

Curso Monotemático de Atualização em Hepatite C

30 de agosto de 2008

Club Holms - São Paulo - SP



Novas Condutas Terapêuticas na Associação Hepatite C e Carcinoma Hepatocelular

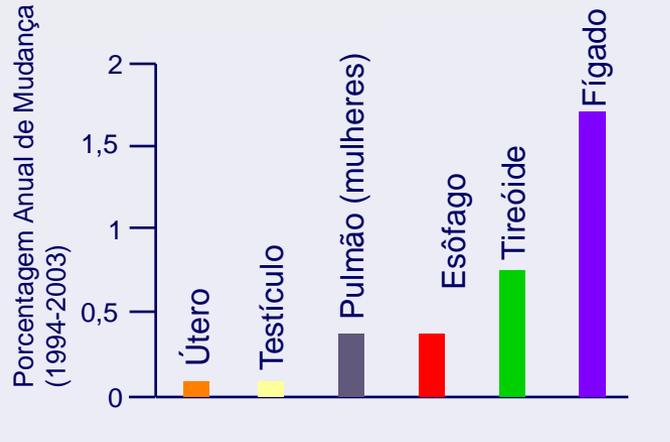
Luciana Oba O. Kikuchi

Departamento de Gastroenterologia

Faculdade de Medicina da USP

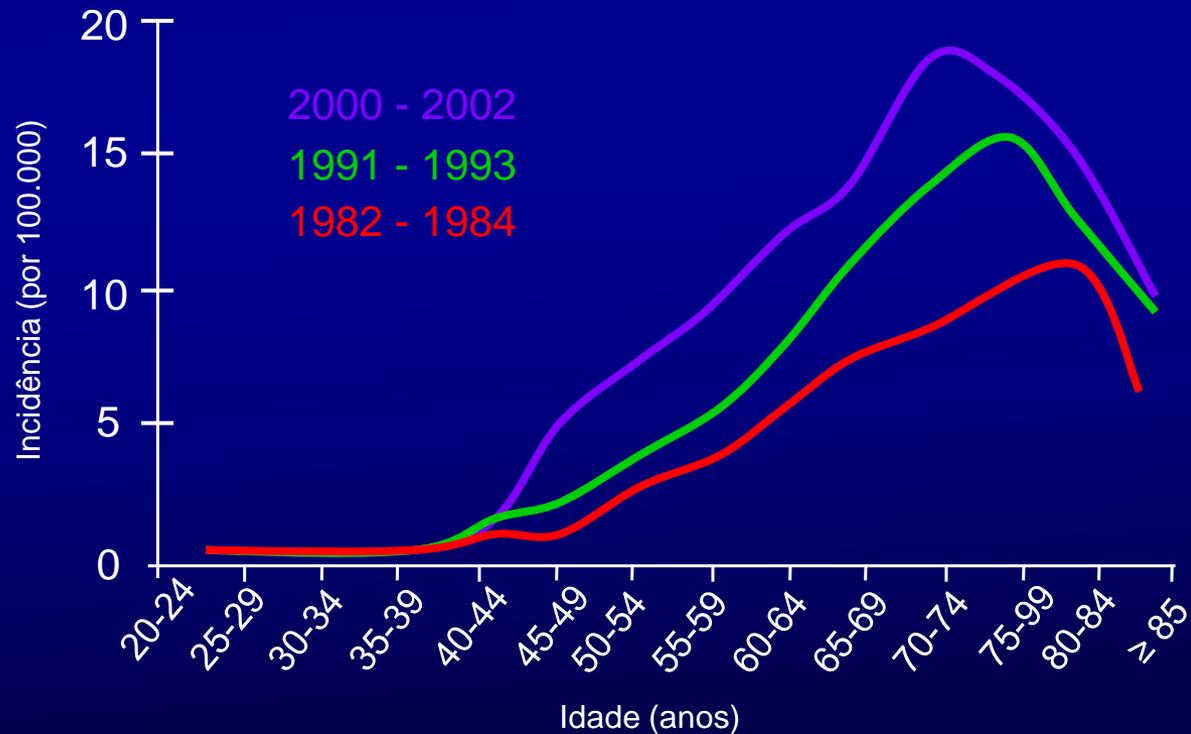
Incidência do CHC

Taxa de Mortalidade por Câncer
Tendência nos EUA



National Cancer Institute, 2006

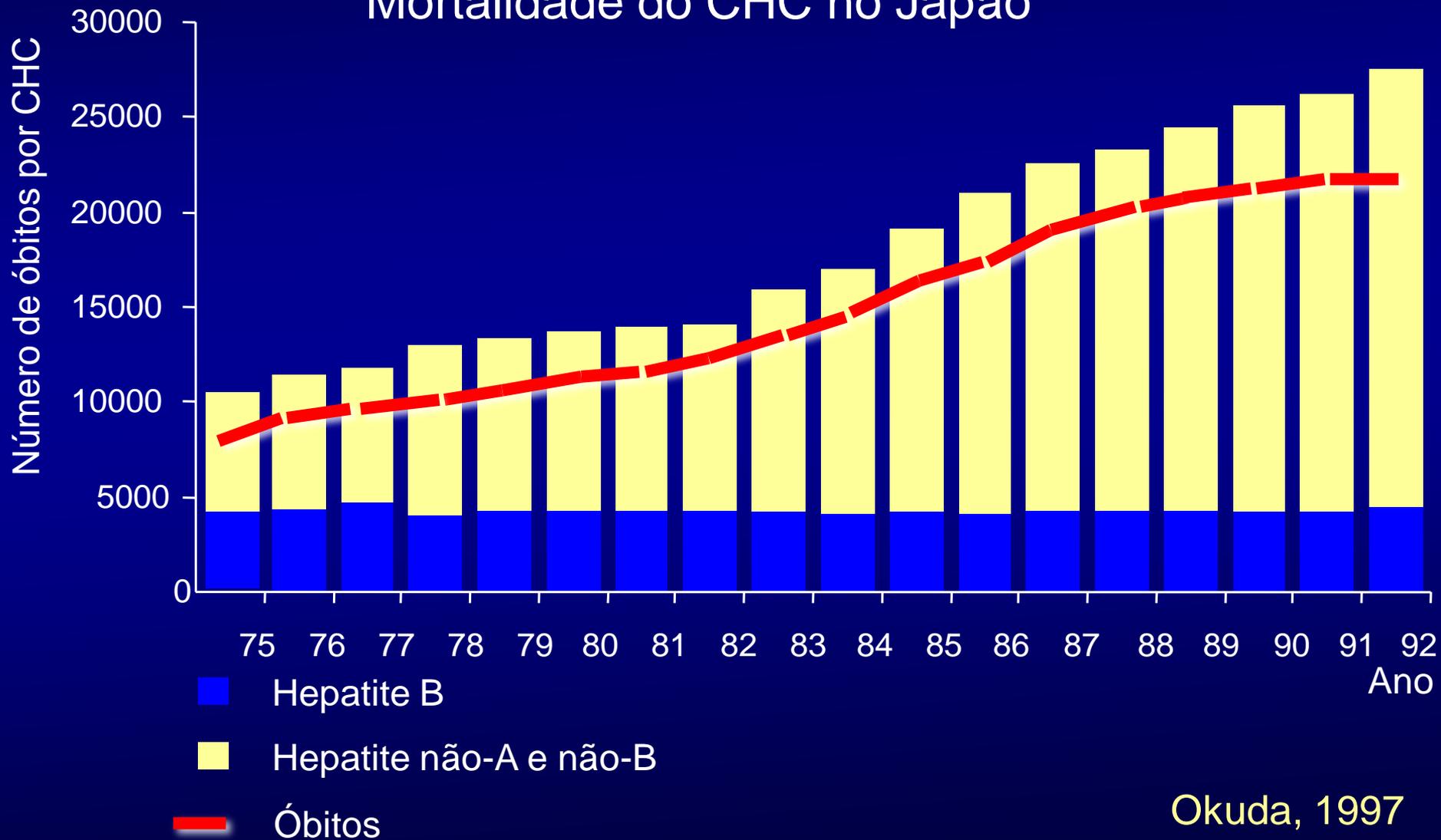
Incidência do CHC nos EUA



El-Serag & Rudolph, 2007

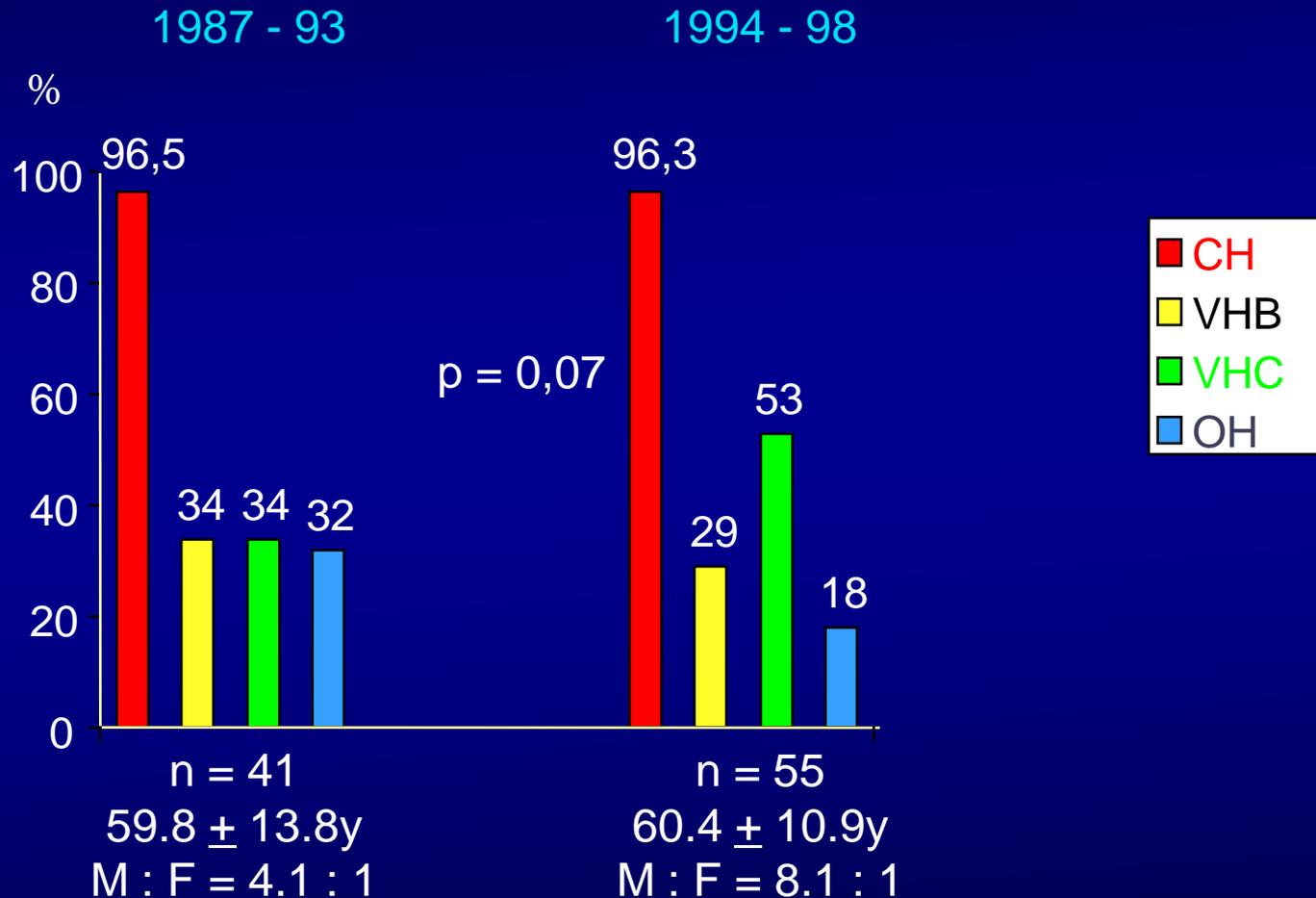
VHC e CHC

Mortalidade do CHC no Japão



CHC no Brasil

(São Paulo - SP)

