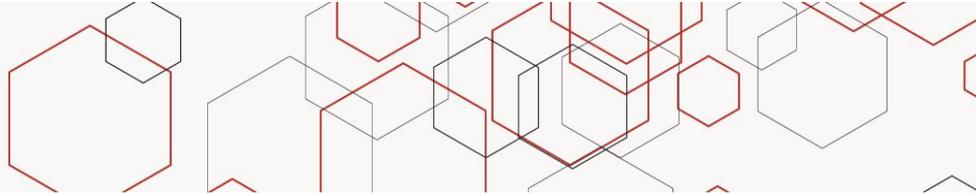


Relatório de **recomendação**

Maio/2022

Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas

Carcinoma hepatocelular no adulto



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do carcinoma hepatocelular no adulto

Brasília – DF
2022

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE.

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br



CONTEXTO

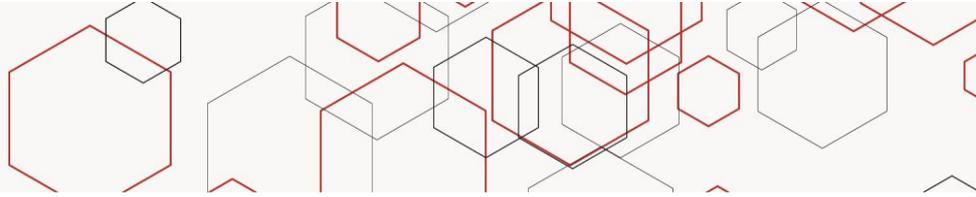
Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica



de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

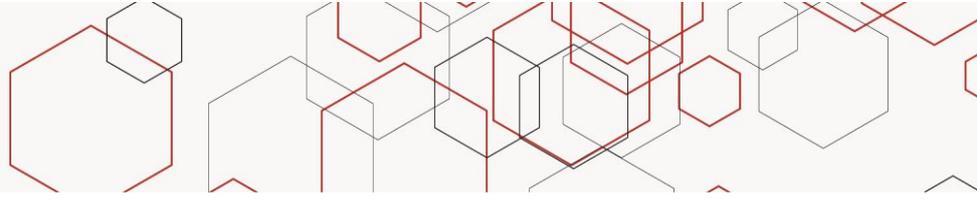
Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Carcinoma Hepatocelular no Adulto é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no seu artigo 26º, parágrafo único, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. A atualização destas DDT, antes denominadas de Câncer de fígado no adulto, tem como objetivos revisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre o tratamento de indivíduos com carcinoma hepatocelular na rede de cuidados do SUS.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Estas Diretrizes foram inicialmente apresentadas ao Plenário da Conitec em sua 85ª Reunião Ordinária, ocorrida em 04 de fevereiro de 2020. No entanto, os membros do Plenário presentes solicitaram a alteração do título das Diretrizes, além de alterações nas seções de Prevenção, de Rastreamento e de Tratamento. Os membros do Plenário também questionaram a possibilidade do medicamento sorafenibe ser preconizado, uma vez que havia recebido recomendação desfavorável de incorporação pelo Ministério da Saúde, apontando a necessidade de uma discussão ampliada sobre o assunto. Após as adequações solicitadas, estas Diretrizes foram reapresentadas aos membros da CONITEC presentes na 108ª reunião do Plenário, realizada nos dias 04 e 05 de maio de 2022, que deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação destas Diretrizes.



DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS DO CARCINOMA HEPATOCELULAR NO ADULTO

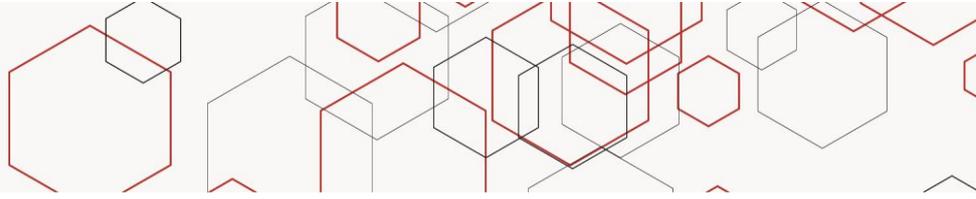
1. INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas hepáticas primárias são o sexto tipo mais comum de neoplasia maligna e a quarta principal causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo. O carcinoma hepatocelular (CHC) representa 75 a 85% das neoplasias primárias do fígado. Sua incidência global anual é estimada entre 500.000 e 1.000.000 novos casos, levando a 700.000 mortes por ano^{1,2}. O CHC é atualmente a complicação mais comum e a principal causa de morte em pacientes com cirrose hepática compensada³. A grande maioria dos casos (90%) está associada ao desenvolvimento de cirrose. As infecções crônicas pelos vírus da hepatite B e vírus da hepatite C estão envolvidas em mais de 80% dos casos de CHC⁴.

O Brasil é considerado um país com baixa incidência de CHC, com incidência anual de 3,5% em pacientes cirróticos⁵. Em 2009, uma pesquisa nacional incluiu dados de 29 centros e um total de 1.405 pacientes diagnosticados com CHC. A mediana de idade foi de 59 anos e 78% dos casos eram do sexo masculino. A cirrose hepática estava presente em 98% dos casos e as etiologias mais comuns foram infecção crônica por hepatite C (54%), hepatite B (16%) e alcoolismo (14%)⁶.

Os principais fatores de risco para CHC são cirrose hepática, infecções pelos vírus da hepatite C e B, contaminação de alimentos por aflatoxinas, ingestão alcoólica abusiva, diabetes, obesidade, doença hepática gordurosa não alcoólica e hemocromatose hereditária⁷⁻¹². A cirrose, independentemente da etiologia, é o mais frequente fator de risco para o desenvolvimento de CHC, principalmente nos pacientes portadores de hepatite C. Ainda entre os pacientes cirróticos, aqueles com idade mais avançada, do sexo masculino, com maior atividade inflamatória hepática ou gravidade da cirrose estão sob risco ainda maior para o desenvolvimento desta neoplasia¹³.

A identificação de fatores de risco (e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.



Estas Diretrizes visam a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do carcinoma hepatocelular no adulto, com o objetivo de orientar o que é válido e não válido técnico-cientificamente, com base em evidências que garantam a segurança, a efetividade e a reprodutibilidade, para orientar condutas e protocolos assistenciais.

2. METODOLOGIA

A descrição da metodologia científica das presentes Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) (questões de pesquisas definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo, elaboração das estratégias de busca, descrição do fluxo de seleção das evidências científicas e as tabulações dos dados das características dos participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança, quando aplicável) encontra-se no Apêndice metodológico.

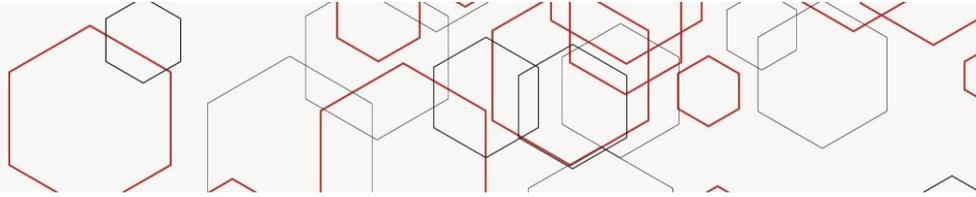
3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

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

4. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS PARA ONCOLOGIA (CID-O)

A classificação morfológica do carcinoma hepatocelular se enquadra em:

- M8170/3 – Carcinoma hepatocelular SOE;
- M8171/3 - Carcinoma hepatocelular fibrolamelar;
- M8180/3 - Carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma combinados.



5. DIAGNÓSTICO

5.1. Rastreamento

O rastreamento do CHC é indicado em pacientes cirróticos independentemente da etiologia; para os portadores de hepatite C com fibrose avançada e para os portadores de hepatite B, independentemente da função hepática. Para pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica associada à síndrome metabólica, o rastreamento deve ser realizado naqueles com fibrose hepática graus 3 ou 4¹⁷.

Recomenda-se que o rastreamento seja realizado por ultrassonografia de abdome a cada 6 meses, entre os pacientes com diagnóstico de cirrose hepática que possam se beneficiar do tratamento curativo do tumor (Child-Pugh A ou Child-Pugh B, sem comorbidades)¹⁵⁻¹⁷.

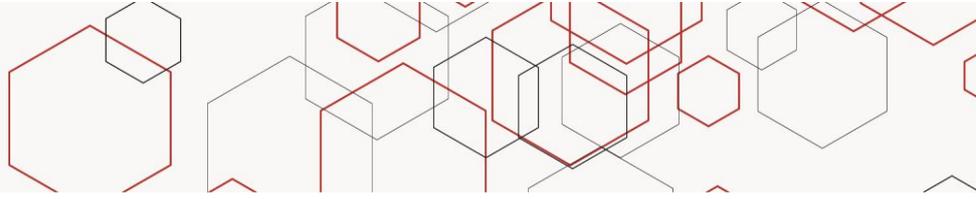
A dosagem de alfa fetoproteína (AFP) apresenta sensibilidade e especificidade insuficientes para ser usada isoladamente no diagnóstico precoce do CHC, podendo ser realizada associada ao exame de imagem^{15, 16, 18}.

5.2. Diagnóstico por imagem

Os diagnósticos do CHC deve ser realizado, preferencialmente, por exames de imagem não invasivos, tais como a ultrassonografia (US) com contraste, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM), as quais também podem ser utilizadas para o estadiamento, conforme o método proposto pelo “*Barcelona Clinic Liver Cancer Group*” (BCLC)¹⁹.

Já o diagnóstico anatomopatológico deve ser reservado para pacientes não cirróticos e para aquelas situações em que os exames de imagem sejam inconclusivos. Nestes casos, deve-se realizar o exame citopatológico ou histopatológico de espécime tumoral obtido por punção com agulha fina ou biópsia hepática percutânea, laparoscópica ou a céu aberto^{20,21}.

Os 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. Nesses casos, se a lesão



permanecer estável por 18 a 24 meses, o tempo de seguimento pode ser estendido a cada 6 a 12 meses.

As lesões entre 1 cm e 2 cm devem ser avaliadas por punção-biópsia com agulha fina, em que pesem as taxas de resultados falsos negativos entre 30% e 40%. Em tumores com diâmetro maior que 2 cm, o diagnóstico de CHC pode ser confirmado por quaisquer métodos de imagem que mostrarem nódulo desse tamanho com presença de hipervascularização arterial e clareamento na fase portal. Deve-se realizar biópsia caso a lesão não apresentar aspecto típico de vascularização ao exame radiológico²²⁻²⁴.

Para avaliar a extensão da doença, TC do tórax e TC ou RNM do abdome e pelve devem ser realizadas²⁵. Além disso, o potencial de ressecção da lesão deve ser definido por estudo angiográfico hepático, podendo ser realizado por via convencional, por TC helicoidal (angioTC) ou por angioressonância magnética (angioRM)²⁶.

5.3. Estadiamento

Para o estadiamento do CHC, utiliza-se preferencialmente o método proposto pelo BCLC, que incorpora parâmetros clínicos e radiológicos. A classificação de Barcelona é a mais difundida na prática clínica:

- 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);

A classificação de Barcelona é apropriada para definir a conduta no doente com CHC e cirrose²⁷, conforme a Figura 1.M

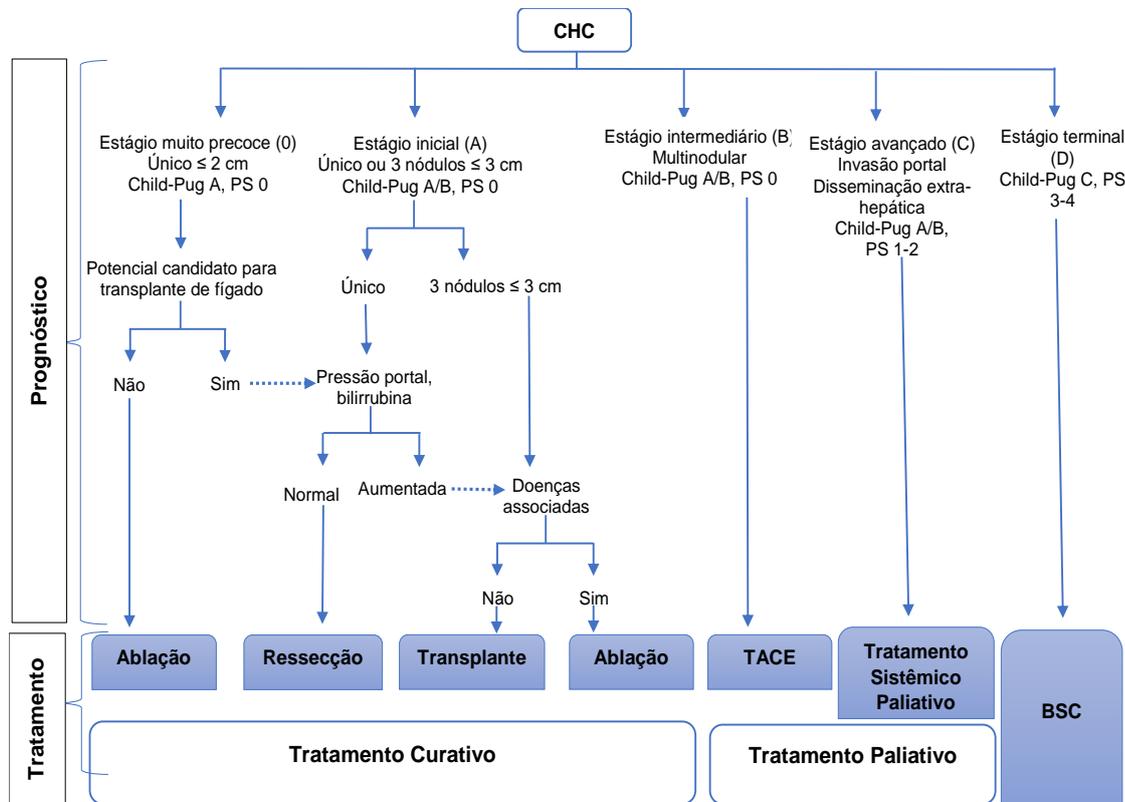
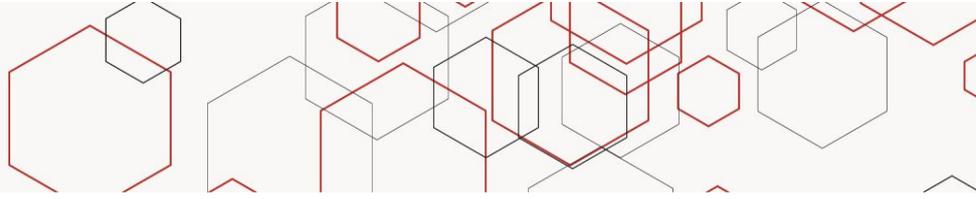


Figura 1 – Fluxograma para o estadiamento do carcinoma hepatocelular e respectivas opções terapêuticas. Adaptado de do BCLC²⁷.

Legenda: CHC: carcinoma hepatocelular; BSC: *best standard supportive care* – cuidados paliativos; TACE: quimioembolização transarterial.

6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nestas DDT os pacientes com idade igual ou maior a 19 anos e que tenham diagnóstico de carcinoma hepatocelular classificado morfológicamente como M8170/3, M8171/3 ou M8180/3.



Para realização de transplante hepático, o paciente deverá apresentar diagnóstico precoce de carcinoma hepatocelular associado à cirrose (tumor único até 5 cm de diâmetro ou até três tumores de até 3 cm de diâmetro) e boa função hepática (Child-Pugh classe A, bilirrubinas normais e ausência de hipertensão portal).

7. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

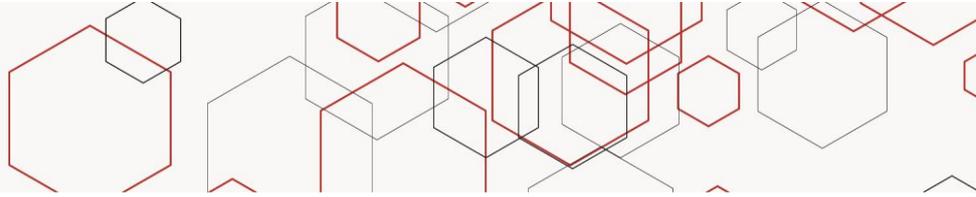
Serão excluídos destas DDT pacientes com diagnóstico de tumores primários não carcinoma hepatocelular, tais como colangiocarcinoma, ou tumores hepáticos secundários.

Pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso de alguns dos medicamentos preconizados serão excluídos do uso do respectivo medicamento.

8. PREVENÇÃO

A prevenção do CHC deve incluir as seguintes estratégias¹⁴:

- Diagnóstico precoce de hepatite B e terapia antiviral precoce para portadores de hepatite C;
- Imunização universal contra hepatite B em populações em risco para o CHC;
- Prevenção e tratamento contra o abuso de álcool, principalmente nos portadores de doença hepática crônica, sobretudo quando causada por vírus da hepatite B e C;
- Prevenção e tratamento do diabetes melito e da obesidade nos portadores doença hepática;
- Mudança de estilo de vida favorável ao controle do peso nos portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica.



9. TRATAMENTO

9.1. Ressecção cirúrgica e transplante hepático

A ressecção é a principal opção terapêutica curativa para o paciente com CHC e com fígado não cirrótico²⁸. No entanto, a minoria dos pacientes (10 a 15%) apresentam condições clínicas e extensão tumoral compatíveis com realização desta cirurgia no momento do diagnóstico. Portanto, a cirurgia de ressecção hepática será indicada conforme o estado clínico do paciente e da quantidade prevista de parênquima hepático restante, a qual deve ser de aproximadamente 10% do peso corporal.

Já nos pacientes com CHC associado à cirrose, o transplante de fígado (TxH) é considerado o tratamento curativo quando o paciente possui boa função hepática (Child-Pugh classe A, bilirrubinas normais e ausência de hipertensão portal) e o CHC é diagnosticado em estágios precoces, de acordo com os critérios de Milão (tumor único até 5 cm de diâmetro ou até três tumores de até 3 cm de diâmetro)²⁹.

Quando os pacientes permanecerem em lista de espera por mais de 6 meses, podem ser submetidos à quimioembolização transarterial, com o objetivo de ajudá-los a manter os critérios de Milão (“downstaging”), de modo a serem mantidos em espera para TxH²⁹⁻³².

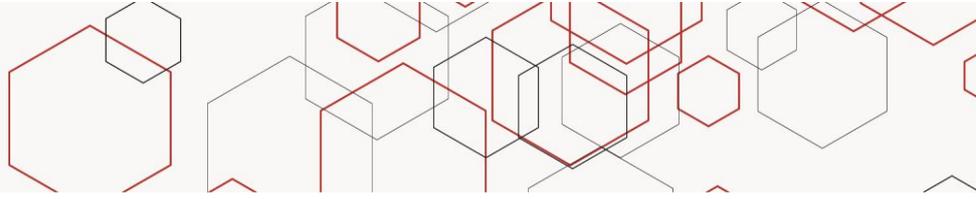
Pacientes com CHC candidatos à TxH devem ser tratados para infecção crônica por hepatite C, conforme linhas de tratamento definidas no referido PCDT. Após o transplante hepático, a imunossupressão deve ocorrer conforme disposto no respectivo PCDT.

9.2. Tratamento locoregional não-cirúrgico

9.2.1. Ablação

Os métodos ablativos, considerados curativos para o CHC, podem ser realizados por injeção alcoólica percutânea (IAP) ou por radiofrequência (RF), sendo as opções de escolha para pacientes com CHC em estágio BCLC 0/A que não são elegíveis para ressecção cirúrgica³⁴.

A RF é o método preferencial para tumores menores que 5 cm, pois proporciona um controle superior



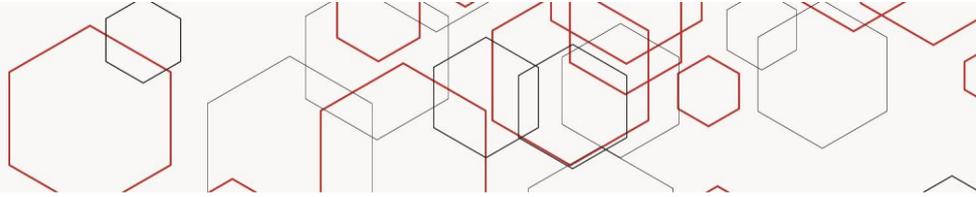
de doença. A principal desvantagem da RF é o seu maior custo e a maior taxa de eventos adversos, tais como risco de sangramento, pneumotórax, abscesso hepático ou perfuração de alças intestinais. A taxa de mortalidade atribuível para o procedimento varia entre zero e 0,3%. Caso o tumor esteja localizado perto da árvore biliar ou de órgãos viscerais, deve-se evitar a realização de RF. Além disso, devido à dispersão do calor, a RF pode ser ineficaz em tumores localizados perto de grandes vasos sanguíneos³⁵.

A IAP é recomendada nos casos em que a RF não é tecnicamente viável, particularmente para nódulos menores que 3 cm. Os eventos adversos mais comuns da IAP são dor, febre e sensação de intoxicação alcoólica. Um declínio na função hepática é menos provável de ocorrer após a IAP do que com ressecção cirúrgica ou quimioembolização. A taxa de mortalidade atribuível ao procedimento é inferior a 1%. A IAP está contraindicada em casos de ascite descontrolada ou diátese hemorrágica^{36, 37}.

9.2.1.1. Radioterapia

O tratamento local ablativo do CHC por radioterapia estereotáxica foi avaliado apenas em estudos retrospectivos, em sua maioria com reduzido número de pacientes. No entanto, trata-se de uma terapia não-invasiva com eficácia aparentemente semelhante à ablação por RF, conferindo taxa de controle local superior a 80%³⁸⁻⁴⁷. A dose total de radioterapia varia de 24 a 60 Gy em uma a 6 frações.

A radioterapia deve ser indicada para pacientes não candidatos à ressecção cirúrgica, em lesões inferiores a 3 cm e distantes das alças intestinais. A radioterapia estereotáxica pode, inclusive, ser realizada quando o paciente apresentar lesão numa área portal central, em regiões adjacentes a grandes vasos ou vias biliares, próximas ao diafragma ou à superfície hepática, situações nas quais a RF é contraindicada. A radioterapia estereotáxica hepática é relativamente bem tolerada, especialmente em pacientes com escore de Child-Pugh menor ou igual a 7, com risco de óbito associado ao tratamento inferior a 1%³⁸⁻⁴⁷. Os eventos adversos mais frequentes são elevação das enzimas hepáticas e bilirrubina, anorexia, dor abdominal e náusea, geralmente de grau leve³⁸⁻⁴⁷. Desta forma, a radioterapia estereotáxica pode ser utilizada como tratamento ablativo em locais onde a tecnologia já está disponível.



9.3. Quimioembolização

Quando a doença é irresssecável, a embolização intra-arterial hepática pode reduzir as dimensões do CHC, tornando-o passível de cirurgia radical em alguns doentes e controlando temporariamente os sintomas. Porém, não há evidências de que a quimioembolização promova aumento do tempo de sobrevida ^{48, 49}. O procedimento consiste na cateterização e injeção pela artéria hepática direita ou esquerda de quimioterapia antineoplásica (geralmente doxorubicina), contraste radiopaco e um agente embolizante, para promover a necrose tumoral e mínima lesão do tecido hepático normal.

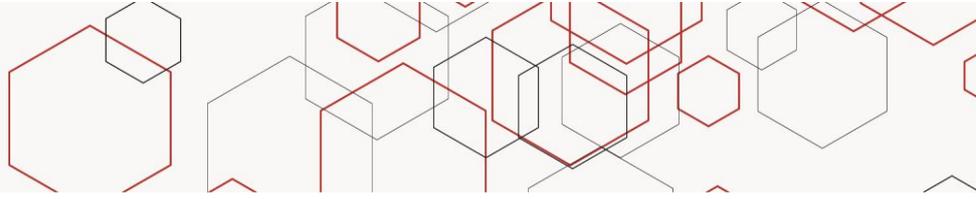
O procedimento pode ser associado à RF e está indicado para doentes com carcinoma hepatocelular estágio B. Além disso, a indicação é limitada à capacidade funcional 0 ou 1 (escala da *Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG), com tumor ocupando menos de 50% do volume hepático, com função hepática e renal preservadas, na ausência de tumor extra-hepático, trombose da veia porta, infecção ativa, colestase ou comorbidades clinicamente não compensadas ^{50, 51}.

Diversos agentes embolizantes podem ser usados, como partículas de Gelfoam, microesferas de acetato de polivinila e esferas carregadas com quimioterápicos, estas últimas também conhecidas como DEB (drug-eluting beads) ^{52, 53}. Apesar de tratar-se de tecnologia mais moderna e com a perspectiva de menor risco de eventos adversos, ainda não se comprovou que DEB é superior à quimioembolização clássica (cTACE) para os desfechos de eficácia e eventos adversos. Além disso, trata-se de uma técnica mais custosa que a quimioembolização clássica. Dois pequenos estudos randomizados ^{54, 55} compararam DEB versus cTACE e não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre os métodos para os desfechos de eficácia e segurança avaliados. Portanto, ainda não é possível recomendar DEB em detrimento à cTACE ⁵⁶.

9.4. Tratamento sistêmico

9.4.1. Após ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência ou quimioembolização transarterial

A terapia antiviral pode apresentar benefícios clínicos como a redução da recorrência e o aumento da



sobrevida após o tratamento local com intenção curativa do CHC relacionado à infecção crônica pelo vírus da hepatite B ^{57, 58}. Nestes casos, recomenda-se observar o disposto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções do Ministério da Saúde ⁵⁹.

A terapia citotóxica com doxorrubicina, epirrubicina, capecitabina ou tegafur não produz benefício clínico em termos de redução da recorrência ou aumento da sobrevida após o tratamento local com intenção curativa do carcinoma hepatocelular em população não-asiática. Por isso, seu uso adjuvante não é recomendado por estas DDT ⁶⁰⁻⁶⁶.

