a equipe multiprofissional de cuidados paliativos, hospitalar ou ambulatorial, desde o início do curso da doença. Os principais componentes da abordagem são: estabelecimento de vínculo com paciente e familiares, manejo de sintomas e problemas relacionados a perda de funcionalidade, exploração do entendimento e educação sobre a doença e prognóstico, esclarecimento de metas do cuidado, avaliação e suporte psicológico a recursos de enfrentamento, auxílio em tomada de decisão e coordenação do cuidado<sup>277</sup>.

A dor é sintoma frequente, por consequência de acometimento hepático ou lesão metastática. Pacientes com função hepática reduzida em decorrência de cirrose devem receber medicações analgésicas levando-se em conta a alteração no metabolismo destas drogas. A escolha da medicação deve seguir o princípio da escada analgésica da OMS. Dores leves (intensidade 1-3) podem receber paracetamol, sendo segura a dose de até 3g / dia. Dores moderadas (intensidade 4-6) indicam associação de opióides fracos, cuja ação se torna pouco previsível se houver comprometimento de função hepática. Dores intensas (7-10) indicam uso de opióides fortes, sendo a maioria metabolizados pelo fígado e eliminados pelos rins. A morfina é a mais usada em nosso meio, devendo-se ter o cuidado de reduzir dose e aumentar intervalo conforme prejuízo de função hepática. Radioterapia pode ser usada para aliviar dor em pacientes com metástases ósseas e também para controle de sintomas decorrentes de metástases para pulmão e linfonodos<sup>278,279</sup>.

A desnutrição na fase avançada de doença é comum, de origem multifatorial e não há evidência que suporte o uso de nutrição enteral ou parenteral<sup>280</sup>. O conforto pode ser priorizado em relação ao uso de via artificial de alimentação neste contexto.

Outros sintomas prevalentes que devem ser avaliados são anorexia-caquexia, fadiga, ascite, náuseas e vômito, prurido e constipação; além de aspectos psíquicos, sociais e espirituais<sup>278</sup>.

Estudos de coorte indicam que pacientes com CHC que participam de programas de cuidados paliativos recebem menos medidas invasivas no final da vida, realizam mais discussões a respeito de metas de cuidado, recebem

mais cuidados voltados para priorização de conforto e tem maior chance de falecer em domicílio. Não foram encontrados ensaios randomizados controlados nesta população específica<sup>281</sup>.

Estes achados sugerem que a abordagem precoce dos cuidados paliativos propicia redução de sofrimento ao longo do tratamento oncológico e melhor qualidade de cuidados de fim de vida em portadores de CHC.

### **Recomendações**

- Pacientes com CHC em estágio terminal devem receber abordagem de cuidados paliativos, realizado por equipe multidisciplinar, dada a curta sobrevida e elevada prevalência de problemas relacionados a sintomas físicos e psíquicos (nível de evidencia baixo; grau de recomendação forte).

### **REFERÊNCIAS CONSENSO BRASILEIRO DE CHC**

1. Carrilho FJ, Mattos AA, Vianey AF, Vezozzo DC, Marinho F, Souto FJ, Cotrim HP, Coelho HS, Silva I, Garcia JH, Kikuchi L, Lofego P, Andraus W, Strauss E, Silva G, Altikes I, Medeiros JE, Bittencourt PL, Parise ER. Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Arq Gastroenterol. 2015 Dec;52 Suppl 1:2-14.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336:924–926.
3. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyeniju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The burden of primary liver

- cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. *JAMA Oncol* 2017; 3:1683-1691
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014;136(5):E359-E386.
  5. IARC – International Agency for Research on Cancer (World Health Organization) – 29/11/2017 <https://www.iarc.fr/>
  6. Nader LA, Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int* 34:844-849, 2014.
  7. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142:1264-1273.
  8. White DL, Thrift AP, Kanwal F, Davila J, El-Serag HB. Incidence of hepatocellular carcinoma in all 50 United States, from 2000 to 2012. *Gastroenterology* 2017; 152:812-820.
  9. Paranagua-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora M V, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JI, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Ann Hepatol*. 2014;13(4):386-93.
  10. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA; Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics*. 2010;65(12):1285-90.
  11. Fattovich G, Stronffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and Risk Factors. *Gastroenterology*. 2004;127: 35-50.
  12. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295:65-73.
  13. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic

- response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013; 57:230-236.
14. Liu Y & Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environmental Health Perspectives* 2010; Jun;118(6):818-24.
  15. Nogueira JA, Ono-Nita SK, Nita ME, de Souza MMT, do Carmo EP, Mello AS, et al. 249 TP53 mutation has high prevalence and is correlated with larger and poorly differentiated HCC in Brazilian patients. *BMC Cancer*. 2009 Jan; 9:204.
  16. Gonçalves PL, Zago-Gomes Mda P, Gonçalves CS, Pereira FE. Hepatitis vírus and hepatocellular carcinoma in Brazil: a report from the State of Espírito Santo. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014; 47:559-563.
  17. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28:109-122.
  18. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007; 97:1005-1008.
  19. Michelotti GA, Machado MV, Diehk AM. NAFLD, NASH and liver câncer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10:656-665.
  20. Chagas AL, Kikuchi LO, Oliveira CPMS, Vezozzo DCP, Mello ES ,Oliveira AC, et al. Does hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis exist in cirrhotic and non-cirrhotic patients? *Braz J Med Biol Res* 2009; 42:958-962.
  21. Cotrim HP, Oliveira CP, Coelho HS, Alvares-da-Silva MR, Nabuco L, Parise ER, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: Brazilian survey. *Clinics (Sao Paulo)* 2016; 71:281-284.
  22. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, Fargion S. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron related chronic liver disease. *Hepatology* 2001; 33:647-651.

23. Chang M-H, You S-L, Chen C-J, Liu C-J, Lai M-W, Wu T-C, et al. Longterm effects of hepatitis B immunization of infants in preventing liver cancer. *Gastroenterology* 2016;21–26.
24. World Health Organization. *Weekly epidemiological record*, 2017; 92:369–92.
25. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon Alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 1996;334:1422–1427.
26. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol*, 2015;62:956–967.
27. Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:319–326.
28. Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017;66:1444–1453.
29. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584.
30. Colombo M, Iavarone M. Role of antiviral treatment for HCC prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:771–781.
31. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329–337.