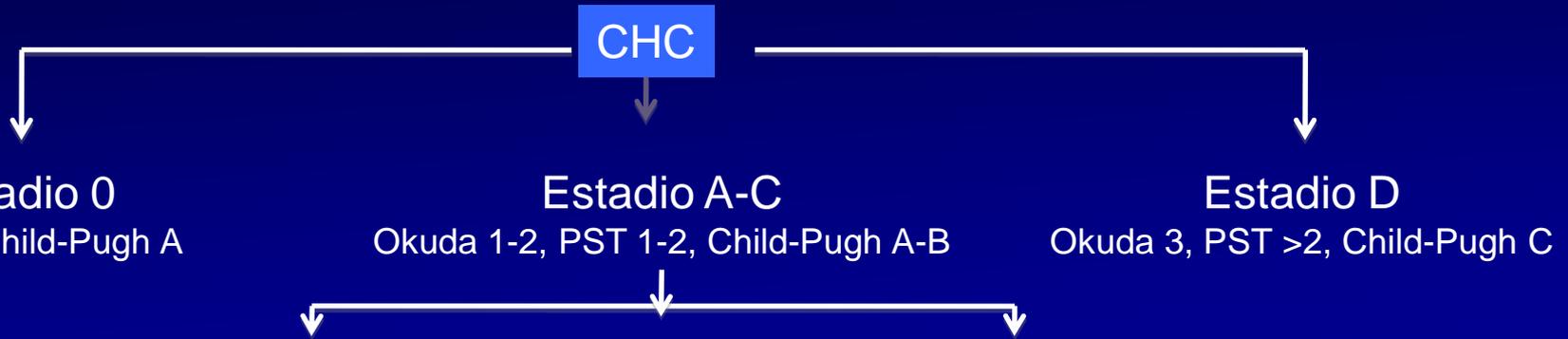


VHC e CHC



Diagnóstico do CHC precoce

Tendência dos países Ocidentais, 1980-2020



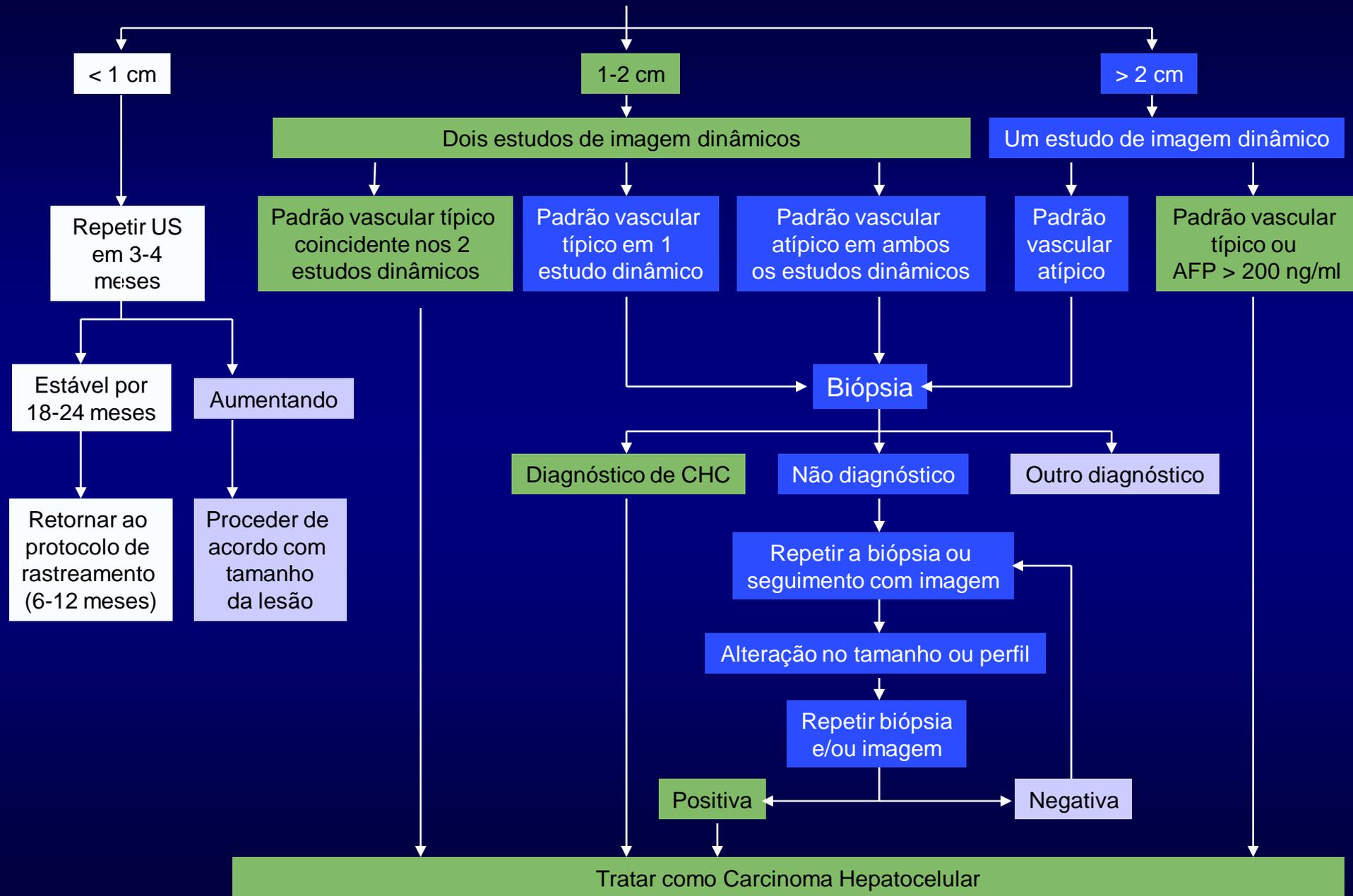
Muito Precoce (0)	Precoce (A)	Intermediário (B)	Avançado (C)	Terminal (D)
Único < 2cm, Ca in situ	Único ou 3 < 3cm, PS 0	Multinodular PS 0	Invasão Portal, N1,M1 PS 1-2	

1980-1990
CHC Precoce: Tratamento Curativo (5-10%)

1990-2010
CHC Precoce: Tratamento Curativo (30-40%)

2010-2020
CHC Precoce: Tratamento Curativo (40-60%)

Nódulo hepático à US de um paciente com cirrose hepática

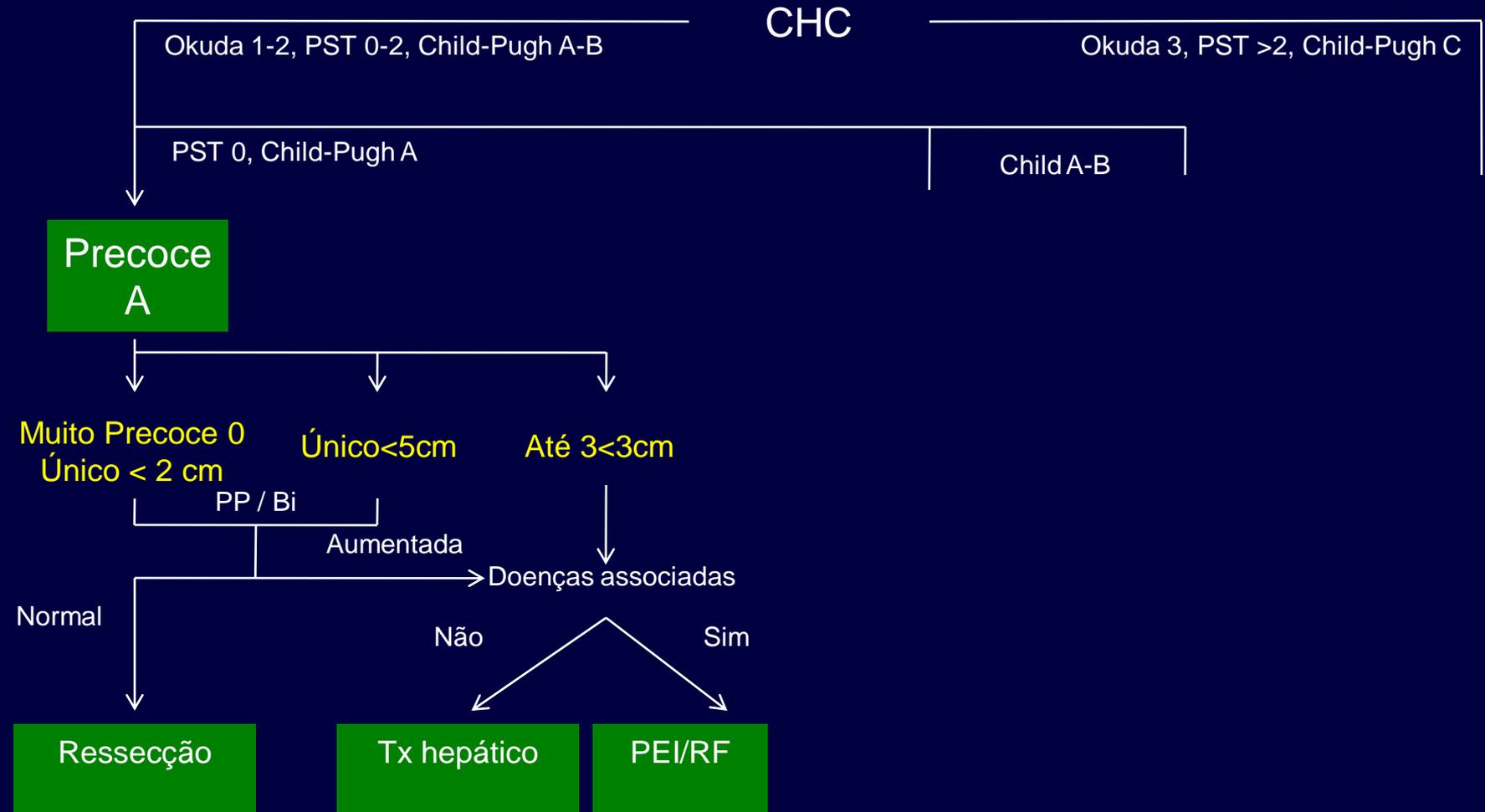


Fonte de Evidência

Tratamento do CHC

Fonte	Terapêutica avaliada	RCT
Grande RCT (> 1000 pts)	Nenhum	0
Meta-análise	Nenhum	0
	Embolização/Quimioembolização	19
	Tamoxifeno	12
Pequeno RCT	Ablação por radiofreqüência	11
	Quimioterapia sistêmica ou arterial	21
	Imunoterapia, octreotide	4
	Radioterapia I 131	3
	Anti-androgênicos	6
	Anti-proliferativos	1
Estudos de coorte	Ressecção cirúrgica	1
	Transplante hepático	0
TOTAL		77

Classificação BCLC e Tratamento CHC



Sobrevida após ressecção cirúrgica para CHC (n=77)

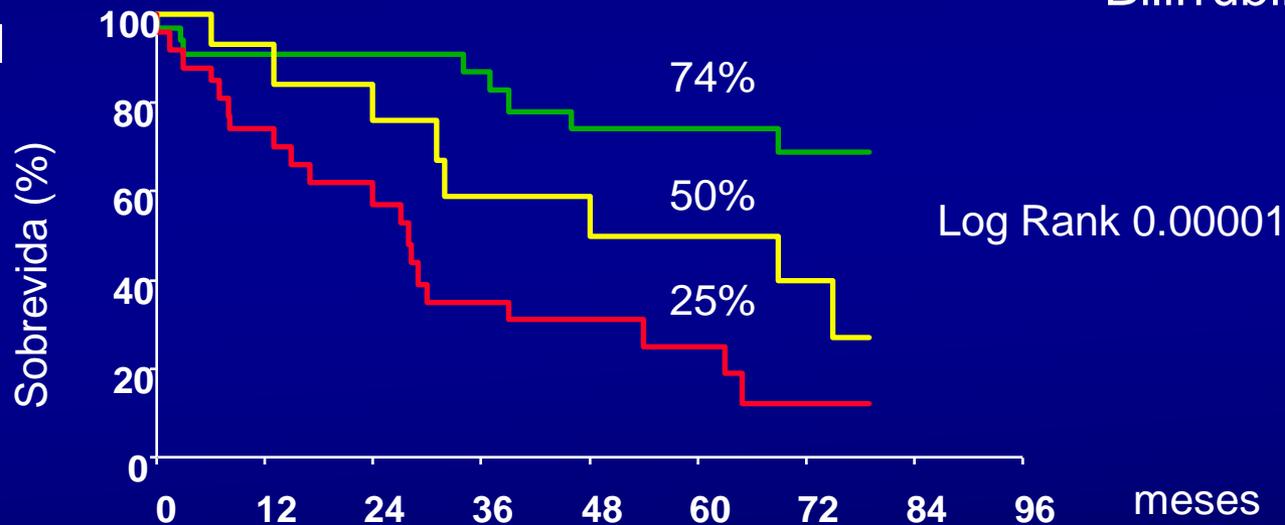
Melhores candidatos à ressecção:

- CHC único
- Child-Pugh A: Ausência de

HP

normal

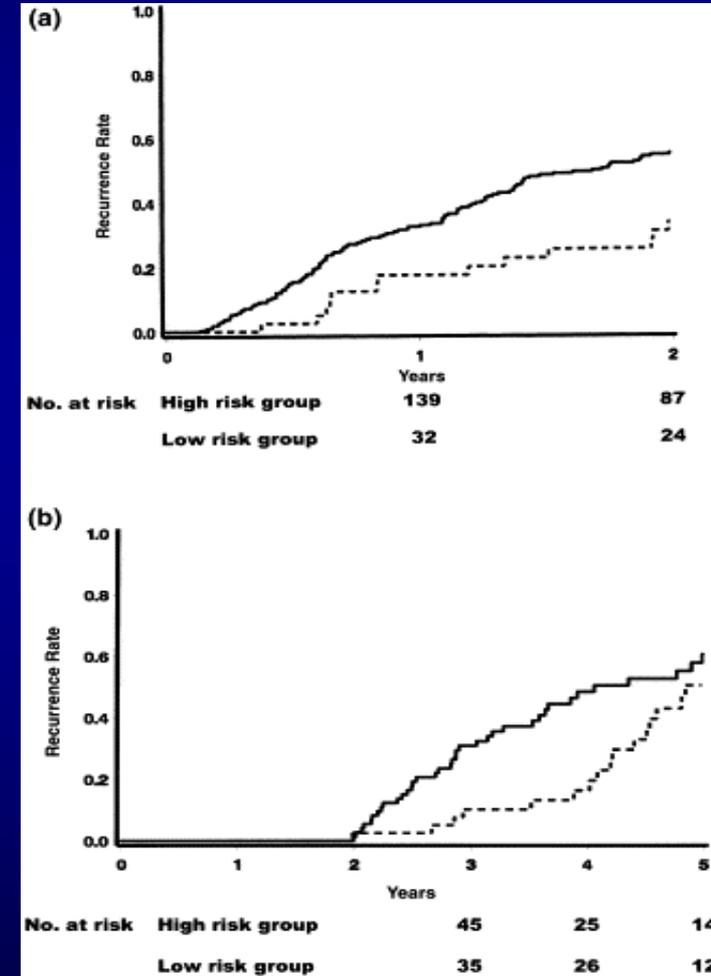
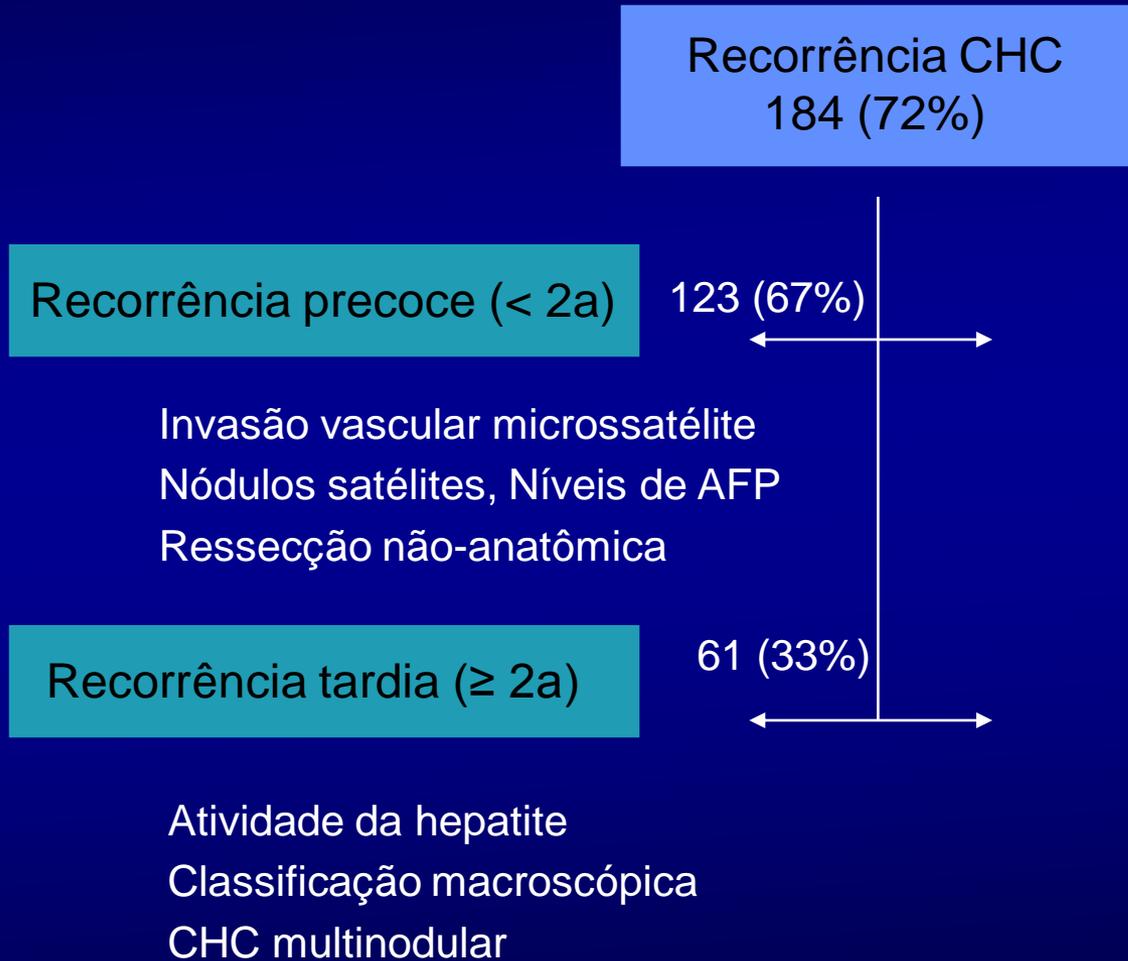
Bilirrubina



- Sem hipertensão portal (n= 35)
- Hipertensão portal e bilirrubina normal (n=15)
- Hipertensão portal e bilirrubina ≥ 1 mg/dL (n=27)

Preditores de Recorrência após Ressecção do CHC

Recorrência Precoce vs Tardia (n=249)





Portaria nº 1.160, de 29 de maio de 2006

“ Modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente.”