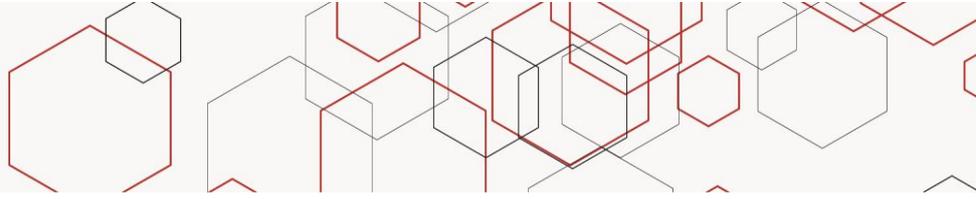
A terapia antiangiogênica com sorafenibe não produz benefício clínico em termos de redução da recorrência ou aumento da sobrevida após o tratamento local com intenção curativa do carcinoma hepatocelular. Por isso, estas Diretrizes não recomendam o uso desse medicamento em pacientes que realizam ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência ou quimioembolização transarterial.

9.4.2. Quimioterapia paliativa

A quimioterapia sistêmica paliativa pode resultar em benefício clínico (qualidade de sobrevida de 2 a 3 meses), embora esteja associada ao risco de toxicidade, com incidência maior de neutropenia, trombocitopenia, neuropatia, alopecia, síndrome pé-mão, rash cutâneo, diarreia e hipertensão arterial sistêmica ⁷⁴⁻⁷⁸.

A quimioterapia sistêmica paliativa pode ser indicado para pacientes com ^{75, 79, 80}:

- Doença avançada ou metastática, sem indicação para terapias locorregionais ou para os portadores de progressão de doença após terapias locorregionais;
- Boa capacidade funcional (escores ECOG 0, 1 ou 2);
- Função hepática Child-Pugh Classe A (excepcionalmente, aqueles indivíduos com hepatite B e sem cirrose, independentemente da função hepática);
- Função cardíaca New York Heart Association (NYHA) classe I ou II;
- Função renal adequada (creatinina sérica menor ou igual a 1,5 vezes o limite superior do



intervalo normal);

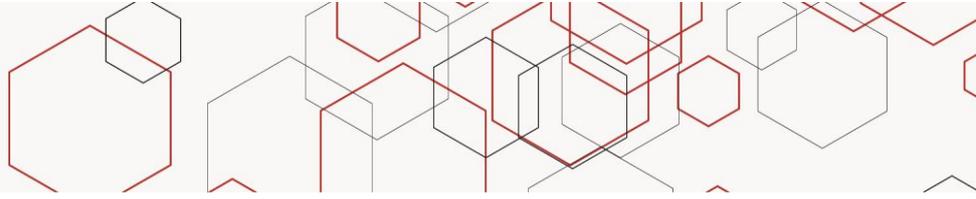
- Função hematológica adequada (contagem de plaquetas menor ou igual a $60 \times 10^9/L$; hemoglobina maior ou igual a 8,5 g/dL; e relação internacional normalizada menor ou igual a 2,3, ou tempo de protrombina menor ou igual a 6 segundos acima de controle); e
- Comorbidades compatíveis com expectativa de vida de 12 semanas ou mais.

Para a quimioterapia sistêmica paliativa de primeira linha no carcinoma hepatocelular avançado ou metastático, o sorafenibe^{76, 77, 81, 82} é o tratamento de eleição. Na indisponibilidade deste fármaco ou quando este for contraindicado ao paciente, pode ser utilizada quimioterapia citotóxica (doxorrubicina; 5-fluoruracil, leucovorina e oxaliplatina)^{78, 80, 83-88}. A dose recomendada de sorafenibe é de 400 mg, de 12 em 12 horas. Este medicamento foi avaliado pela Conitec, conforme Relatório de Recomendação nº 368, de agosto de 2018. Contudo, o Plenário da Conitec entendeu que não havia “necessidade de criação de um novo procedimento APAC específico para a incorporação do sorafenibe nos esquemas quimioterápicos utilizados no SUS para o tratamento do CHC avançado irresssecável em monoterapia na quimioterapia paliativa”. Assim, a decisão final do Ministério da Saúde foi por sua não incorporação⁶⁷⁻⁷³.

Já a quimioterapia sistêmica paliativa de segunda-linha no carcinoma hepatocelular avançado ou metastático pode empregar regorafenibe, quando os pacientes apresentarem boa capacidade funcional (escores ECOG 0 ou 1) e tiverem apresentado falha terapêutica ao uso de sorafenibe. Não são candidatos a tal tratamento os pacientes que receberam previamente outros esquemas terapêuticos ou que interromperam o uso de sorafenibe por toxicidade clínica⁸⁹.

As terapias paliativas sistêmicas empregando tamoxifeno, sunitinibe, erlotinibe, flutamida, acetato de megestrol, everolimo e ramucirumabe não demonstraram evidência de benefício clínico. Portanto, seu uso não é recomendado por estas Diretrizes⁹⁰⁻⁹⁹.

Os pacientes com capacidade funcional comprometida (escore ECOG 3 ou 4) ou que apresentem grande extensão de doença (definido pela presença de, pelo menos, três dos seguintes achados: comprometimento pelo tumor maior que 50% do fígado, ascite, albumina sérica menor que 3 g/dL e bilirrubina total maior que 3 mg/dL) não devem receber terapia antineoplásica^{100, 101}.



O Quadro 1 abaixo resume as recomendações terapêuticas para o CHC:

Quadro 1 – Síntese das recomendações terapêuticas para o CHC de acordo com a classificação de Barcelona (BCLC).

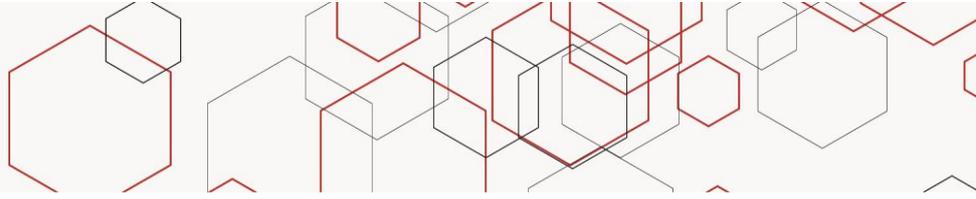
Estágio	Terapia
Estágio 0	<ul style="list-style-type: none">● Ressecção cirúrgica● Injeção percutânea de etanol● Ablação por radiofrequência● Radioterapia estereotáxica
Estágio A	<ul style="list-style-type: none">● Ressecção cirúrgica● Transplante hepático● Injeção percutânea de etanol● Ablação por radiofrequência● Radioterapia estereotáxica
Estágio B	<ul style="list-style-type: none">● Quimioembolização transarterial por cateter, seguida ou não por ressecção cirúrgica
Estágio C	<ul style="list-style-type: none">● Tratamento sistêmico paliativo
Estágio D	<ul style="list-style-type: none">● Medidas paliativas de suporte clínico, sem tratamento antitumoral

Fonte: Adaptado de Clavein et al, 2012²⁵.

9.5. Critérios de interrupção

O tratamento deve ser interrompido caso haja evidência de, pelo menos, um dos seguintes ^{critérios104-106}:

- Progressão radiológica, tal como definido pelo critério “mRECIST” (aumento de, pelo menos, 20% na soma dos diâmetros de lesões de alvo viáveis, tomando como referência a menor soma dos diâmetros da lesão alvo);
- Progressão sintomática;
- Ocorrência de efeitos adversos inaceitáveis;
- Redução da capacidade funcional para escores ECOG 3 ou 4;
- Manifestação da vontade do paciente ou de seus responsáveis legais.



A progressão sintomática deve ser estimada através de anamnese e exame físico estruturados. Questionários padronizados, como o Functional Assessment of Cancer Therapy–Hepatobiliary Symptom Index 8 (FHSI8), também podem ser empregados como métodos adicionais. O FHSI8 é uma subescala extraída do questionário de 45 itens de Avaliação Funcional da Terapia do Câncer - Hepatobiliar (FACT-Hep), que avalia com propriedade a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com câncer de fígado, ducto e pâncreas ¹⁰⁷.

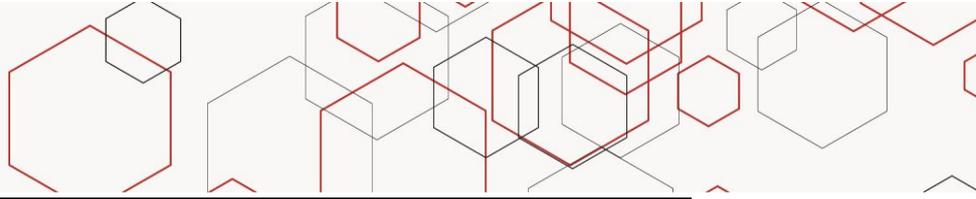
Variações nos níveis de AFP durante o tratamento (aumento ou redução) podem ser utilizadas para avaliar o prognóstico do paciente. Porém, isoladamente, não são capazes de modificar a conduta terapêutica ¹⁰⁶.

10. MONITORAMENTO

A resposta ao tratamento deve ser avaliada conforme a medida do tamanho tumoral viável, obtida por meio de TC ou RNM de abdome, conforme o sistema de diagnóstico por imagem LIRADS disposto no Quadro 2¹⁰³.

Quadro 2 – Resposta de tratamento por meio de TC/RNM.

Categoria de Resposta	Critério
LT-RT Não viáveis	<ul style="list-style-type: none">• Nenhum realce lesional• Tratamento específico padrão de realce esperado
LT-RT Equivocado	Realce atípico para tratamento específico padrão de realce esperado e não encontrando critérios para provavelmente ou definitivamente viáveis
LT-RT Viáveis	Nodular, pseudotumoral, e tecido de espessura irregular em ou ao longo da lesão tratada com quaisquer dos seguintes: <ul style="list-style-type: none">• Hiper-avanço da fase arterial;• Aparência de “washout”;



Categoria de Resposta	Critério
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="571 259 1018 293">• Realce similar ao pré-tratamento

Fonte: Adaptado da American College of Radiology¹⁰³.

Em relação aos potenciais eventos adversos dos medicamentos, pacientes em uso de sorafenibe devem ser monitorados quanto ao seu surgimento, sendo os mais comuns: elevação de enzimas hepáticas, fadiga, hipertensão arterial, síndrome mão-pé e diarreia¹⁰².

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 a 12 meses, associada à dosagem de AFP³¹.

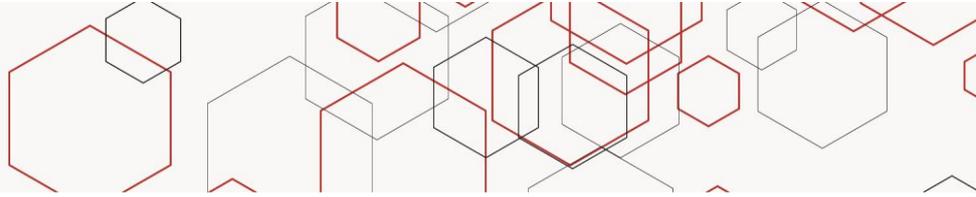
11. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes destas DDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de medicamentos.

Casos de CHC devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, estadiar, tratar e acompanhar os pacientes.

Além da familiaridade que tais hospitais guardam com o estadiamento, tratamento e controle de eventos 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 a garantia do atendimento das pacientes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Entre tais ações incluem-se a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES), a autorização prévia dos procedimentos, o monitoramento da produção dos procedimentos (por

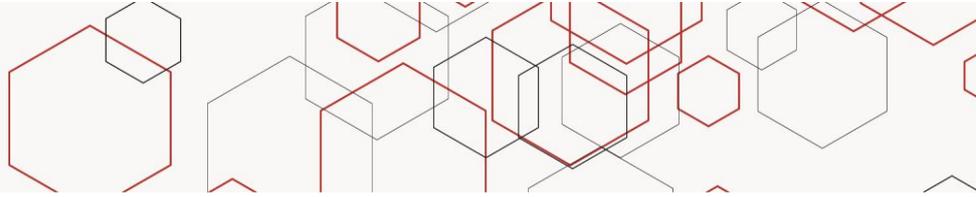


exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos) e a verificação dos percentuais da frequência dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda e segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou do protocolo adotados no hospital, a regulação do acesso assistencial, a qualidade da autorização, a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses), a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a 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.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. A exceção é feita ao mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo; do nilotinibe e do dasatinibe para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica; do rituximabe para a poliquimioterapia do linfoma foliolar e do linfoma difuso de grandes células B; e dos trastuzumabe e pertuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama, que são adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos aos hospitais habilitados em oncologia no SUS, por meio das secretarias estaduais de saúde. Os procedimentos quimioterápicos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (“Tabela do SUS”) não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais as terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados pelo 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 de medicamento antineoplásico é do hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou



nome do procedimento e por código da CID-10 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 atualizada e disponibilizada.

Os procedimentos radioterápicos da tabela do SUS aplicáveis a pacientes com diagnóstico de CHC são os seguintes:

03.04.01.051-0 - Radioterapia estereotáxica

Os procedimentos da Tabela do SUS para a quimioterapia de CHC são os seguintes:

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

Ainda, outros procedimentos recomendados a pacientes com diagnóstico de CHC e que estão disponíveis no SUS são:

04.16.04.017-9 Alcoolização percutânea de carcinoma hepático

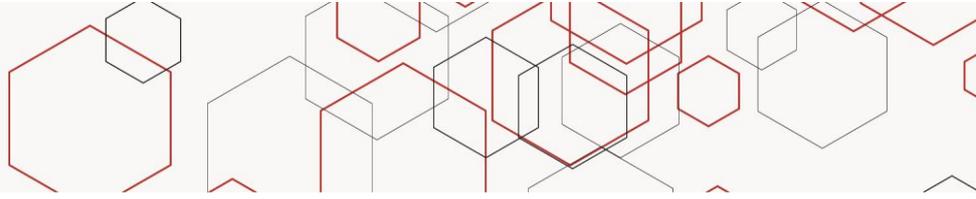
04.16.04.018-7 Tratamento de carcinoma hepático por radiofrequência

04.16.04.019-5 Quimioembolização de carcinoma hepático

05.05.02.006-8 Transplante de fígado (orgão de doador vivo)

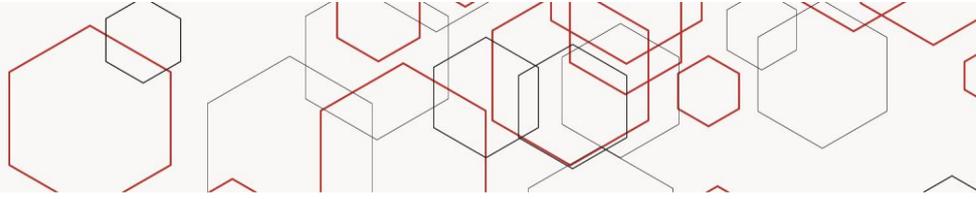
05.06.01.002-3 Acompanhamento de paciente pos-transplante de rim fígado coração pulmão células-tronco hematopoéticas e/ou pâncreas.

A indicação de transplante hepático deve observar o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

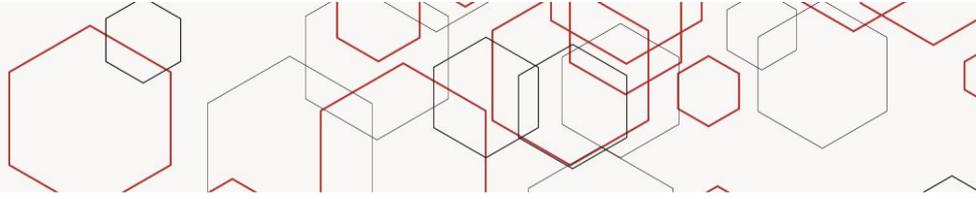


12.REFERÊNCIAS

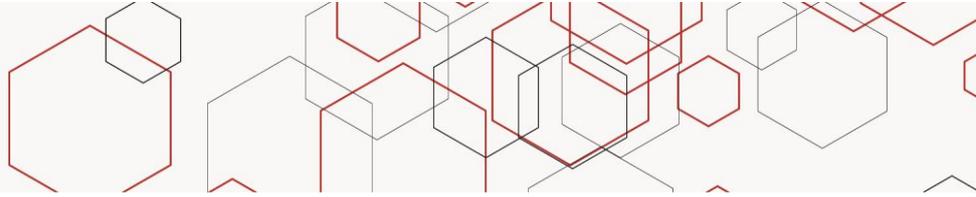
1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Chagas AL, Mattos AA, Carrilho FJ, Bittencourt PL, Vezozzo DCP, Horvat N, et al. BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY UPDATED RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. *Arq Gastroenterol.* 2020;57(supl 1):1-20.
3. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006;43(6):1303-10.
4. Okuda H. Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2007 21(1):161-73.
5. Paranagua-Vezozzo DC, Matielo CE, Chagas AL, Kikuchi LO, Mello ES, Alves VA, et al. Incidence Of Hepatocellular Carcinoma In Cirrhotic Patients In Sao Paulo, Brazil. *Hepatology.* 2006;44:504A-5A.
6. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics.* 2010;65(12):1285-90.
7. Montesano R, Hainaut P, Wild CP. Hepatocellular carcinoma: from gene to public health. *Journal of the National Cancer Institute.* 1997;89(24):1844-51.
8. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2012;28(2):109-22.
9. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *British journal of cancer.* 2007;97(7):1005-8.
10. Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, La Vecchia C, et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Annals of Oncology.* 2008;20(2):353-7.



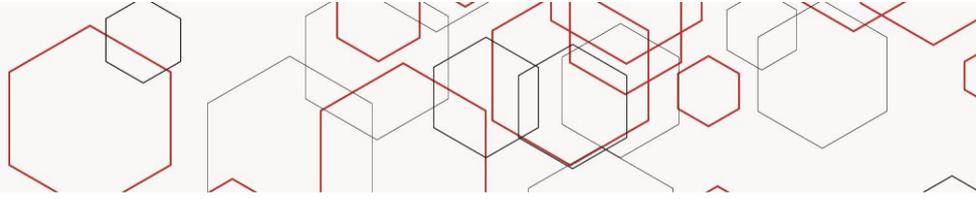
11. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. AFLD, NASH and liver cancer. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2013;10(11):656-65.
12. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology*. 2001;33(3):647-51.
13. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5):S35-50.
14. Carrillo FJ, Mattos AA, Vianey AF, Vezozzo DC, Marinho F, Souto FJ, et al. Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Arquivos de gastroenterologia*. 2015;52:2-14.
15. Trinchet JC CC, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, Roulot D, Mallat A, Hillaire S, Cales P, Ollivier I. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3-and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54(6):1987-97.
16. Farinati F MD, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, Rapaccini G, Del Poggio P, Di Nolfo MA, Benvegnù L, Zoli M. Diagnostic and prognostic role of α -fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither?. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(3):524-32.
17. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
18. Zhang BH YB, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2004;130(7):417-22.
19. 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 in medicine & biology*. 2011;37(6):854-61.
20. 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. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(3):513-23.



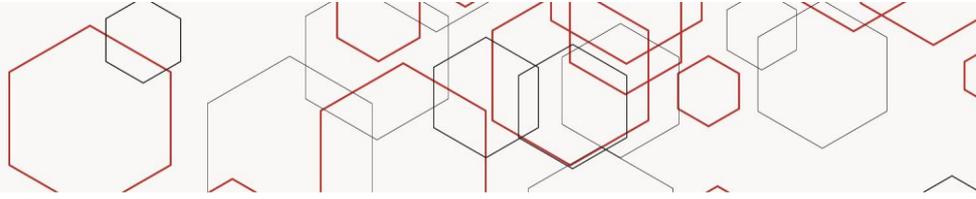
21. Lee JM, Trevisani F, Vilgrain V, Wald C. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation*. 2011;17(S2):S34-43.
22. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
23. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto 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. *Digestive diseases*. 2011;29(3):339-64.
24. 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. *Current oncology*. 2011;18(5):228.
25. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The lancet oncology*. 2012;13(1):e11-22.
26. Outwater EK. Imaging of the liver for hepatocellular cancer. . *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*. 2010;17(2):72.
27. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. Aasld guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358-80.
28. Mohanty S, Rajaram R, Bilimoria KY, Salem R, Pawlik TM, Bentrem DJ. Assessment of non-surgical versus surgical therapy for localized hepatocellular carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2016;113(2):175-80.
29. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(11):693-700.
30. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(11):2587-96.



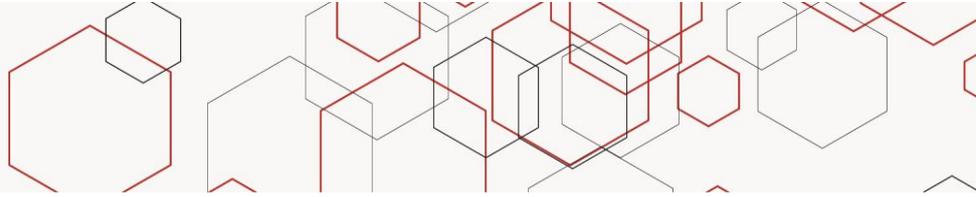
31. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The lancet oncology*. 2012;13(1):e11-22.
32. Yu CY, Ou HY, Huang TL, Chen TY, Tsang LC, Chen CL, et al. Hepatocellular carcinoma downstaging in liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2012;44(2):412-4.
33. Saúde BMD. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. In: Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância PeCdl, Sexualmente Transmissíveis dHIVAedHv, editors. Brasília: Ministério da Saúde.; 2017.
34. European Association For The Study Of The Liver. EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2012;56(4):908-43.
35. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *European Journal of ultrasound*. 2001;13(2):159-66.
36. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *Journal of hepatology*. 2005;43(3):458-64.
37. Shiina S, Teratani T, Obi S, Hamamura K, Koike Y, Omata M. Percutaneous ethanol injection therapy for liver tumors. *European journal of ultrasound*. 2001;13(2):95-106.
38. Su TS, Liang P, Liang J, Lu HZ, Jiang HY, Cheng T, et al. Long-term Survival Analysis of Stereotactic Ablative Radiotherapy Versus Liver Resection for Small Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2017;98(3):639-46.
39. Lu XJ, Dong J, Ji LJ, Xiao LX, Ling CQ, Zhou J. Tolerability and efficacy of gamma knife radiosurgery on hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Oncotarget*. 2016;7(3):3614-22.
40. Matsuo Y, Yoshida K, Nishimura H, Ejima Y, Miyawaki D, Uezono H, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis/inferior vena cava tumor thrombosis: evaluation by comparison with conventional three-dimensional conformal radiotherapy. *Journal of radiation research*. 2016;57(5):512-23.



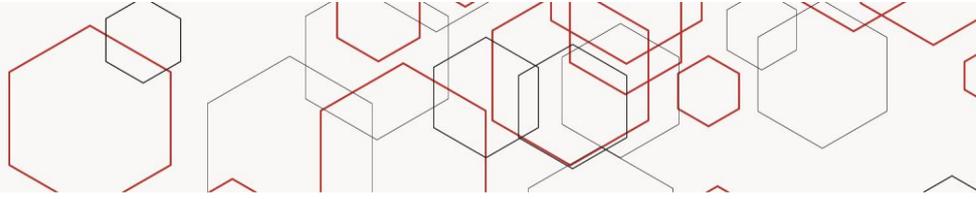
41. Oladeru OT, Miccio JA, Yang J, Xue Y, Ryu S, Stessin AM. Conformal external beam radiation or selective internal radiation therapy—a comparison of treatment outcomes for hepatocellular carcinoma. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2016;7(3):433.
42. Feng MU, Marshall VD, Parikh N. Use of radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: An analysis of the SEER-Medicare database. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(4):2016-7.
43. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;34(5):452-9.
44. Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, Matsukiyo Y, Kogame M, Kishimoto Y, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency ablation and CyberKnife® for initial solitary hepatocellular carcinoma: A pilot study. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(48):13490.
45. Jacob R, Turley F, Redden DT, Saddekni S, Aal AK, Keene K, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy following transarterial chemoembolization in patients with non-resectable hepatocellular carcinoma tumours of ≥ 3 cm. *HPB*. 2015;17(2):140-9.
46. Honda Y, Kimura T, Aikata H, Kobayashi T, Fukuhara T, Masaki K, et al. Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(3):530-6.
47. Huang WY, Jen YM, Lee MS, Chang LP, Chen CM, Ko KH, et al. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012;84(2):355-61.
48. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo) embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *The Cochrane Library*. 2011;3:CD004787.
49. Doffoël M, Bonnetain F, Bouché O, Vetter D, Abergel A, Fratté S, et al. Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9402). *European journal of cancer*. 2008;44(4):528-38.



50. 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. *Medical oncology*. 2011;28(4):1038-43.
51. Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver International*. 2010;30(5):741-9.
52. 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. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2007;30(1):6-25.
53. 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. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2012;138(3):455-62.
54. 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(12):255-64.
55. 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.
56. Chen P, Yuan P, Chen B, Sun J, Shen H, Qian Y. Evaluation of drug-eluting beads versus conventional transcatheter arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2017;41(1):75-85.
57. Liu GM, Huang XY, Shen SL, Hu WJ, Peng BG. Adjuvant antiviral therapy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology Research*. 2016;46(1):100-10.
58. Xu X, Huang P, Tian H, Chen Y, Ge N, Tang W, et al. Role of lamivudine with transarterial chemoembolization in the survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(6):1273-8.



59. Saúde BMD. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. In: Saúde Md, editor. Brasília2016.
60. Hasegawa K, Takayama T, Ijichi M, Matsuyama Y, Imamura H, Sano K, et al. Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: A randomized trial. *Hepatology*. 2006;44(4):891-5.
61. Lai EC, Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wong J. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Archives of Surgery*. 1998;133(2):183-8.
62. Pokorny H, Gnant M, Rasoul-Rockenschaub S, Gollackner B, Steiner B, Steger G, et al. Does additional doxorubicin chemotherapy improve outcome in patients with hepatocellular carcinoma treated by liver transplantation?. *American journal of transplantation*. 2005;5(4):788-94.
63. Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, Machin D, Soo KC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *The Cochrane Library*. 2009;1:CD001199.
64. Söderdahl G BL, Isoniemi H, Cahlin C, Höckerstedt K, Broomé U, Mäkisalo H, Friman S, Ericzon BG,. A prospective, randomized, multi-centre trial of systemic adjuvant chemotherapy versus no additional treatment in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplant international*. 2006;19(4):288-94.
65. Xia Y, Qiu Y, Li J, Shi L, Wang K, Xi T, et al. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized controlled trial. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(12):3137-44.
66. Ishizuka M, Kubota K, Nemoto T, Shimoda M, Kato M, Iso Y, et al. Administration of adjuvant oral tegafur/uracil chemotherapy post hepatocellular carcinoma resection: A randomized controlled trial. *Asian Journal of Surgery*. 2016;39(3):149-54.
67. Bruix J TT, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, Cai J, Poon RT, Han KH, Tak WY, Lee HC,. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(13):1344-54.
68. Giorgio A MM, Montesarchio L, Merola F, Santoro B, Coppola C, Gatti P, Amendola F, Di Sarno



A, Calvanese A, Matteucci P. Sorafenib combined with radio-frequency ablation compared with sorafenib alone in treatment of hepatocellular carcinoma invading portal vein: a western randomized controlled trial. *Anticancer research*. 2016;36(11):6179-83.

