



CAPÍTULO 3

Carcinoma hepatocelular

*Arlito Eleutério da Silva Júnior
Helena Flávia Cuba de Almada Lima
Frederico Muller de Toledo Lima*

1. Introdução

O hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular (CHC) é o tipo mais comum entre as neoplasias malignas primárias do fígado. Os principais tumores hepáticos são classificados, de acordo com seu exame histopatológico, como CHC (~80%), colangiocarcinoma intra-hepático, angiosarcoma, neoplasia mucinosa cística, neoplasia biliar papilar intraductal e hepatoblastoma (infantil)¹.

No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (Inca), em 2020, foram 10.764 mortes (6.093 homens e 4.670 mulheres) em decorrência de CHC. O prognóstico da doença é ruim e, nos Estados Unidos, a taxa de sobrevivência em cinco anos é de 18%². As estimativas do Inca para ocorrência de tumores do fígado para 2023 são de 6.390 casos em homens e outros 4.310 em mulheres brasileiras. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o CHC é a quarta causa de morte câncer-relacionada no mundo e a causa de morte por câncer que cresce mais rapidamente nos Estados Unidos^{3,4}.

Os tumores hepáticos têm incidência e mortalidade em elevação em todo o mundo⁵, ainda que as regiões do globo com maior concentração de casos da doença sejam os continentes asiático e africano, territórios nos quais taxas ajustadas por idade alcançam números duas ou três vezes maiores que aquelas do restante do planeta. Fatores como aumento da expectativa de vida, infecção crônica por hepatites virais e consumo de álcool são relacionados ao maior número de casos^{6,7}.

Quanto à etiologia, apesar de variações significativas entre regiões e países, estudos mostram que 33% das mortes por câncer de fígado têm associação com hepatite causada pelo vírus, 30% ao consumo de álcool, 21% por infecção pelo vírus da hepatite C e 16% por outras causas⁸. Entre essas, listamos: tabagismo, hepatites autoimunes, cirrose biliar primária, doença hepática gordurosa não alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica, hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina, obesidade, diabetes e exposição a toxinas ambientais, como, por exemplo, aflatoxina B1⁹⁻¹¹.

No Brasil, em áreas endêmicas, a esquistossomose é considerada fator de risco para o desenvolvimento do CHC. Da mesma forma, a ingestão de alimentos contaminados pelo fungo *Aspergillus flavus*, que produz a aflatoxina, substância cancerígena, também constitui fator de risco¹². Portanto, hepatocarcinogênese tem etiologia multifatorial, sendo um processo que ocorre em estágios e dependente de interações entre ambiente e hospedeiro.

Como medidas de prevenção, citamos o controle de hepatites virais, por exemplo, a partir da vacinação de crianças. Tal estratégia já se provou custo-efetiva e, ao redor do mundo, o percentual de infantis menores que 5 anos vivendo cronicamente infectados pelo vírus da hepatite B caiu de 4,7% para 1,3%, em 2015, após a emergência dos programas vacinais¹³. Situação semelhante ocorre com tratamentos baseados em interferons para controle da infecção viral de hepatite C.

Existe a orientação dos especialistas de que o acompanhamento dos pacientes de alto risco deve ser feito periodicamente (tabela 1)¹⁴. O objetivo é detectar o tumor quando ele ainda mede menos que 2cm. Nesses casos, diversas modalidades de tratamento ainda são possíveis e esse fato leva a um relevante aumento na taxa de sobrevida dos pacientes. Quando o CHC é detectado em estágios iniciais e os paciente são tratados, a sobrevida em cinco anos é superior a 70%¹⁵.