Situações Especiais

3.2b) “Hepatocarcinoma maior ou igual a **dois centímetros de diâmetro**, dentro dos critérios de **Milão** (Anexo II), com diagnóstico baseado nos critérios de **Barcelona** (Anexo II) e sem indicação de ressecção”.

Critério de Milão

Paciente cirrótico com:

Nódulo único < 5 cm, ou

Até 3 nódulos < 3 cm

Ausência de trombose tumoral de VP

Critérios de Barcelona

I - Critério anátomo-patológico: biópsia

II- Critério radiológico: 2 exames de imagem coincidentes entre 4 técnicas (US doppler, TC, RNM e arteriografia)

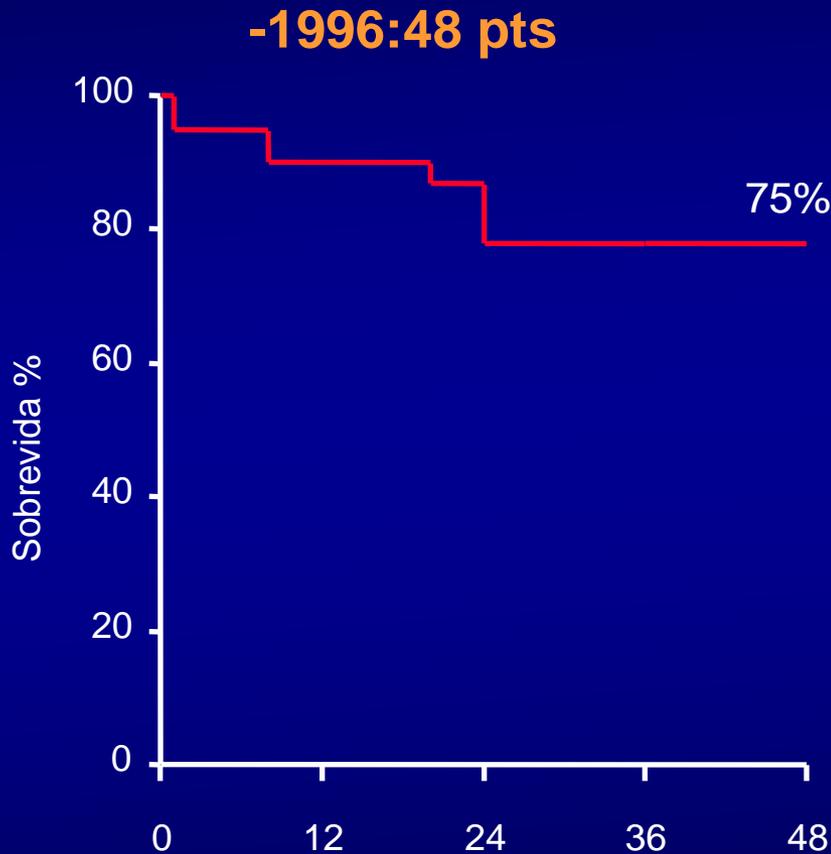
➤ Demonstrando lesão focal >2 cm com hipervascularização arterial

III- Critério combinado: um exame de imagem + AFP

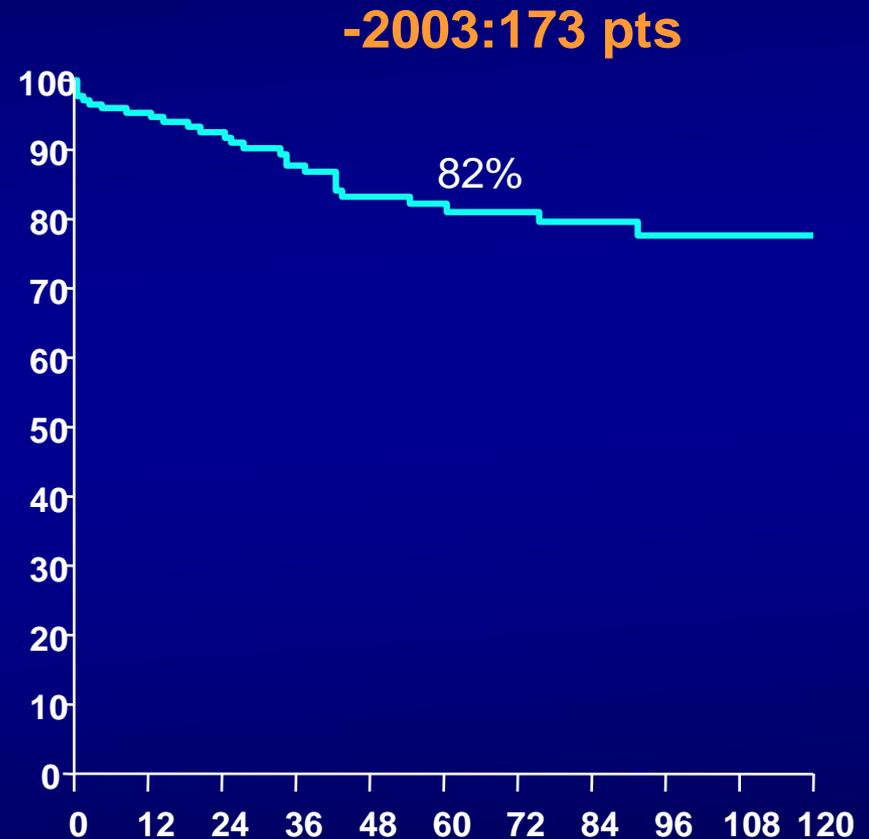
➤ Demonstrando lesão focal > 2 cm com hipervascularização arterial e níveis de AFP > 400 ng/ml

Transplante Hepático

Sobrevida de Pacientes com CHC Único ≤ 5 cm ou $3 \leq 3$ cm



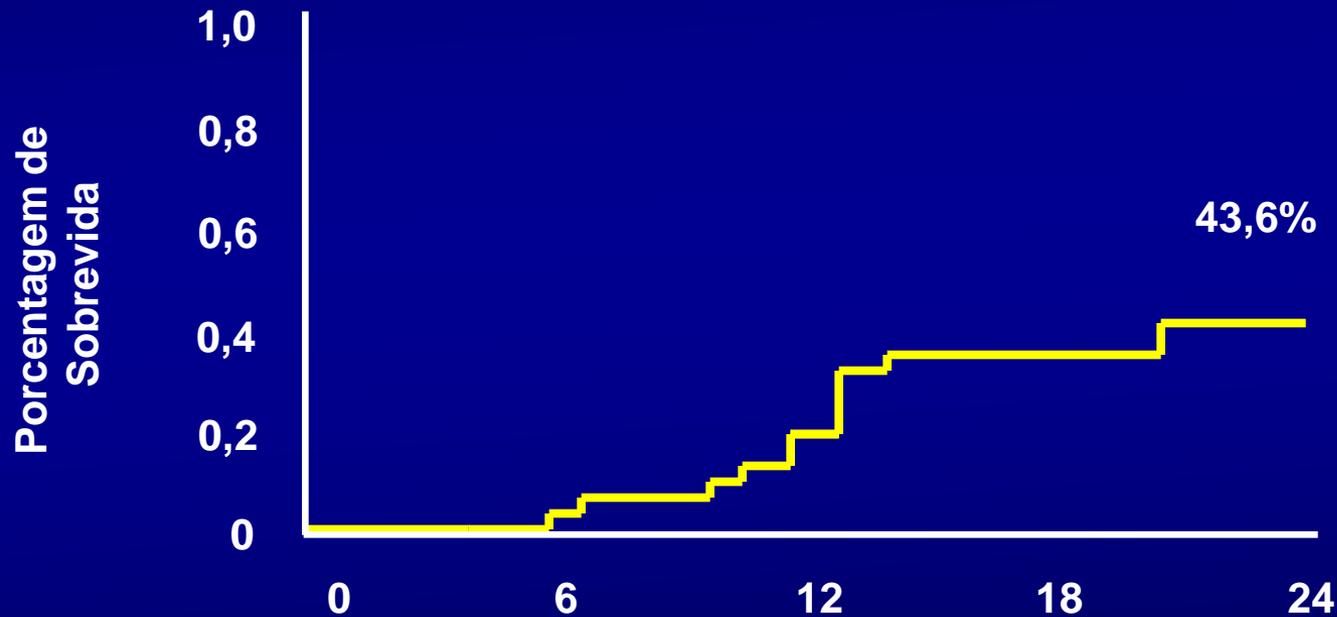
Mazzaferro et al. NEJM, 1996.



Llovet, Schwartz, Mazzaferro.
Sem Liv DIs, 2005.