32. D'Ambrosio R, Della Corte C, Colombo M. Hepatocellular carcinoma in patients with a sustained response to anti-hepatitis C therapy. *Int J Mol Sci* 2015;16:19698–19712
33. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224–1231.
34. Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65:719–726.
35. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727–733.
36. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER CC and CC cohorts). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016;65:734–740.
37. Sugimoto K, Kim SR, Kim SK, Imoto S, Tohyama M, Kim KI, et al. Comparison of daclatasvir and asunaprevir for chronic HCV 1b infection with telaprevir and simeprevir plus peginterferon and ribavirin, with a focus on the prevention of occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2015;89:42–46.
38. Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol* 2017;89:476–483.
39. Cabibbo G, Petta S, Calvaruso V, Cacciola I, Cannavo MR, Madonia S, et al. Is early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients affected

- by treatment with direct-acting antivirals? A prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:688–695.
40. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 2017;67:1204–1212.
  41. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017;153:996–1005.
  42. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E, et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis. *Hepatology* 2007;46:430–435.
  43. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 2016.(43)
  44. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 May 9;7(5).
  45. Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC, Hernandez BY, Le Marchand L, Henderson BE. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology* 2015;148:118–25.
  46. Sherman M, Colombo M. Hepatocellular carcinoma screening and diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2014;34(4):389-97.
  47. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018;69: 182–236.

48. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94(2):153-6.
49. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen*. 2003;10(4):204-9.
50. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(7):417-22.
51. Yang B, Zhang B, Xu Y, Wang W, Shen Y, Zhang A, et al. Prospective study of early detection for primary liver cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1997;123(6):357-60.
52. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA, Del Poggio P, Benvegnù L, et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol*. 2007;102(11):2448-57; quiz 58.
53. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(1):37-47.
54. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology*. 1992;16(1):132-7.
55. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three

- centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology*. 1986;90(2):289-98.
56. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Yang PM, Lai MY, Lee CS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology*. 1985;89(2):259-66.
57. Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res*. 2008;38(1):37-51.
58. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54(6):1987-97.
59. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, Rumi MG, Rocino A, Linari S, et al. A 6 month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood*. 2003;102(1):78-82.
60. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2007;11(34):1-206.
61. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ*. 1992;146(4):473-81.

62. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med.* 1996;101(4):422-34.
63. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(12):1418-24.
64. Yang H-I, Yuen M-F, Chan HL-Y, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011; 12: 568-74.
65. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016;64:800–806.
66. Degasperi E, Colombo M. Distinctive features of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:156–164.
67. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827–838.
68. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009;49:851–859.
69. Cotrim HP, Oliveira CP, Coelho HS, Alvares-da-Silva MR, Nabuco L, Parise ER, Ivantes C, Martinelli AL, Galizzi-Filho J, Carrilho FJ. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: Brazilian survey. *Clinics (Sao Paulo).* 2016 May;71(5):281-4.

70. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Metaanalysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37–47.
71. Davenport MS, Viglianti BL, Al-Hawary MM, Caoili EM, Kaza RK, Liu PS, et al. Comparison of acute transient dyspnea after intravenous administration of gadoxetate disodium and gadobenate dimeglumine: effect on arterial phase image quality. *Radiology*. 2013;266(2):452-61.
72. Manini MA, Sangiovanni A, Fornari F, Piscaglia F, Biolato M, Fanigliulo L, et al. Clinical and economical impact of 2010 AASLD guidelines for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;60(5):995-1001.
73. Kojiro M. Pathological diagnosis at early stage: reaching international consensus. *Oncology*. 2010;78 Suppl 1:31-5.
74. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, et al. Imaging for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis *Hepatology* 2018;67: 401-21.
75. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015;275:97–109.
76. Duncan JK, Ma N, Vreugdenburg TD, Cameron AL, Maddern G. Gadoteric acid-enhanced MRI for the characterization of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2017;45:281–290.
77. Guo J, Seo Y, Ren S, Hong S, Lee D, Kim S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced multidetector computed tomography and gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging in detecting hepatocellular carcinoma: direct comparison and a meta-analysis. *Abdom Radiol* 2016;41:1960–1972. [181] Duncan JK, Ma N, Vreugdenburg TD, Cameron AL, Maddern G.

78. Pahade JK, Juice D, Staib L, Israel G, Cornfeld D, Mitchell K, et al. Is there an added value of a hepatobiliary phase with gadoxetate disodium following conventional MRI with an extracellular gadolinium agent in a single imaging session for detection of primary hepatic malignancies? *Abdom Radiol* 2016;41:1270–1284.
79. Elsayes KM, Kielar AZ, Elmohr MM, Chernyak V, Masch WR, Furlan A, et al. White paper of the Society of Abdominal Radiology hepatocellular carcinoma diagnosis disease-focused panel on LI-RADS v2018 for CT and MRI. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(10):2625-42.
80. Referência LIRADs em português (<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/Translations/LI-RADS-2018-CT-MRI-Core-Portuguese.pdf?la=en>).
81. Elsayes KM, Kielar AZ, Chernyak V, Morshid A, Furlan A, Masch WR, et al. LI-RADS: a conceptual and historical review from its beginning to its recent integration into AASLD clinical practice guidance. *J Hepatocell Carcinoma*. 2019;6:49-69.
82. The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology*. 2009;49 :658-64. (2)
83. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Ballardore E, Terracciano L, Sangiovanni A, Iavarone M, Colombo M, Jang JJ, Yu E, Jin SY, Morenghi E, Park YN, Roncalli M. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2009;50:746-54. Di (3)
84. Tommaso L, Roncalli M. Tissue Biomarkers in Hepatocellular Tumors: Which, When, and How. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Feb 23;4:10. (4)