Tabela 1. Grupos de alto risco para carcinoma hepatocelular

Portadores de cirrose hepática, Child-Pugh A/B
Portadores de cirrose hepática, Child-Pugh C, em fila de espera para transplante
Pacientes não cirróticos infectados pelo vírus da hepatite B e com um dos seguintes critérios: • Homens asiáticos com mais de 40 anos • Mulheres asiáticas com mais de 50 anos • História familiar de CHC • Afro-americanos ou americanos • Hepatite ativa (elevação de alanina aminotransferase e/ou com carga viral elevada)

Apesar do aparato de equipamentos sofisticados para a realização de exames laboratoriais e de imagem, os diagnósticos na maior parte dos casos ainda são tardios, seja pelo fato de a doença ser assintomática ou causar sintomas inespecíficos nas fases iniciais, seja em decorrência das áreas de maior incidência também corresponderem àquelas de países pobres, logo, populações com acesso a sistemas de saúde precários ou ainda sem qualquer acesso a meios diagnósticos.

2. Diagnóstico

A existência de um tumor hepático, tipo CHC, não é percebido pelo indivíduo portador nas fases iniciais da doença. Os sintomas mais comuns são dor e/ou distensão do abdômen (com ascite ou não), emagrecimento, perda de apetite, indisposição e fadiga¹². Nos casos mais avançados, o examinador pode identificar icterícia, ascite, hepatomegalia, circulação venosa colateral e *flapping*.

Na avaliação com exames laboratoriais iniciais, achados como hipercalcemia, hipoglicemia, eritrocitose e alterações cutâneas correspondem a alterações sugestivas de síndrome paraneoplásica^{16,17}. Para detecção precoce do CHC, é útil a dosagem de alfafetoproteína, exame que, apesar de pouco sensível para tumores iniciais, é indicativo diagnóstico, assim como exames complementares como: ultrassonografia (especialmente em lesões menores que 1cm), tomografia computadorizada de alta resolução, ressonância magnética, angiografia, laparoscopia e biópsia (não sendo esta fundamental em pacientes de alto risco).

A tomografia multifásica ou a ressonância do abdômen possuem relevância no sistema de classificação do Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) (tabela 2)^{18,19}. Lesões hepáticas em indivíduos de alto risco com classificação LI-RADS 5 são confirmatórias de diagnóstico pelo método de imagem e dispensam a realização de biópsia²⁰.

Tabela 2. Categorias diagnósticas LI-RADS e recomendação

Categorias diagnósticas LI-RADS	Recomendação
LI-RADS NC Não categorizadas por problemas técnicos	Repetir ou realizar outro tipo de exame de imagem em três meses ou antes
LI-RADS 1 Definitivamente benigno	Vigilância. Imagem em seis meses
LI-RADS 2 Provavelmente benigno	Vigilância. Imagem em seis meses ou antes
LI-RADS 3 Probabilidade intermediária de malignidade	Repetir ou realizar outro tipo de exame de imagem em três a seis meses

LI-RADS 4 Provavelmente CHC	Discussão multidisciplinar para avaliação adicional (definir indicação de biópsia para casos selecionados) ou nova imagem precocemente
LI-RADS 5 CHC confirmado	CHC confirmado. Iniciar tratamento
LI-RADS M Maligno, mas não definitivamente CHC	Discussão multidisciplinar para avaliação adicional (definir indicação de biópsia para casos selecionados) ou nova imagem precocemente

3. Estadiamento da doença AJCC e BCLC

Diversos sistemas de classificação de estadiamento foram propostos para prever o prognóstico do CHC. Essas classificações incluem de forma variável características como função hepática, tamanho do tumor e sua extensão para estruturas adjacentes, além da presença ou ausência de metástases. Todos buscam graduar a gravidade da disfunção hepática e classificar melhor os pacientes com CHC para um amplo espectro de tratamentos.

O índice Child-Pugh, por meio de um modelo de pontuação, subdivide os pacientes em grupos A, B e C (tabela 3). É uma classificação usada amplamente, mas possui a desvantagem de não incluir o tamanho do tumor como uma de suas variáveis.