Lista de Transplante Hepático

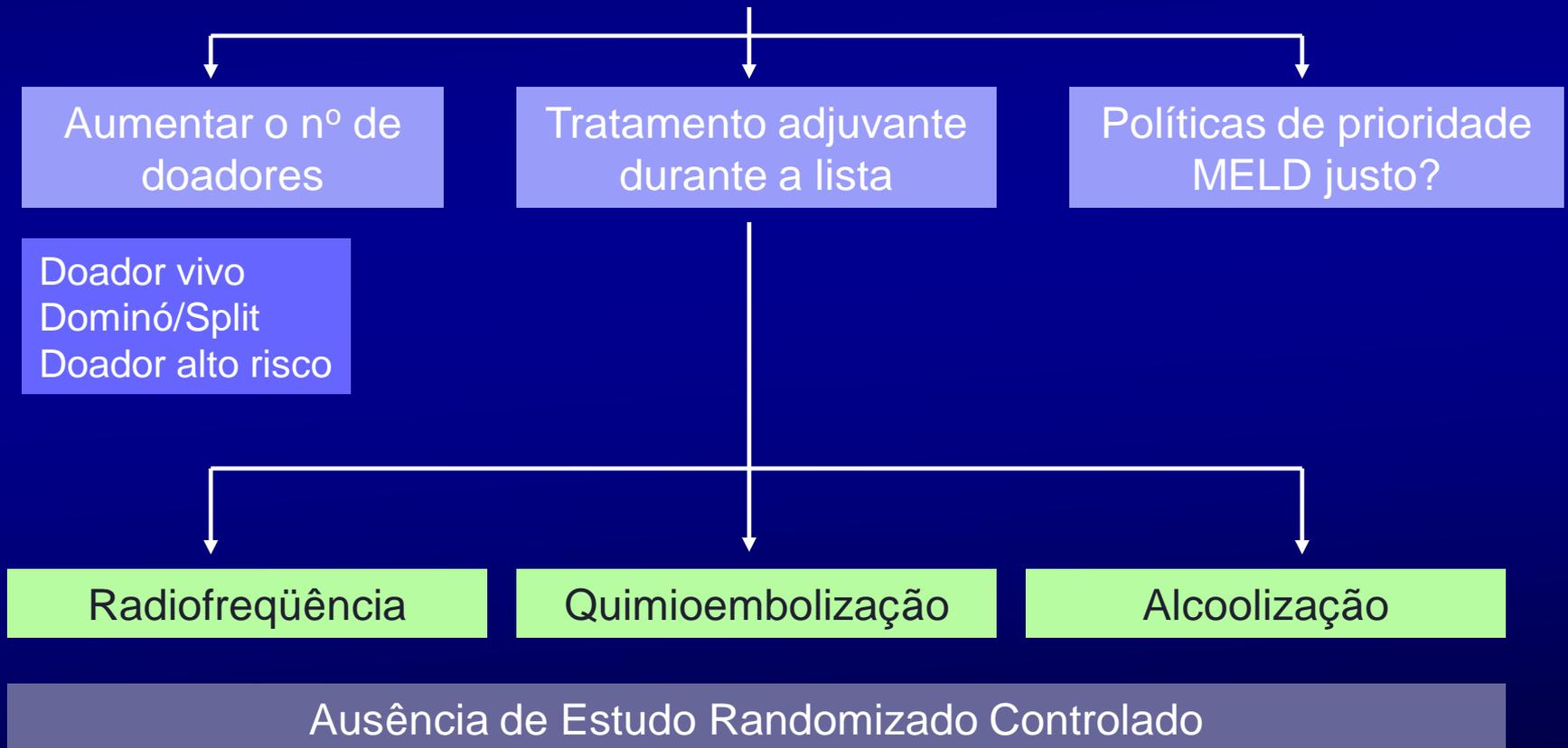
Drop-out por progressão tumoral



Transplante Hepático para CHC

Estratégias para diminuir a taxa de *drop-out*

Pacientes com CHC precoce em lista de Tx



Ablação Percutânea

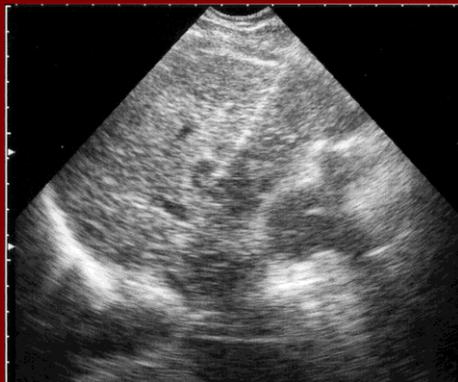
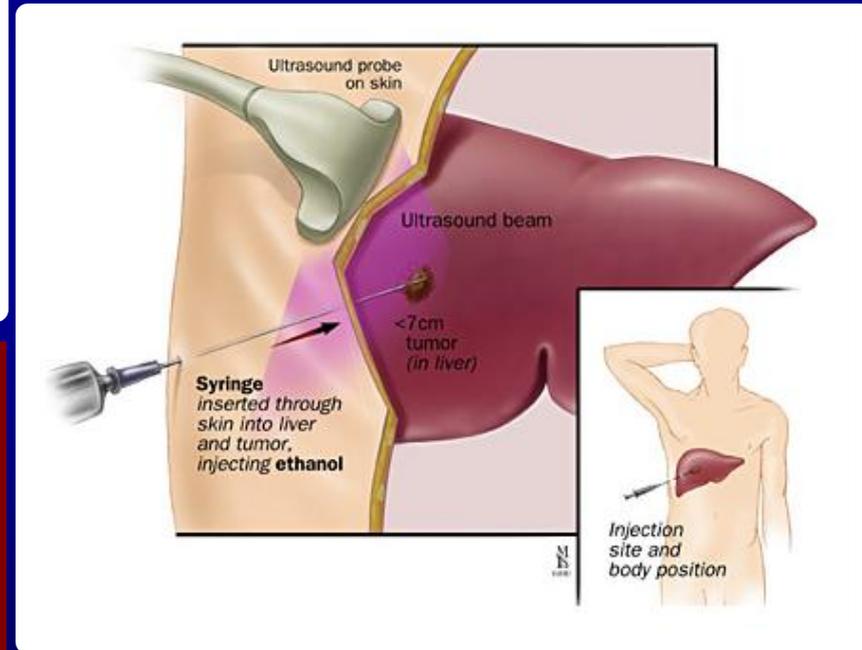
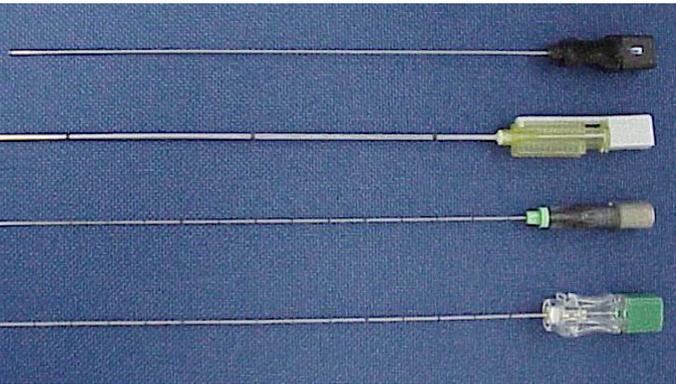
Injeção percutânea de etanol (PEI)

Chiba

Quick-cut

Majima

Hanako



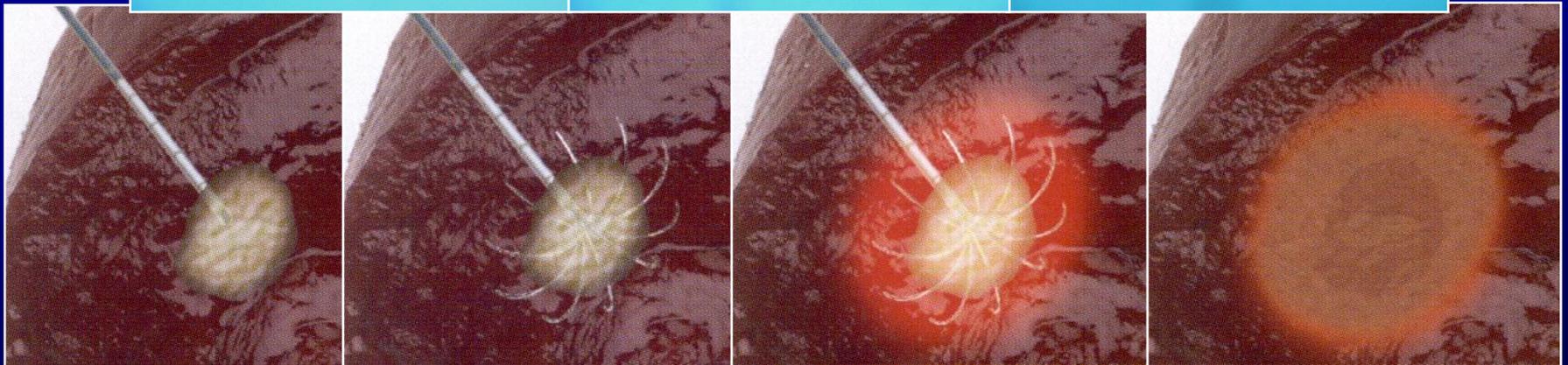
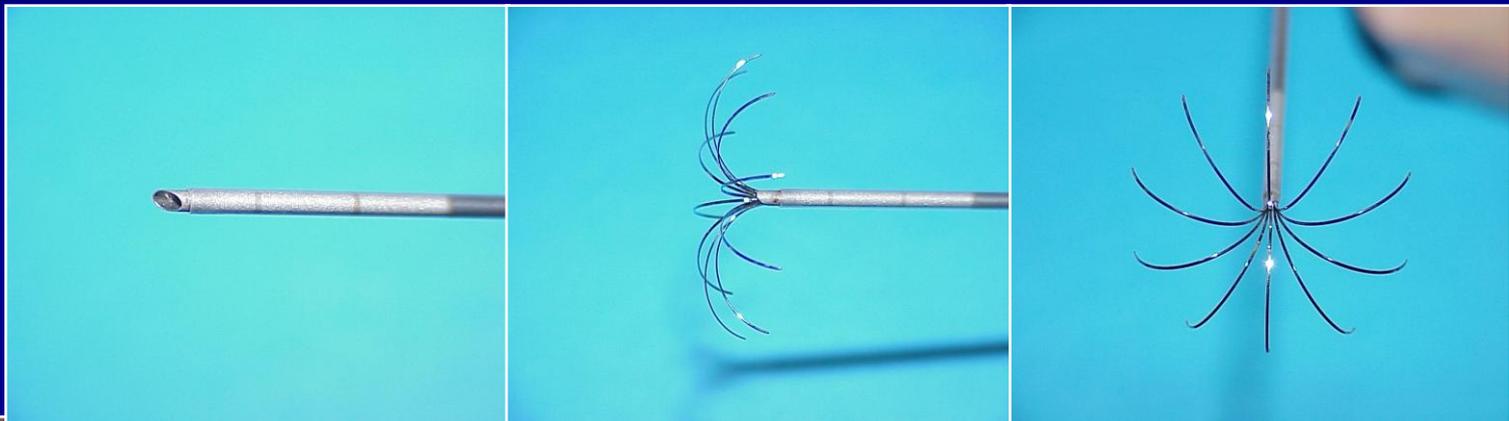
Terapias ablativas percutâneas

Análise Comparativa

Tratamento	Efeito	Agulha	Dificuldade técnica	Custo
Etanol	Lesão celular direta	20-22G	+	\$
Ácido acético	Lesão celular direta	20-22G	+	\$
Laser	Hipertermia	19-20G	+++	\$\$\$
Radiofrequência	Hipertermia	15-18G	++	\$\$
Microondas	Hipertermia	14G	+++	\$\$\$
Crioterapia	Congelamento	14G	+++	\$\$\$

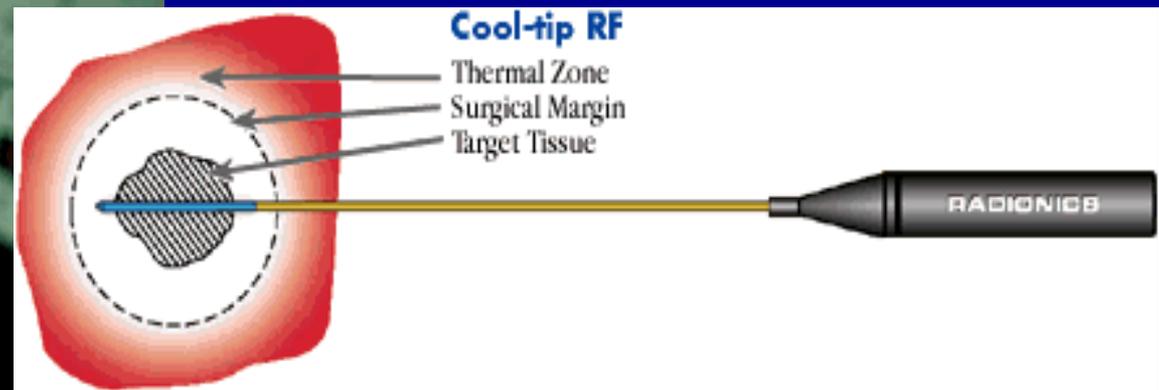
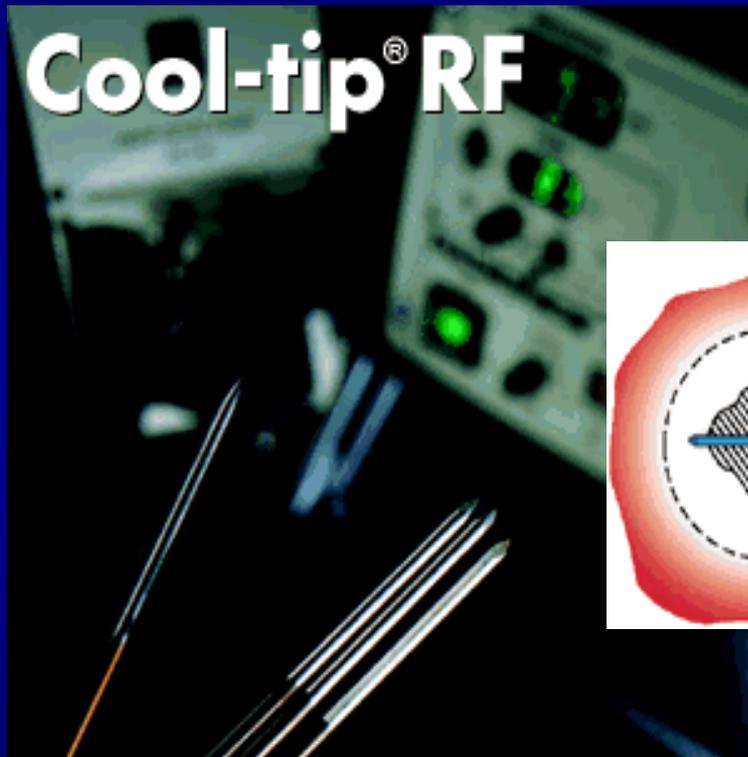
Ablação por Radiofrequência

4-12 ganchos (Radio Therapeutics)



Ablação por Radiofrequência

Agulha 17-gauge (Radioionics)



Ablação Percutânea

Estudos Randomizados: PEI vs RF

Autor, ano	Tto	Pts
Lencioni, 2003	PEI	50
	RF	52
Lin, 2004	PEI, low	52
	PEI, high	53
	RF	52
Shiina, 2005	PEI	114
	RF	118
Lin, 2005	PAI	63
	PEI	62
	RF	62

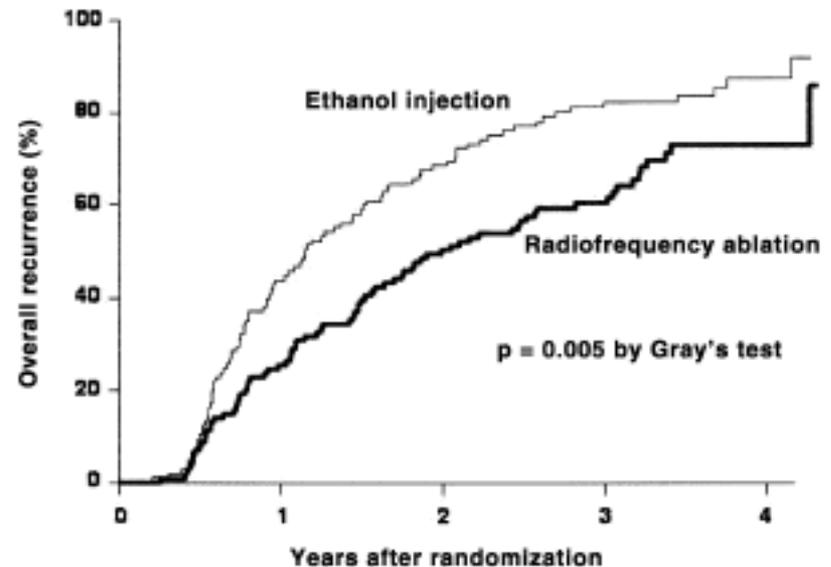


Figure 3. Overall recurrence in the 232 eligible patients, according to the treatment group. The estimated 4-year rate of overall recurrence was 70% in the radiofrequency-ablation group, whereas it was 85% in the ethanol-injection group.

Conclusão: RF é melhor que PEI para controle local CHC
Sobrevida melhor da RF não é robusta

Ainda há espaço para PEI?