69. Hoffmann K, Ganten T, Gotthardt D, Radeleff B, Settmacher U, Kollmar O, et al. Impact of neoadjuvant Sorafenib treatment on liver transplantation in HCC patients-a prospective, randomized, double-blind, phase III trial. *BMC Cancer*. 2015;15(1):392.

70. Kan X, Jing Y, Wan QY, Pan JC, Han M, Yang Y, et al. Sorafenib combined with percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of medium-sized hepatocellular carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(2):247-55.

71. Kudo M, Ikeda K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, Yoon JH, Hori T, Kumada H, Hayashi N, Kaneko S. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *European journal of cancer*. 2011;47(14):2117-2.

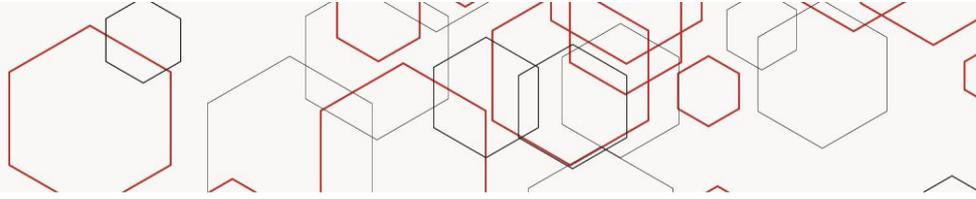
72. Meyer T, Fournier R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, Stubbs C, Stocken DD, Wall L, Watkinson A, Hacking N. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(8):565-75.

73. Sansonno D, Longo LG, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *The oncologist*. 2012;17(3):359-66.

74. Bruix J, Castells A, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *Journal of hepatology*. 2017;67(5):999-1008.

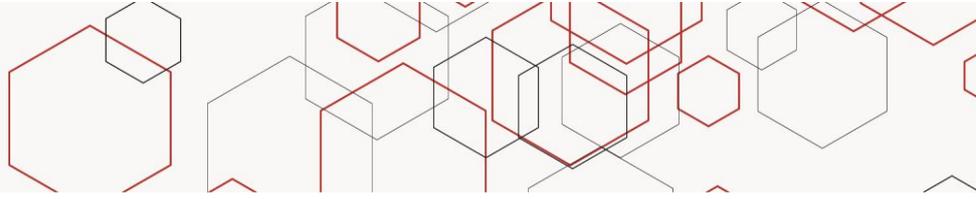
75. Llovet JM, Ricci RS, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine*. 2008;359(4):378-90.

76. Zhang T, Dong DX, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, Wang D, Gao H. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Anti-cancer*



drug. 2010;21(3):326-32.

77. Wang Z WX, Zeng WZ, Xu GS, Xu H, Weng M, Hou JN, Jiang MD. Meta-analysis of the efficacy of sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(2):691-4.
78. Liu L ZY, Han L, Qin SK. Efficacy and safety of the oxaliplatin-based chemotherapy in the treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of prospective studies. *Medicine*. 2016;95(40):e4993.
79. Cheng AL KY, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J. 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. *The lancet oncology*. 2009;10(1):25-34.
80. Qin S BY, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, Yang TS, Bhudhisawasdi V, Kang WK, Zhou Y, Lee JH. . Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(28):3501-8.
81. Peng S ZY, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(12):e112530.
82. Shao YY SW, Chan SY, Lu LC, Hsu CH, Cheng AL. . Treatment efficacy differences of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncology*. 2015;88(6):345-52.
83. Abou-Alfa GK JP, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, Leung T, Gansukh B, Saltz LB. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Jama*. 2010;304(19):2154-60.
84. Gish RG PC, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, Feun L, Jeziorski K, Leighton J, Knox J, Gallo J. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatredex or doxorubicin. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(21):3069-75.
85. Lai CL WP, Lok AF, Lin HJ, Ngan H, Lau JN, Chung HT, Ng MT, Yeoh EK, Arnold M. Recombinant $\alpha 2$ interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective



randomised trial. *British journal of cancer*. 1989;60(6):928-33.

86. Melia WM JP, Williams R. Controlled clinical trial of doxorubicin and tamoxifen versus doxorubicin alone in hepatocellular carcinoma. *Cancer treatment reports*. 1987;71(12):1213-6.

87. Okazaki N YM, Yoshida T, Hijikata A. A controlled study of intravenous doxorubicin versus oral tegafur in patients with hepatocellular carcinoma. *Nihon Gan Chiryo Gakkai shi*. 1985;20(3):556-61.

88. Schachschal G LH, Plauth M. Controlled clinical trial of doxorubicin and tamoxifen versus tamoxifen monotherapy in hepatocellular carcinoma. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2000;12(3):281-4.

89. Bruix J TW, Gasbarrini A, Santoro A, Colombo M, Lim HY, Mazzaferro V, Wiest R, Reig M, Wagner A, Bolondi L. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: multicentre, open-label, phase II safety study. *European journal of cancer*. 2013;49(16):3412-9.

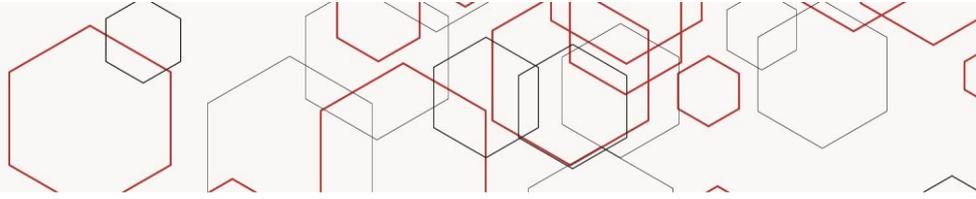
90. Cheng AL KY, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, Chung HC, Song X, Xu J, Poggi G, Omata M. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(32):4067-75.

91. Manesis EK GG, Zoumboulis P, Vafiadou I, Hadziyannis SJ. Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 1995;21(6):1535-42.

92. Nowak AK SM, Chow PK, Findlay M. Use of tamoxifen in advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2005;103(7):1408-14.

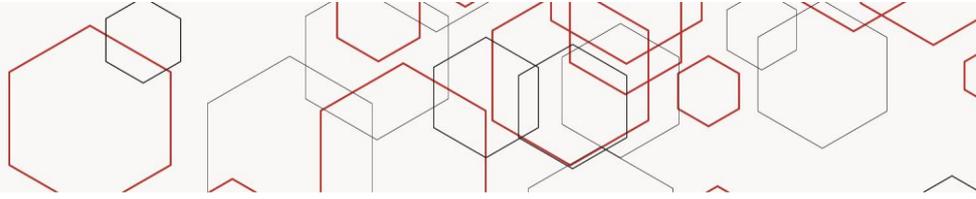
93. Pan DY QJ, Chen JW, Huo YC, Zhou YK, Shi HA. Tamoxifen combined with octreotide or regular chemotherapeutic agents in treatment of primary liver cancer: a randomized controlled trial. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2003;2(2):211-5.

94. Zhu AX RO, Evans TJ, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, Bruix J, Qin S, Thuluvath PJ, Llovet JM, Leberre MA. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*.



2014;33(6):559-66.

95. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2004;40(6):1361-9.
96. Chow PK MD, Chen Y, Zhang X, Win KM, Hoang HH, Nguyen BD, Jin MY, Lobo R, Findlay M, Lim CH. Randomised double-blind trial of megestrol acetate vs placebo in treatment-naive advanced hepatocellular carcinoma. . *British journal of cancer*. 2011;105(7):945-52.
97. Zhu AX PJ, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Pfiffer TE, Okusaka T. . Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2015;16(7):859-70.
98. Koeberle D DJ, Demeter G, Li Q, Ribi K, Samaras P, Saletti P, Roth AD, Horber D, Bühlmann M, Wagner AD. . Sorafenib with or without everolimus in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): a randomized multicenter, multinational phase II trial (SAKK 77/08 and SASL 29). *Annals of oncology*. 2016;27(5):856-61.
99. Zhu AX KM, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E. . Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(1):57-67.
100. Hsu CY LY, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, Lee RC, Chiou YY, Lee FY, Huo TI. . Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. *Hepatology*. 2013;57(1):112-9.
101. Hsu CY LP, Lee YH, Hsia CY, Huang YH, Chiou YY, Lin HC, Huo TI. Hepatocellular carcinoma patients with performance status 1 deserve new classification and treatment algorithm in the BCLC system. *Medicine*. 2015;94(29):e1223.
102. Abdel-Rahman O FM. Sorafenib-based combination as a first line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of the literature. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2014;91(1):1-8.



103. American College of Radiology. LI-RADS archive: CT/MRI LI-RADS v2017 core.

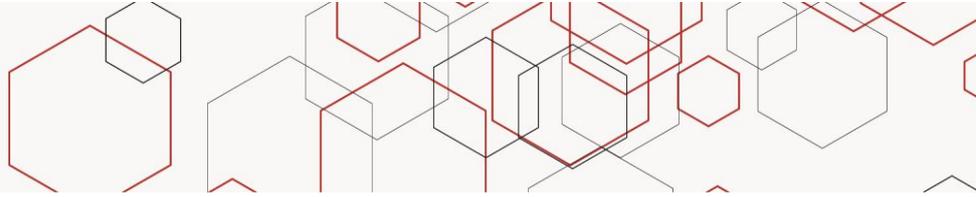
American College of Radiology website2017 [Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/CT-MRI-LI-RADS-v2017>].

104. Gavanier M AA, Sellal C, Orry X, Claudon M, Bronowicki JP, Laurent V. CT imaging findings in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: Alternative response criteria (Choi, European Association for the Study of the Liver, and modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (mRECIST)) versus RECIST 1.1. *European journal of radiology*. 2016;85(1):103-12.

105. Lencioni R LJ. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. . In: Publishers TM, editor. *Seminars in liver disease* 302010. p. 052-60.

106. Raoul JL PJ, Kang YK, Finn RS, Kim JS, Yeo W, Polite BN, Chao Y, Walters I, Baudelet C, Lencioni R. Using modified RECIST and alpha-fetoprotein levels to assess treatment benefit in hepatocellular carcinoma. *Liver cancer*. 2014;3(3-4):439-50.

107. Cella D BZ, Kindler HL, Fuchs CS, Bray S, Barlev A, Oglesby A. . Validity of the FACT Hepatobiliary (FACT-Hep) questionnaire for assessing disease-related symptoms and health-related quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer . *Quality of Life Research*. 2013;22(5):1105-12.



APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade da Diretriz

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma Hepatocelular no Adulto foram iniciadas com a reunião presencial para delimitação do seu escopo. Nesta reunião, estavam presentes seis membros do Grupo Elaborador, sendo quatro especialistas e dois metodologistas, e um representante do Comitê Gestor.

Inicialmente, foram detalhadas e explicadas questões referentes ao desenvolvimento das DDT, sendo definida a macroestrutura das Diretrizes, embasado no disposto em Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009¹ e nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde², sendo as seções do documento definidas.

Posteriormente, cada seção foi detalhada e discutida entre os participantes, com o objetivo de identificar tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Após a identificação de tecnologias já disponibilizadas no Sistema Único de Saúde, novas tecnologias puderam ser identificadas. Deste modo, o grupo de especialistas foi orientado a elencar questões de pesquisa, que foram estruturadas segundo o acrônimo PICO, para qualquer tecnologia não incorporada ao SUS ou em casos de dúvida clínica. Para o caso dos medicamentos, foram considerados apenas aqueles que tivessem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e indicação do uso em bula, além de constar na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Não houve restrição ao número de perguntas de pesquisa durante a condução desta reunião. Estabeleceu-se que recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que envolvessem tecnologias já incorporadas ao SUS não teriam questões de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica já estabelecida, à exceção de casos de incertezas sobre o uso, casos de desuso ou possibilidade de desincorporação.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O grupo desenvolvedor destas DDT foi composto por um painel de especialistas e metodologistas sob coordenação do DGITIS/SCTIE/MS. O grupo elaborador foi composto por dois médicos urologistas; um

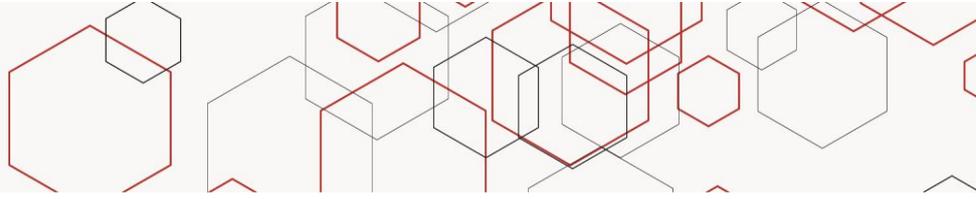
médico oncologista e, metodologistas. Todos os participantes externos ao Ministério da Saúde assinaram um formulário de Declaração de Conflitos de Interesse e o termo de confidencialidade. Participantes que possuíssem conflito de interesse relevante associado a uma ou mais questões do documento seriam impossibilitados de participar da elaboração e redação de questões específicas, sem impedimento de participar da discussão das demais questões, incluindo votação caso não fosse obtido consenso.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) de Câncer de Fígado no Adulto, renomeadas para DDT de Câncer Hepatocelular no Adulto, foi inicialmente apresentada nas 66ª e 75ª Reuniões da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizadas em 15 de maio de 2019 e 17 de dezembro de 2019, respectivamente. Em seguida, o tema foi apresentado ao Plenário da Conitec, em sua 86ª Reunião Ordinária, ocorrida em 04 de março de 2020, quando foram solicitadas adequações ao documento e alteração do título documento. O documento revisado foi apresentado à Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêutica, em sua 98ª Reunião Ordinária, ocorrida em 19 de abril de 2022, com a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Considerando que as adequações solicitadas pelo Plenário foram realizadas, as DDT foram aprovadas para avaliação da Conitec.

3. Busca da evidência

Estas DDT foram desenvolvidas conforme as Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO (Figura A). Durante a reunião de escopo destas DDT, sete questões de pesquisa foram levantadas (**Quadro A**):

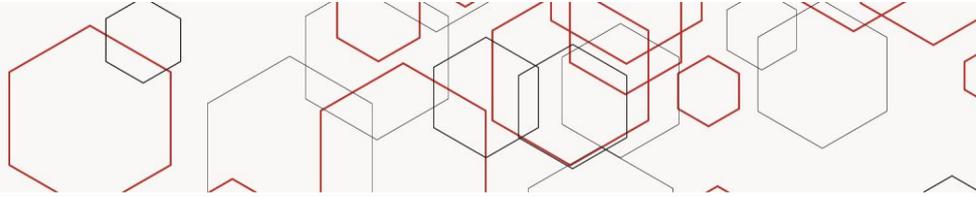


P	<ul style="list-style-type: none"> •População ou condição clínica
I	<ul style="list-style-type: none"> •Intervenção, no caso de estudos experimentais •Fator de exposição, em caso de estudos observacionais •Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica
C	<ul style="list-style-type: none"> •Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS
O	<ul style="list-style-type: none"> •Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância

Figura A. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

Quadro A. Questões PICO elencadas para elaboração das DDT.

Número	Descrição	Seção
1	Qual o desempenho diagnóstico do LI-RADS?	Diagnóstico
2	Qual a eficácia e segurança da ressecção em fígado de paciente com carcinoma hepático não cirrótico?	Tratamento
3	Qual a eficácia e segurança da radioterapia (estereotáxica) no carcinoma hepatocelular?	Tratamento
4	Qual a eficácia, segurança e dosagem do sorafenibe para o carcinoma hepatocelular?	Tratamento
5	Qual a eficácia das quimioterapias sistêmicas no carcinoma hepatocelular?	Tratamento
6	Qual a eficácia e segurança do DEB (Drug-eluting bead) x quimioembolização clássica, para o carcinoma hepatocelular estágio B?	Tratamento
7	Qual o efeito dos antivirais para hepatite C, no	Tratamento



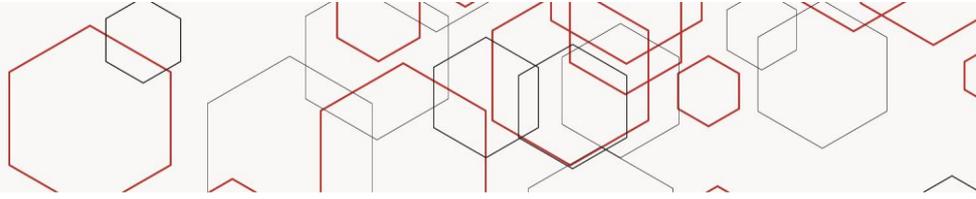
Número	Descrição	Seção
	transplante de fígado em paciente com carcinoma hepático? (alfapeginterferona 2A e 2B, ribavirina, sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir)	

Os metodologistas do Grupo Elaborador elaboraram as estratégias e realizaram a busca nas bases de dados MEDLINE via Pubmed e Embase, para cada questão de pesquisa definida. As bases de dados Epistemonikos e Google acadêmico também foram utilizadas para validar os achados das buscas nas bases primárias de dados. A equipe de metodologistas envolvida no processo ficaria responsável pela busca e avaliação de evidências, segundo metodologia GRADE. Deste modo, a busca na literatura foi realizada nas bases PubMed e Embase e validadas no Google Scholar e Epistemonikos. A estratégia de busca contemplou os vocabulários padronizado e não padronizado para cada base de dados para os elementos “P” e “I” da questão de pesquisa, combinados por meio de operadores booleanos apropriados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e checada por outro, respeitando o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios de elegibilidade (de acordo com a pergunta de pesquisa) foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo.

Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis demográfico-clínicas e desfechos de eficácia/segurança.

Adicionalmente, checkou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas

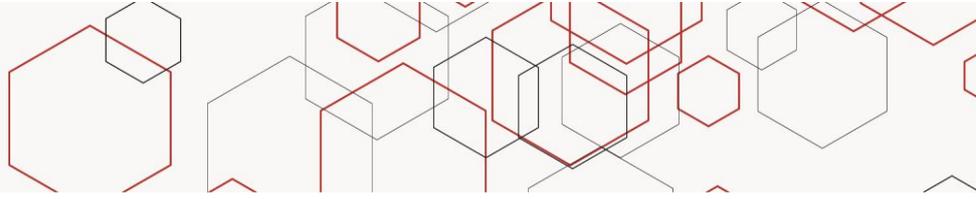


com metanálises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados. Os estudos excluídos na fase 3 tiveram suas razões de exclusão relatadas e referenciadas. Quando apenas séries de casos foram identificadas e estavam presentes em número significativo, definiu-se um tamanho de amostra mínimo para a inclusão. Mesmo quando ensaios clínicos randomizados eram identificados, mas séries de casos de amostras significantes também fossem encontradas, essas também eram incluídas, principalmente para compor o perfil de segurança da tecnologia.

Durante o processo de triagem, caso fosse percebida a escassez de evidências, estudos similares, que atuassem como provedores de evidência indireta para a questão de pesquisa, também foram mantidos, para posterior discussão para definir a inclusão ou não ao corpo da evidência. Os estudos excluídos tiveram suas razões de exclusão relatadas, mas não referenciadas, por conta da extensão do documento. Entretanto, suas respectivas cópias em formato PDF, correspondentes ao quantitativo descrito no fluxo de seleção, foram enviadas ao Ministério da Saúde como parte dos resultados das DDT.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se à extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel®. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*³, os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane⁴, os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa⁵. Séries de caso foram consideradas como estudos com alto risco de viés, dadas as limitações metodológicas inerentes ao desenho.



Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. A seguir, podem ser consultadas as estratégias de busca, síntese e avaliação das evidências para cada as sete questões PICO realizadas para as presentes DDT.

A qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) ¹¹³, de forma qualitativa, durante a reunião de consenso das recomendações. Os metodologistas mediarão as discussões apresentando cada um dos critérios GRADE para os dois objetivos do sistema GRADE, e as conclusões do painel de especialistas foram apresentadas ao final do parágrafo do texto correspondente à recomendação.

4. Recomendações

A relatoria das seções das DDT foi distribuída entre os especialistas, responsáveis pela redação da primeira versão do texto. Essas seções poderiam ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas, interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação, para ser discutida entre o painel de especialistas na ocasião do consenso.

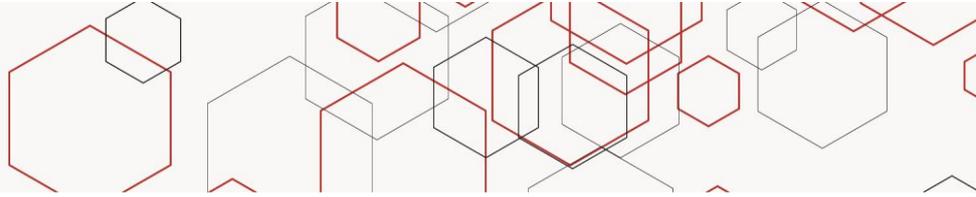
4.1. Questões de pesquisa

Questão de Pesquisa 1: Qual o desempenho diagnóstico do LI-RADS?

1. Estratégia de busca

MEDLINE via PubMed:

((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR hepatocarcinoma OR hepatoma OR malignant hepatoma)))



AND (Liver Imaging Reporting and Data System OR LI-RADS OR LI RADS)

Total: 78 referências

Data de acesso: 16/08/2017

EMBASE:

'liver cell carcinoma'/exp OR 'liver cell carcinoma' OR 'carcinoma hepatocellular'/exp OR 'carcinoma hepatocellular') AND (('liver imaging reporting and data system'/exp OR 'liver imaging reporting and data system' OR 'li-rads' OR 'li rads') AND [embase]/lim)

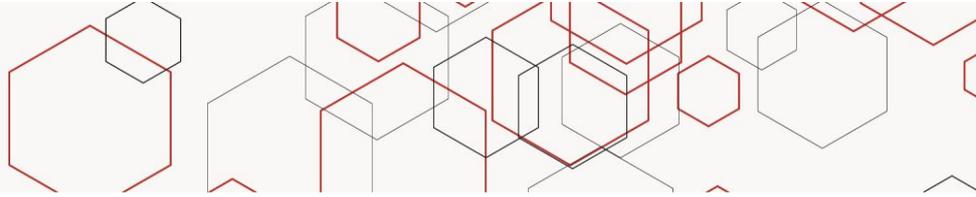
Total: 88 referências

Data do acesso: 21/08/2017

2. Seleção das evidências

A busca das evidências nas bases MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 166 referências (78 no MEDLINE e 88 no Embase). Destas, 53 foram excluídas por estarem duplicadas. Cento e treze referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 39 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Dezesete estudos foram excluídos nessa etapa, sendo o principal motivo a utilização de teste referência diferente do considerado padrão-ouro (diagnóstico anatomopatológico). Quatro estudos foram excluídos por não apresentarem dados referentes aos desfechos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo ou acurácia.

Foram incluídos 17 estudos 114-130, sendo 1 publicado apenas como resumo de congresso 128. Como critério de inclusão, exigiu-se que a avaliação do desempenho diagnóstico do LI-RADS, independentemente da técnica de exame de imagem utilizada, tivesse sido realizada em relação ao teste referência considerado padrão-ouro, isto é, avaliação anatomopatológica. Foram considerados para inclusão estudos de acurácia diagnóstica e estudos caso-controle. Relatos de casos e séries de casos não foram incluídos.



3. Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela A. As características dos pacientes encontram-se descritas na Tabela B. A Tabela C apresenta dados de acurácia do LI-RADS em relação ao teste referência (avaliação anatomopatológica).