Tabela 3. Classificação Child-Pugh

Critério	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina total (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albumina sérica (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
RNI	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Ascite	Nenhuma	Leve	Moderada a severa
Encefalopatia	Nenhuma	Grau I-II	Grau III-IV ou refratária

O sistema TNM (tumor, nódulo e metástase), proposto pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC), não é comumente utilizado na prática clínica, apesar de incluir aquelas características citadas como determinantes importantes da sobrevivência no CHC²¹. Já o sistema OKUDA, a partir de características como tamanho do tumor, severidade da ascite e níveis séricos de albumina e bilirrubina, subdivide os pacientes em grupos I, II e III²². Por fim, o escore proposto pelo Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) inclui variáveis diversas e índices como o Child-Pugh e o OKUDA. É uma ferramenta prognóstica utilizada e aceita internacionalmente para decisão de tratamento²³.

4. Tratamento

A definição da estratégia mais adequada para o tratamento do CHC depende da análise de alguns fatores, entre eles: carga tumoral, extensão da doença hepática subjacente, *performance status*, comorbidades, presença ou ausência de hipertensão porta, entre outros.

Idealmente, essa avaliação deve ser realizada por equipe multidisciplinar (Cirurgia Hepatobiliar – equipe de transplante, Hepatologia, Radiologia, Enfermagem, Radiologia Intervencionista, Oncologia Clínica e Radioterapia, entre outros) e preferencialmente em centros especializados.

Podemos dividir de forma didática o tratamento do CHC em quatro modalidades: cirúrgica, local (dirigida ao fígado), sistêmica e combinada (local + sistêmica)²³⁻²⁵.

Cirúrgica

Atualmente, temos disponível algumas opções para o tratamento cirúrgico do CHC. As duas modalidades terapêuticas com maior benefício em sobrevida em longo prazo e com intenção curativa são a ressecção cirúrgica (hepatectomia parcial) e o transplante hepático, ambas apresentando suas indicações, vantagens e limitações.

Hepatectomia parcial

Modalidade de tratamento potencialmente curativa e geralmente reservada aos pacientes sem cirrose hepática ou aqueles com cirrose (Child-Pugh A) sem sinais clínicos de hipertensão portal e bilirrubina normal. A sobrevida global (SG) em cinco anos é de 53%.

Transplante hepático (doador cadáver)

Modalidade de tratamento potencialmente curativa e geralmente reservada aos pacientes com doença neoplásica em estágio inicial, não candidatos à ressecção cirúrgica e que se encontram dentro dos critérios de Milão (lesão solitária $\leq 5\text{cm}$ ou até três lesões $\leq 3\text{cm}$, ausência de invasão vascular macroscópica e ausência de doença neoplásica extra-hepática), associada à cirrose hepática (Child-Pugh A/B) e hipertensão portal.

Devido ao tempo de espera na lista do transplante (em torno de seis meses), alguns pacientes podem necessitar de alguma forma de “terapia ponte”, que consiste no emprego de tratamento direcionado às lesões hepáticas com o intuito de se manter dentro dos critérios de Milão. O transplante hepático apresenta a vantagem de solucionar duas doenças no mesmo procedimento: a neoplasia (CHC) e a doença hepática subjacente (cirrose). A SG em cinco anos é de 63%.

Transplante hepático (doador vivo)

Pacientes não candidatos à ressecção cirúrgica, fora dos critérios de Milão, mas elegíveis para transplante²⁶.