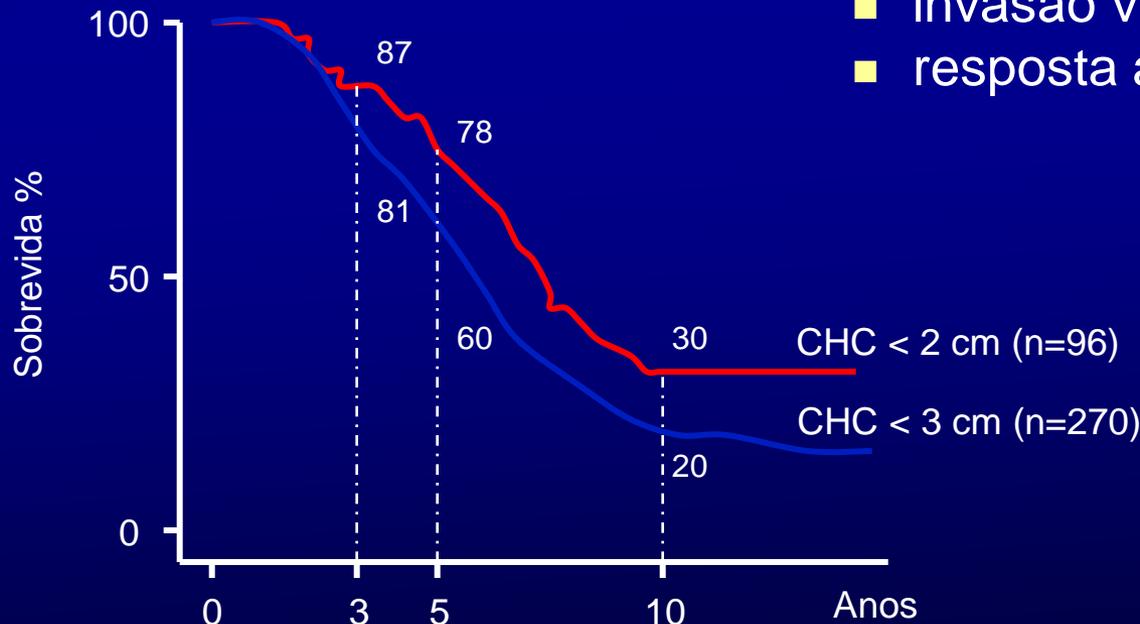
- Localização
- Tamanho
- Custo
- Habilidade técnica
- Complicações

Ablação Percutânea

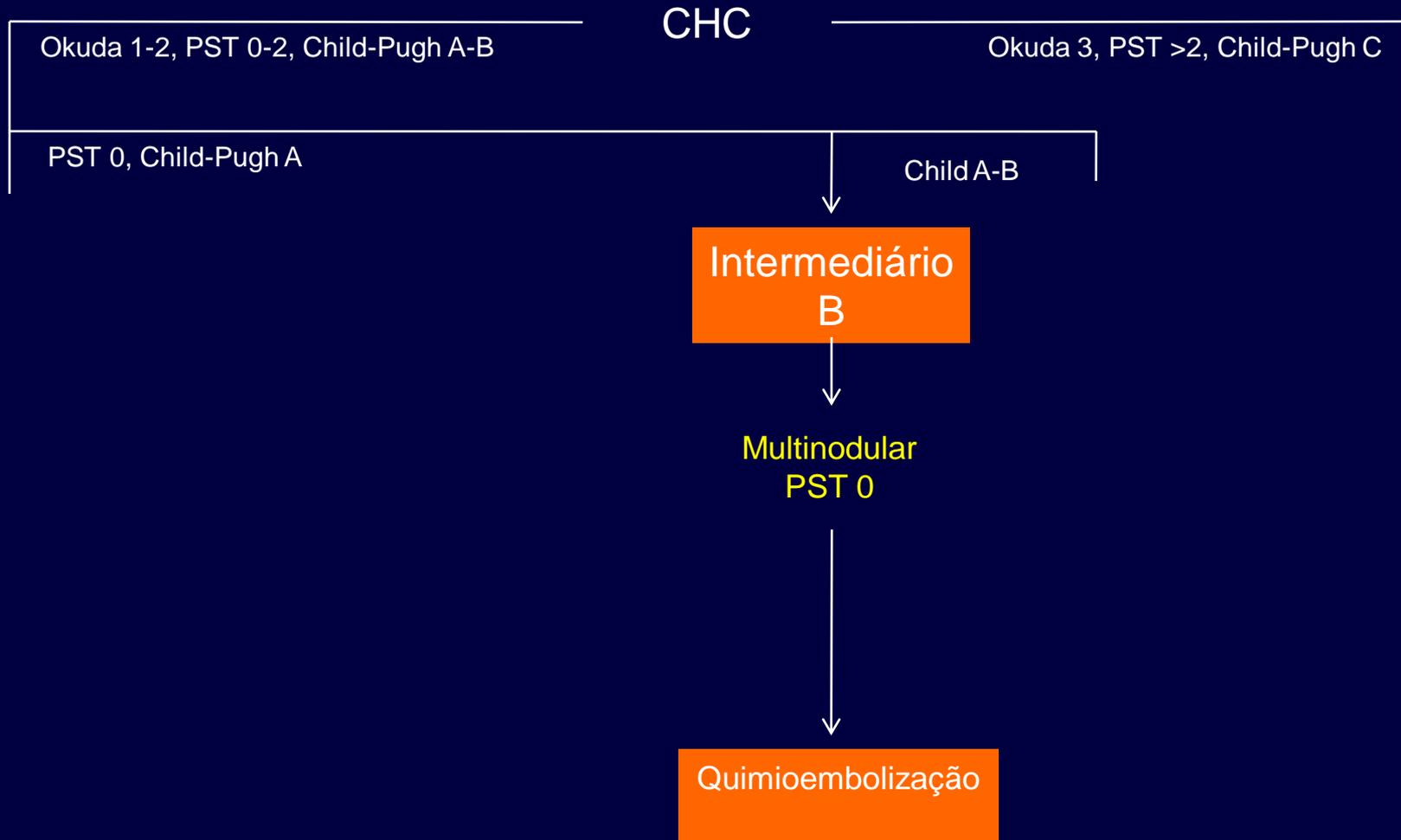
Sobrevida de acordo com o tamanho

1983 - 2002
Child-Pugh A

- 20 anos de experiência
- 270 pacientes
- Tamanho do CHC
 - grau de diferenciação
 - invasão vascular
 - resposta ao tratamento



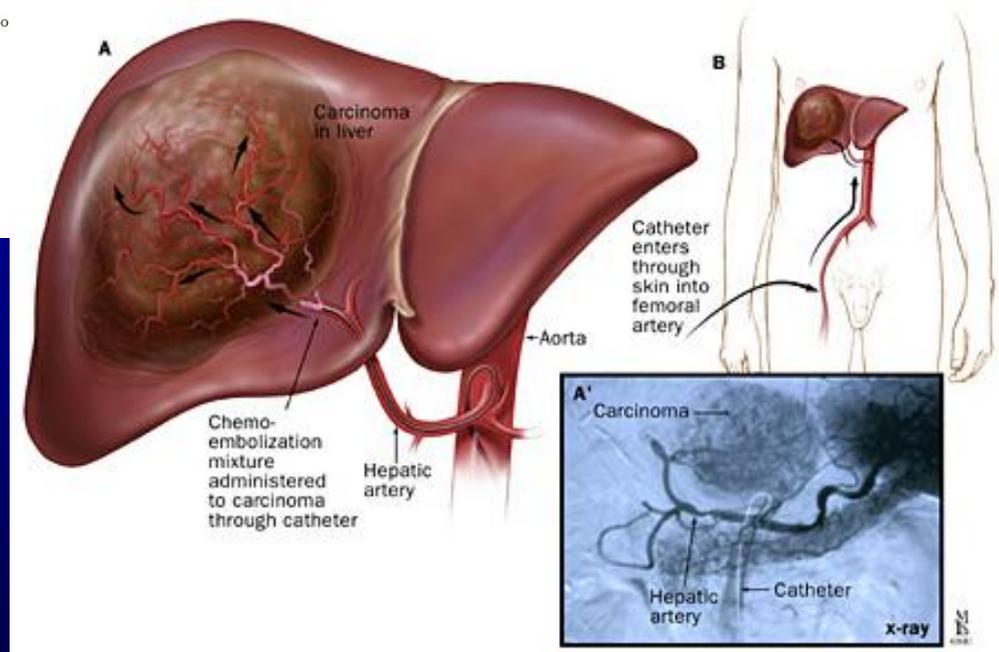
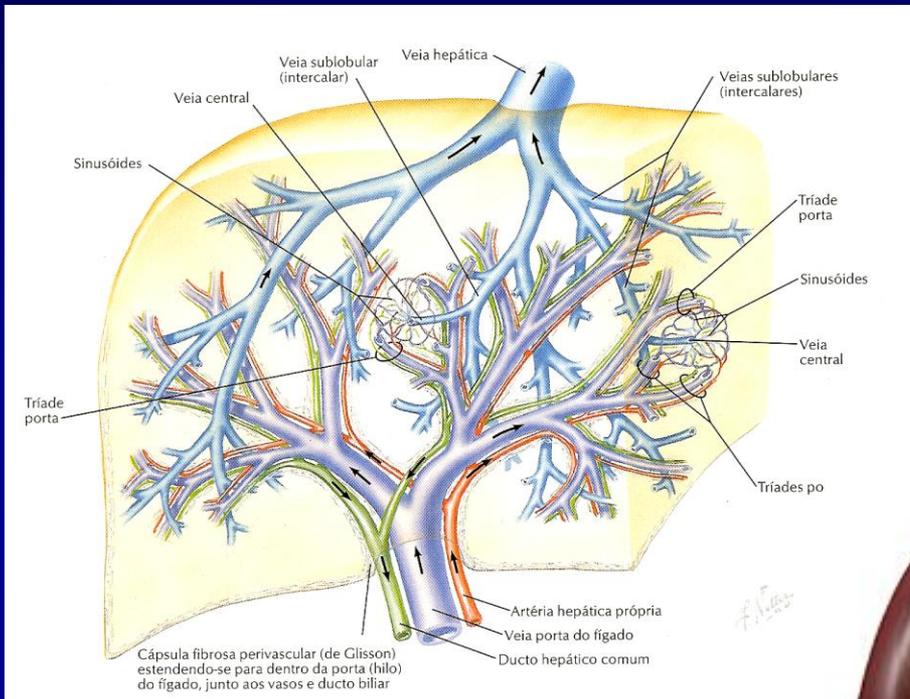
Classificação BCLC e Tratamento CHC



Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Lancet, 2003

Llovet et al. JNCI, 2008

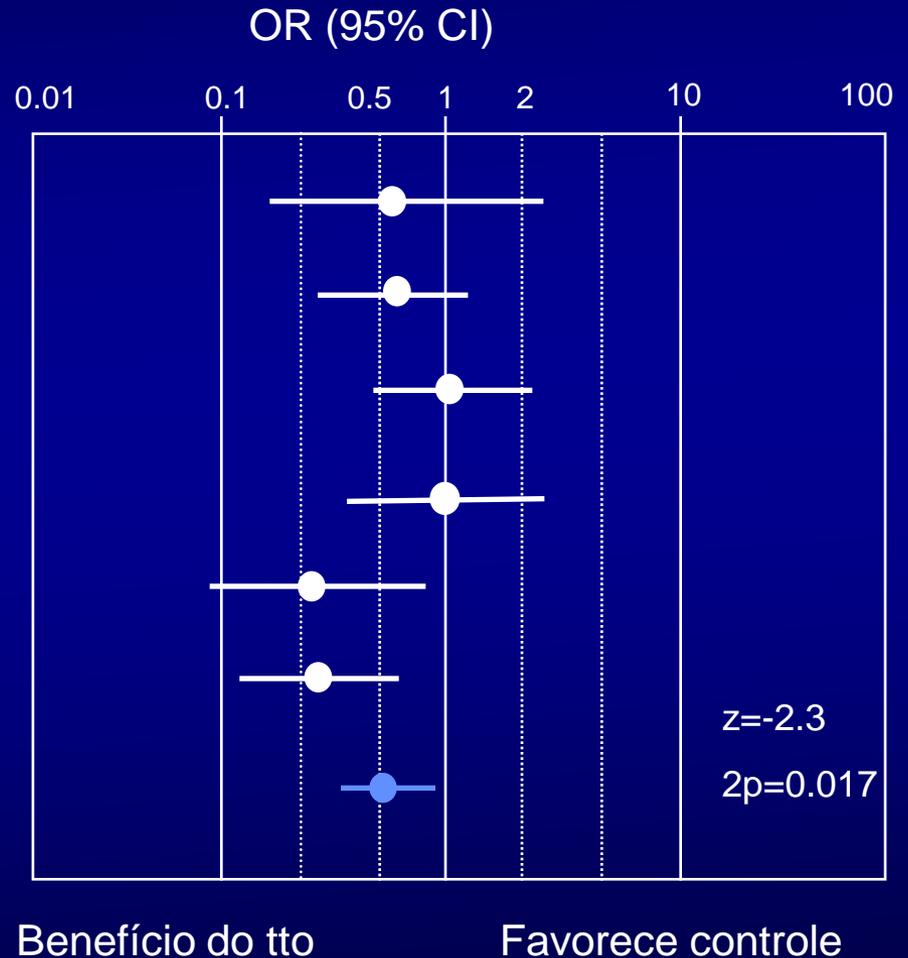
Quimioembolização



Embolização Arterial para CHC

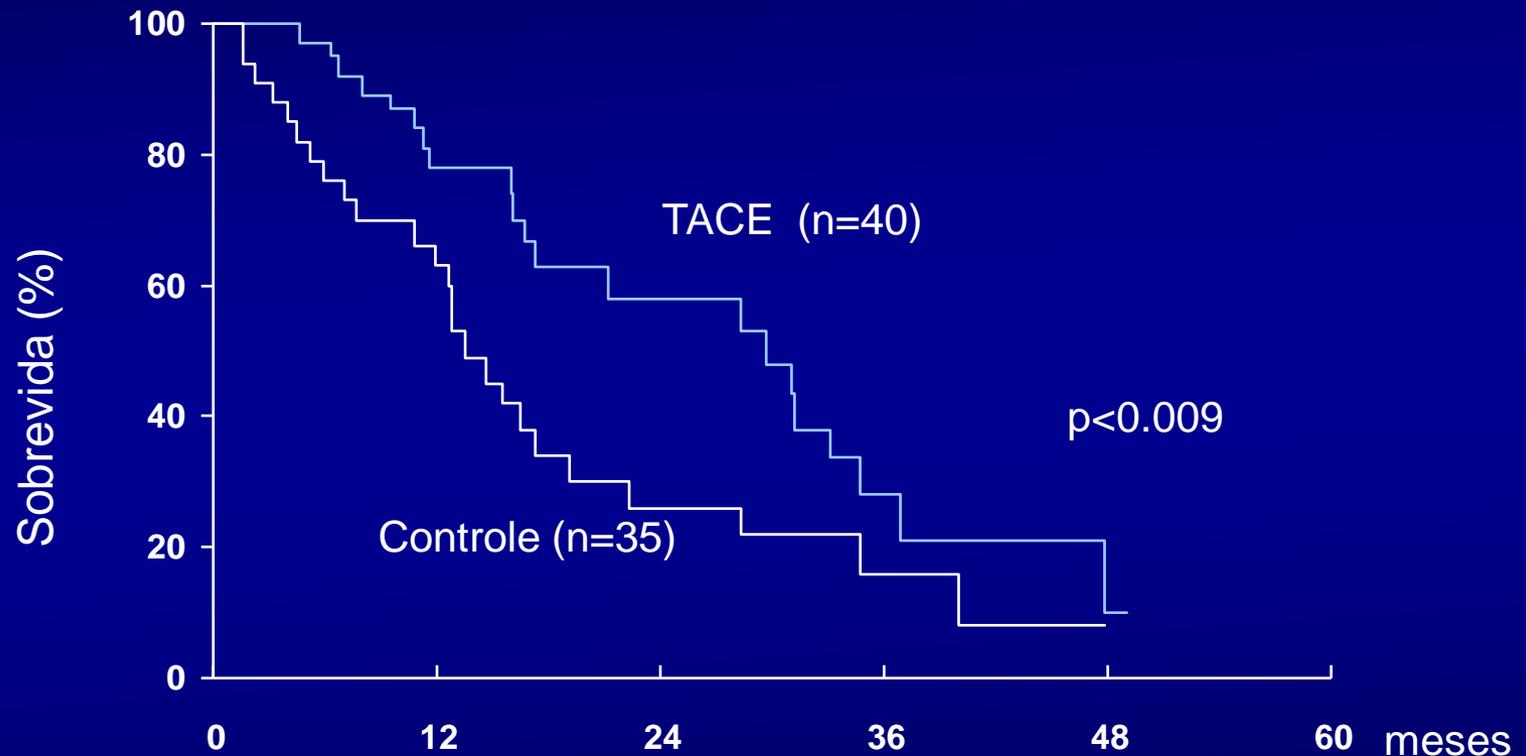
Meta-análise de 6 RCT (Sobrevida de 2a)