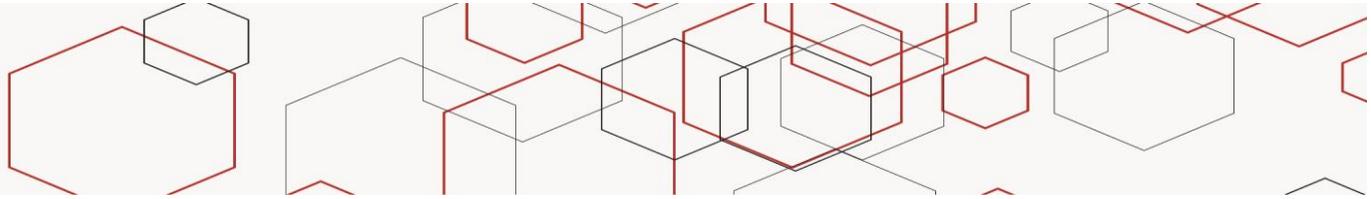


Tabela A – Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Teste Index (Exame de Imagem) Versão LI-RADS	Teste referência	Risco de viés
Basha et al. 2017 ¹¹⁴	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Avaliar acurácia diagnóstica do LI-RADS por tomografia computadorizada	Pacientes com cirrose hepática e nódulo único (10-20 mm) detectado por US	LI-RADS (TC) v2014	Biópsia por agulha fina	Baixo risco
Becker et al. 2017 ¹¹⁵	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Avaliar acurácia diagnóstica Avaliar concordância com outro critério diagnóstico Verificar concordância inter-examinador	Pacientes com doença hepática crônica portadores de nódulos	LI-RADS (RNM) v2014 LI-RADS m	Histopatologia	Baixo risco
Granata et al. 2017 ¹¹⁶	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Avaliar acurácia diagnóstica de cada critério LI-RADS	Pacientes cirróticos com nódulos entre 1 e 2 cm	LI-RADS v 2014	Classificação histológica de acordo com os critérios Edmondson-Steiner	Baixo risco
Horvat et al. 2017 ¹¹⁷	Caso-controle Diagnóstico	Avaliar acurácia diagnóstica de cada critério LI-RADS, diferenciando ICHC, CHC ou composto Verificar concordância inter-examinador	Pacientes com tumores hepáticos ressecados cirurgicamente, com lesão única	LI-RADS (RNM) v2014	Resultado anatomopatológico de lesões ressecadas	Alto risco (estudo de caso controle diagnóstico; os avaliadores sabiam das condições previamente)
Joo et al. 2017 ¹¹⁸	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Comparar acurácia diagnóstica do LI-RADS por RNM (ácido gadoxético) e TC multifásica multidetectora	Pacientes com CHC confirmados histologicamente	LI-RADS (RNM com ácido gadoxético) v2014 LI-RADS (TC multifásica multidetectora) v2014	Confirmação patológica	Alto risco de viés (os investigadores das imagens tinham conhecimento dos resultados patológicos)
Kim et al. 2017 ¹¹⁹	Caso-controle	Comparar acurácia diagnóstica entre LI-RADS RNM (ácido gadoxético) e TC multidetectora	Casos: pacientes com nódulos displásicos, CHC inicial ou avançado Controles: pacientes cirróticos submetidos à hepatectomia total para transplante.	LI-RADS v2014 (RNM) LI-RADS v2014 (TC)	Base de dados institucional com resultados patológicos	Alto risco (estudo de caso controle diagnóstico)

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Teste Index (Exame de Imagem) Versão LI-RADS	Teste referência	Risco de viés
Liu et al. 2017 ¹²⁰	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Avaliar acurácia diagnóstica para detecção de CHC por LI-RADS. Avaliar concordância inter-examinador	Pacientes com lesões suspeitas de CHC	LI-RADS (RNM ou TC)	Resultado patológico pós ressecção ou biópsia por agulha fina	Baixo risco
Barth et al. 2016 ¹²¹	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Avaliar acurácia diagnóstica Verificar concordância inter-examinador	Pacientes com hepatite crônica ou cirrose hepática	LI-RADS (RNM) v 2014 LI-RADS m	Histopatologia ou padrão de referência composto incluindo seguimento com exame de imagem e angiografia com subtração digital	Risco incerto (utilização de teste referência por exame de imagem em alguns casos)
Chen et al. 2016 ¹²²	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Avaliar acurácia diagnóstica Avaliar concordância com outro critério diagnóstico Verificar concordância inter-examinador	Pacientes com doença hepática, com pelo menos um nódulo maior que 5 mm	LI-RADS (RNM ácido gadoxético com fase hepatócito, RNM ácido gadoxético sem fase hepatócito, TC) V2014	Diagnóstico patológico confirmado por hepatectomia parcial ou biópsia percutânea por agulha	Baixo risco
Choi et al. 2016 ¹²³	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Avaliar acurácia diagnóstica do LI-RADS por meio da validação de suas categorias LR 4 e LR 5.	Pacientes com doença hepática crônica e nódulos hepáticos menores ou iguais a 3 cm, com um total de até 5 nódulos	LI-RADS (RNM gadoxatato dissódico) v2014	Diagnóstico patológico pós ressecção ou biópsia por agulha	Baixo risco
Choi et al. 2016b ¹²⁴	Caso-controle diagnóstico	Determinar as características de imagem por ressonância magnética e tomografia computadorizada diferenciando CHC de ICHC	Pacientes com colangiocarcinoma (ICHC) intra-hepático confirmado por anatomopatológico Controle: Pacientes com CHC	LIRAD (RNM ou TC dinâmica ácido gadoxético) m LIRAD	Diagnóstico patológico de acordo com a classificação da OMS de 2010	Alto risco de viés (Desenho de caso-controle diagnóstico)
Ehman et al. 2016 ¹²⁵	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Verificar concordância inter-examinador Comparar desempenho da TC com RNM Avaliar sensibilidade LI-RADS	Pacientes cirróticos submetidos a transplante hepático ou hepatectomia parcial, com lesões hepáticas maiores que 1 cm	LI-RADS (RNM e TC) v 2014	Resultados patológicos de fígados explantados ou pós ressecção parcial	Alto risco (os avaliadores das imagens por LI-RADS sabiam dos resultados do teste padrão)

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Teste Index (Exame de Imagem) Versão LI-RADS	Teste referência	Risco de viés
Joo et al. 2016 ¹²⁶	Caso-controle diagnóstico	Avaliar acurácia diagnóstica do LI-RADS na diferenciação entre ICHC e CHC por meio de ressonância magnética	Pacientes com tumores CCIH e CHC ressecados cirurgicamente	LI-RADS (RNM com ácido gadoxético) v2014	Confirmação patológica não especificada	Alto risco (estudo de caso controle diagnóstico)
Kono et al. 2016 ¹²⁷	Revisão sistemática de acurácia diagnóstica	Avaliar acurácia diagnóstica LI-RADS US	Pacientes cirróticos com CHC entre 1 e 2 cm	LI-RADS (CEUS) Ultrassonografia com contraste	Histologia ou RNM/TC multifásica usando critérios AASLD	Risco incerto (utilização de teste referência por exame de imagem em alguns casos)
Zhao et al. 2016 ¹²⁸	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Avaliar acurácia diagnóstica do LI-RADS em CHC primário	Pacientes com alto risco de desenvolver CHC	LI-RADS (RNM) versão não especificada	Teste referência não especificado (Resumo de congresso sem as informações necessárias para determinação do método de referência)	Risco incerto (resumo de congresso sem as informações necessárias para o julgamento)
Darnell et al. 2015 ¹²⁹	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Avaliar acurácia diagnóstica do LI-RADS realizado por ressonância magnética	Pacientes cirróticos com um nódulo hepático único detectado por US, com diâmetro igual ou menor a 2 cm	LI-RADS (RNM) v 2013.1	Biópsia por agulha fina	Baixo risco
Zhang, 2015 ¹³⁰	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Avaliar acurácia diagnóstica Comparar desempenho da TC com RNM, para a detecção de nódulos hepáticos. Avaliar concordância inter-examinador	Pacientes com hepatite crônica viral ou cirrose	LI-RADS (RNM ou TC)	Diagnóstico patológico cirúrgico ou por biópsia percutânea, ou critério de avaliação integrativa, usando dados clínicos (presença de hepatite viral ou cirrose, níveis de alfafetoproteína) e dados radiológicos	Risco incerto (utilização de teste referência composto por dados clínicos e exame de imagem em alguns casos)

Legenda:

AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*, CEUS: *contrast-enhanced ultrasound*, CCIH: colangiocarcinoma intrahepático, CHC: carcinoma hepatocelular, LI-RADS: *Liver Imaging Reporting and Data System*, OMS: Organização Mundial da Saúde, RNM: ressonância nuclear magnética, TC: tomografia computadorizada, US: ultrassonografia

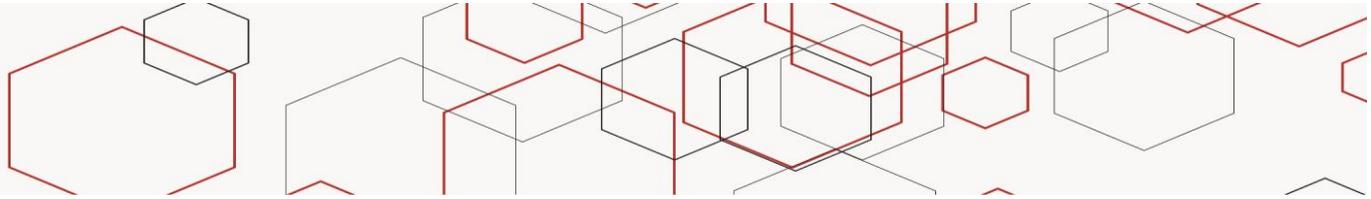


Tabela B. Características dos pacientes.

Autor, ano	Tamanho amostral	Idade - Média ± DP (Faixa)	% sexo masculino	Características da amostra
Basha et al. 2017 ¹¹⁴	55 pacientes	58.8 ±10.8 (39-82)	58%	LIRAD 1= 7.3%, 2 = 16.4%, 3 = 25.5%, 4 = 67%, 5= 41,8%, M = 3,6%
Becker et al. 2017 ¹¹⁵	84 pacientes (104 nódulos)	57 (40-75)	57%	Maioria dos pacientes portadores de cirrose hepática por vírus C
Granata et al. 2017 ¹¹⁶	70 pacientes (173 nódulos)	68 (52-83)	53%	BCLC classe A
Horvat et al. 2017 ¹¹⁷	CHC: 97 pacientes Neoplasia não CHC: 51 pacientes	CHC: 65.3 ± 13.7 Não CHC: 63.1 ± 13.3	CHC = 67% Não CHC = 41%	Pacientes com CHC ou outras neoplasias não CHC ressecados cirurgicamente
Joo et al. 2017 ¹¹⁸	182 pacientes (216 lesões CHC)	57.9 ± 10.2	80%	Maioria dos pacientes Child Pugh A, cirrose por vírus B
Kim et al. 2017 ¹¹⁹	Casos: 68 pacientes Controles: 57 pacientes	57.2 ± 9 (33-79) 53.2 (31-74)	Casos: 69.1% Controles: 58%	Maioria dos pacientes com CHC inicial ou avançado Nódulos displásicos representando a minoria dos casos.
Liu et al. 2017 ¹²⁰	249 pacientes	51 anos (26 -79)	86%	Maioria dos pacientes Child Pugh A, cirrose por vírus B
Barth et al. 2016 ¹²¹	84 pacientes	57 (40-75)	70%	91% dos pacientes com cirrose, principal causa hepatite C LIRAD 1 =15.6%, 2 =11.8%, 3=15.6%, 4A =19%, 4B=6.5%, 5A=15.6%, 5B=15.9%
Chen et al. 2016 ¹²²	139 pacientes	68 ± 11 (18 a 89)	73%	Maioria dos pacientes com CHC moderadamente diferenciada
Choi et al. 2016 ¹²³	300 pacientes (386 nódulos)	56.5 ± 9.4	84%	90% dos pacientes Child Pugh A
Choi et al. 2016b ¹²⁴	Casos: 72 pacientes com CCIH (78 lesões) Controles: 72 pacientes com CHC	CCIH: 58 (37-75) CHC: 55 (36-85)	CCIH: 85% CHC: 78%	Maioria dos pacientes com nódulos único e Child Pugh A

(77 lesões)

Ehman et al. 2016 ¹²⁵	134 pacientes (184 nódulos malignos)	58.2 ± 8.1	81%	Tamanho médio das lesões = 2.6 +- 1.3
Joo et al. 2016 ¹²⁶	CHC: 71 pacientes CCIH: 35 pacientes	CHC: 58.9 ± 9.1 CCIH: 63 ± 9.1	CHC: 83% CCIH: 71%	Pacientes com alto risco de desenvolverem CHC (portadores de vírus B ou de cirrose)
Kono et al. 2016 ¹²⁷	428 nódulos (7 estudos primários)	Não relatado	Não relatado	284 CHC, 2 CCIH, 144 nódulos benignos
Zhao et al. 2016 ¹²⁸	100 pacientes	55.9 anos (33 - 79)	Não relatado	CHC: 72 Nódulos regenerativos: 4 Hemangioma: 13 Cisto hepático: 4 Outros: 7
Darnell et al. 2015 ¹²⁹	133 pacientes	64 (37-82)	61%	Maioria dos pacientes Child Pugh A LI-RADS 3-5
Zhang, 2015 ¹³⁰	84 pacientes	55.9 anos (33 - 79)	68%	52 pacientes Child Pugh A 32 pacientes Child Pugh B

Legenda:

BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*, CCIH: colangiocarcinoma intrahepático, CHC: carcinoma hepatocelular, DP: desvio padrão, LI-RADS: *Liver Imaging Reporting and Data System*.

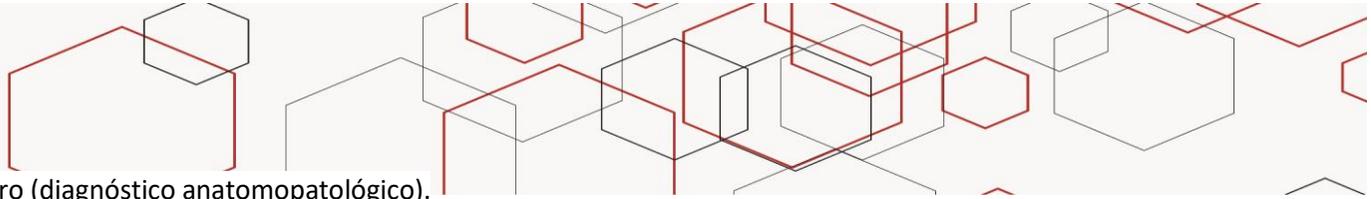
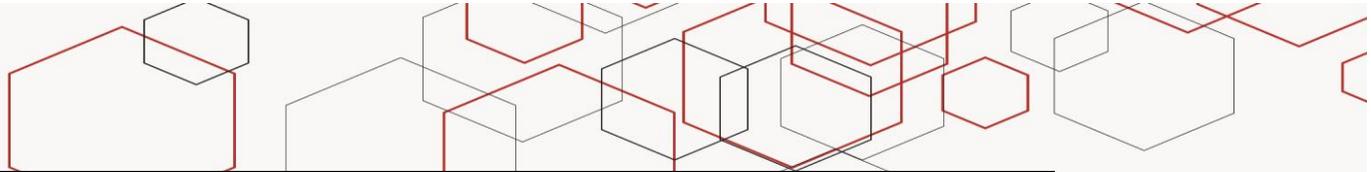


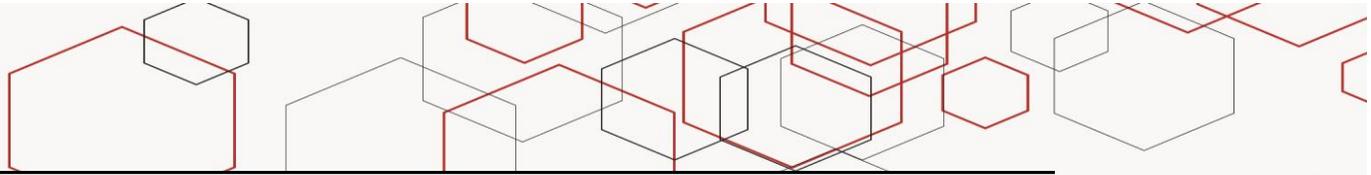
Tabela C. Avaliação da acurácia LI-RADS em relação ao padrão ouro (diagnóstico anatomopatológico).

Autor, ano	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Valor preditivo positivo (IC 95%)	Valor preditivo negativo (IC 95%)	Acurácia AUC (IC 95%)
Basha et al. 2017 ¹¹⁴	L4 = 15.4% (1.9 -45.5)	L4 = 95.5 (77.2-99.9)	L4 = 66.7 (9.4-99.2)	L4 = 65.6 (46.8-81.4)	L4 = 0.55 (0.38-0.72)
	L5 = 66.7% (48.2-82)	L5 = 95.5 (77.2-99.9)	L5 = 95.7 (78.1-99.9)	L5 = 65.6 (46.8-81.4)	
	L4 + L5= 75% (56.6-88.5)	L4 + L5= 91.3 (72-98.9)	L4 + L5= 92.3 (74.9-99.1)	L4 + L5= 72.4 (52.7-87.3)	L5 = 0.81 (0.68-0.90)
	L3 + L4 + L5= 91.2% (76.3-98.1)	L3 + L4 + L5= 57.1 (34-78.1)	L3 + L4 + L5= 77.5 (61.6-89.2)	L3 + L4 + L5= 80 (51.9-95.7)	L4 + L5= 0.83 (0.71-0.92)
	LI-RADS	LI-RADS			L4 + L5= 0.83 (0.71-0.92)
	L1 = 100%	L1: 0%			L4 + L5= 0.83 (0.71-0.92)
Becker et al. 2017 ¹¹⁵	L2 = 98,2%	L2: 28,5%	Não relatado	Não relatado	0.9 (LI-RADS) e 0.91 (LI-RADS m)
	L3=96,4%	L3: 59,2%			
	L4=74,5%	L4: 85,7%			
	L5=34,5%	L5: 98%			
	mLI-RADS	mLI-RADS			
	L1= 100%	L1: 0%			
L2= 98,2%	L2: 36,7%				
L3= 96.4%	L3: 67,3%				
L4 = 74.5%	L4: 85,7%				

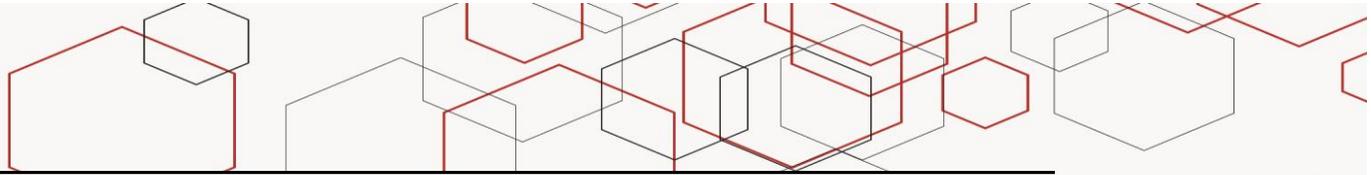
Autor, ano	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Valor preditivo positivo (IC 95%)	Valor preditivo negativo (IC 95%)	Acurácia AUC (IC 95%)
	L5= 34.5%	L5: 98%			
Granata et al. 2017 ¹¹⁶	Hipervascularização = 66.14% Wash out = 97.64% Cápsula = 87.4% Sinal hipointenso fase contrastada hepatoespecífica = 100% Sinal hiperintenso T2 w = 84.25% Difusão restrita = 84.25%	Hipervascularização = 29.17% Wash out = 91.67% Cápsula = 100% Sinal hipointenso fase contrastada hepatoespecífica = 70.83% Sinal hiperintenso T2 w = 100% Difusão restrita = 100%	Hipervascularização = 83.17% Wash out = 98.41% Cápsula = 100% Sinal hipointenso fase contrastada hepatoespecífica = 94.78% Sinal hiperintenso T2 w = 100% Difusão restrita = 100%	Hipervascularização = 14% Wash out = 88% Cápsula = 60% Sinal hipointenso fase contrastada hepatoespecífica = 100% Sinal hiperintenso T2 w = 54.55% Difusão restrita = 54.55%	Hipervascularização = 60.26% Wash out = 96.69% Cápsula = 89.40% Sinal hipointenso fase contrastada hepatoespecífica = 95.36% Sinal hiperintenso T2 w = 86.75% Difusão restrita = 86.75%
Horvat et al. 2017 ¹¹⁷	Todos os pacientes: 0.863 (0.737 - 0.943) Tumores acima de 5 cm: 0.933 (0.779-0.992) Tumores menores ou	Todos os pacientes: 0.784 (0.647 - 0.887) Tumores acima de 5 cm: 0.842 (0.604-0.966)	Não relatado	Não relatado	Não relatada



Autor, ano	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Valor preditivo positivo (IC 95%)	Valor preditivo negativo (IC 95%)	Acurácia AUC (IC 95%)
	iguais a 5 cm: 0.762 (0.528-0.918) Tumores 3.1 a 5 cm: 0.882 (0.636 - 0.985) Tumores menores que 3 cm: 0.25 (0.006 - 0.806) LI-RADS 5/5v (RNM) Examinador 1: 63.4% Examinador 2: 60.6% LR-5 (RNM) Examinador 1: 61,1% Examinador 2: 57.4% LR-5v (RNM) Examinador 1: 2,3% Examinador 2: 3,2% LR-4 (RMN) Examinador 1: 32.9%	Tumores menores ou iguais a 5 cm: 0.750 (0.566-0.885) Tumores 3.1 a 5 cm: 0.706 (0.44 - 0.897) Tumores menores que 3 cm: 0.8 (0.519 - 0.957)			
Joo et al. 2017 118		Não relatado	Não relatado	Não relatado	Não relatada



Autor, ano	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Valor preditivo positivo (IC 95%)	Valor preditivo negativo (IC 95%)	Acurácia AUC (IC 95%)
	Examinador 2: 35.6%				
	LR-3 (RMN)				
	Examinador 1: 2,3%				
	Examinador 2: 2,8%				
	LR-M (RNM)				
	Examinador 1: 1,4%				
	Examinador 2: 0,9%				
	LI-RADS 5/5v TC:				
	Examinador 1: 64,4%				
	Examinador 2: 60,6%				
	LR-5 (TC)				
	Examinador 1: 62.0%				
	Examinador 2: 57.4%				
	LR-5v (TC)				
	Examinador 1: 2,3%				
	Examinador 2: 3,2%				
	LR-4 (TC)				
	Examinador 1: 19.9%				

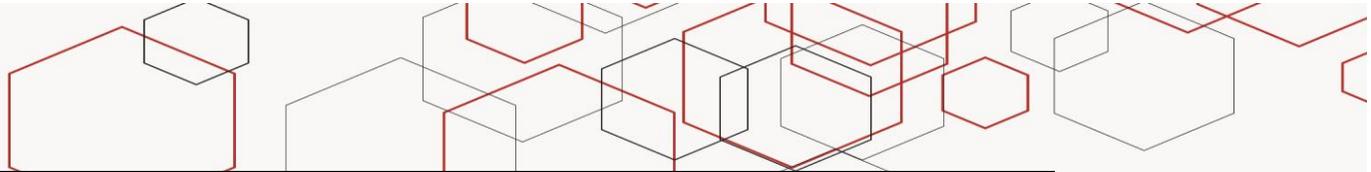


Autor, ano	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Valor preditivo positivo (IC 95%)	Valor preditivo negativo (IC 95%)	Acurácia AUC (IC 95%)
	Examinador 2: 31.5%				
	LR-3 (TC)				
	Examinador 1: 14.8%				
	Examinador 2: 6,9%				
	LR-M (TC)				
	Examinador 1: 0,9%				
	Examinador 2: 0,9%				
	Sem diferença estatisticamente significativa				
	LI-RADS (RNM)	LI-RADS (RNM)			
	Examinador 1 = 67.6%	Examinador 1 =			
	Examinador 2 = 70.1%	89.5%			
Kim et al. 2017	Examinador 3 = 73.5%	Examinador 2 =	Não relatado	Não relatado	Não relatada
119	LI-RADS (TC)	89.5%			
	Examinador 1 = 57.4%	Examinador 3 =			
	Examinador 2 = 52.9%	98.2%			
	Examinador 3 = 60.3%	LI-RADS (TC)			

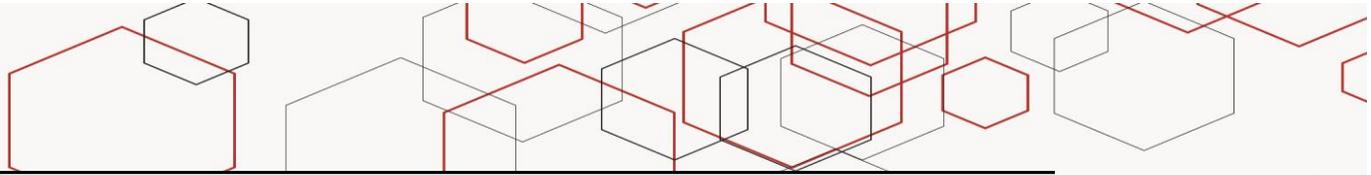
Autor, ano	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Valor preditivo positivo (IC 95%)	Valor preditivo negativo (IC 95%)	Acurácia AUC (IC 95%)
		Examinador 1 = 87.7%			
		Examinador 2 = 91.2%			
		Examinador 3 = 94.7%			
Liu et al. 2017 ¹²⁰	LR-5: 84,8% LR-4 e 5: 93,8%	LR-5: 95,8% LR-4 e 5: 88,2%	LR-5: 96,8% LR-4 e 5: 92,3%	LR-5: 80,9% LR-4 e 5: 90,5%	Não relatada
Barth et al. 2016 ¹²¹	Não reportada Examinador 1 RNM com fase hepatócito= 95%	Não reportada Examinador 1 RNM com fase hepatócito= 96%	Não relatado Examinador 1 RNM com fase hepatócito= 99%	Não relatado Examinador 1 RNM com fase hepatócito= 87%	0.87 (0.84-0.90) Examinador 1 RNM com fase hepatócito= 0.989 (0.948-0.991)
Chen et al. 2016 ¹²²	RNM sem fase hepatócito= 84% TC= 84% Examinador 2 RNM com fase	RNM sem fase hepatócito= 96% TC= 100% Examinador 2 RNM com fase	RNM sem fase hepatócito= 99% TC= 100% Examinador 2 RNM com fase	RNM sem fase hepatócito= 60% TC= 64% Examinador 2 RNM com fase	RNM sem fase hepatócito= 0.979 (0.93-0.994) TC= 0.979 (0.948-0.991) Examinador 2 RNM com fase hepatócito= 0.989 (0.966-

Autor, ano	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Valor preditivo positivo (IC 95%)	Valor preditivo negativo (IC 95%)	Acurácia AUC (IC 95%)
	hepatócito= 95%	hepatócito= 96%	hepatócito= 99%	hepatócito= 87%	0.996)
	RNM sem fase	RNM sem fase	RNM sem fase	RNM sem fase	RNM sem fase hepatócito= 0.981 (0.959-
	hepatócito= 86%	hepatócito= 100%	hepatócito= 100%	hepatócito= 65%	0.991)
	TC= 89%	TC= 100%	TC= 100%	TC= 70%	TC= 0.971 (0.94-0.986)
	Para lesões menores que 2 cm:	Para lesões menores que 2 cm:			Para lesões menores que 2 cm:
	Examinador 1	Examinador 1			Examinador 1
	RNM com fase	RNM com fase			RNM com fase hepatócito= 0.974 (0.905-
	hepatócito= 95%	hepatócito= 96%			0.993)
	RNM sem fase	RNM sem fase			RNM sem fase hepatócito=0.952 (0.851-
	hepatócito= 72%	hepatócito= 96%			0.986)
	TC= 70%	TC= 100%			TC= 0.953 (0.879-0.982) Examinador 2
	Examinador 2	Examinador 2			RNM com fase hepatócito= 0.974 (0.905-
	RNM com fase	RNM com fase			0.993)
	hepatócito= 93%	hepatócito= 96%			RNM sem fase hepatócito= 0.974 (0.905-
	RNM sem fase	RNM sem fase			0.993)
	hepatócito= 77%	hepatócito= 100%			TC= 0.974 (0.905-0.993)
	TC= 74%	TC= 100%			

Autor, ano	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Valor preditivo positivo (IC 95%)	Valor preditivo negativo (IC 95%)	Acurácia AUC (IC 95%)
	LI-RADS vs. Diagnóstico patológico LIRAD 4 inicial 25.4% (20-31.6) LIRAD 4 (upgraded)* 17.4% (12.8-23.1) LIRAD 5 57.3% (50.6-63.7)		LI-RADS vs. Diagnóstico patológico LIRAD 4 inicial 90% (79.5-95.7) LIRAD 4 (upgraded)* 72.5% (59-83) LIRAD 5 94.6% (89-97.5)		
Choi et al. 2016 ¹²³	LI-RADS vs. Diagnóstico patológico e clínico LIRAD 4 inicial: 22.0% (17.9–26.8) LIRAD 4 (upgraded)*: 29.1% (24.4–34.2) LIRAD 5: 48.9% (43.6–54.3)	Não relatado	LI-RADS vs. Diagnóstico patológico e clínico LIRAD 4 inicial: 92.3% (83.9–96.7) LIRAD 4 (upgraded): 71.4% (63.2–78.4) LIRAD 5: 95.2% (90.7–97.7)	Não relatado	Não relatado