Terapias locais

- Ablação térmica (radiofrequência – RFA, micro-ondas – MWA e crioablação)
- Injeção percutânea de álcool (IPA)
- Eletroporação irreversível (IRE), uma forma não térmica de ablação
- Quimioembolização transarterial (TACE)
- Radioembolização transarterial (TARE)
- Radioterapia estereotáxica (SBRT)
- Quimioterapia de infusão arterial hepática (HAIC), que requer experiência específica do centro

Terapias sistêmicas

- Terapias direcionadas molecularmente
- Imunoterapia com inibidores de *checkpoint*
- Quimioterapia citotóxica (raramente utilizada devido a melhores resultados com terapias direcionadas molecularmente e imunoterapia)

Apesar de a cirurgia ser a modalidade terapêutica com maior sobrevida, muitos pacientes não são elegíveis devido à extensão do tumor ou à presença de disfunção hepática subjacente. A terapia sistêmica é a opção de escolha para pacientes com CHC que não são candidatos à terapia locorregional, ou seja, pacientes com disseminação extra-hepática do tumor ou tumor confinado ao fígado que progrediu após terapias locorregionais ou tumor que apresenta invasão vascular extensa ou uma grande carga tumoral intra-hepática (envolvimento lobar difuso e/ou bilateral).

Terapia local combinada com terapia sistêmica: TACE + lenvatinibe

A definição da estratégia terapêutica dos pacientes com CHC, geralmente, é guiada pelo sistema de estadiamento BCLC, que é composto por cinco subgrupos prognósticos (0, A, B, C e D) baseados na extensão da lesão primária, na função hepática, no *performance status*, na invasão vascular e na disseminação extra-hepática²³.

BCLC (0)

Estágio muito inicial (nódulo único, $\leq 2\text{cm}$, Child-Pugh A, ECOG 0). Candidatos a ablação ou ressecção cirúrgica.

BCLC (A)

Estágio inicial (nódulo único ou ≤ 3 nódulos $\leq 3\text{cm}$, Child-Pugh A-B, ECOG 0). Se nódulo único associado a condições favoráveis para cirurgia (Child-Pugh A com bilirrubina normal e sem hipertensão portal), paciente é candidato à ressecção hepática. Se nódulo único com ausência de condições favoráveis para cirurgia, paciente é candidato a transplante hepático (doador vivo ou doador cadáver), ablação ou quimioembolização.

BCLC (B)

Estágio intermediário (multinodular, Child-Pugh A-B, ECOG 0). Candidato à quimioembolização. Quando houver presença de doença infiltrativa difusa e envolvimento extenso acometendo os dois lobos hepáticos, considerar tratamento sistêmico com atezolizumabe e bevacizumabe.

BCLC (C)

Estágio avançado (invasão portal, N1, M1, Child-Pugh A-B, ECOG 1-2). Primeira linha de tratamento sistêmico com atezolizumabe + bevacizumabe (pacientes não candidatos a imunoterapia têm como opção sorafenibe ou lenvatinibe). Segunda linha de tratamento com regorafenibe, cabozantinibe e ramucirumabe (AFP $> 400\text{ng/ml}$). Terceira linha com cabozantinibe.

BCLC (D)

Estágio terminal (independente da carga tumoral, Child-Pugh C, ECOG ≥ 3). Candidato a cuidados paliativos.

Apesar de ser uma ferramenta amplamente utilizada mundialmente, existem algumas críticas em relação ao algoritmo do BCLC, por não reconhecer o potencial valor do tratamento local (cirurgia e TACE, entre outras) nos pacientes que não se enquadram em seus critérios de elegibilidade. Grupos de especialistas, principalmente na Ásia, sugerem que a abordagem cirúrgica pode ser uma alternativa de tratamento mesmo em casos de tumores volumosos únicos e nódulos multifocais ou com invasão vascular limitada, se houver uma seleção adequada dos pacientes. Os melhores resultados são alcançados com uma avaliação criteriosa dos pacientes, que deve ser realizada por equipe multidisciplinar e em centros especializados com alto volume cirúrgico²⁷.