<u>Autor, Jornal ano</u>	<u>Pts</u>
Lin , Gastroenterology 1988	63
GETCH, NEJM 1995	96
Bruix , Hepatology 1998	80
Pelletier, J Hepatol 1998	73
Lo, Hepatology 2002	79
Llovet, Lancet 2002	112
OVERALL	503



Quimioembolização Arterial

Sobrevida: TACE vs controle



Pacientes sob risco

TACE	40	29	14	4	2
Controle	35	19	7	3	0

REVIEWS

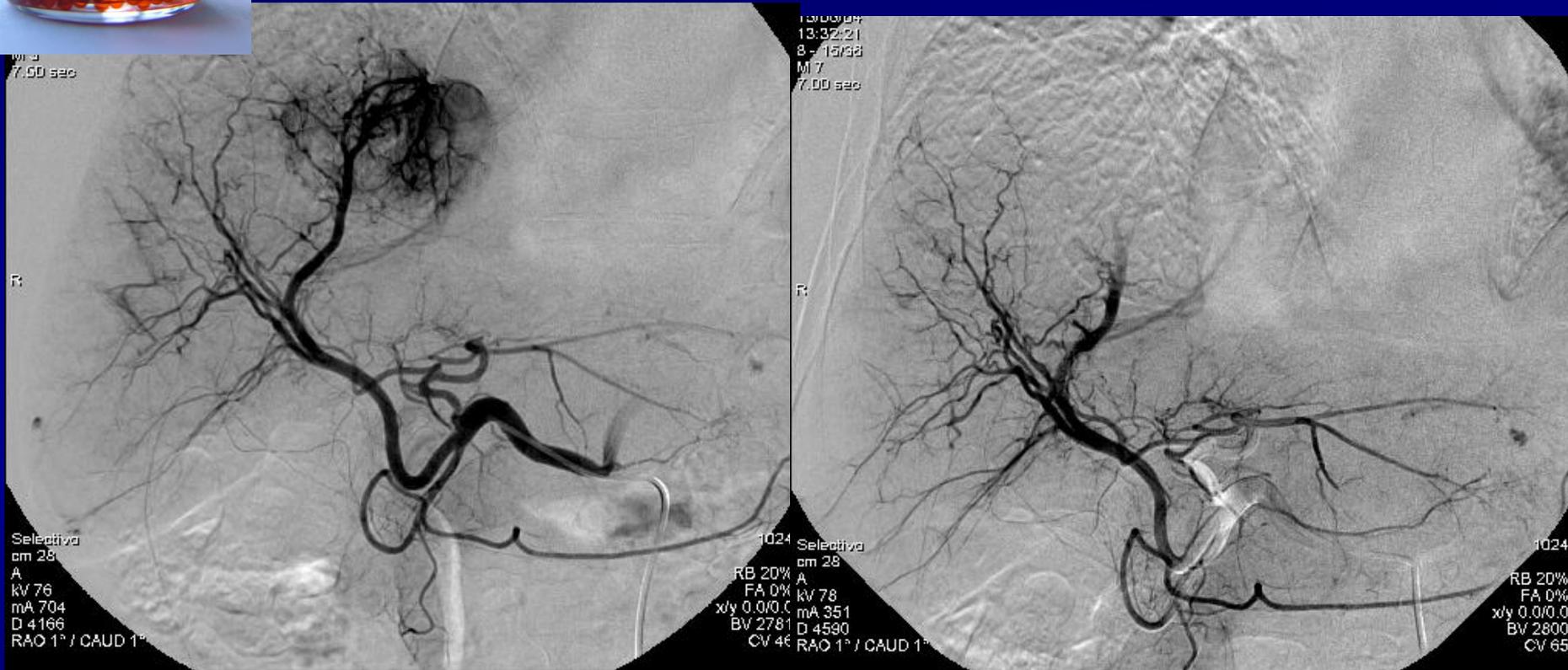
Transarterial Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Which Technique Is More Effective? A Systematic Review of Cohort and Randomized Studies

Laura Marelli,¹ Rosa Stigliano,¹ Christos Triantos,¹ Marco Senzolo,¹
Evangelos Cholongitas,¹ Neil Davies,² Jonathan Tibballs,³ Tim Meyer,³
David W. Patch,¹ Andrew K. Burroughs¹

Conclusions: No chemotherapeutic agent appears better than any other. There is no evidence for benefit with lipiodol. Gelatin sponge is the most used embolic agent, but PVA particles may be better. TAE appears as effective as TACE. New strategies to reduce the risk of post-TACE complications are required.



Drug-eluting Beads

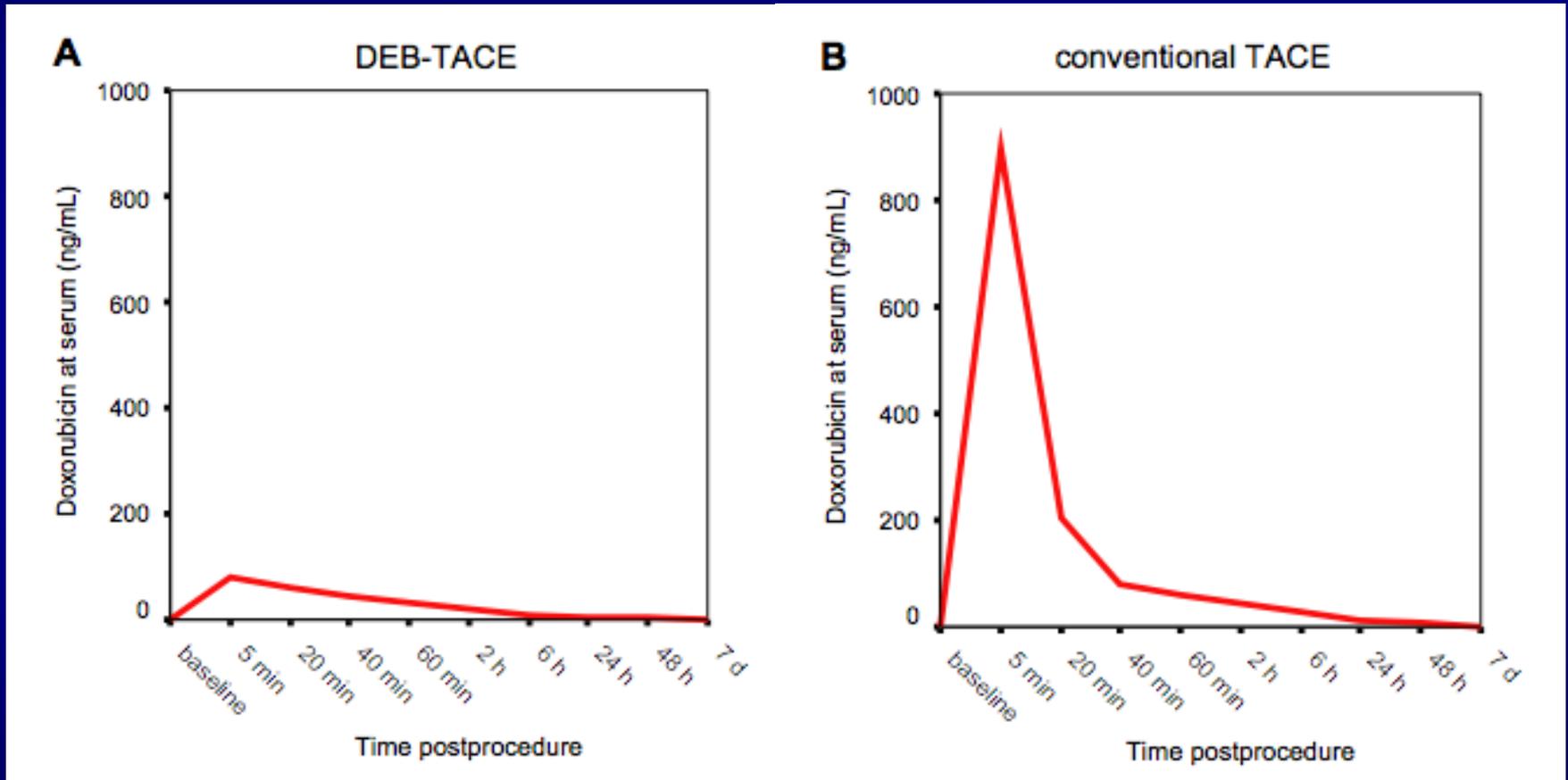


500-700 micron em diâmetro

Conceito: Obstrução calibrada e liberação lenta da droga

Quimioembolização com DEB

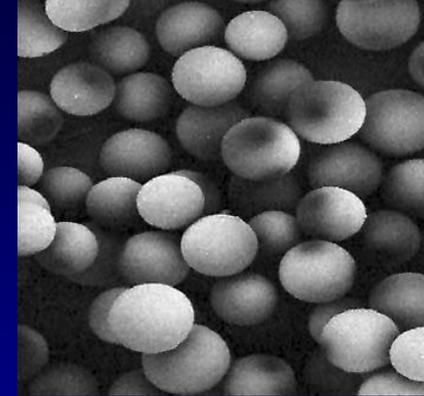
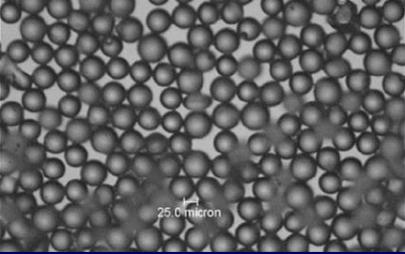
Eficácia e Farmacocinética



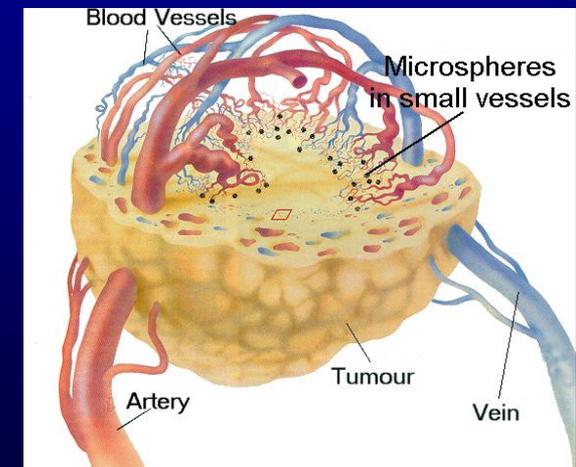
Quimioembolização

- DEB: maior exposição à droga com menores efeitos colaterais
- Resposta tumoral maior que a quimioembolização convencional
- Maiores taxas de complicações com DEB?
- Necessários estudos randomizados controlados DEB vs quimioembolização convencional

Radioembolização



- Aplicação seletiva da fonte radioativa
 - ✓ Maior dose dentro do tumor
- Proteção ao fígado não tumoral ao redor
- Pouca exposição a estrutura e órgãos adjacentes

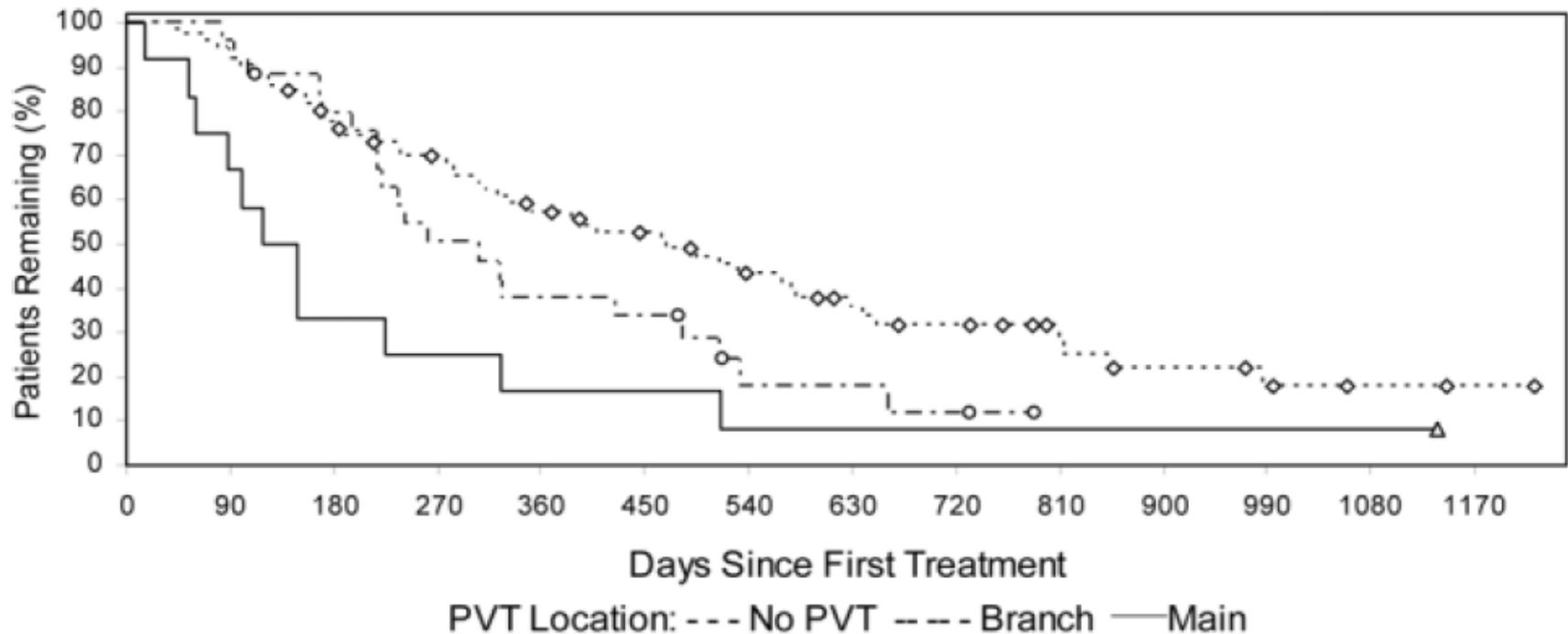


Safety and Efficacy of ^{90}Y Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma With and Without Portal Vein Thrombosis