85. Di Tommaso L, Destro A, Fabbris V, Spagnuolo G, Laura Fracanzani A, Fargion S, Maggioni M, Patriarca C, Maria Macchi R, Quagliuolo M, Borzio M, Iavarone M, Sangiovanni A, Colombo M, Roncalli M. Diagnostic accuracy of clathrin heavy chain staining in a marker panel for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2011;53(5):1549-57.
86. Martins-Filho SN, Paiva C, Azevedo RS, Alves VAF. Histological Grading of Hepatocellular Carcinoma-A Systematic Review of Literature. *Front Med (Lausanne)*. 2017; Nov 10;4:193. (9)
87. Graham RP, Yeh MM, Lam-Himlin D, Roberts LR, Terracciano L, Cruise MW, Greipp PT, Zreik RT, Jain D, Zaid N, Salaria SN, Jin L, Wang X, Rustin JG, Kerr SE, Sukov WR, Solomon DA, Kakar S, Waterhouse E, Gill RM, Ferrell L, Alves VA, Nart D, Yilmaz F, Roessler S, Longerich T, Schirmacher P, Torbenson MS. Molecular testing for the clinical diagnosis of fibrolamellar carcinoma. *Mod Pathol* 2018;31:141-149. (10)
88. Kim YJ, Rhee H, Yoo JE, Alves VAF, Kim GJ, Kim HM, Herman P, Chagas A, Kim H, Park YN. Tumour epithelial and stromal characteristics of hepatocellular carcinomas with abundant fibrous stroma: fibrolamellar versus scirrhous hepatocellular carcinoma. *Histopathology*. 2017;71:217-226.(11)
89. Alves VA, D'Albuquerque LA. Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma: Brazilian Survey. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71:423-4. (12)
90. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, Amaddeo G, Letouzé E, Blanc JF, Laurent C, Hajji Y, Azoulay D, Bioulac-Sage P, Nault JC, Zucman-Rossi J. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *J Hepatol*. 2017;67:727-738. (7)
91. Felipe-Silva A, Wakamatsu A, Dos Santos Cirqueira C, Alves VA. Immunohistochemistry panel segregates molecular types of hepatocellular carcinoma in Brazilian autopsy cases. *World J Gastroenterol*. 2016;22:6246-56.(13)

92. Audard V, Grimber G, Elie C, Radenen B, Audebourg A, Letourneur F. Cholestasis is a marker for hepatocellular carcinomas displaying betacatenin mutations. *J Pathol* 2007;212:345–352. (6)
93. Nogueira JA, Ono-Nita SK, Nita ME, de Souza MM, do Carmo EP, Mello ES, Scapulatempo C, Paranaguá-Vezozzo DC, Carrilho FJ, Alves VA. 249 TP53 mutation has high prevalence and is correlated with larger and poorly differentiated HCC in Brazilian patients. *BMC Cancer*. 2009 ;9:204.(8)
94. Torbenson M, Schirmacher P. Liver cancer biopsy--back to the future?! *Hepatology*. 2015 Feb;61(2):431-3.
95. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology* 2004;127(suppl 1): S261-S267.(3)
96. Compagnon P, Grandadam S, Lorho R, Turlin B, Camus C, Jianrong Y, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Transplantation* 2008;86:1068-1076.(4).
97. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008 Nov;57(11):1592-6.
98. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, Varela M, de la Mata M, Buti M, Martí-Bonmatí L, Bru C, Tabernero J, Llovet JM, Bruix J. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)*. 2009 Feb 28;132(7):272-87.
99. Blechacz B, Mishra L. Biopsy for liver cancer: How to balance research needs with evidence-based clinical practice. *Hepatology*. 2015 Nov;62(5):1645.
100. West J, Card TR. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1230-7.

101. Cardinale V, Semeraro R, Torrice A, et al. Intra-hepatic and extra-hepatic cholangiocarcinoma: New insight into epidemiology and risk factors. *World J Gastrointest Oncol* 2010;11: 407–416.
102. Russo FP, Imondi A, Lynch EN, Farinati F. When and how should we perform a biopsy for HCC in patients with liver cirrhosis in 2018? A review. *Digestive and Liver disease* 2018; 640–646; 50:746–54.
103. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362:1907–17
104. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016; 150:835–53.
105. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular Carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301-1314.
106. Forner A, Díaz-González A, Liccioni A, Vilana R. Prognosis prediction and staging. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 855–65.
107. Kikuchi L, Chagas AL, Alencar RSSM, Tani C, Diniz MA, D'Albuquerque LAC, Carrilho FJ. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017 Aug;72(8):454-460. Adherence to BCLC recommendations for the treatment of hepatocellular carcinoma: impact on survival according to stage.
108. Amim MB, Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed, NY:Springer, 2017.
109. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology*. 1998 Sep;28(3):751-5.
110. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1691-700

111. Kitai S, Kudo M, Minami Y, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, Kasugai H, Sasaki Y, Matsunaga T. Validation of a New Prognostic Staging System for Hepatocellular Carcinoma: A Comparison of the Biomarker-Combined Japan Integrated Staging Score, the Conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. *Oncology*. 2008;75 Suppl 1:83-90.
112. Liccioni A, Reig M, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis*. 2014;32:554-63.
113. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996;111(4):1018-22.
114. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010; 52:762-73.
115. Forner A, Gilabert M, Bruix J, Raoul J-L. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11 (9):525-35.
116. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008; 359(4):378-90.
117. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. 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;10(1):25-34.

118. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 391(10126):1163, 2018.
119. 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, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;Jan 7;389: 56–66.
120. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):54-63.
121. Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2012; 262 (1):43 – 58.
122. McDermott S, Gervais DA. Radiofrequency ablation of liver tumors. *Seminars in interventional radiology*. 2013;30(1):49-55.
123. Ansari D, Andersson R. Radiofrequency ablation or percutaneous ethanol injection for the treatment of liver tumors. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2012;18(10):1003-8.
124. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2010;
125. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. 2009;49(2):453-9.
126. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular

- carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(2):514-24.
127. Yang B, Zan RY, Wang SY et al. Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol*, 2015;13:96.
128. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 1995; (66)
129. Nault JC, Sutter O, Nahon P, Ganne-Carrie N, Seror O. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. *Journal of hepatology*. 2017.
130. Gardini AC, Marisi G, Canale M, Foschi FG, Donati G, Ercolani G, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of overall survival and recurrence-free survival. *OncoTargets and therapy*. 2018;11:6555-67.
131. Kikuchi L, Menezes M, Chagas AL, Tani CM, Alencar RS, Diniz MA, Alves VA, D'Albuquerque LA, Carrilho FJ. Percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma: risk factors for survival. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 14;20(6):1585-93.
132. Luo W, Zhang Y, He G et al. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 2017;15(1):126.
133. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;3:CD011650.

134. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2013;59(2):300-7.
135. Lee DH, Lee JM, Lee JY, Kim SH, Yoon JH, Kim YJ, et al. Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma as First-Line Treatment: Long-term Results and Prognostic Factors in 162 Patients with Cirrhosis. *Radiology*. 2014
136. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334(11):693-9.
137. Pelletier SJ, Fu S, Thyagarajan V, et al. An intention-to treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data. *Liver Transpl*. 2009;15:859-68.
138. Fan ST, Mau Lo C, Poon RT, Yeung C, Leung Liu C, Yuen WK, et al. Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: a 20-year experience. *Ann Surg*. 2011;253:745-58.
139. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M; Liver Cancer Study Group of Japan. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer* 2014; 3:458-68.
140. Belghiti J, Fuks D. Liver resection and transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver cancer* 2012;1:71-82.
141. Herman P, Lopes Fde L, Kruger JA, Fonseca GM, Jeismann VB, Coelho FF. Is resection of hepatocellular carcinoma in the era of liver transplantation

- wirthwile? A single center experience. *Arq. Gastroenterol.* 2016 Jul-Sep;53(3):169-74.
142. Chang WT, Kao WY, Chau GY, Su CW, Lei HJ, Wu JC, et al. Hepatic resection can provide long-term survival of patients with non-early-stage hepatocellular carcinoma: extending the indication for resection? *Surgery.* 2012;152:809-20.
143. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, Giovanelli M, Benetti A, Tiberio GA, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Annals of surgery.* 2006;243:229-35.
144. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology.* 1999;30:1434-40.
145. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-22.
146. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: Long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg.* 2009;250:738-46
147. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig. Surg.* 2012;29:6-17.
148. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-70.
149. Tabrizian P, Roayaie S, Schwartz ME. Current management of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20:10223-37.

150. Teh SH, Christein J, Donohue J, Que F, Kendrick M, Farnell M, et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J. Gastrointest. Surg.* 2005;9:1207-15.
151. Herman P, Perini MV, Coelho FF, Kruger JAP, Lupinacci RM, Fonseca GM, et al. Laparoscopic Resection of Hepatocellular carcinoma: When, Why, and How? A Single-Center Experience. *J. Laparoendoscop. Adv. Tech.* 2014;24:223-8.
152. Soubrane O, Goumard C, Laurent A, Tranchart H, Truant S, Gayet B, et al. Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma: a French survey in 351 patients. *HPB (Oxford)* 2014;16:357-65.
153. Coelho FF, Kruger JA, Fonseca GM, Araujo RL, Jeismann VB, Perini MV, Lupinacci RM, Ceconello I, Herman P. Laparoscopic liver resection: Experience based guidelines. *World J. Gastrointest. Surg.* 2016 Jan 27;8(1):5-26.
154. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada Estado (2008-2015). *Registro Brasileiro de Transplantes*, 2015; ano XXI, nº 4.
155. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodríguez FSJ, Burroughs A, All the contributing centers ([www.eltr.org](http://www.eltr.org)) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012;57(3):675-88.

156. Figueras J, Jaurrieta E, Valis C, Benasco C, Rafecas A, Xiol X, Frabegat J, Casanovas T, Torras J, Baliellas C, Ibañez L, Moreno P, Casais L. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without Hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology*. 1997;25(6):1485-9.
157. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Franca A, Brú C, Navasa M, Ayuso MC, Solé M, Real MI, Vilana R, Rimola A, Visa J, Rodés J. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology*. 1998;27(6):1572-7.
158. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14 (4),203-17.
159. European Liver Transplant Registry. 2016. Disponível em [www.eltr.org](http://www.eltr.org). Accessed 25 April 2017.
160. Yang JD, Larson JJ, Watt KD, Allen AM, Wiesner RH, Gores GJ, Roberts LR, Heimbach JA, Leise MD. Hepatocellular carcinoma is the most common indication for liver transplantation and placement on the waitlist in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(5):767-775.
161. Bittencourt PL, Farias AQ, Couto CA. Liver transplantation in Brazil. *Liver Transpl*. 2016;22(9):1254-8.
162. Bhorri S, Mazzaferro V. Current challenges in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014; 28(5):867-79.

163. United Network for Organ Sharing. Available at: <https://www.unos.org/policy/policy-development>.
164. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl.* 2011;17(Suppl 2):S44-57
165. Mancuso A, Perricone G. Hepatocellular carcinoma and liver transplantation: State of the art. *J Clin Transl Hepatol.* 2014;2(3):176-81
166. Fahrner R, Dondorf F, Ardelt M, Dittmar Yves, Settmacher U, Rauchfuß F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma - factors influencing outcome and disease-free survival. *World J Gastroenterol.* 2015;21(42):12071-82
167. Wiesner R, Freeman R, Mulligan D. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: The impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S261-7.
168. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33(6):1394-403.
169. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B,

- Majno P; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet*. 2009;10(1):35-43.
170. Takada Y, Uemoto S. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the Kyoto experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010; 17:527-32.
171. Fan J, Zhou J, Xu Y, Qiu SJ, Wu ZQ, Yu Y, Huang XW, Tang ZY, Wang YQ. Indication of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Shanghai Fudan Criteria. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006; 86(18):1227-31.
172. Zheng SS, Xu X, Wu J, Chen J, Wang WL, Zhang M, Liang TB, Wu LM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation*. 2008; 85(12):1726-32.
173. DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, Cleary S, Guba M, Cattral MS, McGilvray I, Ghanekar A, Selzner M, Greig PD, Grant DR. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg*. 2011;253(1):166-72.
174. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, Francoz C, Compagnon P, Vanlemmens C, Dumortier J, Dharancy S, Gugenheim J, Bernard PH, Adam R, Radenne S, Muscari F, Conti F, Hardwigsen J, Pageaux GP, Chazouillères O, Salame E, Hilleret MN, Lebray P, Abergel A, Debette-Gratien M, Kluger MD, Mallat A, Azoulay D, Cherqui D; Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012;143(4):986-94.e3; quiz e14-5.

175. Guerrero-Misas M, Rodríguez-Perálvarez M, la Mata MD. Strategies to improve outcome of patients with hepatocellular carcinoma receiving a liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015;7(4):649-61.
176. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30(1):52-60.
177. Soriano A, Varona A, Gianchandani R, Moneva M, Arranz J, Gonzalez A, Barrera A. Selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation: Past and future. *World J Hepatol.* 2016;8(1):58-68.
178. Brasil. Ministério da Saúde Gabinete do Ministro. Portaria no 1.160, de 29 de maio de 2006.
179. Chagas AL. Avaliação da recidiva do carcinoma hepatocelular em pacientes submetidos a transplante de fígado no Brasil. Tese apresentada a Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutora em Ciências. SP, 2017. [www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5168/tde30012018.../AlineLopesChagas.pdf](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5168/tde30012018.../AlineLopesChagas.pdf).
180. Liapi E, Geschwind JF. Intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma: where do we stand? *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1234-46
181. Melchiorre F, Patella F, Pescatori L, Pesapane F, Fumarola E, Biondetti P, et al. DEB-TACE: a standard review. *Future oncology.* 2018. (87)
182. Sacco R, Mismas V, Marceglia S, Romano A, Giacomelli L, Bertini M, et al. Transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma: An update and perspectives. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2015;21(21):6518-25.

183. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429-42.
184. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2016;48(6):571-7.
185. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2010;33(1):41-52.
186. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *British journal of cancer*. 2014;111(2):255-64.
187. Lee YK, Jung KS, Kim DY, Choi JY, Kim BK, Kim SU, et al. Conventional versus drug-eluting beads chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Emphasis on the impact of tumor size. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2017;32(2):487-96.
188. Chen QW, Ying HF, Gao S, et al. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40:309–314.

189. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial. *J Hepatol* 2016; 64:1090–1098.
190. Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, Yoon JH, Hori T, Kumada H, Hayashi N, Kaneko S, Tsubouchi H, Suh DJ, Furuse J, Okusaka T, Tanaka K, Matsui O, Wada M, Yamaguchi I. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47(14):2117-27.
191. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturges R, Stubbs C, Stocken DD, Wall L, Watkinson A, Hacking N, Evans TRJ, Collins P, Hubner RA, Cunningham D, Primrose JN, Johnson PJ, Palmer DH. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug;2(8):565-575.
192. Salem R, Lewandowski RJ. Chemoembolization and radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:604–11.
193. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2008;47(1):71-81.
194. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Inarrairaegui M, Bilbao JI, Rodriguez-Fraile M, Rodriguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology*. 2013;57(3):1078-87.
195. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the

- radioembolization brachytherapy oncology consortium. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;68(1):13-23.
196. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 2: special topics. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR. 2006;17(9):1425-39.
197. Venkatanarasimha N, Gogna A, Tong KTA, Damodharan K, Chow PKH, Lo RHG, et al. Radioembolisation of hepatocellular carcinoma: a primer. Clinical radiology. 2017;72(12):1002-13.
198. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. Hepatology. 2013;57(5):1826-37.
199. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. Gastroenterology. 2010;138(1):52-64.
200. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Muller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. Hepatology. 2010;52(5):1741-9.
201. Zhang Y, Li Y, Ji H, Zhao X, Lu H. Transarterial Y90 radioembolization versus chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. Bioscience trends. 2015;9(5):289-98.
202. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable

- hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1624-36.
203. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(19):1913-21.
204. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, Sangro B. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 348-59.
205. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1691-700.
206. Raoul JL, Kudo M, Finn RS, Edeline J, Reig M, Galle PR. Systemic therapy for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: sorafenib and beyond. *Cancer Treat Rev* 2018; 68: 16-24.
207. Rocarina D, Majumdar A, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017.
208. Cuchetti A, Sposito C, Pinna AD, Citterio D, Cescon M, Bongini M et al. Competing risk analysis on outcome after hepatic resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2017. Feb 28;23(8):1469-1476.
209. Cauchy F, Soubrane O, Belguithi J. Liver resection for HCC: Patients's selection and controversial scenarios. *Best Practice & Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:881-896.

210. Yang B, Zheng B, Yang M, Zeng Z, Yanf F, Pu J et al. Liver resection versus transarterial chemoembolization for the initial treatment of Barcelona Clinic Liver Cancer stage B hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2018.
211. Koh YX, Tan HL, Lye WK, Kam JH, Chiow AKH, Tan SS, et al. Systematic review of the outcomes of surgical resection for intermediate and advanced Barcelona Clinic Liver Cancer stage hepatocellular carcinoma: A critical appraisal of the evidence. *World J Hepatol* 2018;Jun 27;10(6);433-447.
212. Bell R, Pandanboyana S, ÇLodge JPA. Primary liver resection for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: the role of surgery in BCLC early (A) and intermediate stages (B). *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402:575-583.
213. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefaniotou A, et al. Chemoembolization With Doxorubicin-Eluting Beads for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Five-Year Survival Analysis. *Cardiovasc Interv Radiol* 2012;Oct;35:1119–28.
214. Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004;10:S46–S52.
215. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236:397-406.
216. Van Mierlo KMC, Schaap FG, Dejong CHC, Damink SWMO. Liver resection for cancer: new developments in prediction, prevention and

- management of postresectional liver failure. *J Hepatol.* 2016;(65):1217-1231.
217. Tustumi F, Ernani L, Coelho FF, Bernardo WM, Junior SS, Kruger JAP et al. Preoperative strategies to improve resectability for hepatocellular: a systematic review. *HPB (Osford)* 2018 Jul 26. Pii S1365-182X(18)32648-0. Doi: 10.1016/j.hpb.2018.06.1798.
218. Tabrizian P, Roayaie S, Schwartz ME. Current management of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20:10223-37.
219. Citterio D, Facciorusso A, Sposito C, Rota R, Bhoori S, Mazzaferro V. *JAMA Surg* 2016; 151:846. Hierarchic Interaction of Factors Associated With Liver Decompensation After Resection for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg.* 2016 Sep 1;151(9):846-53.
220. Lee HW, Suh KS. Expansion of the criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21:231-7.
221. Viveiros A, Zoller H, Finkenstedt A. Hepatocellular carcinoma: when is liver transplantation oncologically futile? *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;24;2:63
222. Gunsar F. Liver Transplantation for Carcinoma Beyond the Milan Criteria. *Exp Clin Transplant.* 2017;15(Suppl 2):59-64
223. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, Cleary SP, Lilly L, Cattral MS, Marquez M, Selzner M, Renner E, Selzner N, McGilvray ID, Greig PD, Grant DR. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with

- hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology*. 2016;64(6):2077-2088.
224. Hakeem AR, Young RS, Marangoni G, Lodge JP, Prasad KR. Systematic review: the prognostic role of alpha-fetoprotein following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(9):987-99
225. Xu DW, Wan P, Xia Q. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A review. *World J Gastroenterol*. 2016 28;22(12):3325-34.
226. Giacomoni A, Di Sandro S, Donadon M, Lauterio A, Belli L, Mangoni I, Mihaylov P, Concone G, De Carlis L. Survival after Liver Transplant: Influence of Progression of Disease and of Restoration of the "Milan" Criteria in Patients with Hepato-cellular Carcinoma undergoing Down-staging Procedures. *Hepatogastroenterology*. 2015;62(140):955-61.
227. Finkenstedt A, Vikoler A, Portenkirchner M, Mülleder K, Maglione M, Margreiter C, Moser P, Vogel W, Bale R, Freund M, Luger A, Tilg H, Petersen J, Schneeberger S, Graziadei I, Zoller H, Glodny B. Excellent post-transplant survival in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma responding to neoadjuvant therapy. *Liver Int*. 2016;36(5):688-95.
228. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl*. 2015;21(9):1142-52.
229. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Wang Z, Murad MH, Mohammed K. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma

- awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):381-400
230. Bryce K, Tsochatzis EA. Downstaging for hepatocellular cancer: harm or benefit? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;12;2:106
231. Olweny CL, Toya T, Katongole-Mbidde E, Mugerwa J, Kyalwazi SK, Cohen H. Treatment of hepatocellular carcinoma with adriamycin. Preliminary communication. *Cancer*. 1975 Oct;36(4):1250-7.(231)
232. Chlebowski RT, Brzechwa-Adjukiewicz A, Cowden A, Block JB, Tong M, Chan KK. Doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup>) for hepatocellular carcinoma: clinical and pharmacokinetic results. *Cancer Treat Rep*. 1984 Mar;68(3):487-91. .(232)
233. Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer*. 1988 Aug 1;62(3):479-83 .(233)
234. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, Koh J, Mo FK, Yu SC, Chan AT, Hui P, Ma B, Lam KC, Ho WM, Wong HT, Tang A, Johnson PJ. 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.
235. Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, Yang TS, Bhudhisawasdi V, Kang WK, Zhou Y, Lee JH, Sun Y. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 1;31(28):3501-8.
236. Louafi S, Boige V, Ducreux M, Bonyhay L, Mansourbakht T, de Baere T, Asnacios A, Hannoun L, Poynard T, Taïeb J. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer*. 2007 Apr 1;109(7):1384-90.

237. Zaanan A, Williet N, Hebbar M, Dabakuyo TS, Fartoux L, Mansourbakht T, Dubreuil O, Rosmorduc O, Cattan S, Bonnetain F, Boige V, Taïeb J. Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: a large multicenter AGEO study. *J Hepatol.* 2013 Jan;58(1):81-8.
238. Lee JO, Lee KW, Oh DY, Kim JH, Im SA, Kim TY, Bang YJ. Combination chemotherapy with capecitabine and cisplatin for patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol.* 2009 Aug;20(8):1402-7.
239. Lee J, Park JO, Kim WS, Park SH, Park KW, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Joh J, Kim K, Jung CW, Park YS, Im YH, Kang WK, Lee MH, Park K. Phase II study of doxorubicin and cisplatin in patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004 Nov;54(5):385-90.
240. Boucher E, Corbinais S, Brissot P, Boudjema K, Raoul JL. Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with systemic chemotherapy combining epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (ECF regimen). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002 Oct;50(4):305-8.
241. Porta C, Moroni M, Nastasi G, Arcangeli G. 5-Fluorouracil and d,l-leucovorin calcium are active to treat unresectable hepatocellular carcinoma patients: preliminary results of a phase II study. *Oncology.* 1995 Nov-Dec;52(6):487-91.
242. Tetef M, Doroshov J, Akman S, Coluzzi P, Leong L, Margolin K, Morgan RJ Jr, Raschko J, Shibata S, Somlo G, et al. 5-Fluorouracil and high-dose calcium leucovorin for hepatocellular carcinoma: a phase II trial. *Cancer Invest.* 1995;13(5):460-3.
243. Abdel-Rahman O, Abdel-Wahab M, Shaker M, Abdel-Wahab S, Elbassiony M, Ellithy M. Sorafenib versus capecitabine in the management of advanced hepatocellular carcinoma. *Med Oncol.* 2013;30(3):655. doi: 10.1007/s12032-013-0655-z. Epub 2013 Jul 4.

244. Boige V, Raoul JL, Pignon JP, Bouché O, Blanc JF, Dahan L, Jouve JL, Dupouy N, Ducreux M; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFCD 03-03 trial. *Br J Cancer*. 2007 Oct 8;97(7):862-7. Epub 2007 Sep 18.
245. Lee S, Yoon SH, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, Choi HJ. Lee S<sup>1</sup>, Yoon SH, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, Choi HJ. Sorafenib versus cytotoxic chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective, single-institution study. *Invest New Drugs*. 2012 Jun;30(3):1150-7. doi: 10.1007/s10637-011-9634-4. Epub 2011 Jan 20.
246. Lee S<sup>1</sup>, Yoon SH, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, Choi HJ. Sorafenib versus cytotoxic chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective, single-institution study. *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl 4):abstract 4028.
247. da Fonseca LG, Marta GN, Braghiroli MIFM, Chagas AL, Carrilho FJ, Hoff PM, Sabbaga J. Safety and efficacy of cytotoxic chemotherapy in hepatocellular carcinoma after first-line treatment with sorafenib. *BMC Cancer*. 2018 Dec 13;18(1):1250.
248. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol*. 2016;65:1140-1147.
249. Ganten TM, Stauber RE, Schott E, Malfertheiner P, Buder R, Galle PR et al. Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma-Results of the Observational INSIGHT Study. *Clin Cancer Res*. 2017;23:5720-5728.
250. Parikh ND, Marshall VD, Singal AG, Nathan H, Lok AS, Balkrishnan R, Shahinian V. Survival and cost-effectiveness of sorafenib

- therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An analysis of the SEER-Medicare database. *Hepatology*. 2017;65:122-133.
251. Finn RS, Zhu AX, Farah W, Almasri J, Zaiem F, Prokop LJ et al. Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67:422-435.
252. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol*. 2012;57:821-9
253. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J et al. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol*. 2017;67:999-1008.
254. Reiss KA, Yu S, Mamtani R, Mehta R, D'Addeo K, Wileyto EP et al. Starting Dose of Sorafenib for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective, Multi-Institutional Study. *J Clin Oncol*. 2017;35:3575-3581.
255. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, 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;16:1344-54.
256. Mancuso A, Mazzola A, Cabibbo G, Perricone G, Enea M, Galvano A et al. Survival of patients treated with sorafenib for

- hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2015;47:324-30
257. Branco F, Alencar RS, Volt F, Sartori G, Dode A, Kikuchi L et al. The Impact of Early Dermatologic Events in the Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib. *Ann Hepatol.* 2017;16:263-2
258. Leathers J, Balderramo D, Prieto J, Diehl F, Gonzalez-Ballerga E, Ferreiro MF, et al. Sorafenib for Treatment of Hepatocellular Carcinoma. A Survival Analysis From the South American Liver Research Network. *J Clin Gastroenterol* 2019 Jul; 53(6): 464-469.
259. Bolondi L1, Craxi A, Trevisani F, Daniele B, Di Costanzo GG, Faggioli S et al. Refining sorafenib therapy: lessons from clinical practice. *Future Oncol.* 2015;11:449-65.
260. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, et al Hand-foot skin reaction (HFSR) and overall survival (OS) in the phase 3 RESORCE trial of regorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 4\_suppl (February 1 2018) 412-412.
261. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, 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):2492-2502.
262. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -

- fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Feb;20(2):282-296.
263. Forner A, Da Fonseca LG, Díaz-González A, Sanduzzi-Zamparelli M, Reig M, Bruix. Controversies in the management of hepatocellular carcinoma. *J Hep Reports* 2019. 1 (1): 17-29.
264. Food and Drug Administration. Sorafenib (Nexavar) prescribing information. [Online].; 2018.
265. Food and Drug Administration. Regorafenib (Stivarga) prescribing information. [Online].; 2018
266. Raoul JL, Kudo M, Finn RS, Edeline J, Reig M, Galle PR. Systemic therapy for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib and beyond. *Cancer Treatment Reviews.* 2018; 68: p. 16-24.
267. Reig M, Gazzola A , Di Donato R, Bruix J. Systemic treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014; 28: p. 921-935.
268. Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, Stein SM. Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective. *Seminars in Oncology.* 2014; 41: p. S1-S16.
269. Ren Z, Zhu K, Kang H, Lu M, Qu Z, Lu L, et al. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33: p. 894-900.
270. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, Kong HH, Guitart J, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *The Oncologist.* 2008; 13: p. 1001-1011.
271. Bracarda S, Ruggeri EM, Monti M, Merlano M, D'Angelo A, Ferrau F, et al. Early detection, prevention and management of cutaneous adverse events

- due to sorafenib: Recommendations from the Sorafenib Working Group. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;(82): p. 378-386.
272. Anderson R, Jatoi A, Robert C, Wood LS, Keating KN, Lacouture ME. Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of hand-foot skin reaction (HFSR) caused by the multikinase inhibitors (MKIs). *The Oncologist*. 2009; 14: p. 291-302.
273. Wood LS. Managing the side effects of sorafenib and sunitinib. *Comm Oncol*. 2006; 3: p. 558-62.
274. O, Lamarca A. Development of sorafenib-related side effects in patients diagnosed with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenibe: a systematic-review and meta-analysis of the impact on survival. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 11: p. 75-83.
275. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, N LL, Rimola J, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol*. 2014; 61: p. 318-24.
276. Rigo JC, Santos E. Contextualizando os Cuidados Paliativos em Geriatria e Gerontologia. In: Dalacorte RR, Rigo JC, Schneider RH, Schwanke CHA. *Cuidados Paliativos em Geriatria e Gerontologia*. São Paulo: Atheneu; 2012. 3-7
277. Ferrell BR. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2017; 35:96-112;
278. Kumar M, Panda D. Role of supportive care for terminal stage hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:S130–S139.
279. Bosilkovska, M. Analgesics in Patients with Hepatic Impairment: Pharmacology and Clinical Implications. *Drugs* 2012; 72 (12): 1645-1669.

280. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO. Nutritional support for liver disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16;5:CD008344.
281. Mudumbi SK, et al. Palliative Care and Hospice Interventions in Decompensated Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: A Rapid Review of Literature. J Palliat Med 2018; 20(20):1-8

Tabela 1: A classificação dos níveis de evidência e das recomendações de acordo com o sistema GRADE modificado<sup>2</sup>

Nível de Evidência		Grau de confiança na evidência
Alto	Dados provenientes de metanálises ou revisões sistemáticas ou vários estudos randomizados controlados de alta qualidade	É improvável que pesquisas futuras mudem a proposta apresentada
Moderado	Dados derivados de um único estudo randomizado controlado  ou de múltiplos estudos não randomizados.	Pesquisas futuras podem ter impacto na proposta apresentada.
Baixo	Dados provenientes de estudos pequenos, estudos retrospectivos, observacionais ou série de casos	É muito provável que pesquisas futuras tenham um impacto significativo sobre a proposta apresentada
Grau de Recomendação		Redação associada com o grau de recomendação
Forte		“deve”, “está fortemente indicado” ou “SBH recomenda”
Fraco		“pode” ou “SBH sugere”

Tabela 2: Critérios histológicos para o diagnóstico dos macronódulos

Nódulo	Características histológicas
Macronódulo regenerativo	Nódulo maior do que os nódulos cirróticos adjacentes, mas histologicamente semelhante a eles
Nódulo displásico de baixo grau (NDBG)	Nódulo cujas células têm aspecto similar ao de hepatócitos maduros com atipias arquiteturais ou citológicas discretas.
Nódulo displásico de alto grau (NDAG)	Presença de atipias mais acentuadas, mas não suficientes para o diagnóstico de CHC
CHC pequeno (menor do que 2 cm)	CHC precoce: tipo nodular de margens indistintas CHC progressivo: tipo nodular

Adaptado de “The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia; Hepatology. 2009<sup>82</sup>

Tabela 3: Classificação de Grau de Acometimento por Sintomas Relacionados ao Cancer baseado no Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)

---

0	Ativo para exercer atividades cotidianas sem restrições
1	Restrição à atividade física, mas capaz de deambular e exercer atividades profissionais sedentárias
2	Deambulação preservada e capaz de realizar cuidados pessoais e sem capacidade para o trabalho. Confinado ao leito ou a cadeira por menos de 50% do período normal de deambulação
3	Capaz de executar cuidados pessoais limitados. Confinado ao leito ou a cadeira por mais de 50% do período normal de deambulação
4	Incapaz de executar cuidados pessoais. Confinado ao leito ou a cadeira
5	Morto

---

Tabela 4: Contraindicações para realização de TACE

---

Contraindicações relativas

---

Carga tumoral > 50% do volume total do fígado ou tumores grandes (> 10 cm)

Anastomose biliar-entérica ou *stent* biliar

Comorbidades graves

Dilatação de vias biliares

Alergia ao contraste iodado\*

Varizes de esôfago não tratadas com alto risco de sangramento

---

Contraindicações absolutas

---

Cirrose descompensada: icterícia, encefalopatia, ascite e/ou síndrome hepatorenal