Segundo o consenso Ásia-Pacífico, algumas situações de CHC com risco intermediário (BCLC B), pelo algoritmo do BCLC, seriam encaminhadas para TACE

(nódulos bem definidos e com fluxo portal preservado) ou tratamento sistêmico (doença difusa, infiltrativa ou envolvimento extensivo bilobar). Pacientes com doença em estágio intermediário com características que inicialmente não se enquadram nos critérios de Milão podem ser submetidos a tratamentos locorregionais (TACE, entre outros) ou sistêmicos com o objetivo de *downstaging* e se tornarem elegíveis para o transplante hepático.

O estudo XXL demonstrou que os pacientes que foram submetidos ao transplante hepático após *downstaging* apresentaram benefício significativo da sobrevida global em cinco anos (77,5% *versus* 31,2%), quando comparados aos que foram tratados com terapia locorregional isolada²⁸.

Fora do contexto de ressecção hepática, a maioria dos grupos de especialista concorda que não existe um sistema de estadiamento universal perfeito. Sendo assim, o BCLC, por ser amplamente validado, é a ferramenta mais utilizada.

Tratamento adjuvante

Devido à alta incidência de recidiva após ressecção cirúrgica, foram desenhados alguns estudos para avaliar o possível benefício da terapia adjuvante (pós-operatória). A única estratégia comprovadamente eficaz é o tratamento antiviral da hepatite B e C para aqueles com infecção viral ativa.

Dois estudos prospectivos randomizados envolvendo 380 pacientes com HCC e HBV-DNA detectável mostraram que o uso de antiviral após hepatectomia curativa diminuiu de forma significativa a recidiva tumoral e a mortalidade pós-operatória, além de melhorar a função hepática.

Esses dados em conjunto demonstram que todos os indivíduos com HCC e HBV crônico e carga viral detectável, mesmo em valores baixos, devem receber tratamento com análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo. Até o momento, o tratamento do HCV é recomendado a todos os pacientes com diagnóstico do HCC, que não apresentem recidiva da doença por um período de observação de três a seis meses.

Tratamento da doença avançada

A terapia sistêmica deve ser indicada em pacientes cuja função hepática seja adequada – cirrose Child-Pugh classe A ou B. Recomendado rastreamento sorológico para hepatite B e C em todos os pacientes que serão submetidos a tratamento oncológico específico.

Regimes de primeira linha

• Atezolizumabe + bevacizumabe

Regime aprovado baseado no estudo IMbrave150 – fase III (501 pacientes randomizados em dois braços – relação 2:1 – para atezolizumabe + bevacizumabe *versus*

sorafenibe). Sobrevida global mediana de 19,2 meses *versus* 13,4 meses a favor do braço da combinação (HR: 0,66; IC de 95%; 0,52-0,85; $p < 0,001$). Houve também uma melhor sobrevida livre de progressão (6,9 meses *versus* 4,3 meses; HR: 0,65; IC de 95%; 0,53-0,81; $p < 0,001$) e taxa de resposta (27% *versus* 12%; $p < 0,0001$) a favor do braço da combinação²⁹. Em pacientes que apresentaram recidiva da doença após transplante hepático, o uso de imunoterapia deve ser evitado ou avaliado com cautela.

• Durvalumabe + tremelimumabe (STRIDE)

Combinação aprovada baseada no estudo HIMALAYA, de fase III, com 1.171 pacientes randomizados para três braços: durvalumabe + tremelimumabe – STRIDE, durvalumabe isolado e sorafenibe. A sobrevida global foi, respectivamente, de 16,43, 16,56 e 13,77 meses, com taxas de sobrevida em 36 meses de 30,7%, 24,7% e 20,2%. Somente a combinação se mostrou superior ao sorafenibe em sobrevida global (HR: 0,78; IC de 95%; 0,65-0,93; $p = 0,0035$)³⁰.

• Nivolumabe

O uso de nivolumabe foi baseado no estudo CHECKMATE 459, de fase III, com 743 pacientes em dois braços – nivolumabe e sorafenibe. Apesar de não ter demonstrado ganho de sobrevida global em relação ao sorafenibe, o nivolumabe é uma opção a pacientes com contraindicação a antiangiogênicos ou inibidores de tirosina quinase³¹.