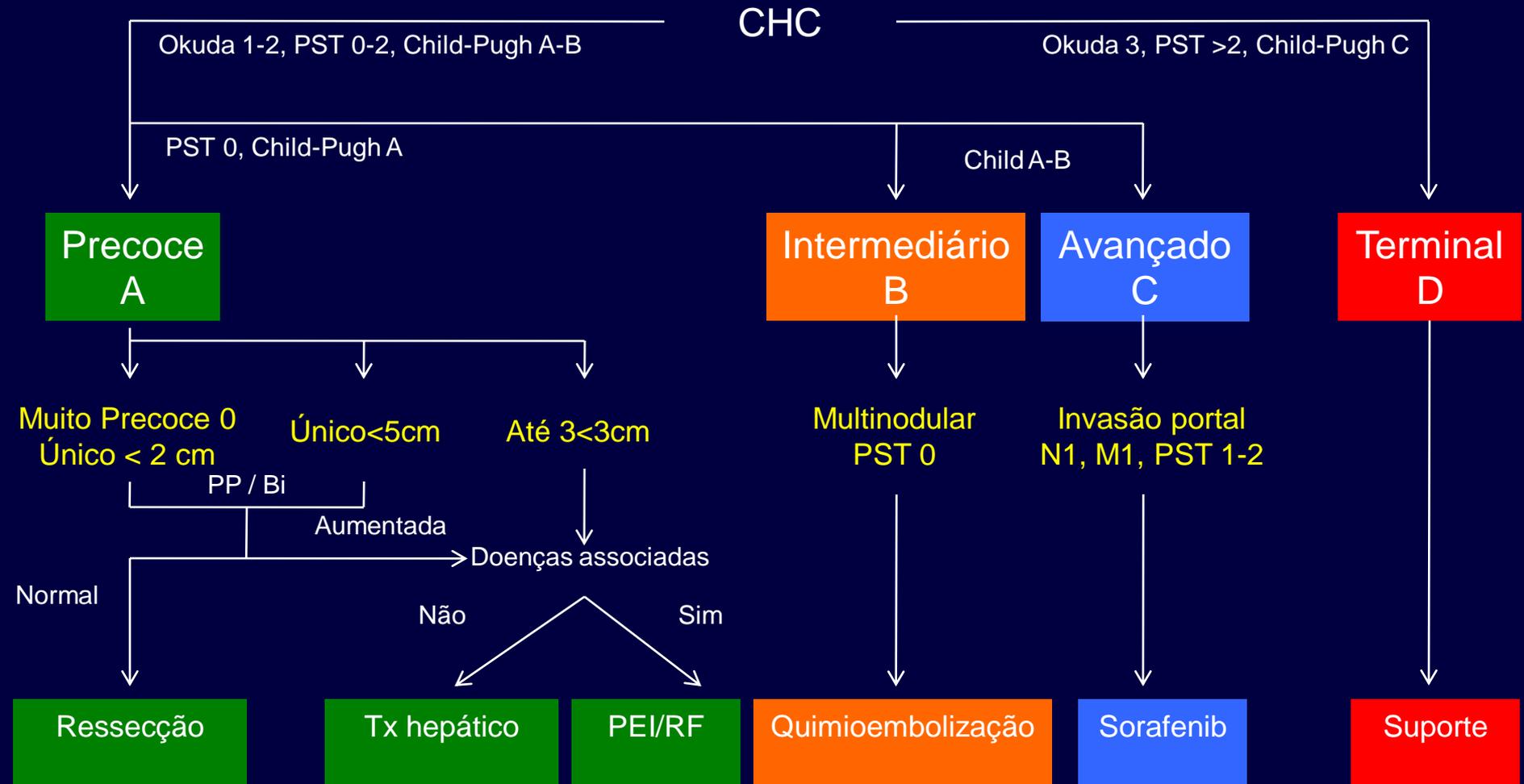
(HEPATOLOGY 2008;47:71-81.)

Portal Vein Thrombosis

Laura M. Kulik,¹ Brian I. Carr,² Mary F. Mulcahy,³ Robert J. Lewandowski,⁴ Bassel Atassi,⁴ Robert K. Ryu,⁴ Kent T. Sato,⁴ Al Benson III,³ Albert A. Nemcek, Jr.,⁴ Vanessa L. Gates,⁴ Michael Abecassis,⁵ Reed A. Omary,⁴ and Riad Salem^{3,4}



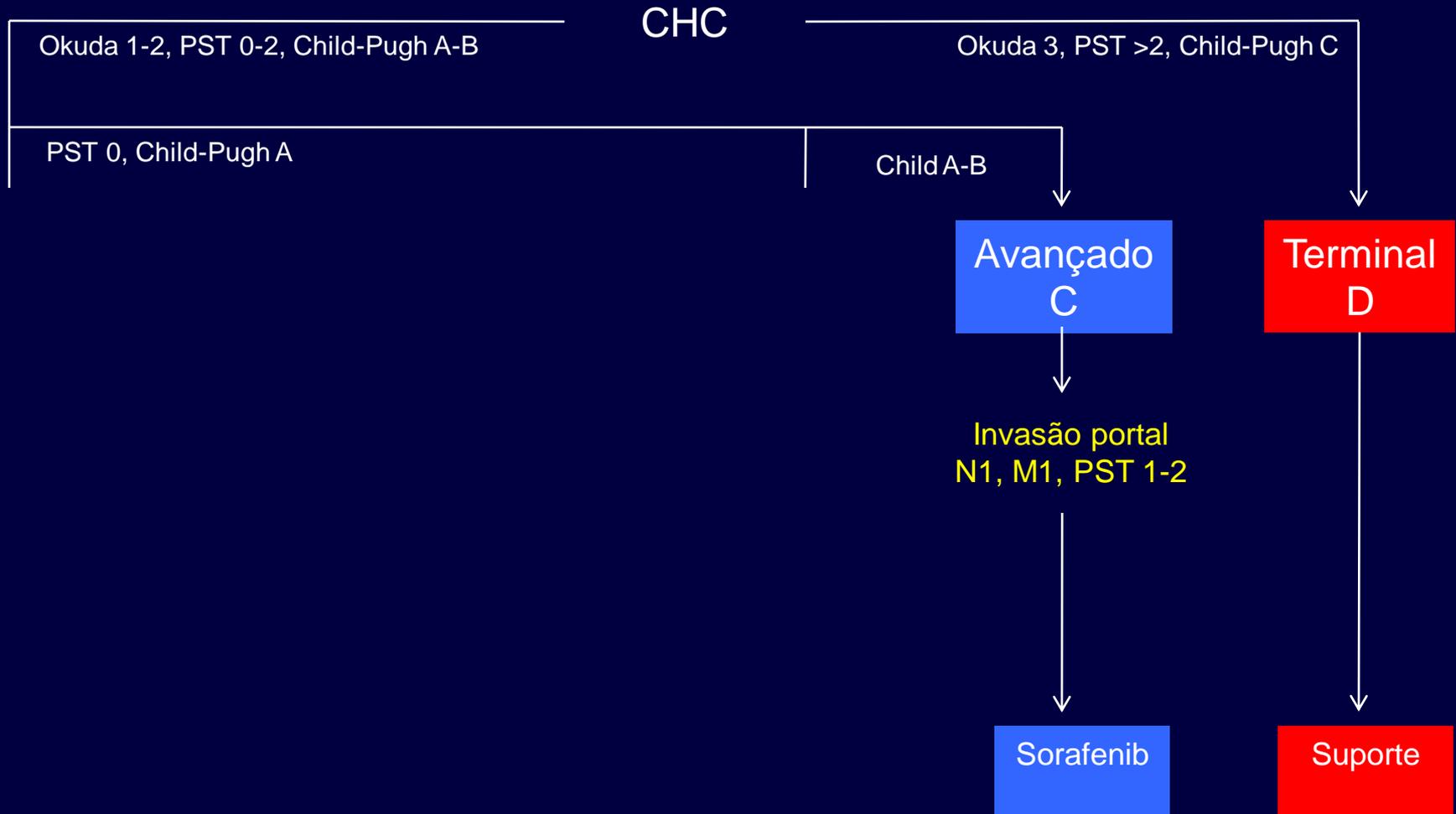
Classificação BCLC e Tratamento CHC



Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Lancet, 2003

Llovet et al. JNCI, 2008

Classificação BCLC e Tratamento CHC

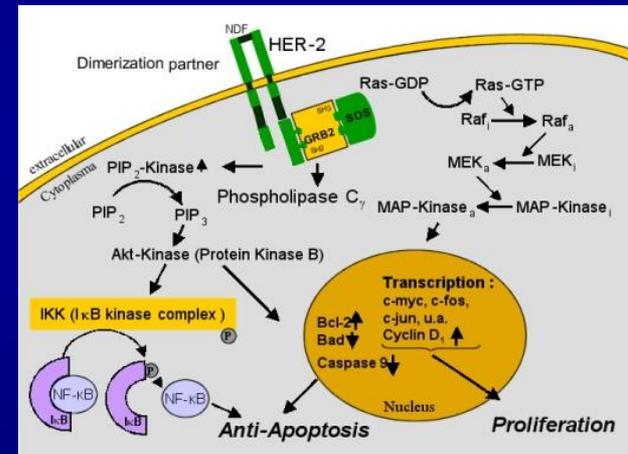
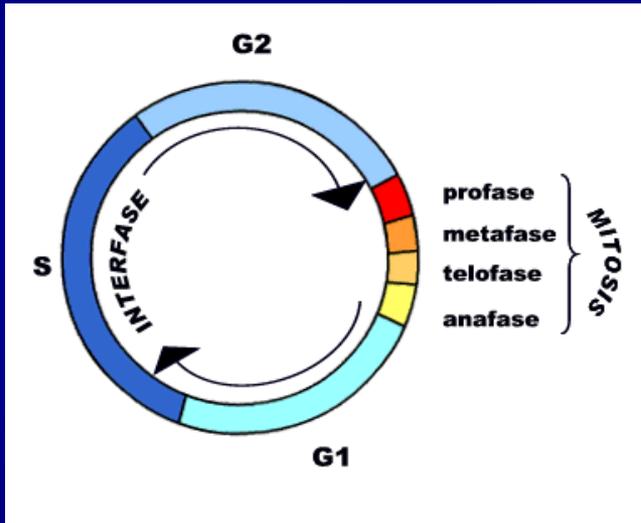


Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Lancet, 2003

Llovet et al. JNCI, 2008

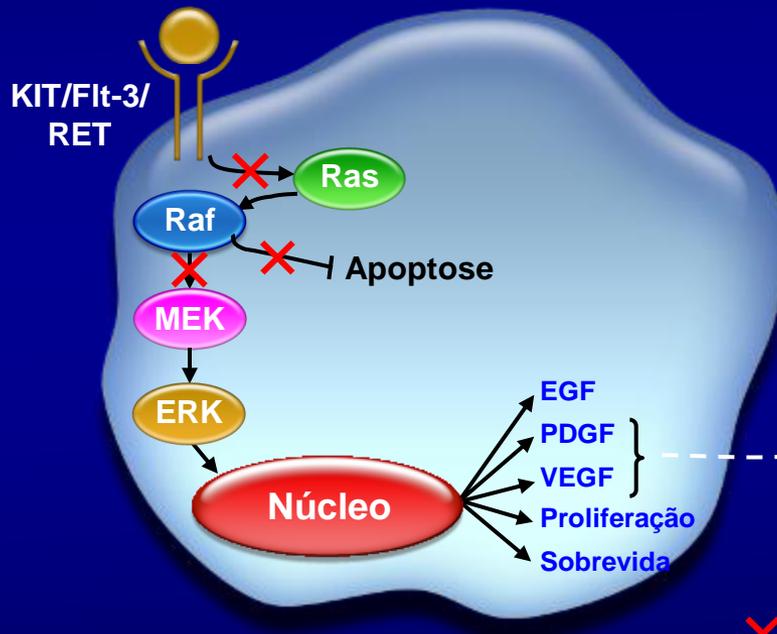
TERAPIAS DE ALVO MOLECULAR / EFEITOS ADVERSOS

QUIMIOTERAPIA X TERAPIA ALVO

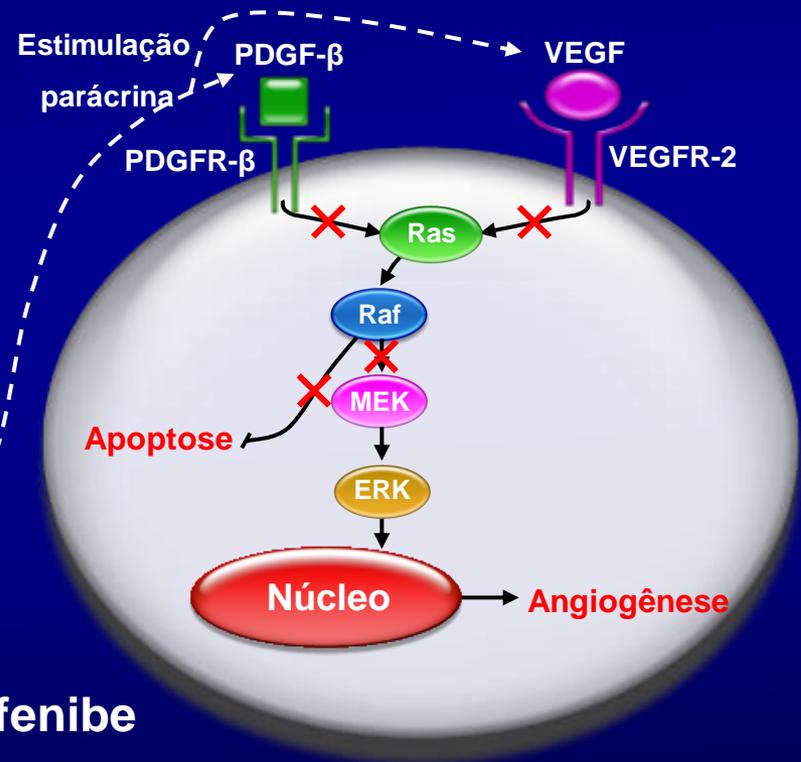


Sorafenibe

Célula tumoral



Célula endotelial ou pericito



X Sorafenibe

ORIGINAL ARTICLE

Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma

Josep M. Llovet, M.D., Sergio Ricci, M.D., Vincenzo Mazzaferro, M.D., Philip Hilgard, M.D., Edward Gane, M.D., Jean-Frédéric Blanc, M.D., Andre Cosme de Oliveira, M.D., Armando Santoro, M.D., Jean-Luc Raoul, M.D., Alejandro Forner, M.D., Myron Schwartz, M.D., Camillo Porta, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Luigi Bolondi, M.D., Tim F. Greten, M.D., Peter R. Galle, M.D., Jean-François Seitz, M.D., Ivan Borbath, M.D., Dieter Häussinger, M.D., Tom Giannaris, B.Sc., Minghua Shan, Ph.D., Marius Moscovici, M.D., Dimitris Voliotis, M.D., and Jordi Bruix, M.D.,
for the SHARP Investigators Study Group*

