

##ATO PORTARIA Nº 602 DE 26 DE JUNHO DE 2012.

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto.

##TEX. O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o carcinoma hepatocelular no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 27, de 25 de agosto de 2010; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada – Secretaria de Atenção à Saúde, resolve:

Art. 1º Ficam aprovadas, na forma do Anexo desta Portaria, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Carcinoma de Fígado no Adulto.

§ 1º - As Diretrizes objeto deste Artigo, que contêm o conceito geral do carcinoma hepatocelular, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a identificação ao paciente, ou ao seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizado para o tratamento do carcinoma hepatocelular.

§ 3º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

##ASS HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

##CAR SECRETÁRIO

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS EM ONCOLOGIA CARCINOMA DE FÍGADO NO ADULTO

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 08/01/2012 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para carcinoma hepatocelular no adulto: (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt])) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [tiab] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw])) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt]). Entre 475 referências encontradas, as 321 mais recentes (últimos cinco anos) foram revisadas; identificaram-se 65 estudos clínicos e meta-análises elegíveis; e não foram incluídos 82 artigos sobre doenças ou condições clínicas fora do escopo destas Diretrizes, 48 estudos de ciência básica ou pré-clínica, 42 revisões narrativas ou estudos opinativos, 40 relatos de experiência institucional, 31 relatos de diretrizes internacionais de tratamento, 11 textos sobre produtos sem registro na ANVISA e 2 estudos farmacoeconômicos de outros países.

2. INTRODUÇÃO

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

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

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

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

e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica[9].

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

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

4. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

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

O diagnóstico do hepatocarcinoma pode ser feito preferencialmente por meio de métodos radiológicos dinâmicos, não invasivos, tais como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou ultrassonografia com contraste (US)[12]. O diagnóstico anatomopatológico deve ser reservado para pacientes não cirróticos, e em casos nos quais os métodos radiológicos são inconclusivos, por exame citopatológico ou histopatológico de espécime tumoral obtido por punção com agulha fina ou biópsia hepática percutânea, laparoscópica ou a céu aberto[7,13].

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

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

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

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

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

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

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

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

5. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

5.1. CIRURGIA

A ressecção cirúrgica é o tratamento que confere melhor prognóstico aos doentes de hepatocarcinoma, com taxas de cura entre 40% e 50%; no entanto, apenas 10%-15% dos doentes ao diagnóstico apresentam condições clínicas e extensão tumoral compatíveis com realização de cirurgia curativa[2,3]. A eficácia e segurança na ressecção hepática são fundamentadas na reserva

fisiológica hepática do doente. Assim, a indicação de uma cirurgia de ressecção hepática dependerá do estado clínico do doente e da quantidade prevista de parênquima hepático restante, que deve ser em torno de 10% do peso corporal, havendo possibilidade de sucesso mesmo na ressecção de tumores com diâmetro acima de 10 cm e em casos selecionados de recorrência da doença[23-25]. Nos doentes cirróticos, somente os com a classificação de Child-Pugh A (cirrose inicial) e ausência de hipertensão porta são candidatos à ressecção hepática com segurança. A via de acesso laparoscópica pode ser empregada com resultados oncológicos equivalentes à cirurgia convencional por via aberta[20,26,27].

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

5.2. PROCEDIMENTOS ACESSÓRIOS

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

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

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

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

Há limitada evidência científica de que a quimioterapia sistêmica paliativa resulte em benefícios clinicamente relevantes para doentes com hepatocarcinoma, resultando na maioria dos estudos em baixas taxas de resposta (menor que 20%) e sobrevida mediana de 8 a 10 meses. Há relatos do uso de esquemas terapêuticos com doxorubicina, cisplatina, 5-fluorouracila, interferon, epirubicina, capecitabina, gemcitabina, oxaliplatina, bevacizumabe, erlotinibe, sunitinibe ou sorafenibe, como agentes únicos ou em associação[41-48]; destes antineoplásicos, apenas o sorafenibe conta com evidências de alguma vantagem terapêutica, em termos de eficácia, provenientes de estudos multicêntricos de fase III, em que seu uso foi comparado com o de placebo ou de doxorubicina[49-51]. A experiência clínica no Ocidente com hormonioterapia paliativa usando o antiestrogênio tamoxifeno ou análogos da somatostatina, isoladamente ou em associação, não demonstrou benefício clínico para os doentes[52-54]. Há limitada informação sobre a segurança da quimioterapia paliativa para doentes com comprometimento da função hepática, pelo que esta modalidade de tratamento deve ser reservada para doentes Child-Pugh A.