• Lenvatinibe

O estudo REFLECT, de fase III, demonstrou não inferioridade de lenvatinibe em relação ao sorafenibe. Foram randomizados 1.493 pacientes em dois braços – lenvatinibe e sorafenibe, sem diferença em sobrevida global, mas com melhores taxa de resposta (24,1% *versus* 9,2%) e sobrevida livre de progressão (7,4 meses *versus* 3,7 meses)³².

• Lenvatinibe + TACE

O estudo chinês LAUNCH, de fase III, randomizou 338 pacientes com CHC avançado (predomínio de pacientes com HBV) em dois braços – lenvatinibe e lenvatinibe + TACE. A sobrevida global mediana foi significativamente maior com a terapia combinada (17,8 meses *versus* 11,5 meses; HR: 0,45; IC de 95%; 0,34-0,55). Eventos de grau 3 ou 4 foram mais comuns³³.

• Sorafenibe

O uso do sorafenibe se baseia em dois estudos de fase III, o SHARP e o SORAFENIB AP. No SHARP, foram randomizados 602 pacientes para sorafenibe ou placebo. A sobrevida global foi significativamente maior nos pacientes tratados com sorafenibe (10,7 meses *versus* 7,9 meses)³⁴. Já o SORAFENIB AP randomizou 226 pacientes asiáticos para sorafenibe ou placebo. Os pacientes que

receberam sorafenibe apresentaram SG mediana significativamente melhor (6,5 meses *versus* 4,2 meses)³⁵.

Regimes de segunda linha

A terapia de segunda linha é uma opção para pacientes que apresentaram progressão após primeira linha e que mantêm *performance status* e função hepática. Não existe um consenso claro quanto ao melhor esquema e depende muito do que foi administrado em primeira linha. Os dados que mostram benefício de imunoterapia em segunda linha foram obtidos em pacientes inicialmente tratados com sorafenibe. Não há dados após progressão com bevacizumabe + atezolizumabe.

Diretrizes da ASCO³⁶

- Preferência a ensaio clínico.
- Pacientes inicialmente tratados com atezolizumabe + bevacizumabe (ou durvalumabe + tremelimumabe) podem ser tratados com sorafenibe, lenvatinibe, regorafenibe e cabozantinibe.
- Pacientes que foram tratados inicialmente com sorafenibe ou lenvatinibe (e que não foram submetidos a transplante hepático) podem ser tratados preferencialmente com a combinação de ipilimumabe com nivolumabe (pela taxa de resposta objetiva maior) ou regorafenibe ou cabozantinibe ou ramucirumabe (se alfafetoproteína > 400ng/ml).

• Nivolumabe + ipilimumabe

O benefício da terapia combinada foi demonstrado no estudo de fases I/II CheckMate 040, com 148 pacientes tratados com sorafenibe randomizados em um dos três grupos: nivolumabe 1mg/kg + ipilimumabe 3mg/kg a cada três semanas por quatro doses, seguidos de nivolumabe 240mg a cada duas semanas; nivolumabe 3mg/kg + ipilimumabe 1mg/kg a cada três semanas por quatro doses, seguidos de nivolumabe 240mg a cada duas semanas; ou nivolumabe 3mg/kg a cada duas semanas + ipilimumabe 1mg/kg a cada seis semanas.

A taxa de resposta objetiva foi de 31%, maior que a observada com nivolumabe sozinho (14%) e sete tiveram resposta completa. Quase um terço das respostas em cada grupo ainda estava em andamento aos 24 meses. Dos 50 pacientes que receberam essa combinação, houve 16 respostas objetivas (32%), quatro das quais foram completas, e a sobrevida global mediana foi de 22,2 meses (*versus* 12,5 e 12,7 meses nos outros dois grupos). A duração média da resposta nos três grupos foi de 17,5, 22,2 e 16,6 meses, respectivamente, e a taxa de controle da doença foi semelhante nos três grupos (54%, 43% e 49%, respectivamente)^{37,38}.