Autor, ano	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Valor preditivo positivo (IC 95%)	Valor preditivo negativo (IC 95%)	Acurácia AUC (IC 95%)
Choi et al. 2016b ¹²⁴	Sensibilidade para diagnóstico diferencial com CCIH	Especificidade para diagnóstico diferencial com CCIH			
	M LIRAD 5: RNM washout convencional = 64.9% (53.8-74.7)	M LIRAD 5: RNM wash out convencional = 96.2% (88.8-99.1)			
	RNM wash out convencional + características** = 58.4% (47.3-68.8)	RNM wash out convencional + características = 97.4% (90.6-99.8)	Não relatado	Não relatado	Não relatado
	RNM wash out fase veia porta = 55.8% (44.7-66.4)	RNM wash out fase veia porta = 100% (94.4-100)			
	RNM wash out fase veia porta + características = 49.4% (38.5-60.3)	RNM wash out fase veia porta + características = 100% (94.4-100)			
	TC wash out convencional = 67.5%	TC wash out			



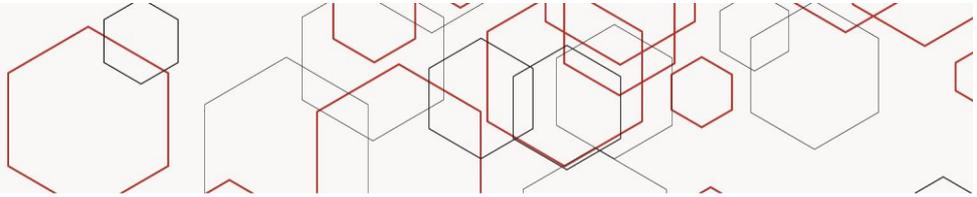
Autor, ano	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Valor preditivo positivo (IC 95%)	Valor preditivo negativo (IC 95%)	Acurácia AUC (IC 95%)
	(56.4-77) TC wash out Fase veia porta = 62.3% (41.2-72.4) M LIRAD 4 + 5: RNM washout convencional = 92.2% (83.7-96.7) RNM wash out convencional + características = 80.5% (70.2-87.9) RNM wash out fase veia porta = 92.2% (83.7- 96.7) RNM wash out fase veia porta + características = 80.5% (70.2-87.9) TC wash out convencional = 85.7%	convencional = 97.4% (90.6-99.8) TC wash out fase veia porta = 97.4% (90.6-99.8) M LIRAD 4 + 5: RNM wash out convencional = 80.8% (70.6-88.1) RNM wash out convencional + características = 88.5% (79.3-94) RNM wash out fase veia porta = 87.2% (77.8-93.1) RNM wash out fase veia porta + características =			

Autor, ano	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Valor preditivo positivo (IC 95%)	Valor preditivo negativo (IC 95%)	Acurácia AUC (IC 95%)
	(76-92)	92.3% (83.9-96.7)			
	TC wash out fase veia porta = 87% (77.5-93)	TC wash out convencional = 76.9% (66.4-85) TC wash out fase veia porta = 80.8% (70.6-88.1)			
Ehman et al. 2016 ¹²⁵	LIRAD 5 = 50 - 59% LIRAD 4 + 5 = 90 -91%	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
	LI-RADS M: Examinador 1: 88.6% Examinador 2: 80%	LI-RADS M: Examinador 1: 87.3% Examinador 2: 77.5%			LI-RADS M: Examinador 1: 87.7% Examinador 2: 78.3%
Joo et al. 2016 ¹²⁶	Examinador 3: 74.3%	Examinador 3: 83.1%	Não relatado	Não relatado	Examinador 3: 80.2%
	LI-RADS 5 /5v: Examinador 1: 69% Examinador 2: 56.3% Examinador 3: 70.4%	LI-RADS 5 /5v: Examinador 1: 97.1% Examinador 2: 94.3% Examinador 3: 88.6%			LI-RADS 5 /5v: Examinador 1: 78.3% Examinador 2: 68.9% Examinador 3: 76.4%
Kono et al. 2016 ¹²⁷	62% (39-81%)	99% (88 -100)	97% (95-100)	71% (69-72)	Não relatada

Autor, ano	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	Valor preditivo positivo (IC 95%)	Valor preditivo negativo (IC 95%)	Acurácia AUC (IC 95%)
	LI-RADS > 4:	99.2)			
	RNM: 21.1 (12.5–31.9)	TC: 100.0 (91.5–			
	TC: 10.5 (4.7–19.7)	100.0)			
	LI-RADS > 5:	LI-RADS > 5:			
	RNM: 0.0 (0.0–4.8)	RNM: 100.0 (91.5–			
	TC: 0.0 (0.0–4.8)	100.0)			
		TC: 100.0 (91.5–			
		100.0)			

Legenda: CEUS: *contrast-enhanced ultrasound*, CCIH: colangiocarcinoma intrahepático, CHC: carcinoma hepatocelular, LI-RADS: *Liver Imaging Reporting and Data System*, RNM: ressonância nuclear magnética, TC: tomografia computadorizada, US: ultrassonografia

Nota: upgraded= hipointensidade de fase hepatobiliar, difusão restrita, hiperintensidade leve a moderada no T2, gordura intralesional, nódulo dentro de nódulo, aumento do diâmetro menor do que o limiar de crescimento; *Melhor critério para maximização tanto da sensibilidade quanto da especificidade.



Questão de pesquisa 2: Qual a eficácia e segurança da ressecção em fígado de paciente com carcinoma hepático não cirrótico?

1. Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

```
((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR hepatocarcinoma OR hepatoma OR malignant hepatoma))) AND ("Hepatectomy"[Mesh] OR hepatectomy OR liver resection OR liver excision)))) AND ("Aged"[Mesh] OR "Middle Aged"[Mesh] OR "Adult"[Mesh] OR "Young Adult"[Mesh])) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))
```

Total: 333

Data de acesso: 16/08/2017

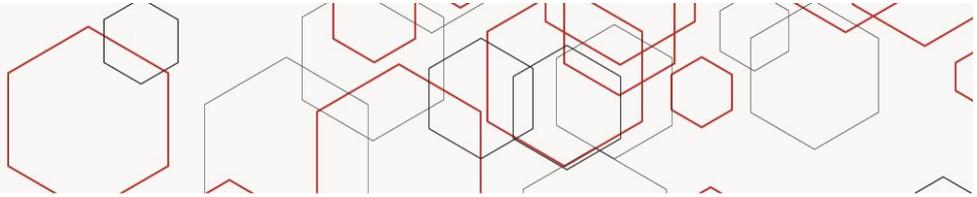
EMBASE:

```
((('liver cell carcinoma'/exp OR 'liver cell carcinoma' OR 'carcinoma hepatocellular'/exp OR 'carcinoma hepatocellular') AND [embase]/lim) AND (('liver resection'/exp OR 'liver resection' OR 'hepatectomy'/exp OR 'hepatectomy' OR 'liver excision') AND [embase]/lim) AND (('aged'/exp OR 'aged' OR 'adult'/exp OR 'adult' OR 'middle aged'/exp OR 'middle aged' OR 'young adult'/exp OR 'young adult') AND [embase]/lim)) AND (('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim)
```

Total: 326

Data de acesso: 21/08/2017

2. Seleção das evidências



A busca das evidências nas bases MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 659 referências (333 no MEDLINE e 326 no Embase). Destas, 116 foram excluídas por estarem duplicadas. Quinhentas e quarenta e três referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 43 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Quarenta referências foram excluídas nessa etapa. A principal razão de exclusão foi presença de cirrose como critério de inclusão de participantes no estudo ou, alternativamente, a predominância de pacientes cirróticos e a ausência de dados relatados para a população não cirrótica de forma discriminada.

Foram incluídos dois estudos, sendo todos publicados em periódicos científicos 131, 132. Os dados de um destes estudos foram extraídos com base apenas no resumo, tendo em vista a indisponibilidade do artigo completo 131. A busca manual identificou três estudos primários 133-135 e uma revisão sistemática 136.

3. Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela D. As características dos pacientes encontram-se descritas na Tabela E. A Tabela F apresenta dados de eficácia e fatores prognósticos favoráveis e a Tabela G apresenta dados de segurança.

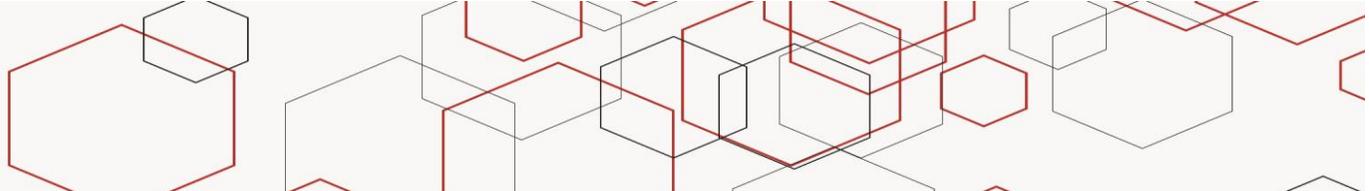
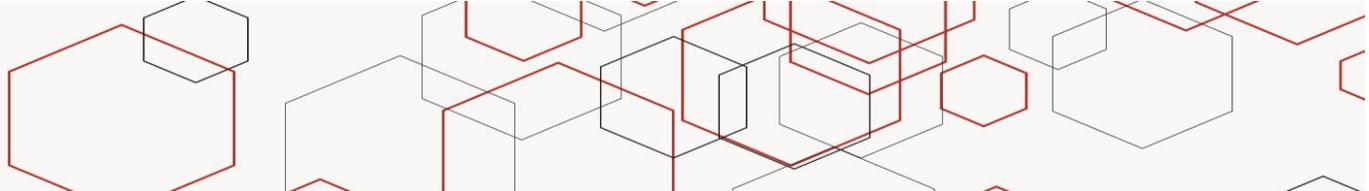


Tabela D. Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Descrição da Intervenção	Descrição Controle	Risco de viés
Revisão Sistemática						
Zhou et al. 2014 136	Revisão sistemática de estudos não randomizados com meta-análise	Avaliar eficácia e segurança da ressecção para CHC em pacientes não cirróticos, quando comparados a pacientes cirróticos	Pacientes não cirróticos submetidos à ressecção Comparadores: pacientes cirróticos Número de estudos incluídos = 31 Número de estudos incluídos em meta-análise = 31	Diferentes áreas de ressecção nos dois grupos Grupo não cirrótico associado a ressecção maior	Nove estudos usaram dados comparando pacientes não cirróticos vs. cirróticos	Alto risco (Busca feita apenas na MEDLINE; não descreve estudos excluídos; não mostra os resultados de viés dos estudos incluídos; não discute a heterogeneidade e uma das meta-análises)
Estudos observacionais						
Mohanty et al. 2016 132	Coorte retrospectivo	Examinar modalidade de tratamento para pacientes não cirróticos portadores de CHC Identificar fatores associados ao tratamento cirúrgico versus não cirúrgico Avaliar a associação entre a modalidade de tratamento e a sobrevida	<i>National Cancer Database</i> (EUA), n = 12.910 62% dos pacientes receberam algum tipo de tratamento cirúrgico, incluindo ressecção cirúrgica do tumor, 27% receberam tratamento não cirúrgico.	27% dos pacientes foram submetidos a ressecção hepática. Técnica cirúrgica não especificada.	Ablação ou outro tipo de destruição local (21%) Transplante hepático (14%) Tratamento não cirúrgico (27%)	Risco moderado (Natureza retrospectiva; não demonstra análise por ITT)
Yip et al. 2013 135	Série de casos	Avaliar efetividade de ressecção hepática e identificar fatores prognósticos	87% dos pacientes com tumor solitário	Diferentes áreas e extensão de ressecção	NA	Alto risco (Série de casos; não comparativo)
Lanthaler et al. 2008 133	Série de casos	Avaliar eficácia e segurança da ressecção para CHC em pacientes não cirróticos, quando comparados a pacientes cirróticos	Tamanho do tumor (cm) em não cirróticos = 11.25 Tamanho do tumor (cm) em cirróticos = 7.4	Diferentes áreas de ressecção nos dois grupos	NA	Alto risco (Série de casos; não compara os dois grupos; não ajusta por confundidores; estatística descritiva)
Lang et al. 2004	Série de casos	Avaliar eficácia e segurança da ressecção	Pacientes não portadores de hepatite viral e não cirróticos,	Maioria dos pacientes submetidos à hepatectomia direita estendida (n= 8), ou	NA	Alto risco (Série de casos)



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Descrição da Intervenção	Descrição Controle	Risco de viés
¹³⁴			submetidos à cirurgia de ressecção hepática curativa.	hepatectomia direita (n=5)		
Hanazaki et al. 2002 ¹³¹	Coorte comparativo (cirróticos vs não cirróticos)	Avaliar desfechos de efetividade e segurança e fatores prognósticos	Pacientes consecutivos com CHC iguais ou maiores a 10 cm em diâmetro submetidos à ressecção hepática.	NR*	NR*	Alto risco (Estudo observacional retrospectivo)

Legenda: CHC carcinoma hepatocelular, EUA Estados Unidos da América, US ultrassonografia, *dados extraídos do abstract (texto completo não disponível) NA: não se aplica; NR: não relatado.

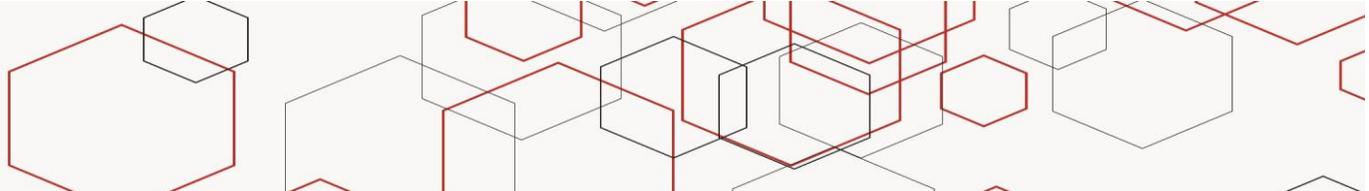
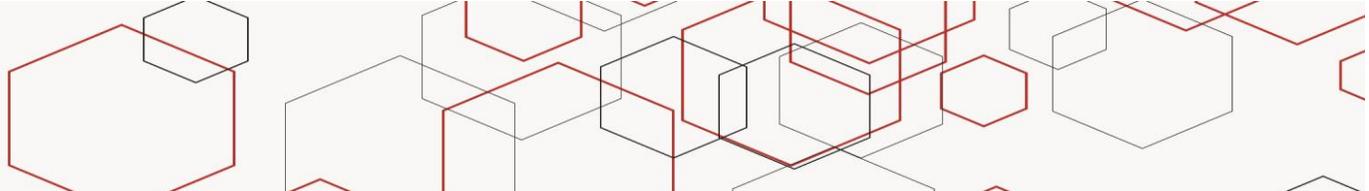


Tabela E. Características dos pacientes.

Autor, ano	N Intervenção	N controle	Idade Intervenção	Idade Controle	% sexo masculino Intervenção	% sexo masculino controle	Perdas no seguimento N/N (%)	Razão para perdas (n paciente)	Tempo de seguimento
Revisão Sistemática									
Zhou et al. 2014 136	3771 (total) 1333 (Estudos comparativos)	Pacientes cirróticos: 1980 (estudos comparativos)	61 (45 a 68)	Sem diferença estatisticamente significativa entre pacientes cirróticos e não cirróticos (p=0,9)	77,4%	Sem diferença estatisticamente significativa entre pacientes cirróticos e não cirróticos (p=0,51)	NA (revisão sistemática de estudos retrospectivos)	NA (revisão sistemática de estudos retrospectivos)	Desfechos apresentados para 5 anos de seguimento
Estudos Observacionais									
Mohan ty et al. 2016 132	2747 pacientes	Sem tratamento cirúrgico: 3800 Ablação: 2144 Transplante: 1496	Idades para os dois grupos (ressecção e controle)*: Intervenção 2003-2007: 63 (54-73) Intervenção 2008-2011: 62 (56-72)	% sexo masculino para os dois grupos (ressecção e controle)*: Intervenção 2003-2007: 73.4% Intervenção 2008-2011: 74.1%			Estudo retrospectivo	NA	5 anos
Yip et al. 2013 135	57 pacientes	NA	70 (24-88)	NA	57.9%	NA	Estudo retrospectivo	NA	5 anos
Lanthal	6 pacientes	10	70 (não)	67.8	83,3%	80%	1 paciente (16,6%)	Mudança de	22.5 meses



Autor, ano	N Intervenção	N controle	Idade Intervenção	Idade Controle	% sexo masculino Intervenção	% sexo masculino controle	Perdas no seguimento N/N (%)	Razão para perdas (n paciente)	Tempo de seguimento
er et al. 2008 133	não cirróticos	pacientes cirróticos	cirróticos)	(cirróticos)				cidade	
Lang et al. 2004 134	83 pacientes	NA	62	NA	70%	NA	Estudo retrospectivo	NA	5 anos
Hanazaki et al. 2002 131	33 pacientes consecutivos. Sem descrição do número de pacientes cirróticos e não cirróticos**.	NR**	Dados NR no resumo	NA	Dados NR no resumo	NA	Estudo retrospectivo	NA	9 anos

Nota: * dados relatados de forma agrupada para todos os participantes, de acordo com a data da intervenção, **dados extraídos do abstract (texto completo não disponível); NA: não se aplica; NA: não se aplica; NR: não relatado.

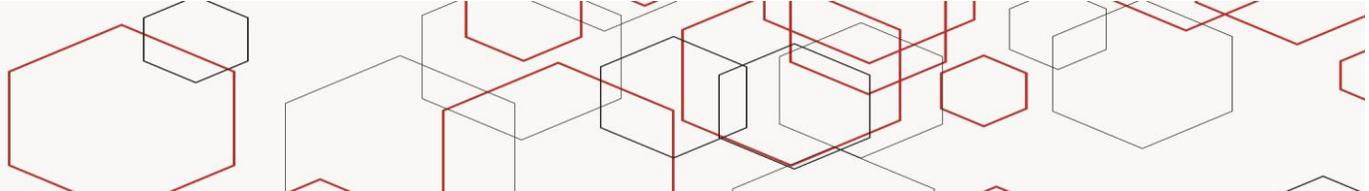
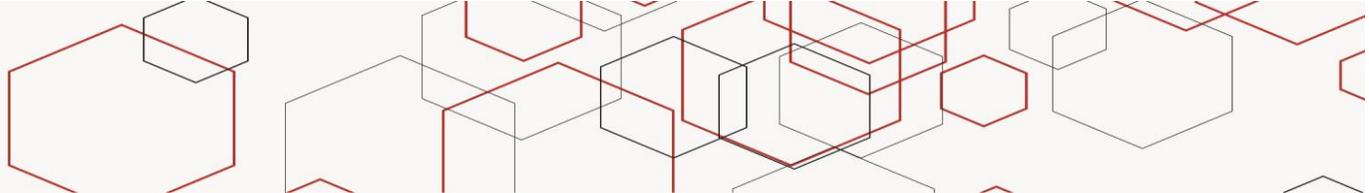
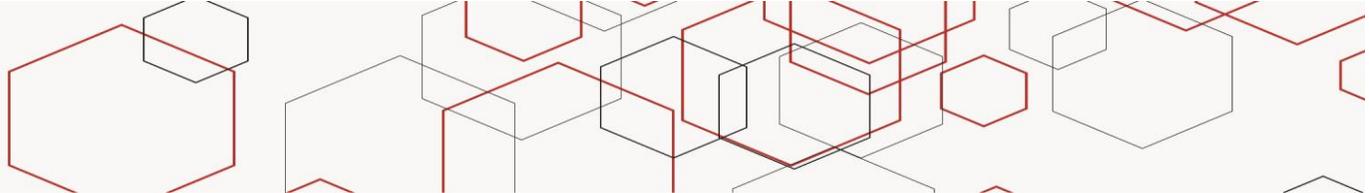


Tabela F. Desfechos de eficácia

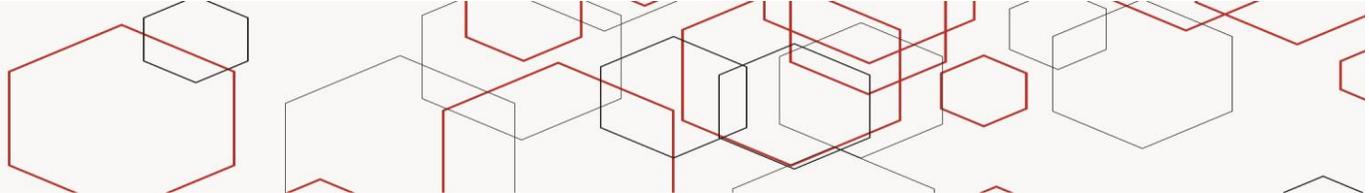
Autor, ano	Comparação	Sobrevida	Sobrevida livre de recorrência	Fatores prognósticos favoráveis
Revisão sistemática				
Zhou et al. 2014 ¹³⁶	Pacientes cirróticos vs não cirróticos	(OR = 0,61, IC 95%= 0,42 a 0,9) p=0,01 [sobrevida melhor em não cirróticos]	Favorece cirróticos (OR = 0,61, IC 95%= 0,51 a 0,72) p<0,001 [sobrevida melhor em não cirróticos] Recorrência do tumor: (OR: 1,58, IC95% 1,35; 1,86), p<0,001 [menor recorrência em não cirróticos]	NR
Estudos inclusos na Revisão sistemática de Zhou et al. 2014 ¹³⁶ , sem meta-análise				
Arnaoutakis, 2014	NA	Sobrevida em 1 ano = 86.9%; Sobrevida em 3 anos = 68.9%; Sobrevida em 5 anos = 54.5%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 71.1%, 3 anos = 45%, 5 anos = 35%	NR**
Kim, 2014	NA	Sobrevida em 1 ano = 92.4%; Sobrevida em 3 anos = 81.7%; Sobrevida em 5 anos = 73.3%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 72%, 3 anos = 61%, 5 anos = 53.3%	NR**
Beard, 2013	NA	Sobrevida em 1 ano = 93.8%; Sobrevida em 3 anos = NR; Sobrevida em 5 anos = 72.9%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 85.4%, 3 anos = NR, 5 anos = 56.7%	NR**
Chiche, 2013	NA	Sobrevida em 1 ano = 75.4%; Sobrevida em 3 anos = 54.7%; Sobrevida em 5 anos = 38.9%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 60.3%, 3 anos = 38%, 5 anos = 29.1%	NR**
Faber, 2013	NA	Sobrevida em 1 ano = 94%; Sobrevida em 3 anos = 64%; Sobrevida em 5 anos = 26%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 60.3%, 3 anos = 38%, 5 anos = 29.1%	Tumor único Grau de diferenciação Lesões menores que 10 cm



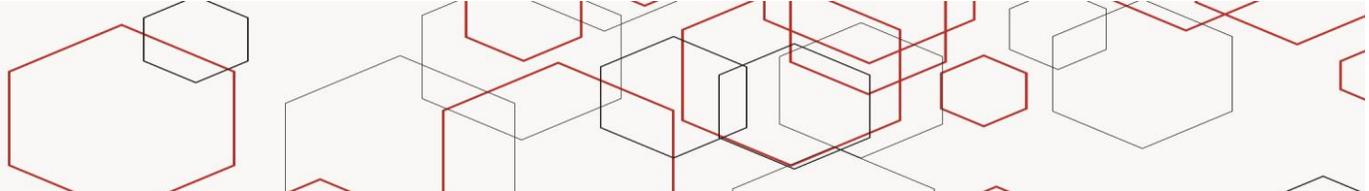
Autor, ano	Comparação	Sobrevida	Sobrevida livre de recorrência	Fatores prognósticos favoráveis
Thelen, 2013	NA	Sobrevida em 1 ano = 77.7%; Sobrevida em 3 anos = 60%; Sobrevida em 5 anos = 46.6%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 69%, 3 anos = 53%, 5 anos = 42%	NR**
Shrager, 2012	NA	Sobrevida em 1 ano = 79.1%; Sobrevida em 3 anos = 60.3%; Sobrevida em 5 anos = 46.3%	Sobrevida livre de doença 1 ano = NR, 3 anos = NR, 5 anos = NR	NR**
Truanti, 2012	NA	Sobrevida em 1 ano = NR; Sobrevida em 3 anos = NR; Sobrevida em 5 anos = 61.4%	Sobrevida livre de doença 1 ano = NR, 3 anos = NR, 5 anos = 58.4%	NR**
Witjes, 2012	NA	Sobrevida em 1 ano = 95%; Sobrevida em 3 anos = 60%; Sobrevida em 5 anos = 51%	Sobrevida livre de doença 1 ano = NR, 3 anos = NR, 5 anos = NR	NR**
Young, 2012	NA	Sobrevida em 1 ano = 80%; Sobrevida em 3 anos = 62%; Sobrevida em 5 anos = 60%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 70%, 3 anos = 58%, 5 anos = 51%	NR**
Bhaijee, 2011	NA	Sobrevida em 1 ano = 100%; Sobrevida em 3 anos = 56%; Sobrevida em 5 anos = 38%	Sobrevida livre de doença 1 ano = NR, 3 anos = NR, 5 anos = NR	NR**
Smoot, 2011	NA	Sobrevida em 1 ano = 84.6%; Sobrevida em 3 anos = 51%; Sobrevida em 5 anos = 38.4%	Sobrevida livre de doença 1 ano = NR, 3 anos = NR, 5 anos = NR	NR**
Ardiles, 2010	NA	Sobrevida em 1 ano = 90%; Sobrevida em 3 anos = 67%; Sobrevida em 5 anos = NR	Sobrevida livre de doença 1 ano = 65%, 3 anos = 37%, 5 anos = NR	NR**
Lubrano, 2008	NA	Sobrevida em 1 ano = 85%; Sobrevida em 3 anos = 70%; Sobrevida em 5 anos = 64%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 84%, 3 anos = 66%, 5 anos = 58%	NR**