5.3. OPÇÕES TERAPÊUTICAS (CLASSIFICAÇÃO DE BARCELONA)

Estágio 0:

Ressecção cirúrgica;

Injeção percutânea de etanol;

Ablação por radiofrequência.

Estágio A:

Ressecção cirúrgica;

Transplante hepático;

Injeção percutânea de etanol;

Ablação por radiofrequência.

Estágio B:

Quimioembolização transarterial por cateter, seguida ou não por ressecção cirúrgica.

Estágio C:

Quimioterapia paliativa.

Estágio D:

Medidas de suporte clínico, sem tratamento antitumoral.

6. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

6.1. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A avaliação da resposta ao tratamento do hepatocarcinoma deve ser feita pelo uso de métodos radiológicos dinâmicos, em que a presença de necrose e áreas sem realce ao contraste pode ser traduzida por resposta antitumoral[55].

6.2. CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

A quimioterapia paliativa deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de[9,56]:

Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos pelo National Cancer Institute (EUA), de uso internacional;

Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 3 ou 4 da escala de Zubrod;

Ausência de resposta após o 4º ciclo de quimioterapia citotóxica;

Após 6 ciclos de quimioterapia citotóxica, nos doentes que responderam à quimioterapia;

A qualquer tempo, na evidência de progressão de doença, particularmente nos doentes tratados com sorafenibe;

Falta de aderência ao tratamento;

Manifestação voluntária do doente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.

7. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O monitoramento após tratamento cirúrgico ou transplante hepático para doentes com hepatocarcinoma deve incluir tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdome, com contraste, a cada 6-12 meses, associada à dosagem de AFP[17].

8. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes adultos com diagnóstico de câncer hepatocelular devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do

procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo e pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos cirúrgicos (Grupo 04 e os subgrupos 07 e 16) e de transplantes (Grupo 05, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

É o seguintes o procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia do carcinoma hepatocelular:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

03.04.02.038-9 – Quimioterapia de carcinoma do fígado ou do trato biliar avançado.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Gonçalves CS, Pereira FE, Gayotto LC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997 May-Jun;39(3):165-70.

2 - Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Gonçalves CS, Mattos AA. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(12):1285-90.

3 - Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S115-20.

4 - Salhab M, Canelo R. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2011 Oct-Dec;7(4):463-75.

5 - Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):524-32.

6 - Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1274-83.

7 - Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):513-23.

8 - 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 Jul;30(1):37-47.

9 - BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 13 ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI, 2011. 110p.

10 - Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 Jul;130(7):417-22.

11 - 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 Dec;54(6):1987-97.

12 - Xie L, Guang Y, Ding H, Cai A, Huang Y. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging for focal liver lesions: a meta-analysis. *Ultrasound Med Biol*. 2011 Jun;37(6):854-61.

13 - Lee JM, Trevisani F, Vilgrain V, Wald C. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2011 Oct;17 Suppl 2:S34-43.

14 - Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020-2.

15 - Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis*. 2011;29(3):339-64.

16 - Sherman M, Burak K, Maroun J, Metrakos P, Knox JJ, Myers RP, et al. Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol*. 2011 Oct;18(5):228-40.

17 - Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e11-22.

18 - Outwater EK. Imaging of the liver for hepatocellular cancer. *Cancer Control*. 2010 Apr;17(2):72-82.

19 - Varotti G, Ramacciato G, Ercolani G, Grazi GL, Vetrone G, Cescon M, et al. Comparison between the fifth and sixth editions of the AJCC/UICC TNM staging systems for hepatocellular carcinoma: multicentric study on 393 cirrhotic resected patients. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Sep;31(7):760-7.

20 - Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM, Taouli B, et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2010 Jun;12(5):289-99.

21 - Sirivatanauksorn Y, Tovikkai C. Comparison of staging systems of hepatocellular carcinoma. *HPB Surg*. 2011;2011:818217.

22 - Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*. 2005 Apr;41(4):707-16.

23 - Yamashita Y, Taketomi A, Shirabe K, Aishima S, Tsuijita E, Morita K, et al. Outcomes of hepatic resection for huge hepatocellular carcinoma (≥ 10 cm in diameter). *J Surg Oncol*. 2011 Sep 1;104(3):292-8.