- **Pembrolizumabe**

O pembrolizumabe é uma alternativa a nivolumabe + ipilimumabe em pacientes que não são elegíveis à imunoterapia combinada. O estudo KEYNOTE 240 randomizou 413 pacientes para pembrolizumabe ou placebo. Apresentou uma taxa de resposta objetiva de 18,3% *versus* 4,4%. Entretanto, a sobrevida global não atingiu o limite de eficácia pré-estabelecido³⁹.

- **Regorafenibe**

O estudo RESORCE, de fase III, randomizou 573 pacientes (que receberam sorafenibe previamente e progrediram) para regorafenibe ou placebo⁴⁰. O uso de regorafenibe foi associado a um aumento da sobrevida global mediana (10,6 meses *versus* 7,8 meses; HR para morte: 0,63), além de maior taxa de resposta objetiva (11% *versus* 4%, nenhuma completa) e controle da doença (resposta objetiva + doença estável; 65% *versus* 36%). O regorafenibe também é uma opção para pacientes que progridem após imunoterapia de primeira linha.

- **Cabozantinibe**

O estudo CELESTIAL, de fase III, randomizou 707 pacientes (que progrediram a linha anterior de tratamento) para cabozantinibe ou placebo foram aleatoriamente designados para cabozantinibe ou placebo⁴¹. Na população de pacientes recebendo tratamento de segunda ou terceira linha após tratamento anterior com sorafenibe, a sobrevida global mediana foi significativamente maior com cabozantinibe (10,2 meses *versus* 8 meses) e a diferença foi maior na análise do subgrupo de pacientes que só haviam recebido terapia prévia com sorafenibe (SG mediana de 11,3 meses *versus* 7,2 meses).

O cabozantinibe é uma alternativa ao tratamento com imunoterapia nos pacientes inelegíveis a ela. O cabozantinibe também é uma opção para pacientes que progridem após imunoterapia de primeira linha.

- **Ramucirumabe**

O ramucirumabe é uma alternativa para segunda linha após a falha do sorafenibe ou de imunoterapia em primeira linha, mas o benefício parece limitado àqueles com níveis inicialmente altos de alfafetoproteína. O estudo REACH (ramucirumabe *versus* placebo em pacientes previamente tratados com sorafenibe) não demonstrou melhora em sobrevida global. Uma análise de subgrupos não pré-planejada mostrou um potencial benefício para os pacientes com nível alto de alfafetoproteína (maior que 400ng/ml) ao diagnóstico.

O benefício nesse subgrupo foi confirmado no estudo REACH-2 (de fase III), que estudo randomizou 292 pacientes com alfafetoproteína sérica ≥ 400 ng/ml que progrediram à doença em uso de sorafenibe de primeira linha, para ramucirumabe *versus* placebo⁴². O ramucirumabe foi associado a uma sobrevida global com

significância estatística (8,5 meses *versus* 7,3 meses; HR: 0,71; IC de 95%; 0,53-0,95). O ramucirumabe também foi associado a uma taxa de resposta objetiva maior (5% *versus* 1%) e taxa geral de controle da doença (60% *versus* 39%).

O carcinoma hepatocelular ainda é um desafio, apesar de todos os avanços tanto no tratamento locorregional quanto no tratamento sistêmico. Ainda necessitamos de mais opções de controle, tanto da doença oncológica quanto da doença hepática subjacente, que muitas vezes limitam o próprio tratamento oncológico.