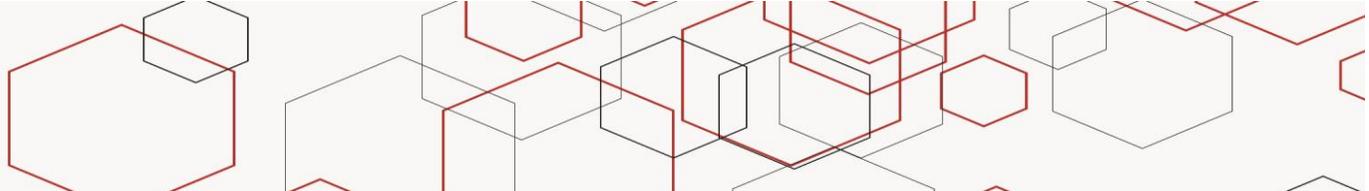
Autor, ano	Comparação	Sobrevida	Sobrevida livre de recorrência	Fatores prognósticos favoráveis
Rayya, 2008	NA	Sobrevida em 1 ano = 69%; Sobrevida em 3 anos = 48%; Sobrevida em 5 anos = 48%	Sobrevida livre de doença 1 ano = NR, 3 anos = NR, 5 anos = NR	NR**
Xu, 2008	NA	Sobrevida em 1 ano = 84.4%; Sobrevida em 3 anos = 62.5%; Sobrevida em 5 anos = 47.9%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 56.3%, 3 anos = 39.6%, 5 anos = 33.3%	NR**
Bège, 2007	NA	Sobrevida em 1 ano = 72%; Sobrevida em 3 anos = 54%; Sobrevida em 5 anos = 40%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 60%, 3 anos = 40%, 5 anos = 33%	Ausência de invasão vascular
Lang, 2007	NA	Sobrevida em 1 ano = 77%; Sobrevida em 3 anos = 48%; Sobrevida em 5 anos = 30%	Sobrevida livre de doença 1 ano = NR, 3 anos = NR, 5 anos = NR	Ausência de invasão vascular
Taura, 2007	NA	Sobrevida em 1 ano = NR; Sobrevida em 3 anos = NR; Sobrevida em 5 anos = 81%	Sobrevida livre de doença 1 ano = NR, 3 anos = NR, 5 anos = NR	NR**
Dupont-Bierre, 2005	NA	<p>1 ano: 77.8%</p> <p>3 anos: 55%</p> <p>5 anos: 44.4%</p> <p>Ressecção incompleta (n=9)</p> <p>17 meses: 14.8%</p> <p>Cirurgia curativa de tumor primário (n=69)</p> <p>1 ano: 84%</p> <p>3 anos: 62%</p> <p>5 anos: 50%</p> <p>Recorrência e ressecção curativa (n=6)</p>	<p>Cirurgia curativa de tumor primário (n=69)</p> <p>1 ano: 73%</p> <p>3 anos: 49%</p> <p>5 anos: 49%</p> <p>Recorrência e ressecção curativa (n=6)</p> <p>7 meses: 0%</p>	<p>Tumor único</p> <p>Tumor menor que 8 cm</p> <p>Ausência de ruptura de cápsula</p> <p>Ausência de invasão vascular macroscópica</p>



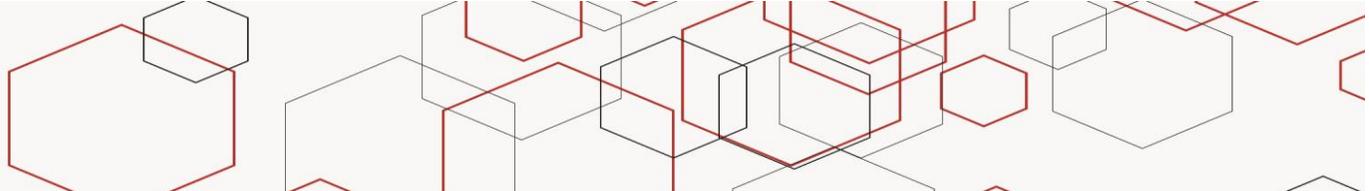
Autor, ano	Comparação	Sobrevida	Sobrevida livre de recorrência	Fatores prognósticos favoráveis
		21 meses: 41.7%		
Laurent, 2005	NA	Sobrevida em 1 ano = NR; Sobrevida em 3 anos = 55%; Sobrevida em 5 anos = 43%	Sobrevida livre de doença 1 ano = NR, 3 anos = 43%, 5 anos = 29%	NR**
Chang, 2004	NA	Sobrevida em 1 ano = NR; Sobrevida em 3 anos = NR; Sobrevida em 5 anos = 53%	Sobrevida livre de doença 1 ano = NR, 3 anos = NR, 5 anos = %36.8	NR**
Verhoef, 2004	NA	Sobrevida em 1 ano = 96%; Sobrevida em 3 anos = 68%; Sobrevida em 5 anos = 68%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 86%, 3 anos = NR, 5 anos = 56%	NR**
Chen, 2003	NA	Sobrevida em 1 ano = 61.9%; Sobrevida em 3 anos = 46%; Sobrevida em 5 anos = 35.9%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 48.7%, 3 anos = 31%, 5 anos = 24%	NR**
Grazi, 2003	NA	Sobrevida em 1 ano = 84%; Sobrevida em 3 anos = 67.9%; Sobrevida em 5 anos = 51%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 77.6%, 3 anos = 58%, 5 anos = 45.6%	NR**
Nagasue, 2001	NA	Sobrevida em 1 ano = 97%; Sobrevida em 3 anos = 76%; Sobrevida em 5 anos = 50%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 79%, 3 anos = 38%, 5 anos = 31%	Margem de ressecção adequada Ausência de metástase Ausência de invasão da veia porta
Poon, 2000	NA	Sobrevida em 1 ano = 79.7%; Sobrevida em 3 anos = 58.7%; Sobrevida em 5 anos = 45.6%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 57.2%, 3 anos = 41.9%, 5 anos = 35 %	NR**
Shimada, 2000	NA	Sobrevida em 1 ano = 88%; Sobrevida em 3 anos = 75.3%; Sobrevida em 5 anos = 63%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 83%, 3 anos = 54%, 5 anos = 38%	NR**
Bismuth, 1995	NA	Sobrevida em 1 ano = 74.4%; Sobrevida em 3 anos = 51.6%; Sobrevida em 5 anos = 40.2%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 70.5%, 3 anos = 42.8%, 5 anos = 33.4%	Lesões menores



Autor, ano	Comparação	Sobrevida	Sobrevida livre de recorrência	Fatores prognósticos favoráveis
Sasaki, 1992	NA	Sobrevida em 1 ano = 94%; Sobrevida em 3 anos = 84%; Sobrevida em 5 anos = 68%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 79%, 3 anos = 58%, 5 anos = 54%	NR**
Estudos Observacionais				
Tratamentos vs. Embolização direta				
Pacientes submetidos a ressecção hepática:				
Sobrevida em 1 ano: 83.3%				
Sobrevida em 5 anos: 52.4%				
HR (ajustado) = 0,34 (IC95% = 0.30 a 0.39)				
Pacientes submetidos a transplante:				
Sobrevida em 1 ano: 90%				
Sobrevida em 5 anos: 71.4%				
HR (ajustado) = 0.25 (IC95% = 0.20 a 0.30)				
Mohanty et al. 2016 132	Comparador utilizado: Embolização	Pacientes submetidos a ablação:		
		Sobrevida em 1 ano: 77.3%		
		Sobrevida em 5 anos: 26.4%		
		HR (ajustado) = 0.71 (IC95% = 0.62 a 0.82)		
Pacientes submetidos a nenhum tratamento:				
Sobrevida em 1 ano: 34.4%				
Sobrevida em 5 anos: 11.3%				



Autor, ano	Comparação	Sobrevida	Sobrevida livre de recorrência	Fatores prognósticos favoráveis
		HR (ajustado) = 1.72 (IC95% = 1.52 a 1.94) Sobrevida em 5 anos: Transplante: 71,5% Ressecção: 55,3% Ablação: 37,7% Não cirúrgico: 27,6% Tratamentos vs. Não tratamento Transplante: HR: 0.30; 95% CI, 0.27–0.34 Ressecção: HR, 0.43; 95%CI, 0.40–0.46 Ablação: HR, 0.77; 95%CI 0.71–0.83		
Zhou et al. 2014 <small>136</small>	Pacientes cirróticos vs. não cirróticos	Favorece grupo cirróticos (OR = 0,61, IC 95%= 0,42 a 0,9) p=0,01	Sobrevida livre de doença em cinco mais baixa em pacientes não cirróticos (OR = 0,61, IC 95%= 0,51 a 0,72) p<0,001	NRs
Yip et al. 2013 <small>135</small>	NA	Sobrevida em 1 ano = 73.5%; Sobrevida em 3 anos = 49.6%; Sobrevida em 5 anos = 39.5%	Sobrevida livre de doença 1 ano = 65.4%, 3 anos = 41.8%, 5 anos = 39.1%	Tamanho do tumor e grau de diferenciação
Lanthaler et al. 2008 <small>133</small>	Pacientes cirróticos vs não cirróticos	Sobrevida em 22.5 meses = 90% (pacientes cirróticos) e 83.3% (pacientes não cirróticos)	Sobrevida sem recorrência = 70% (pacientes cirróticos) e 50% (pacientes não cirróticos)	NRs



Autor, ano	Comparação	Sobrevida	Sobrevida livre de recorrência	Fatores prognósticos favoráveis
		1 ano: 77.8% 3 anos: 55% 5 anos: 44.4%		
Dupont-Bierre, 2005	NA	Ressecção incompleta (n=9) 17 meses: 14.8% Cirurgia curativa de tumor primário (n=69) 1 ano: 84% 3 anos: 62% 5 anos: 50%	Cirurgia curativa de tumor primário (n=69) 1 ano: 73% 3 anos: 49% 5 anos: 49% Recorrência e ressecção curativa (n=6) 7 meses: 0%	Tumor único Tumor menor que 8 cm Ausência de ruptura de cápsula Ausência de invasão vascular macroscópica
		Recorrência e ressecção curativa (n=6) 21 meses: 41.7%		
Lang et al. 2004 ¹³⁴	NA	Sobrevida em 1 ano = 76%; Sobrevida em 3 anos = 38%; Sobrevida em 5 anos = 30%	NR	Ausência de invasão vascular
Hanazaki et al. 2002 ¹³¹	Pacientes cirróticos vs. não cirróticos	Sobrevida dos dois grupos em 3 anos= 32%, 5 anos= 27% e 9 anos= 17% Não cirróticos: 5 anos: 43% Cirróticos: 5 anos: 7%*	NR**	Presença de cirrose e estágio avançado da doença (IVa vs II e III) como fatores prognósticos desfavoráveis.

Legenda: HR: *Hazard Ratio** p = 0,006, **dados extraídos do abstract (texto completo não disponível); NA: não se aplica; NR: não relatado

Tabela G. Desfechos de segurança

Autor, ano	Morte período pós-operatório	Complicações período pós-operatório
Revisão Sistemática		
Zhou et al. 2014 136	Mortalidade maior em pacientes cirróticos, quando comparados a não cirróticos (OR= 1,8, IC95%= 1,08 a 3,00, p=0,02)	Sem diferença em relação à morbidade pós-operatório entre pacientes cirróticos e não cirróticos
Estudos observacionais		
Mohanty, 2016 132	NR	NR
Yip et al. 2013 135	Mortalidade = 3.5%	Morbidade = 26.3%
Lanthaler et al. 2008 133	Mortalidade cirróticos= 10% Mortalidade não cirróticos= 16,6%	2 pacientes não cirróticos necessitaram de reoperação (33,3%), um paciente cirrótico necessitou de reoperação (10%)
Lang et al. 2004 134	Mortalidade = 6.3%	Morbidade = 24%
Hanazaki et al. 2002 131	Mortalidade nos dois grupos = 15% Mortalidade hospitalar para pacientes cirróticos= 31%	Complicações operatórias nos dois grupos= 39%

Legenda: NR: não relatado

Questão de Pesquisa 3: Qual a eficácia e segurança da radioterapia (estereotáxica) no carcinoma hepatocelular?

1. Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR hepatocarcinoma OR hepatoma OR malignant hepatoma)))
AND ("Radiosurgery"[Mesh] OR Stereotactic Radiosurgery)))

Total: 190 referências

Data do acesso: 10/08/2017

EMBASE:

((('aged'/exp OR 'aged' OR 'adult'/exp OR 'adult' OR 'middle aged'/exp OR 'middle aged' OR 'young adult'/exp OR 'young adult') AND [embase]/lim) AND (((('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim) AND (((('liver cell carcinoma'/exp OR 'liver cell carcinoma' OR 'carcinoma hepatocellular'/exp OR 'carcinoma hepatocellular') AND [embase]/lim) AND (('radiosurgery'/exp OR 'radiosurgery' OR 'stereotactic radiosurgery'/exp OR 'stereotactic radiosurgery') AND [embase]/lim)))

Total: 173 referências

Data do acesso: 11/08/2017

2. Seleção das evidências

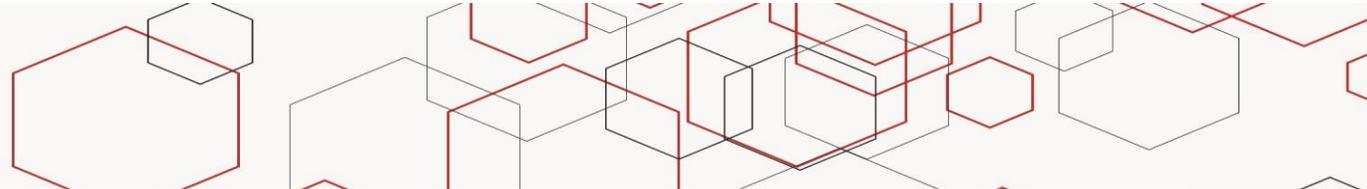
A busca das evidências nas bases MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 363 referências (190 no MEDLINE e 173 no Embase). Destas, 67 foram excluídas por estarem duplicadas. Duzentas e noventa e seis referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 33 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Dentre os estudos excluídos, 14 eram revisões não sistemáticas, 1 revisão pictórica, 5 relatos de caso, 1 estudo de avaliação de qualidade de vida, 1 avaliação econômica, 1 estudo com pacientes com metástase cerebral. Os critérios de inclusão dos estudos consistiram em avaliar artigos comparativos que abordassem o uso das tecnologias de interesse em pacientes com carcinoma hepatocelular. Foram incluídos dez estudos (10 publicações) 137-146, sendo um publicado apenas como resumo de congresso 141.

3. Descrição dos estudos e seus resultados

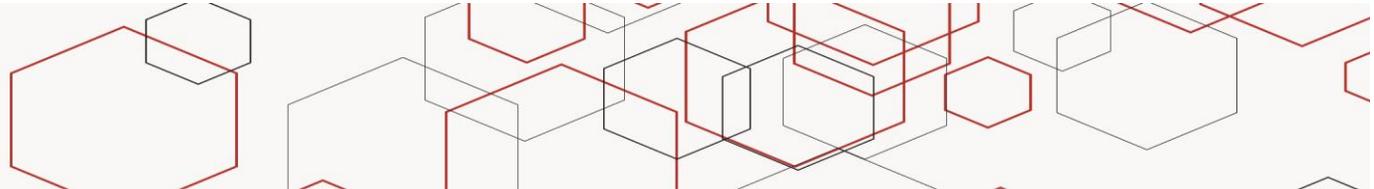
A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela H. As características dos pacientes encontram-se descritas na Tabela I. As Tabelas J e K apresentam dados de eficácia e segurança, respectivamente.

Tabela H. Características dos estudos que analisaram a eficácia e segurança da radioterapia (estereotáxica) no carcinoma hepatocelular.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Su et al. 2017 ¹³⁷	Estudo de coorte retrospectiva	Comparar a eficácia das técnicas de SABR e ressecção hepática em pacientes com CHC < 5cm e cirrose de classificação A na escala	Pacientes com CHC primário sem tratamento local prévio, 1 ou 2 lesões nodulares com no máximo 5cm de diâmetro, classificação Child-Pugh A, ECOG 0 a 2, ausência de trombose da veia porta e metástases extra-hepáticas, ausência de recidiva após tratamentos prévios.	SABR	Ressecção hepática	Moderado risco de viés/ dados retrospectivos
Lu et al. 2016 ¹³⁸	Estudo de coorte retrospectiva	Avaliar segurança e eficácia da radiocirurgia por gamma knife no tratamento do CHC com trombose da veia porta	Pacientes com CHC e trombose da veia porta não expostos a tratamentos prévios e com idade entre 18 e 75 anos	SBRT com Gamma Master Space Body Knife System®	Tratamento paliativo	Moderado risco de viés/ dados retrospectivos
Matsuo et al. 2016 ¹³⁹	Estudo de coorte retrospectiva	Avaliar eficácia do SBRT em comparação com 3DCRT em pacientes com CHC e trombose da veia cava ou da veia porta	Pacientes com CHC e trombose da veia cava ou da veia porta, classificados com A ou B na escala Child-Pugh e 0-2 na escala ECOG	SBRT com CyberKnife® ou TrueBeam®	3DCRT	Moderado risco de viés, dados retrospectivos
Oladeru et al. 2016 ¹⁴⁰	Estudo de coorte retrospectiva	Comparar os desfechos de sobrevida global e doença-específica em decorrência da utilização de SIRT versus SBRT em pacientes com CHC	Pacientes com CHC sem metástase, submetidos aos tratamentos de interesse do estudo e apenas um tumor primário	SBRT	SIRT	Alto risco de viés, dados retrospectivos com carência de dados de seguimento, exclusões de pacientes com <i>missing data</i>
Feng et al. 2016 ¹⁴¹	Resumo de congresso: série de casos retrospectiva	Avaliar o uso de RFA e SBRT nos EUA	Pacientes com idade > 65 anos, diagnosticados no período de 2004-11 com CHC estágio I ou II, tratados com RFA ou SBRT	RFA SBRT	NA	Alto risco de viés Resumo de congresso: informações insuficientes para julgamento; dados retrospectivos com grupos heterogêneos de pacientes



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés (série de casos)
Wahl et al. 2016 ¹⁴²	Estudo de coorte retrospectiva	Comparar desfechos clínicos em pacientes com CHC tratados com SBRT ou RFA	Pacientes com CHC não metastático que foram submetidos a uma das tecnologias de interesse	SBRT	RFA	Moderado risco de viés, dados retrospectivos,
Shiozawa et al. 2015 ¹⁴³	Estudo de coorte retrospectiva	Avaliar desfechos clínicos e efeitos adversos em pacientes com CHC solitário inicial tratados com SBRT ou RFA	Pacientes com CHC solitário em fase inicial, sem comorbidades localizadas nos pulmões, coração ou encéfalo e tratados com RFA ou SBRT	SBRT com sistema Cyber-knife®	RFA	Alto risco de viés, dados retrospectivos, viés de seleção
Jacob et al. 2014 ¹⁴⁴	Série de Casos	Medir a sobrevivência em pacientes com CHC tratados com SBRT após TACE	Pacientes diagnosticados com CHC	SBRT	DEBTACE	Alto risco de viés, série de casos (não tem informação sobre tempo de exposição e confundidores)
Honda et al. 2013 ¹⁴⁵	Estudo de coorte retrospectiva	Comparar o controle do tumor e a segurança da SBRT combinada com TACE para CHC pequeno, solitário e hipervasculoso com TACE isolada.	Pacientes com nódulo CHC hipervasculoso solitário, até 30 mm de diâmetro, sem trombose venosa portal ou metástase extra-hepática e pontuação ≥ 7 na classificação Child-Turcotte-Pugh	SBRT + TACE	TACE	Moderado risco de viés/ dados retrospectivos
Huang et al. 2012 ¹⁴⁶	Estudo de coorte retrospectiva	Avaliar a segurança e a eficácia da SBRT da Cyberknife® e seu efeito sobre a sobrevida em pacientes com CHC recorrente, em comparação com outros tratamentos	Pacientes com a) diagnóstico citohistológico ou não invasivo de CHC, b) sob tratamento com fins curativos, c) progressão do tamanho do tumor após início do tratamento, d) tumor não ressecável ou inoperável, 0 a 2 na escala ECOG	SBRT com sistema Cyber-knife®	Talidomida, sorafinibe, TACE ou transplante de fígado	Moderado risco de viés/ dados retrospectivos



Legenda: 3DCRT: radioterapia conformal três dimensões; CHC: carcinoma hepatocelular; DEBTACE: quimioembolização transarterial com *drug eluting beads*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; RFA: Ablação por Radiofrequência; SABR: radioterapia estereotáxica ablativa; SBRT; radioterapia estereotáxica corpórea; SIRT: radioterapia interna seletiva; TACE: quimioembolização transarterial; NA: não se aplica.

Tabela I. Características dos pacientes incluídos nos estudos que analisaram a eficácia e segurança da radioterapia (estereotáxica) no carcinoma hepatocelular.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade, Intervenção	Idade, controle	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tamanho do tumor (mm)	Pontuação Child Pugh (nº pacientes - A/B/C)*	Bilirrubina total (mg/dL), mediana (mín-máx)	Tempo de seguimento (Meses)
Su et al. 2017 ¹³⁷	82	35	Média (±DP): 59,2 ± 12,6	Média (±DP): 44,8 ± 10,4 p: 0,331	82,9	82,8 p: 0,915	Média (±DP): I: 2,96 ± 1,06 C: 3,52 ± 1,57 p: 0,95	I: 82 / 0 / 0 C: 35 / 0 / 0 p: 1,00	NR	Mediana I: 42 C: 44
Lu et al. 2016 ¹³⁸	64	74	Média (± DP): 52,83 ± 9,53	Média (± DP): 54,34 ± 11,01 p: 0,39	87,6	82,8 p: 0,549	Média (DP) do maior tumor: I: 81,4 (37,3) C: 97,9 (47,7) p: 0,261	I: 53 / 11 / 0 C: 54 / 20 / 0 p: 0,167	NR	Máximo: 4 anos
Matsuo et al. 2016 ¹³⁹	CK: 27 TB: 16	54	CK: <70 anos: 11 ≥ 70 anos: 16 TB: <70 anos: 8 ≥ 70 anos: 8	<70 anos: 30 ≥ 70 anos: 24	CK: 89 TB: 75	49	NR	CK: 14 / 12 / 1 TB: 8 / 7 / 1 C: 27 / 25 / 2	Mediana (mín-máx): CK: 0,8 (0,3–1,7) TB: 0,9 (0,3–13,9) C: 1 (0,3-8)	Mediana (mín-máx): CK: 7 (1–26) TB: 6,5 (1–26) C: 5,5 (0-39)
Oladeru et al. 2016 ¹⁴⁰	112	77	Média (±DP): 63,79±11,99	Média (±DP): 62,86±10,49 p: 0,57	78,5	83,1 p:0,46	Média (DP): I: 76,42 (93,97) C: 72,31 (42,85) p: 0,69	NR	NR	NR
Feng et al. 2016 ¹⁴¹	RFA: 78 SBRT: 747		Mediana (mín-máx): 74 (66-90)		NR	NR	NR	NR	NR	NR
Wahl et al. 2016 ¹⁴²	63	161	Mediana (mín-máx): 62 (35-85)	Mediana (mín-máx): 60 (31-81) p: 0,09	85,7	72,7 p: 0,04	Mediana (mín-máx): I: 2,2 (0 - 10) C: 1,8 (0,6-7,0) p: 0,14	I: 57 / 24 / 2 C: 121 / 103 / 20 P: 0,003	NR	Mediana (mín-máx): I: 27 (0,5-86,5) C: 50,9 (3,5-112,8) p: 0,001

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade, Intervenção	Idade, controle	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tamanho do tumor (mm)	Pontuação Child Pugh (nº pacientes - A/B/C)*	Bilirrubina total (mg/dL), mediana (mín-máx)	Tempo de seguimento (Meses)
Shiozawa, 2015 ¹⁴³	35	38	Média ±DP (mín-máx): 75,17 ± 8,1 (55-89)	Média ±DP (mín-máx): 68,7 ± 10,5 (42-86) p: 0,005	78,5	68,57 p: 0,82	Média ±DP (mín-máx): I: 28,6 ± 11,5 (12-50) C: 17,5 ± 6,1 (7-29) p: 0,001	I: 28 / 7 / 0 C: 31 / 7 / 0 p: 0,86	NR	I: 12,46 (6,7; 35,01) C: 18,5 (7,3; 40,2) p: 0,15
Jacob et al. 2014 ¹⁴⁴	37	124	Média (± DP): 64,4 ± 12,7	Média (±DP): 62,2 ± 9,0 p: 0,4	72,8	75,8 p: 0,829	Média (±DP): I: 78 ± 33 C: 77 ± 49 p: 0,2	Média (±DP): I: 6,3 ± 1,2 I: 6,7 ± 1,5 p: 0,291	NR	NR
Honda et al. 2013 ¹⁴⁵	30	38	Mediana (min-máx): 70 (49-90)	Mediana (min-máx): 73 (48-92) p: 0,08	63	39 p: 0,08	Mediana (min-máx): I: 16 (10-30) C: 21 (6-30) p: 0,05	I: 24 / 6 / 0 C: 31 / 7 / 0 p: 0,39	Mediana (min-máx): I: 0,8 (0,2-1,6) C: 0,75 (0,4-2,3) p: 0,51	Mediana (min-máx): I: 12,3 (6-38,3) C: 30,2 (7,44-54,4) p > 0,05
Huang et al. 2012 ¹⁴⁶	28	28	Mediana (min-máx): 67 (36-86)	Mediana (min-máx): 68 (36-83) p: 0,465	79	61 p: 0,13	Mediana (min-máx): I: 44 (11-123) C: 26 (8-20) p: 0,35	I: 28 / 7 / 1 C: 75 / 59 / 4 p: 0,034	NR	Mediana: 14 (2,0; 35) meses para os 36 pacientes no grupo SBRT e 20 meses para os que sobreviveram

Legenda: I: intervenção; C: controle; CK: Cyberknife®; TB: Truebeam®; N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; DP: desvio-padrão; p: valor p; NA: não se aplica; NR: não relatado.

*Na maioria dos estudos, a classe Child Pugh foi reportada de acordo com a quantidade de pacientes nas classes A B e C.