Child-Pugh  $\geq$  B8

Invasão tumoral macrovascular do tronco da veia porta ou dos ramos portais principais

Redução do fluxo sanguíneo na veia porta (trombose venosa da veia porta ou fluxo sanguíneo hepatofugal)

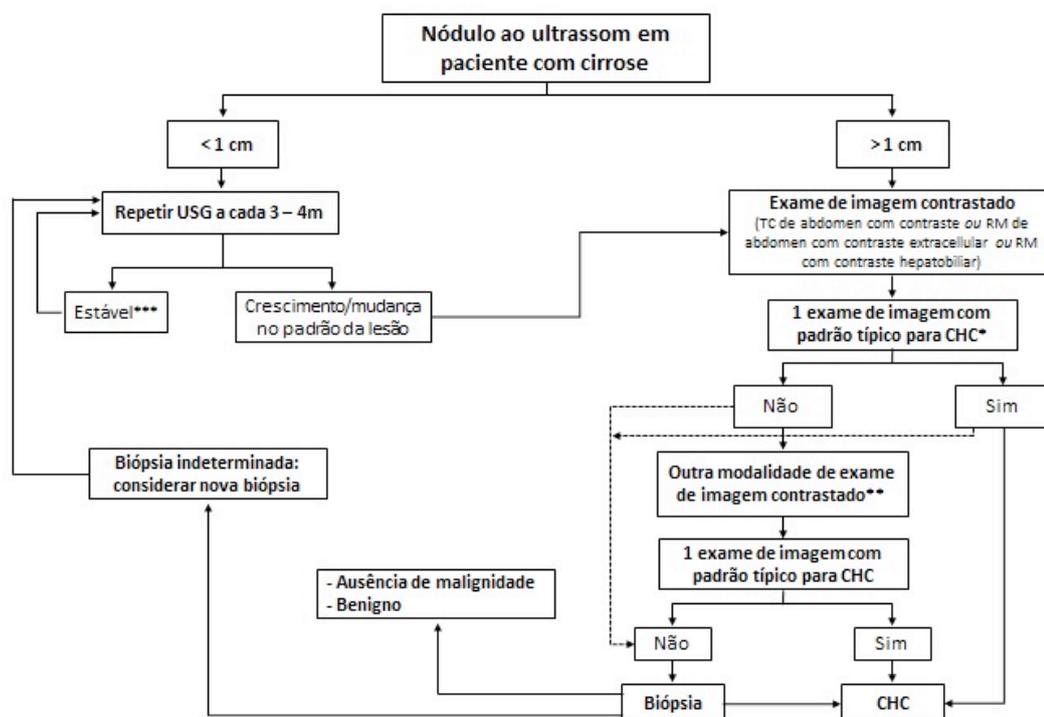
Contraindicações técnicas ao tratamento intra-arterial hepático (por exemplo, fístula arteriovenosa intratável)

Insuficiência renal (creatinina  $\geq$  2 mg/dl ou clearance de creatinina  $\leq$  30 ml/min)

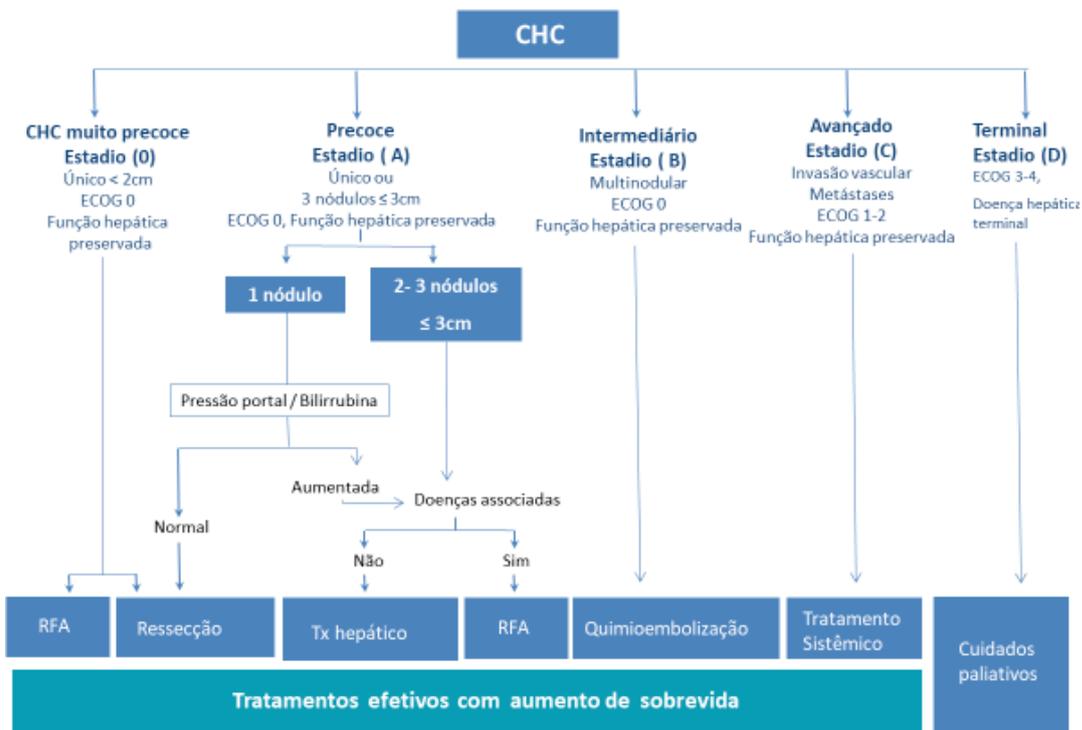
---

\* Dessensibilização pode ser usada nestes casos

**Figura 1. Fluxograma de diagnóstico do carcinoma hepatocelular em pacientes com cirrose.**



\*Padrão típico para CHC: hiperrealce arterial e “lavagem” do meio de contraste nas fases portal ou tardia. \*\*TC de abdome com contraste ou RM de abdome com contraste extracelular ou RM com contraste hepatobiliar ou USG com contraste. \*\*\* Lesões < 1cm após estabilidade por 12 meses podem retornar ao intervalo de rastreamento a cada 6m. Este algoritmo foi adaptado do *guideline* do EASL (*European Association for the Study of Liver*)<sup>47</sup>



**Figura 2** - Algoritmo para estadiamento e tratamento do carcinoma hepatocelular, segundo as recomendações do BCLC (modificada de Forner A, Reig M and Bruix J, 2018<sup>105</sup>)