Referências

1. Gelband H, Chen CJ, Chen W et al. Liver cancer. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R et al (eds.). Disease control priorities – volume 3 – Cancer. 3ª ed. Washington (DC): World Bank; 2015. pp.147-64.
2. Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. N Eng J Med. 2019;380(15):1450-62.
3. Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA et al; AASLD Panel of Experts on Trial Design in HCC. Trial design and endpoints in hepatocellular carcinoma: AASLD Consensus Conference. Hepatology. 2021;73(suppl.1):158-91.
4. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular carcinoma: current best practice and future direction. Gastroenterology. 2019;157(1):54-64.
5. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. Cancer. 2016;122(9):1312-37.
6. Ganne-Carrié N, Nahon P et al. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2019;70(2):284-93.
7. Mahmud N, Fricker Z, Hubbard RA et al. Risk prediction models for post-operative mortality in patients with cirrhosis. Hepatology. 2021;73(1):204-18.
8. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration; Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the Global Burden of Disease study 2015. JAMA Oncol. 2017;3(12):1683-91.
9. Chen CJ. Global elimination of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: opportunities and challenges. Gut. 2018;67(4):595-98.
10. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(11):656-65.
11. Lin YJ, Shaw TG, Yang HI et al; REVEAL – HCV Study Group. Chronic hepatitis C virus infection and the risk for diabetes: a community-based prospective study. Liver Int. 2017;37(2):179-86.
12. Instituto Nacional do Câncer (Inca); Ministério da Saúde. Câncer de fígado. 6 out 2023. [Internet] Acesso em: 14 jul 2024. Disponível em: <www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/figado>.
13. World Health Organization (WHO). Global hepatitis report, 2017. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017.
14. Kansagara D, Papak J, Pasha AS et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. Ann Intern Med. 2014;161(4):261-9.
15. Wolf E, Rich NE, Marrero JA et al. Use of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2021;73(2):713-25.
16. Dogra S, Jindal R. Cutaneous manifestations of common liver diseases. J Clin Exp Hepatol. 2011;1(3):177-84.
17. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. Hepatogastroenterology. 2022;49(47):1315-9.
18. American College of Radiology. CT/MRI LI-RADS® v2017. [Internet] Acesso em: 14 jul 2024. Disponível em: <www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/LI-RADS-CT-MRI-v2017>.
19. Lee S, Kim YY, Shin J et al. CT and MRI Liver imaging reporting and data system version 2018 for hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis. J Am Coll Radiol. 2020;17(10):1199-206.

20. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB et al. Diagnosis, staging and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-50.
21. Amin MB, Edge SB, Gress DM et al; American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society (eds.). *AJCC cancer staging manual*. 8ª ed. Chicago (IL): American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.
22. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients. *Cancer*. 1985;56(4):918-28.
23. Reig M, Forner A, Rimola J et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-93.
24. Yu SJ. A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(1):7-17.
25. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg*. 2013;257(5):929-37.
26. Dhir M, Lyden ER, Smith LM et al. Comparison of outcomes of transplantation and resection in patients with early hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2012;14(9):635-45.
27. Wang P, Zhang D, Fang C et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for multiple hepatocellular carcinomas of BCLC-B stage: a meta-analysis of high-quality studies. *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(8):1685-91.
28. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):947-56.
29. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-905.
30. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid*. 2022;1(8):EVID0a2100070.
31. Yau T, Park JW, Finn RS et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):77-90.
32. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10126):1163-73.
33. Peng Z, Fan W, Zhu B et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III, randomized clinical trial (LAUNCH). *J Clin Oncol*. 2023;41(1):117-27.
34. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
35. Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):25-34.
36. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(36):4317-45.
37. Yau T, Kang YK, Kim TY et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(11):e204564.
38. El-Khoueiry AB, Yau T, Kang Y-K et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (Pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Long-term results from CheckMate 040. *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl.3):269.
39. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, Breder V, Edeline J, Chao Y, Ogasawara S, Yau T, Garrido M, Chan SL et al; KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193-202.
40. Bruix J, Qin S, Merle P et al; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
41. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54-63.
42. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al; REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):282-96.