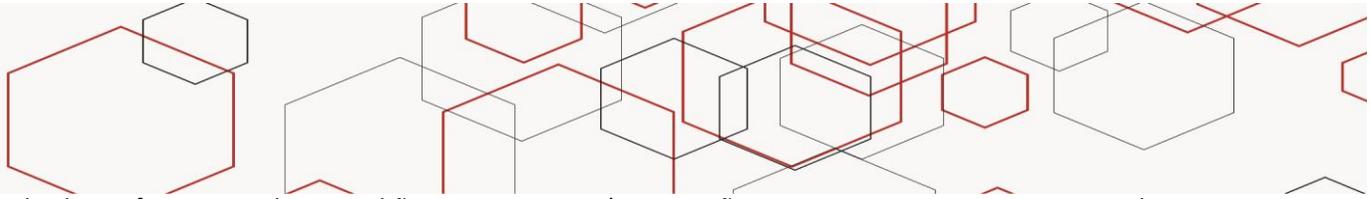
Tabela J. Desfechos de eficácia dos estudos que analisaram a radioterapia (estereotáxica) no carcinoma hepatocelular

Autor, ano	Grupo	Sobrevida	Valor p	Sobrevida Livre de Progressão	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Su et al. 2017 ¹³⁷	SABR	SG em 1, 3 e 5 anos: 100%, 91,8% e 74,3%	0,405	SLP em 1, 3 e 5 anos: 84,4%, 59,2% e 43,9%	0,945	Taxa de controle de recorrência distante intra-hepático em A) 1 ano; B) 3 anos e C) 5 anos: A)84,4%; B) 66,3% C) 61,5%	0,799
	RH	SG em 1, 3 e 5 anos: 96,7%, 89,3% e 69,2%		SLP em 1, 3 e 5 anos: 69,0%, 62,4% e 35,9%		Taxa de recorrência durante o seguimento: 45,71%	
Lu et al. 2016 ¹³⁸	Gamma Knife	SG mediana: 6,1 meses (IC 95%: 2,719-3,281)	NR	NR	NR	Benefício de sobrevida HR: 0,538 (IC 95%: 0,356-0,814)	<0,001
	Paliativo	SG mediana: 3 meses (IC 95%: 4,706-7,494)		p: 0,003		Fatores associados com maior SG ECOG 0-1: HR=0,495 (IC 95%: 0,267-0,796) Child A: HR= 0,534 (IC 95%: 0,333-0,857) Diâmetro do tumor ≤5cm: HR= 0,452 (IC 95%: 0,258-0,794) Distribuição monolobar: HR= 0,584 (IC 95%: 0,383-0,892)	
Matsuo et al. 2016 ¹³⁹	CK	Taxa de SG em 1 ano: 56,7%	CK x 3DCRT 0,02	Progressão Local em 1 ano: 21,9%	SBRT x 3DCRT: 0,001	Taxa de resposta (%) RC: 4; RP: 67 DE: 22; DP: 7	Taxa de resposta CK x 3DCRT 0,04 TB x 3DCRT 0,04
	TB	Taxa de SG em 1 ano: 38,1%	TB x 3DCRT 0,02	Progressão Local em 1 ano: 18,8%		Duração da Resposta Progressão local em 1 ano: 21,9%	
						Taxa de resposta (%) RC: 0; RP: 62 DE: 19; DP: 19	
						Duração da Resposta Progressão local em 1 ano: 18,8%	

Autor, ano	Grupo	Sobrevida	Valor p	Sobrevida Livre de Progressão	Valor p	Outros desfechos	Valor p
	3DCRT	Taxa de SG em 1 ano: 29,3%		Progressão Local em 1 ano: 43,6%		Taxa de resposta (%) RC: 6; RP: 41 DE: 21; DP: 12 Duração da Resposta Progressão local em 1 ano: 43,6%	
Oladeru et al. 2016 ¹⁴⁰	SBRT	Taxa de SG: 14 meses (95% IC: 10–18) Taxa de SDE: 14 meses (95% IC: 12–20)	0,29	NR	NR	Meses de sobrevida de pacientes que faleceram pelo câncer Média (±DP): 12,79±11,15	0,72
	SIRT	SG: 12 meses (95% IC: 9–17) SDE: 12 meses (95% IC: 10–22)	0,20	NR		Meses de sobrevida de pacientes que faleceram pelo câncer Média (±DP): 11,94±12,25	
Feng et al. 2016 ¹⁴¹	SBRT (n: 78)	SG média: 2,04 anos	0,06	NR	NR	Fatores associados com maior SG Mais jovens: HR=0,96 Ausência de descompensação do fígado: HR=0,37	0,05 0,002
	RFA (n: 78)	SG média: 2,25 anos		NR		Tratamento do Oeste: HR= 0,57 Transplante no fígado: HR= 0,18	0,04 0,008
Wahl et al. 2016 ¹⁴²	SBRT	SG em 1 e 2 anos: 74,1% e 46,3%	NR	SLP em 1 e 2 anos: 97,4% e 83,8%	NR	Fatores associados com maior Progressão Local	0,055
	RFA	SG em 1 e 2 anos: 69,6% e 52,9%		SLP em 1 e 2 anos: 83,6% e 80,2%		Tamanho do tumor (diâmetro>2cm): HR=1,35 (IC 95%: 0,99 – 1,84)	
Shiozawa, 2015 ¹⁴³	SBRT	SC em 1 ano: 95,2% Mortalidade:0	0,075	NR	NR	Duração da Resposta Recidiva local em 1 ano: 2,9%	0,71
						Taxa de controle de recorrência distante intra-hepático em 1 ano: 86,1%	0,91

Autor, ano	Grupo	Sobrevida	Valor p	Sobrevida Livre de Progressão	Valor p	Outros desfechos	Valor p
	RFA	SC em 1 ano: 100% Mortalidade: 2 (5,7%)		NR		Duração da Resposta Recidiva local em 1 ano: 2,6% Taxa de controle de recorrência distante intra-hepático em 1 ano: 85,6%	
Jacob et al. 2014 ¹⁴⁴	SBRT	SG mediana: 33 meses		0,02	NR	Taxa de resposta (%) RC: 30,3% RP: 57,6% DE: 9,1% DP: 3,0%	NR
	TACE	SG mediana: 20 meses				Taxa de resposta (%) RC: 27,2 RP: 52,2 DE: 13,0 DP: 7,6	NR
Honda et al. 2013 ¹⁴⁵	SBRT	SG mediana: NA* Taxa de SG em 1 e 3 anos: 100%, 100%	0,469	SLP mediana: 15,2 meses Taxa de SLP em 1, 2, 3 anos: 71,4%, 42%, 0%	<0,029	Taxa de resposta de controle do tumor local, n/N (%) RC: 29/30 (96,3%) (Outros pacientes eram non-CR)	<0,001
	TACE	SG mediana: 40,9 meses Taxa de SG em 1; 2; 3 anos: 88,9%; 73,6%; 66,1%		SLP mediana: 4,2 meses SLP em 1; 2; 3 anos: 24,8%; 14,2%; 7%	NR	Taxa de resposta de controle do tumor local, n/N (%) RC: 1/30 (3,3%)	
Huang et al. 2012 ¹⁴⁶	SBRT	Taxa de SG em 2 anos: 72,6% (p = 0,013 entre grupos) TTP: 8,6 meses (valor p não relatado)	-	NR	NR	Taxa de resposta (%) RC: 22,0% RP: 36,6% DE: 39% DP: 2,4%	NR
	Outros	Taxa de SG em 2 anos: 42,1% TTP: 3,5 meses		NR		NR	

Legenda: 3DCRT: radioterapia conformal três dimensões; DEBTACE: quimioembolização transarterial com *drug eluting beads*; RFA: Ablação por Radiofrequência; SABR: radioterapia estereotáxica ablativa; SBRT; radioterapia estereotáxica corpórea; SIRT: radioterapia interna seletiva; TACE: quimioembolização transarterial; RH: ressecção hepática; CK: Cyberknife®; TB: Truebeam®; SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global; SDE: sobrevida doença-específica; SC: sobrevida cumulativa; DE: doença estável; DP: doença progressiva; RC: remissão completa; RG: resposta global; N: número de pacientes; HR: hazard ratio; n: número de pacientes que apresentaram



o evento; NA: não se aplica; NR: não relatado, IC: intervalo de confiança; DP: desvio-padrão; TTP: tempo até progressão; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*. *Nenhum paciente morreu no período considerado.

Tabela K. Desfechos de segurança dos estudos que analisaram a radioterapia (estereotáxica) no carcinoma hepatocelular.

Eventos Adversos	Su et al. 2017 ¹³⁷		Lu et al. 2016 ¹³⁸		Matsuo et al. 2016 ¹³⁹		Wahl et al. 2016 ¹⁴²		Shiozawa, 2015 ^{143**}		Jacob et al. 2014 ¹⁴⁴		Honda et al. 2013 ¹⁴⁵		Huang et al. 2012 ¹⁴⁶		
	SBRT	RH	SBRT	Paliativo	SBRT CK	SBRT TB	3DRCT	SBRT	RFA	SBRT	RFA	SBRT	RFA	SBRT+ TACE	TACE	SBRT	RFA
Leucocitopenia	NR	NR	Total:9 (14,6) Grau≥3: 3(4,7)	NR	Grau 2:7(26) Grau 3:2(8)	Grau 2:7(44) Grau 3:1(6)	Grau 2:18(33) Grau 3:5(9)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grau 1:20 Grau 2:8 Grau 3:2	Grau 1:30 Grau 2:8	NR	NR
Trombocitopenia	NR	NR	Total:27 (42,2) Grau≥3: 3(4,7)	NR	Grau 2:7(26) Grau 3:4(15)	Grau 2:7(44) Grau 3:0	Grau 2:14(26) Grau 3:3(6)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grau 1:21 Grau 2:8 Grau 3:1	Grau 1:27 Grau 2:8 Grau 3:3	NR	LNR
Redução de hemoglobina	NR	NR	Total:3 (4,7) Grau≥3:0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grau 1:27 Grau 2:3	Grau 1:36 Grau 2:2	NR	NR
Hiperbilirrubinemia	Grau 1:2	Grau 1:2	Total:33 (51,6) Grau≥3: 3(4,7)	NR	Grau 2: Grau 3:	Grau 2: Grau 3:	Grau 2: Grau 3:	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grau 1:27 Grau 2:3	Grau 1:34 Grau 2:2 Grau 3:2	NR	NR
Elevação sérica de transaminases	NR	NR	Total:39 (60,9)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grau 1:30	Grau 1:33 Grau 2:5	NR	NR
Elevação sérica de fosfatase alcalina	NR	NR	Grau≥3:8(12,5)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grau 1:30	Grau 1:34 Grau 2:4	NR	NR
Creatinina	NR	NR	Total: 2 (3,1) Grau≥3:0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Aumento da GGT	NR	NR	Total:39 (60,9) Grau≥3:17(26,6)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

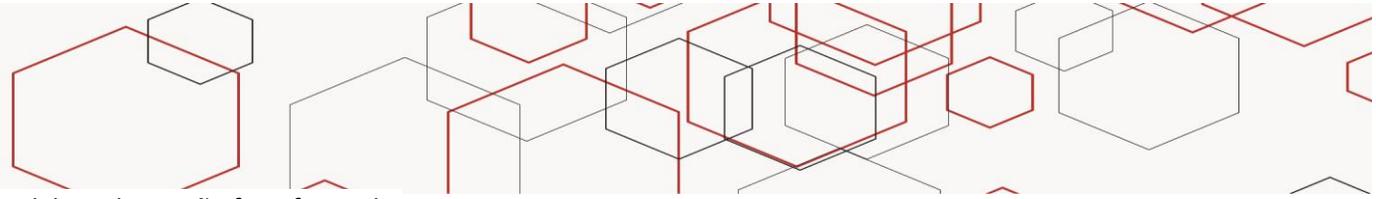
Eventos Adversos	Su et al. 2017 ¹³⁷		Lu et al. 2016 ¹³⁸			Matsuo et al. 2016 ¹³⁹		Wahl et al. 2016 ¹⁴²		Shiozawa, 2015 ^{143**}		Jacob et al. 2014 ¹⁴⁴		Honda et al. 2013 ¹⁴⁵		Huang et al. 2012 ¹⁴⁶	
	SBRT	RH	SBRT	Paliativo	SBRT CK	SBRT TB	3DRCT	SBRT	RFA	SBRT	RFA	SBRT	RFA	SBRT+TACE	TACE	SBRT	RFA
Náusea/vômito	Grau 1:2 Grau 2: 2 Grau 3: 1	NR	Grau 1:11(17,19) Grau 2:15(23,44) Grau 3:0 Grau 4:0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grau 1:2 Grau 2:3	NR
Anorexia	NR	NR	Grau 1:8(12,5) Grau 2:16(25) Grau 3:0 Grau 4:0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grau 1:5 Grau 2:4	NR
Dor abdominal	NR	NR	Grau 1:12(18,75) Grau 2:9(14,06) Grau 3:2(3,13) Grau 4:0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grau 1:1 Grau 2:1	NR
Úlcera gástrica	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grau 2:1 Grau 3:1	NR
Fadiga	Grau 1:1 Grau 2:1	Grau 1:2	Grau 1:8(13) Grau 2:5(8) Grau 3:0 Grau 4:0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grau 1:12 Grau 2:1	NR
Desordens musculoesqueléticas	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grau 1:1 Grau 2:0 Grau 3:0	NR
Constipação	NR	NR	Grau 1:2(3,13) Grau 2:	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Eventos Adversos	Su et al. 2017 ¹³⁷		Lu et al. 2016 ¹³⁸			Matsuo et al. 2016 ¹³⁹		Wahl et al. 2016 ¹⁴²		Shiozawa, 2015 ^{143**}		Jacob et al. 2014 ¹⁴⁴		Honda et al. 2013 ¹⁴⁵		Huang et al. 2012 ¹⁴⁶	
	SBRT	RH	SBRT	Paliativo	SBRT CK	SBRT TB	3DRCT	SBRT	RFA	SBRT	RFA	SBRT	RFA	SBRT+TACE	TACE	SBRT	RFA
Pneumonia	NR	NR	(3,13) Grau 3:0 Grau 4:0 Grau 1:0 Grau 2:2(3) Grau 3:0 Grau 4:0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ascite	NR	NR	Grau 1:1(1,56) Grau 2:0 Grau 3:0 Grau 4:0	NR	NR	NR	NR	1	NR	0	4 (11,4)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dermatite	NR	NR	Grau 1:11(17,19) Grau 2:5(7,81) Grau 3:0 Grau 4:0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hipoalbuminemia	NR	NR	Total:13 (20,3) Grau≥3:0	NR	Grau 2:9(33) Grau 3:0	Grau 2:5(31) Grau 3:1(6)	Grau 2:21(39) Grau 3:1(6)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Índice internacional normalizado	NR	NR	Total:11 (17,2) Grau≥3:0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Alteração de enzimas hepáticas	NR	NR	NR	NR	Grau 2:2(8) Grau 3:1(4)	0	Grau 2:5(9) Grau 3:1(2)	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Aumento do escore Child-Pugh	Grau 1:3 Grau 2:1	Grau 1:2 Grau 2:1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dor hepática	NR	Grau 1:5 Grau 2:3 Grau 3:2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Eventos Adversos	Su et al. 2017 ¹³⁷		Lu et al. 2016 ¹³⁸			Matsuo et al. 2016 ¹³⁹		Wahl et al. 2016 ¹⁴²		Shiozawa, 2015 ^{143**}		Jacob et al. 2014 ¹⁴⁴		Honda et al. 2013 ¹⁴⁵		Huang et al. 2012 ¹⁴⁶	
	SBRT	RH	SBRT	Paliativo	SBRT CK	SBRT TB	3DRCT	SBRT	RFA	SBRT	RFA	SBRT	RFA	SBRT+TACE	TACE	SBRT	RFA
Hemorragia hepática	NR	Grau 1:4 Grau 2:3 Grau 3:4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Perda de peso	Grau 1:1 Grau 3:1	Grau 1:3 Grau 2:4 Grau 3:2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Elevação da alanina aminotransferase	Grau 1:1	Grau 1:2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Anemia	Grau 1:2	Grau 1:2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pneumotórax	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hemorragia Gastrointestinal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sepse	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Perfuração intestinal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hemorragia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Óbito	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Toxicidade gastrointestinal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grau 2: 1 Grau 3:1	NR	NR	NR	NR
Toxicidade hematológica	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grau ≥2: 0	NR	NR	NR	NR
Dor em costelas	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1***	NR	NR	NR	NR

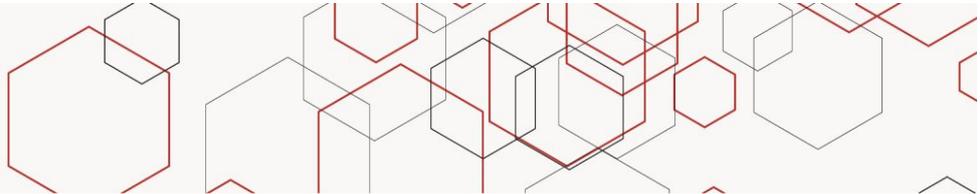
Legenda: NR: não relatado, Dados foram apresentados em n/N (%), GGT: gama glutamil transpeptidase. 3DCRT: radioterapia conformal três dimensões; DEBTACE: quimioembolização transarterial com *drug eluting beads*; RFA: Ablação por Radiofrequência; SABR: radioterapia estereotáxica ablativa; SBRT; radioterapia estereotáxica corpórea; SIRT: radioterapia interna seletiva; TACE: quimioembolização transarterial; RH: ressecção hepática; CK: Cyberknife®; TB: Truebeam®.

*Os eventos adversos relatados no estudo de Wahl et al são de grau ≥3.



**O grau dos eventos adversos no estudo de Shiozawa e colaboradores não foi informado.

***Grau não informado.



Questão de Pesquisa 4: Qual a eficácia, segurança e dosagem do sorafenibe para o carcinoma hepatocelular?

1. Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

```
((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR hepatocarcinoma OR hepatoma OR malignant hepatoma))) AND ("sorafenib"[Supplementary Concept] OR Nexavar)))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))
```

Total: 399 referências

Data do acesso: 10/08/2017

EMBASE:

```
((('aged'/exp OR 'aged' OR 'adult'/exp OR 'adult' OR 'middle aged'/exp OR 'middle aged' OR 'young adult'/exp OR 'young adult') AND [embase]/lim) AND (('liver cell carcinoma'/exp OR 'liver cell carcinoma' OR 'carcinoma hepatocellular'/exp OR 'carcinoma hepatocellular') AND [embase]/lim) AND (('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim) AND (('sorafenib'/exp OR 'sorafenib' OR 'nexavar'/exp OR 'nexavar') AND [embase]/lim)
```

Total: 208 referências

Data do acesso: 11/08/2017

2. Seleção das evidências

A busca das evidências nas bases MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 607 referências (399 no MEDLINE e 208 no EMBASE). Destas, 98 foram excluídas por estarem

duplicadas. Ao todo, 509 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 68 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

Os critérios de inclusão priorizaram estudos com maior rigor metodológico (revisões sistemáticas atuais, com meta-análise direta e/ou indireta de resultados de ensaios clínicos randomizados, e estudos originais de ensaios clínicos randomizados) que compararam a eficácia e segurança do sorafenibe com outro tratamento quimioterápico e/ou placebo em pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular.

Foram identificadas 24 revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos, das quais 21 foram excluídas: dez por haver uma revisão sistemática com meta-análise mais atual e que incluiu mais estudos, sobre a mesma gravidade da doença; cinco por não incluírem comparação da eficácia e segurança do sorafenibe; três por não incluírem resultados estratificados para carcinoma hepatocelular; um por não reportar resultados quantitativos (a meta-análise estava planejada pelo protocolo mas não foi conduzida); uma por conduzir meta-análise de participantes de estudos selecionados por conveniência (não houve revisão sistemática); e um estudo por não reportar desfechos de eficácia e/ou segurança. Foram identificados 44 ensaios clínicos comparativos, dos quais 42 foram excluídos: 18 por já estarem incluídos em uma das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas neste anexo; dez por apresentarem número de amostra limitado (geralmente fase I ou fase II); cinco por não reportarem desfechos de interesse; quatro por não incluírem comparação da eficácia e segurança do sorafenibe; quatro por se tratarem de análises interinas de um mesmo estudo já incluído neste anexo; e um estudo por não estar na língua inglesa, portuguesa ou espanhola.

Ao todo, foram incluídas três revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados ¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, abrangendo todo o espectro de gravidade da doença (leve, moderado, irrissecável e grave), e um ensaio clínico randomizado ¹⁵⁰ que não foi incluído nas revisões sistemáticas com meta-análise.

3. Descrição dos Estudos e seus Resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela L. As características dos participantes encontram-se descritas na Tabela M. Os resultados de eficácia encontram-se descritos na Tabela N. Os resultados de segurança (eventos adversos) das revisões

sistemáticas com meta-análise e dos ensaios clínicos randomizados encontram-se descritos nas Tabelas O e P, respectivamente.

Tabela L – Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	Número de ECRs e participantes incluídos	Detalhes da intervenção	Detalhes do Comparador	Risco de viés
Niu et al. 2016 147	Revisão sistemática com meta-análise de comparações diretas e indiretas (busca até setembro/2016)	Avaliar a eficácia de 7 tipos de terapias alvo para prover evidência para escolhas racionais no tratamento do CHC avançado	11 ECRs; total de 6594 participantes n=2526 com sorafenibe; n=1619 com placebo	Grupo SORA: sorafenibe (7 ECRs)	Grupo PLAC: Placebo (8 ECRs)	Baixo risco de viés
Zeng et al. 2016 149	Revisão sistemática com meta-análise de comparações diretas (busca até janeiro/2016)	Avaliar a eficácia do tratamento com TACE + sorafenibe versus TACE isolado para CHC intermediário ou precoce	4 ECRs; total de 877 participantes (variação de 50 – 458)	Grupo TACE+SORA: quimioembolização transarterial + sorafenibe 400 mg 2x/dia (4 ECRs)	Grupo TACE: quimioembolização transarterial + placebo (4 ECRs)	Baixo risco de viés
Peng et al. 2014 148	Revisão sistemática com meta-análise de comparações diretas (busca até março/2014)	Identificar se as características basais dos pacientes têm efeito na eficácia e segurança do tratamento com sorafenibe para CHC avançado	7 ECRs; Total de 3807 participantes (variação de 52 – 1155)	Grupo SORA: sorafenibe 400 mg 2x/dia (7 ECRs)	Grupo PLAC: Placebo (4 ECRs), Grupo SUNI: sunitinibe (1 ECR), Grupo BRIV: brivanibe (1 ECR), Grupo CAPE: capecitabina (1 ECR)	Baixo risco de viés
Bruix et al. 2015 150	ECR, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico (202 centros)	Avaliar a eficácia e segurança do sorafenibe comparado ao placebo como adjuvante em	Total de 1114 participantes	Grupo SORA: sorafenibe 400 mg 2x/dia (n=556)	Grupo PLAC: Placebo (n=558)	Baixo risco de viés



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	Número de ECRs e participantes incluídos	Detalhes da intervenção	Detalhes do Comparador	Risco de viés
		pacientes com CHC após tratamento curativo por ressecção ou ablação				

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; CHC: carcinoma hepatocelular; TACE: *trans arterial chemoembolization*; SORA: sorafenibe; PLAC: placebo; SUNI: sunitinibe; BRIV: brivanibe; CAPE: capecitabina; NR: não relatado.

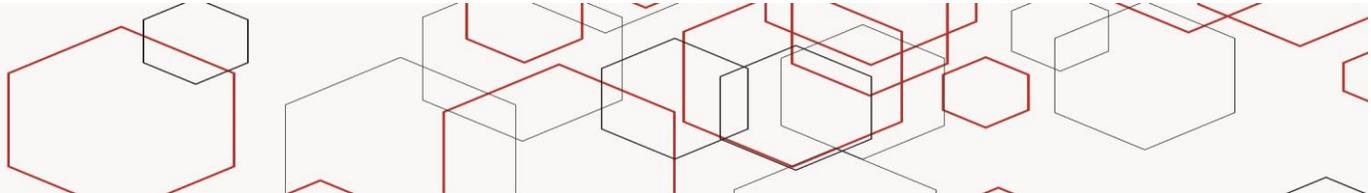
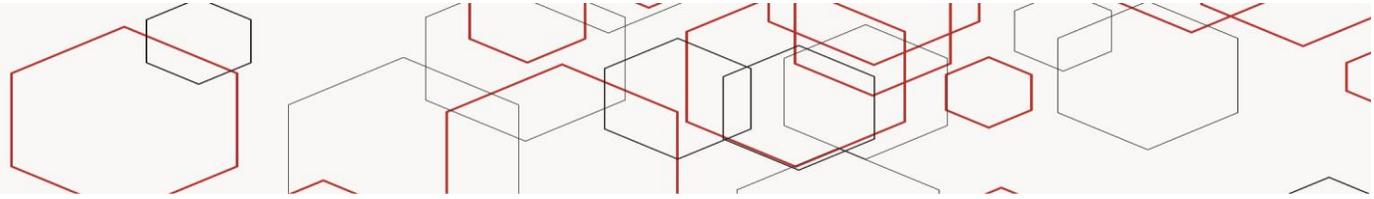


Tabela M – Características dos pacientes.

Autor, ano	Idade (anos), mediana (min – max)		Sexo masculino, n (%)		BCLC		Child-Pugh, n (%)		Duração do tratamento		Tempo de seguimento (meses)
	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador	
Niu et al. 2016 147	SORA: Variação: 51 - 61	PLAC: Variação: 52 – 66,3	SORA: Variação: 127 – 523	PLAC: Variação: 66 – 483	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Variação: 17 – 32 Meses
Zeng et al. 2016 149	TACE+SORA: Variação: 58,5 – 73,0	TACE: Variação: 58,0 – 72,8	TACE+SORA: Variação: 58% – 90%	TACE: Variação: 61% – 90%	TACE+SORA: Não mais que B	TACE: Não mais que B	TACE+SORA: 97% classe A	TACE: 97% classe A	NR	NR	NR
Peng et al. 2014 148	SORA: Variação: 51 – 66	PLAC: Variação: 52 – 69 SUNI: 59 (18 – 85) BRIV: 61 (19 – 87) CAPE: 59,5 (42 – 70)	SORA: Variação: 59 – 87%	PLAC: Variação: 51% – 87% SUNI: 436 (82%) BRIV: 183 (84%) CAPE: NR	SORA: Variação: B: 5% – 18% C: 52% – 95%	PLAC: Variação: B: 4% – 17% C: 50% – 96% SUNI: B: 67 (13%); C: 462 (87%) BRIV: B: 95 (16%); C: 444 (77%) CAPE: NR	SORA: Variação: A: 31% – 100% B: 0% – 31%	PLAC: Variação: B: 62% – 98% C: 1% – 4% SUNI: NR BRIV: A: 531 (92%); B: 46 (8%) CAPE: A: 4 (15%); B: 22 (85%)	NR	NR	NR



Autor, ano	Idade (anos), mediana (min – max)		Sexo masculino, n (%)		BCLC		Child-Pugh, n (%)		Duração do tratamento		Tempo de seguimento (meses)
	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador	
Bruix et al. 2015 150	SORA:	PLAC:	SORA:	PLAC:	NR	NR	SORA:	PLAC:	NR	NR	SORA: 8,5 meses PLAC: 8,4 meses
							5: 429 (77%)	5: 432 (77%)			
							6: 112 (20%)	6: 106 (19%)			
							7: 15 (3%) 8: 0	7: 16 (3%) 8: 4 (<1%)			

Legenda: BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*; SORA: sorafenibe; PLAC: placebo; TACE: *Transarterial chemoembolization*; SUNI: sunitinibe; BRIV: brivanibe; CAPE: capecitabina; min: valor mínimo; max: valor máximo; NR: não relatado.