24 - Zhou Y, Sui C, Li B, Yin Z, Tan Y, Yang J, et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a local experience and a systematic review. *World J Surg Oncol*. 2010;8:55.

25 - Zhou YM, Li B, Xu DH, Yang JM. Safety and efficacy of partial hepatectomy for huge (≥ 10 cm) hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Med Sci Monit*. 2011 Feb 25;17(3):RA76-83.

26 - Li N, Wu YR, Wu B, Lu MQ. Surgical and oncologic outcomes following laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatol Res*. 2012 Jan;42(1):51-9.

27 - Vigano L, Tayar C, Laurent A, Cherqui D. Laparoscopic liver resection: a systematic review. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16(4):410-21.

28 - 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 Oct;17 Suppl 2:S44-57.

29 - Gordon-Weeks AN, Snaith A, Petrinic T, Friend PJ, Burls A, Silva MA. Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria. *Br J Surg*. 2011 Sep;98(9):1201-8.

30 - Bertot LC, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol*. 2011 Dec;21(12):2584-96.

31 - Schoppmeyer K, Weis S, Mossner J, Fleig WE. Percutaneous ethanol injection or percutaneous acetic acid injection for early hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD006745.

32 - Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Alcazar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:31.

33 - Tiong L, Maddern GJ. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2011 Sep;98(9):1210-24.

34 - Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2010 Mar;52(3):380-8.

35 - Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(3):CD004787.

36 - Doffoel M, Bonnetain F, Bouche O, Vetter D, Abergel A, Fratte S, et al. Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9402). *Eur J Cancer*. 2008 Mar;44(4):528-38.

37 - Xie F, Zang J, Guo X, Xu F, Shen R, Yan L, et al. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and microsphere embolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Mar;138(3):455-62.

38 - Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007 Jan-Feb;30(1):6-25.

39 - Wang N, Guan Q, Wang K, Zhu B, Yuan W, Zhao P, et al. TACE combined with PEI versus TACE alone in the treatment of HCC: a meta-analysis. *Med Oncol*. 2011 Dec;28(4):1038-43.

40 - Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int*. 2010 May;30(5):741-9.

41 - Boige V, Raoul JL, Pignon JP, Bouche O, Blanc JF, Dahan L, et al. Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFC03-03 trial. *Br J Cancer*. 2007 Oct 8;97(7):862-7.

42 - Kaseb AO, Garrett-Mayer E, Morris JS, Xiao L, Lin E, Onicescu G, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib for advanced hepatocellular carcinoma and predictors of outcome: final results of a phase II trial. *Oncology*. 2012;82(2):67-74.

43 - Louafi S, Boige V, Ducreux M, Bonyhay L, Mansoubakht T, de Baere T, et al. 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.

44 - Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 20;23(27):6657-63.

45 - Pohl J, Zuna I, Stremmel W, Rudi J. Systemic chemotherapy with epirubicin for treatment of advanced or multifocal hepatocellular carcinoma. *Chemotherapy*. 2001 Sep-Oct;47(5):359-65.

46 - von Delius S, Lersch C, Mayr M, Stock K, Schulte-Frohlinde E, Schmid RM, et al. Capecitabine for treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2007 Dec;54(80):2310-4.

47 - Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Oct 19;97(20):1532-8.

48 - Koeberle D, Montemurro M, Samaras P, Majno P, Simcock M, Limacher A, et al. Continuous Sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06). *Oncologist*. 2010;15(3):285-92.

49 - Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA*. 2010 Nov 17;304(19):2154-60.

50 - Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90.

51 -Zhang T, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, et al. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs*. 2010 Mar;21(3):326-32.

52 - Verset G, Verslype C, Reynaert H, Borbath I, Langlet P, Vandebroek A, et al. Efficacy of the combination of long-acting release octreotide and tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomised multicentre phase III study. *Br J Cancer*. 2007 Sep 3;97(5):582-8.

53 - Nowak AK, Stockler MR, Chow PK, Findlay M. Use of tamoxifen in advanced-stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *Cancer*. 2005 Apr 1;103(7):1408-14.

54 - Jia WD, Zhang CH, Xu GL, Ge YS, Wang W. Octreotide therapy for hepatocellular carcinoma: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Hepatogastroenterology*. 2010 Mar-Apr;57(98):292-9.

55 - Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 2009 Feb 1;115(3):616-23.

56 - BRASIL, Ministério da Saúde. Cuidados paliativos oncológicos: controle de sintomas. Rio de Janeiro: INCA, 2001. 130p.