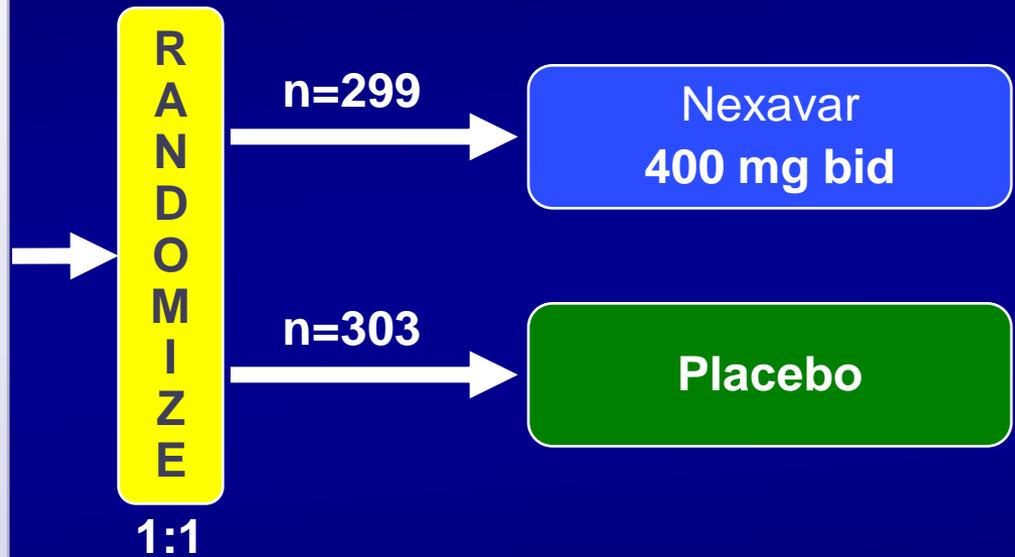
SHARP

Eligibility

- Advanced HCC
- ECOG PS 0-2
- Child-Pugh Class A
- No prior systemic therapy

Stratification

- Macroscopic vascular invasion (portal vein) and/or extrahepatic spread
- ECOG PS (0 vs 1/2)
- Geographic region



- Primary end points: OS (Sobrevida global), TTSP (Tempo até a progressão sintomática)
- Secondary end points: TTP (Tempo até a progressão) - independent assessment

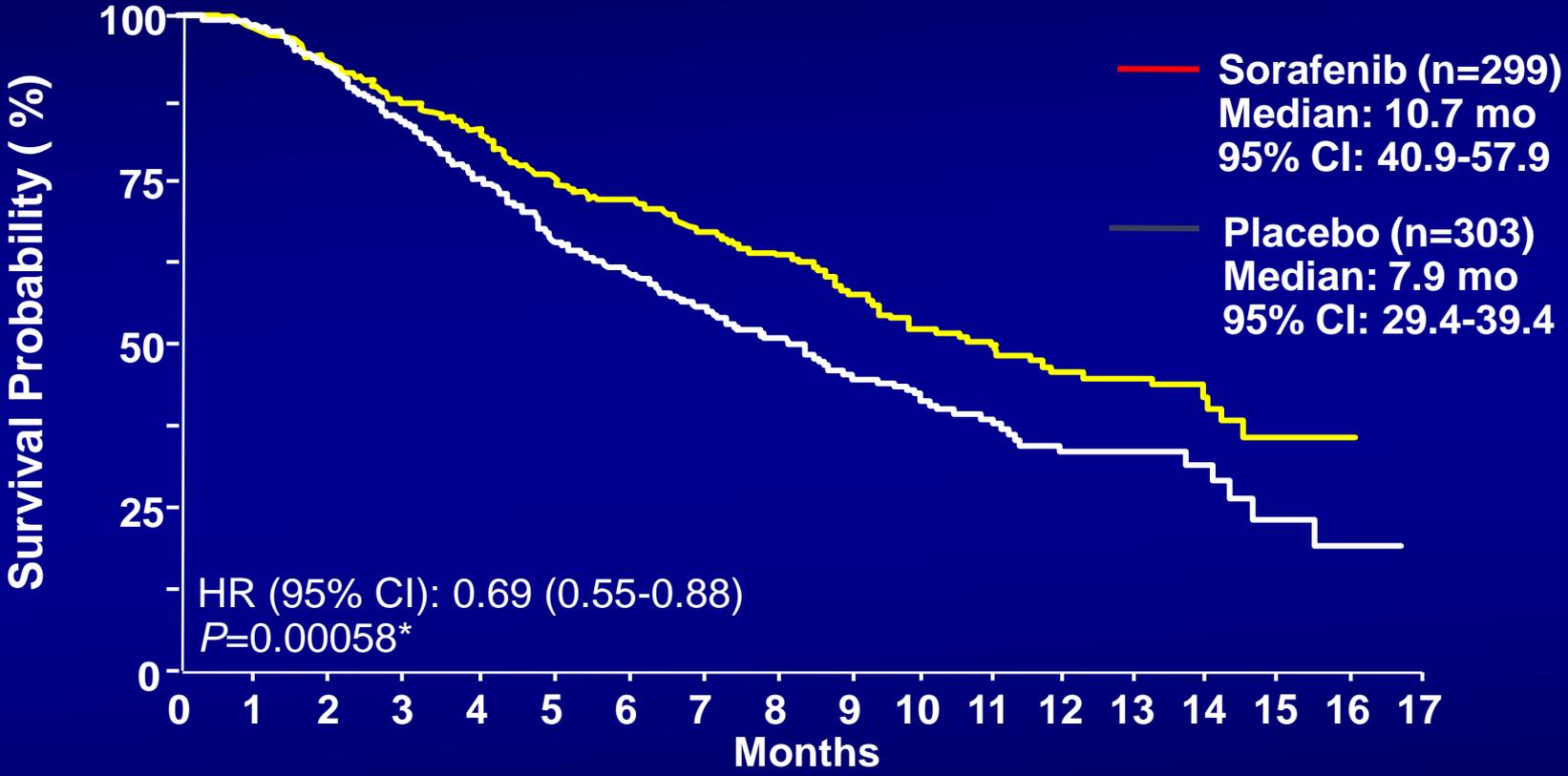
SHARP = Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol; TTSP = time to symptomatic progression.

Llovet JM, et al. *J Clin Oncol*. 2007;25(suppl 18):LBA1.

Estudo SHARP

	Placebo (n=303)	Sorafenibe (n=299)
Idade mediana (anos)	66	65
Fem/Masc (%)	13/87	13/87
Etiologia (%)		
VHB/VHC	18/27	19/29
Álcool/outra	26/29	26/26
Child-Pugh A/B (%)	98/2	95/5
Performance status (%)		
ECOG 0	54	54
ECOG 1	39	38
ECOG 2	7	8

Estudo SHARP



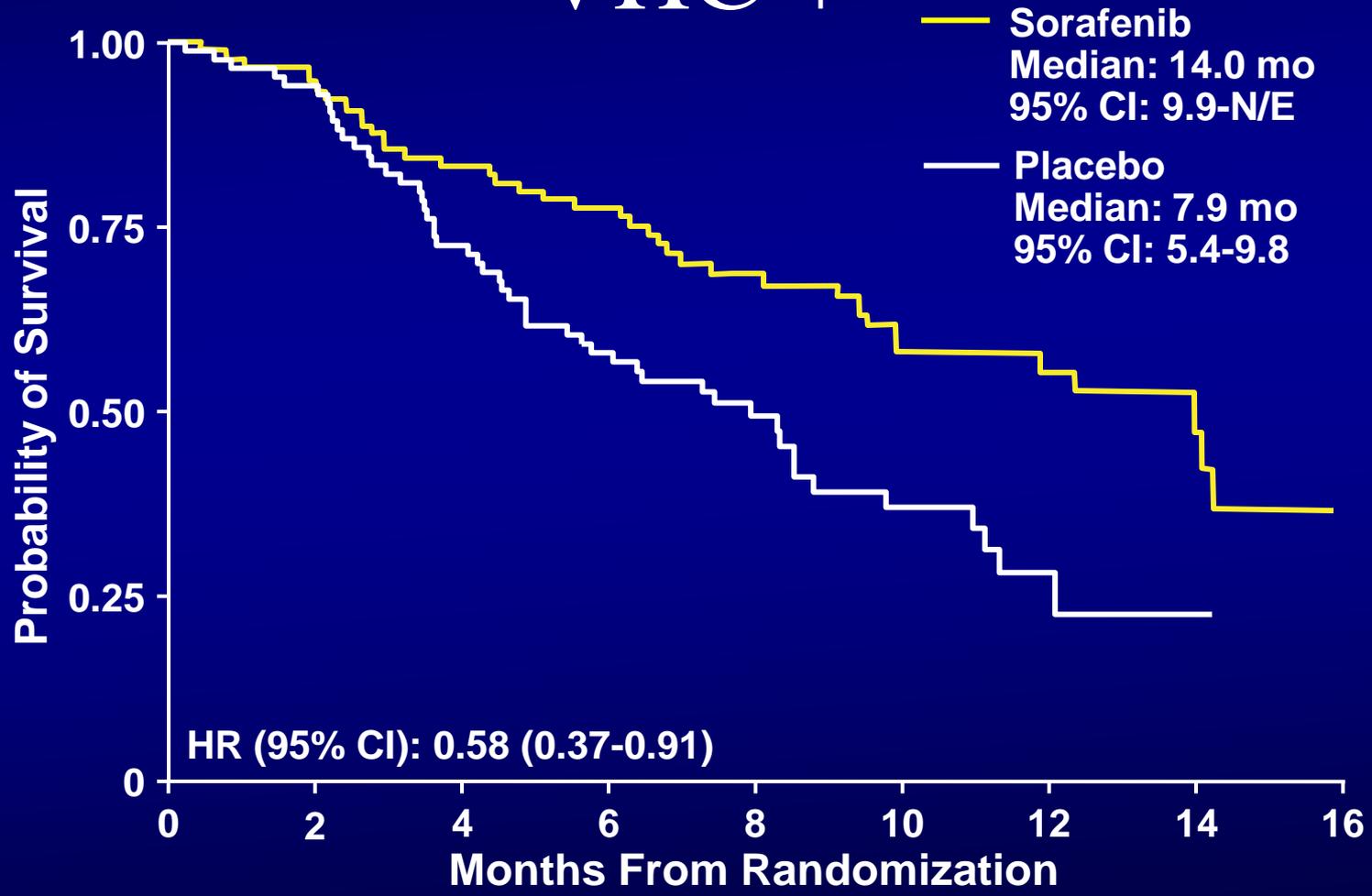
Patients at Risk

Sorafenib	290	270	249	234	213	200	172	140	111	89	68	48	37	24	7	1	0
Placebo	295	272	243	217	189	174	143	108	83	69	47	31	23	14	6	3	0

*O'Brien-Fleming threshold for statistical significance was P=0.0077.

Estudo SHARP

VHC +



N/E = not estimable; HCV = hepatitis C virus.

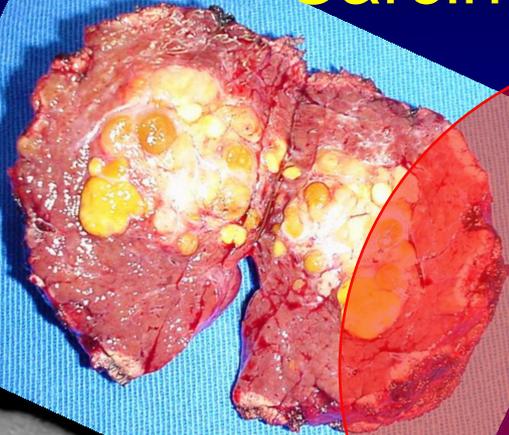
Bolondi L, et al. Abstract 129. Poster and oral presentation at ASCO-GI; Orlando, FL; January 2008.

Table 3. Incidence of Drug-Related Adverse Events (Safety Population).*

Adverse Event	Sorafenib (N=297)			Placebo (N=302)			P Value	
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade <i>percent</i>	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Overall incidence	80			52				
Constitutional symptoms								
Fatigue	22	3	1	16	3	<1	0.07	1.00
Weight loss	9	2	0	1	0	0	<0.001	0.03
Dermatologic events								
Alopecia	14	0	0	2	0	0	<0.001	NA
Dry skin	8	0	0	4	0	0	0.04	NA
Hand-foot skin reaction	21	8	0	3	<1	0	<0.001	<0.001
Pruritus	8	0	0	7	<1	0	0.65	1.0
Rash or desquamation	16	1	0	11	0	0	0.12	0.12
Other	5	1	0	1	0	0	<0.001	0.12
Gastrointestinal events								
Anorexia	14	<1	0	3	1	0	<0.001	1.00
Diarrhea	39	8	0	11	2	0	<0.001	<0.001
Nausea	11	<1	0	8	1	0	0.16	0.62
Vomiting	5	1	0	3	1	0	0.14	0.68
Voice changes	6	0	0	1	0	0	<0.001	NA
Hypertension	5	2	0	2	1	0	0.05	0.28
Liver dysfunction	<1	<1	0	0	0	0	0.50	0.50
Abdominal pain not otherwise specified	8	2	0	3	1	0	0.007	0.17
Bleeding	7	1	0	4	1	<1	0.07	1.00

Abordagem Multidisciplinar

Carcinoma Hepatocelular

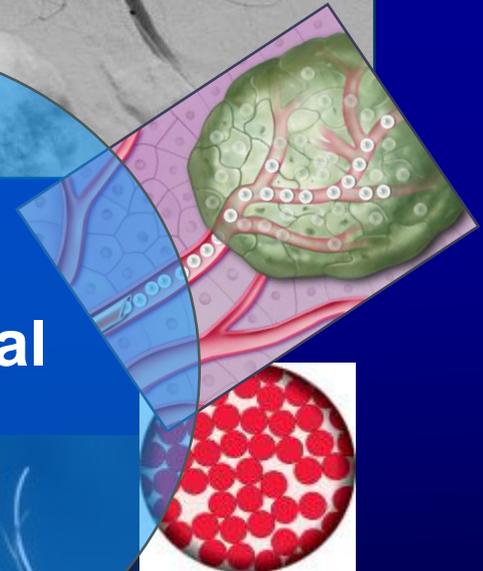


Cirúrgico
Tx Hepático
Ressecção



**Ablação
Transarterial**

RFA
PEIT
TAE
TACE



Terapia Alvo
Sorafenibe