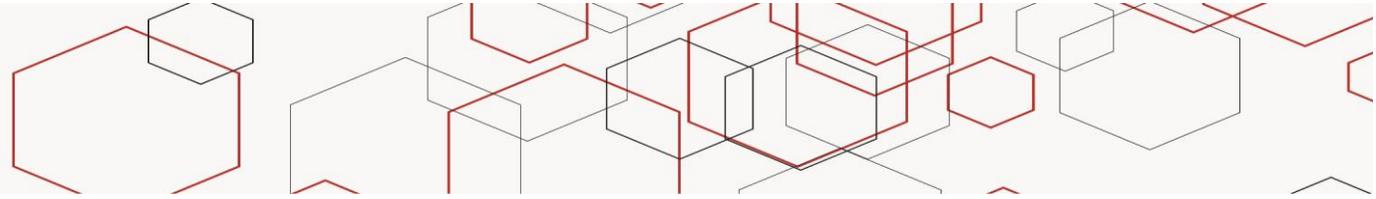
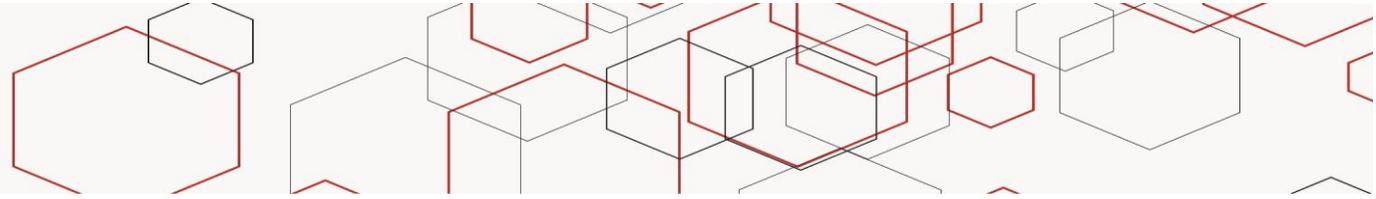
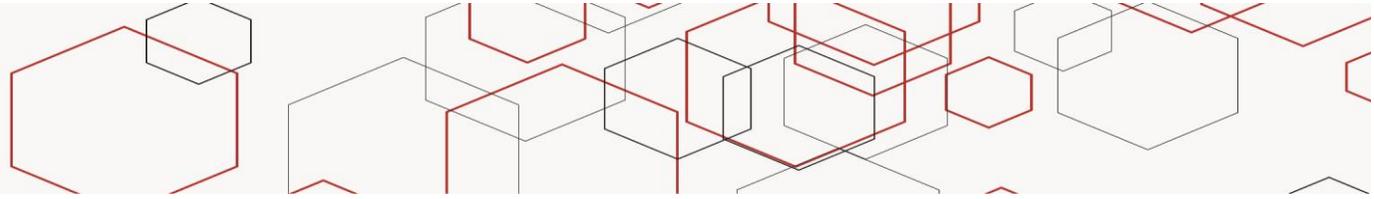


Tabela N – Desfechos de eficácia.

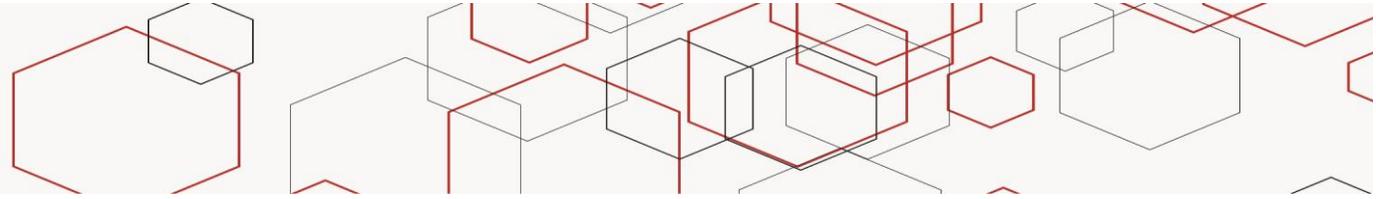
Autor, ano	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão, mediana	Tempo até progressão	Outros desfechos
Niu et al. 2016 <small>147</small>	<p>Meta-análise tradicional (Sorafenibe vs. placebo): HR: 0,69 (IC95% 0,60; 0,79), p<0,05</p> <p>Meta-análise em rede: Sorafenibe vs. placebo HR: 0,70 (IC95% 0,58; 0,84), p<0,05</p> <p>Sorafenibe vs. ramucirumabe HR: 0,80 (IC95% 0,55; 1,20), NS</p> <p>Sorafenibe vs. everolimus HR: 0,66 (IC95% 0,46; 0,96), NS</p> <p>Sorafenibe vs. brivanibe HR: 0,90 (IC95% 0,70; 1,10), NS</p> <p>Sorafenibe vs. tivantinibe HR: 0,77 (IC95% 0,45; 1,30), NS</p> <p>Sorafenibe vs. sunitinibe HR: 0,77 (IC95% 0,58; 1,03), NS</p>	NR	NR	<p>Resposta parcial:</p> <p>Meta-análise em rede: Sorafenibe vs. placebo OR: 4,82 (IC95% 1,37; 15,91), p<0,05</p> <p>Sorafenibe vs. ramucirumabe OR: 0,39 (IC95% 0,02; 4,76), NS</p> <p>Sorafenibe vs. everolimus OR: 3,21 (IC95% 0,21; 38,12), NS</p> <p>Sorafenibe vs. brivanibe OR: 1,21 (IC95% 0,22; 4,22), NS</p> <p>Sorafenibe vs. tivantinibe OR: 10,51 (IC95% 0,13; 955,23), NS</p> <p>Sorafenibe vs. sunitinibe OR: 0,94 (IC95% 0,13; 6,52), NS</p> <p>Taxa de resposta global:</p> <p>Meta-análise em rede: Sorafenibe vs. placebo OR: 5,23 (IC95% 1,60; 18,73), p<0,05</p> <p>Sorafenibe vs. ramucirumabe OR: 0,38 (IC95% 0,02; 5,05), NS</p> <p>Sorafenibe vs. everolimus OR: 3,30 (IC95% 0,26; 43,89), NS</p> <p>Sorafenibe vs. brivanibe OR: 1,21 (IC95% 0,21; 4,50), NS</p>



Autor, ano	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão, mediana	Tempo até progressão	Outros desfechos
				Sorafenibe vs. tivantinibe OR: 10,07 (IC95% 0,12; 624,50), NS Sorafenibe vs. sunitinibe OR: 0,88 (IC95% 0,14; 6,32), NS
Zeng et al. 2016 ¹⁴⁹	HR: 0,97 (IC95% 0,72; 1,29), p=0,828, 2 ECRs, I²=0%	NR	HR: 0,77 (IC95% 0,64; 0,92), p=0,005, 4 ECRs, I²=11%	Taxa de resposta objetiva, (resposta completa + resposta parcial) baseada no RECIST: RR: 1,20 (IC95% 0,88; 1,64), p=0,257, 2 ECRs, I²=0% Taxa de controle da doença, (resposta completa + resposta parcial + doença estável) baseada no RECIST: RR: 1,04 (IC95% 0,90; 1,02), 2 ECRs, I²=2,7%
Peng et al. 2014 ¹⁴⁸	HR: 0,74 (IC95% 0,61; 0,90), p=0,002, 7 ECRs, I²=77% Análises de subgrupos: HBV positivo: HR: 0,91 (IC95% 0,76; 1,08), p=0,267 HBV negativo: HR: 0,86 (IC95% 0,44; 1,78), p=0,732 HCV positivo HR: 0,83 (IC95% 0,32; 2,15),	NR	HR: 0,69 (IC95% 0,55; 0,86), p=0,001, 6 ECRs, I²=84,4% Análises de subgrupos: HBV positivo: HR: 0,74 (IC95% 0,48; 1,14), p=0,174 ECOG 0: HR: 0,64 (IC95% 0,35; 1,18), p=<0,001 ECOG 1-2: HR: 0,58 (IC95% 0,44; 0,75),	Taxa de resposta global: HR: 0,85 (IC95% 0,65; 1,11), p=0,105 ECRs



Autor, ano	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão, mediana	Tempo até progressão	Outros desfechos
	<p>p=0,695 ECOG 0: HR: 0,81 (IC95% 0,59; 1,11), p=0,193 ECOG 1-2: HR: 0,77 (IC95% 0,6; 1), p=0,05 Invasão vascular macroscópica e/ou extrahepática presente: HR: 0,65 (IC95% 0,46; 0,93), p=0,016 Invasão vascular macroscópica e/ou extrahepática ausente: HR: 0,69 (IC95% 0,46; 1,05), p=0,085 Alfa-fetoproteína normal: HR: 0,9 (IC95% 0,48; 1,71), p=0,757 Alfa-fetoproteína elevada: HR: 0,84 (IC95% 0,54; 1,32), p=0,449</p>		<p>p<0,001 Invasão vascular macroscópica e/ou extrahepática presente: HR: 0,44 (IC95% 0,28; 0,69), p<0,001 Invasão vascular macroscópica e/ou extrahepática ausente: HR: 0,62 (IC95% 0,5; 0,77), p<0,001</p>	
Bruix et al, 2015¹⁵⁰	<p>Sorafenibe: não alcançado em 4 anos Placebo: não alcançado em 4 anos HR: 0,995 (IC95% 0,761; 1,300), p=0,48</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>Sobrevida livre de recorrência: Sorafenibe: 33,3 meses (IC95% 27,6; 44,0) Placebo: 33,7 meses (IC95% 27,6; 39,0) HR: 0,940 (IC95% 0,780; 1,134), p=0,26</p>



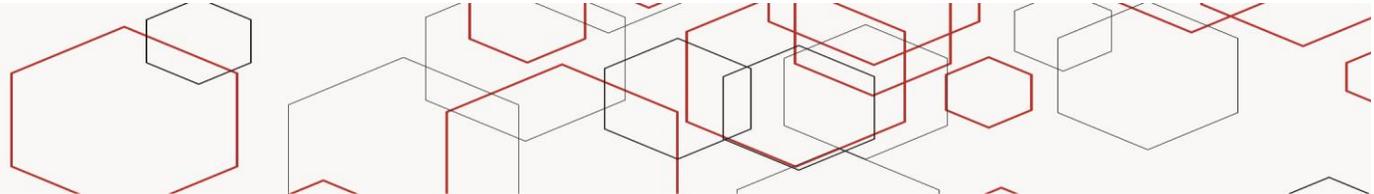
Autor, ano	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão, mediana	Tempo até progressão	Outros desfechos
				<p>Tempo até a recorrência: Sorafenibe: 38,5 meses (IC95% 30,4; não estimável) Placebo: 35,8 meses (IC95% 30,3; 41,4) HR: 0,891 (IC95% 0,735; 1,081), p=0,12</p>

Legenda: RECIST: *response evaluation criteria in solid tumors*; HBV: vírus da hepatite B; HCV: vírus da hepatite C; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; TACE: *Transarterial chemoembolization*; SUNI: sunitinibe; BRIV: brivanibe; CAPE: capecitabina; LINI: linifanibe; ECR: ensaio clínico randomizado; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; OR: *odds ratio*; NR: não relatado; NS: não significante.



Tabela O – Eventos adversos relatados nas revisões sistemáticas com meta-análise.

Evento adverso	Zeng et al, 2016 ¹⁴⁹	Peng et al, 2014 ¹⁴⁸
	Grupo TACE+SORA versus Grupo TACE	Grupo SORA versus Grupos PLAC, SUNI e BRIV
Redução de dose	RR: 2,95 (IC95% 0,68; 12,76), p=0,148	NR
Interrupção do tratamento	RR: 4,09 (IC95% 1,22; 13,72), p=0,022	NR
Eritrodisestesia palmo-plantar	RR: 9,60 (IC95% 6,64; 13,89), 4 ECRs, I ² =0%; Somente grau 3 e 4: RR: 18,95 (IC95% 1,71; 210,12), p=0,017	RR: 5,4 (IC95% 1,8; 16,2), p=0,003
Erupção cutânea	RR: 3,64 (IC95% 2,59; 5,12), 3 ECRs, I ² =0%; Somente grau 3 e 4: RR: 11,55 (IC95% 2,19; 60,89), p=0,004	RR: 3,21 (IC95% 1,65; 6,26), p=0,001
Diarreia	RR: 3,54 (IC95% 2,05; 6,14), 4 ECRs, I ² =52,4%; Somente grau 3 e 4: RR: 5,96 (IC95% 1,93; 18,40), p=0,002	RR: 1,45 (IC95% 1,21; 2,34), p=0,003
Náusea	NR	RR: 0,73 (IC95% 0,22; 2,38), p=0,595
Vômito	NR	RR: 0,57 (IC95% 0,19; 1,68), p=0,308
Fadiga	RR: 1,34 (IC95% 1,02; 1,76), 3 ECRs, I ² =0%;	RR: 1,7 (IC95% 1,3; 2,23), p=0
Hipertensão	RR: 2,46 (IC95% 1,20; 5,04), 3 ECRs, I ² =74,5%;	RR: 0,67 (IC95% 0,32; 1,42), p=0,299
Neutropenia	NR	RR: 0,28 (IC95% 0,02; 3,6), p=0,328
Leucopenia	NR	RR: 0,82 (IC95% 0,004; 164,09), p=0,942
Óbito	0 vs. 0	NR



Legenda: PLAC: placebo; TACE: *Transarterial chemoembolization*; SUNI: sunitinibe; BRIV: brivanibe; ECR; ensaio clínico não randomizado; RR: risco relativo; NR: não relatado.

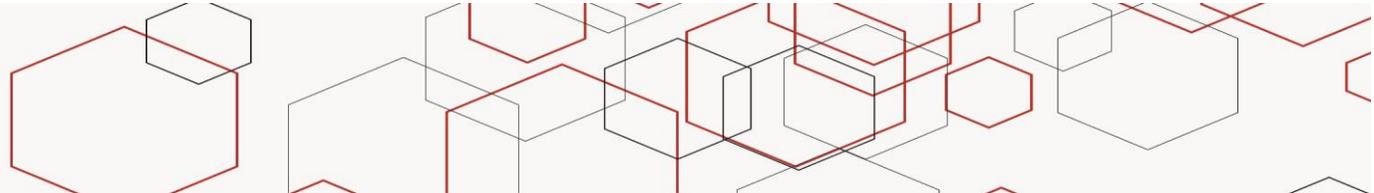
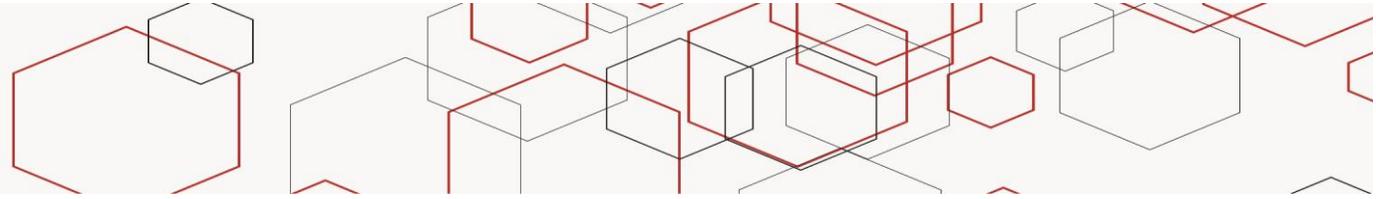


Tabela 2 – Eventos adversos relatados no ensaio clínico randomizado.

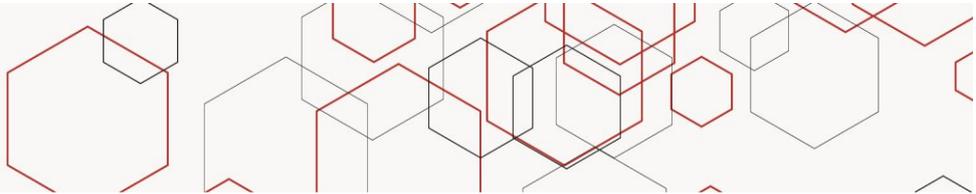
Evento adverso	Bruix et al. 2015 ¹⁵⁰	
	Grupo SORA	Grupo PLAC
Qualquer evento adverso	todos os graus: 526 (94%); grau 3: 280 (50%); grau 4: 13 (2%)	todos os graus: 254 (46%); grau 3: 48 (9%); grau 4: 3 (<1%)
Fadiga	todos os graus: 73 (13%); grau 3: 8 (1%); grau 4: 1 (<1%)	todos os graus: 40 (7%); grau 3: 2 (<1%); grau 4: 0 (0%)
Perda de peso	todos os graus: 41 (7%); grau 3: 5 (<1%); grau 4: NR	todos os graus: 2 (<1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: NR
Ganho de peso	todos os graus: 1 (<1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: NR	todos os graus: 1 (<1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: NR
Redução de apetite	todos os graus: 33 (6%); grau 3: 2 (<1%); grau 4: 0 (0%)	todos os graus: 3 (<1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)
Artralgia	todos os graus: 10 (2%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)	todos os graus: 3 (<1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)
Dor nas costas	todos os graus: 9 (2%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)	todos os graus: 1 (<1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)
Cefaleia	todos os graus: 22 (4%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 0 (0%)	todos os graus: 10 (2%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)
Febre	todos os graus: 8 (1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)	todos os graus: 3 (<1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)
Insônia	todos os graus: 5 (<1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)	todos os graus: 6 (1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)
Alopecia	todos os graus: 179 (32%); grau 3: NR; grau 4: NR	todos os graus: 17 (3%); grau 3: NR; grau 4: NR



Evento adverso	Bruix et al. 2015 ¹⁵⁰	
	Grupo SORA	Grupo PLAC
Eritrodisestesia palmo-plantar	todos os graus: 389 (70%); grau 3: 154 (28%); grau 4: NR	todos os graus: 28 (5%); grau 3: 4 (<1%); grau 4: NR
Erupção cutânea	todos os graus: 91 (16%); grau 3: 15 (3%); grau 4: 1 (<1%)	todos os graus: 27 (5%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)
Prurido	todos os graus: 43 (8%); grau 3: 3 (<1%); grau 4: NR	todos os graus: 33 (6%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: NR
Diarreia	todos os graus: 215 (38%); grau 3: 34 (6%); grau 4: 0 (0%)	todos os graus: 40 (7%); grau 3: 2 (<1%); grau 4: 0 (0%)
Nausea	todos os graus: 34 (6%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 0 (0%)	todos os graus: 8 (1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)
Dor abdominal	todos os graus: 29 (5%); grau 3: 6 (1%); grau 4: NR	todos os graus: 12 (2%); grau 3: 0 (0%); grau 4: NR
Constipação	todos os graus: 14 (3%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)	todos os graus: 8 (1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)
Ascite	todos os graus: 6 (1%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 0 (0%)	todos os graus: 3 (<1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)
Dispepsia	todos os graus: 10 (2%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: NR	todos os graus: 3 (<1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: NR
Hipertensão	todos os graus: 108 (19%); grau 3: 24 (4%); grau 4: 0 (0%)	todos os graus: 35 (6%); grau 3: 6 (1%); grau 4: 0 (0%)
Plaquetopenia	todos os graus: 32 (6%); grau 3: 8 (1%); grau 4: 1 (<1%)	todos os graus: 13 (2%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 0 (0%)
Aumento de ALT	todos os graus: 28 (5%); grau 3: 11 (2%); grau 4: 1 (<1%)	todos os graus: 15 (3%); grau 3: 5 (<1%); grau 4: 0 (0%)
Aumento de AST	todos os graus: 25 (5%); grau 3: 10 (2%); grau 4: 2 (<1%)	todos os graus: 13 (2%); grau 3: 6 (1%); grau 4: 0 (0%)
Disfonia	todos os graus: 32 (6%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 0 (0%)	todos os graus: 1 (<1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)
Tosse	todos os graus: 6 (1%); grau 3: 2 (<1%); grau 4: NR	todos os graus: 2 (<1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: NR
Nasofaringite	todos os graus: 3 (<1%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)	todos os graus: 0 (0%); grau 3: 0 (0%); grau 4: 0 (0%)
Reações grau 5	Insuficiência renal (n=1), doença renal (n=1), hemorragia cerebral (n=1), peritonite (n=1), disfunção ou insuficiência hepática (n=4), falência múltipla de órgãos (n=3), afogamento (n=1), infarto do miocárdio (n=1), bloqueio atrioventricular (n=1)	Embolia periférica (n=1), hemorragia cerebral (n=1), neoplasias (n=3), infecção por vírus da hepatite B (n=2), óbito (n=1), isquemia miocárdica (n=1)



Legenda: PLAC: placebo; TACE: *Transarterial chemoembolization*; LINI: linifanibe; NR: não relatado. Resultados expressos em frequência: n (%).



Questão de Pesquisa 5: Qual a eficácia das quimioterapias sistêmicas no carcinoma hepatocelular?

1. Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

```
((((((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR hepatocarcinoma OR hepatoma OR malignant hepatoma))) AND ("Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR "Maintenance Chemotherapy"[Mesh] OR "Induction Chemotherapy"[Mesh] OR "Consolidation Chemotherapy"[Mesh] OR "Antineoplastic Agents"[Mesh] OR chemotherapy))) AND (((("safety"[MeSH Terms] OR safety[Text Word] OR efficacy OR effect OR effects OR effectiveness)))) AND (("Aged"[Mesh] OR "Middle Aged"[Mesh] OR "Adult"[Mesh] OR "Young Adult"[Mesh]))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))
```

Total: 693

Data de acesso: 10/08/2017

EMBASE

```
((('liver cell carcinoma'/exp OR 'liver cell carcinoma' OR 'carcinoma hepatocellular'/exp OR 'carcinoma hepatocellular') AND [embase]/lim) AND (('aged'/exp OR 'aged' OR 'adult'/exp OR 'adult' OR 'middle aged'/exp OR 'middle aged' OR 'young adult'/exp OR 'young adult') AND [embase]/lim) AND (('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim) AND (('chemotherapy' OR 'maintenance chemotherapy'/exp OR 'maintenance chemotherapy' OR 'induction chemotherapy'/exp OR 'induction chemotherapy' OR 'consolidation chemotherapy'/exp OR 'consolidation chemotherapy' OR 'antineoplastic agent'/exp OR
```

'antineoplastic agent' OR 'chemotherapy'/exp OR chemotherapy) AND [embase]/lim) AND (('adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug reaction' OR 'safety'/exp OR 'safety' OR 'efficacy parameters'/exp OR 'efficacy parameters' OR 'efficacy'/exp OR 'efficacy' OR 'drug efficacy'/exp OR 'drug efficacy' OR 'effectiveness' OR 'effect' OR 'effects') AND [embase]/lim)

Total: 657

Data de acesso: 11/08/2017

2. Seleção das evidências

A busca das evidências nas bases MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 1350 referências (693 no MEDLINE e 657 no Embase). Destas, 230 foram excluídas por estarem duplicadas.

Devido ao volume de referências encontradas, foram considerados apenas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e estudos de intervenção ensaios clínicos randomizados fase III. Estudos observacionais, prospectivos ou retrospectivos foram excluídos. Foram triadas 1120 referências por meio da leitura de título e resumos, das quais 407 foram excluídas devido ao tipo de estudo (não randomizados, fase I ou II, relatos de caso, coorte, resumo de congresso), 380 pelo tipo de intervenção (terapias locais, medicamentos não aprovados na ANVISA) e 194 pelo tipo de participante (não possuíam CHC ou estudo contendo participantes com outros tipos de câncer, sem estratificar os grupos). Desta forma, 139 artigos tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade, dos quais 33 foram excluídos devido ao desenho do estudo, 12 foram excluídos devido ao fato de utilizarem outras intervenções, 10 não foram recuperados e cinco devido ao tipo de participante. Das 79 referências restantes, 35 correspondiam a ensaios clínicos randomizados incluídos em revisões sistemáticas ou à subanálise de estudo principal e foram excluídos.

Assim, 44 estudos foram incluídos ¹⁵¹⁻¹⁹⁴ a partir da busca eletrônica da literatura nas bases de dados, e duas revisões sistemáticas provenientes de busca manual foram adicionadas ^{195, 196}, totalizando 46 estudos ^{130, 136, 151-160, 162-191, 193-196}.

3. Descrição dos estudos e seus resultados

A apresentação dos resultados foi organizada segundo a classe de medicamentos e comparações. Dentre o grupo dos agentes antineoplásicos e imunomoduladores, os agentes antineoplásicos corresponderam ao maior subgrupo de medicamentos avaliados, incluindo terapias citotóxicas, antimetabólitos, e outros agentes antineoplásicos, como os anticorpos monoclonais, os inibidores da proteína quinase e os compostos de platina. Seis estudos avaliaram terapias citotóxicas contendo doxurrubicina ¹⁵¹⁻¹⁵⁵ e epirubicina ¹⁵⁶, em comparação com outros esquemas quimioterápicos, placebo ou cuidados paliativos. A descrição sumária das terapias citotóxicas encontra-se na Tabela Q. As características dos pacientes encontram-se descritas na Tabela R e os dados de eficácia e segurança nas Tabelas S e T, respectivamente.

Quatro estudos avaliaram os antimetabólitos capecitabina ¹⁵⁷ e tegafur uracil e combinações ¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ e seus resultados encontram-se nas Tabelas U a X. Um estudo avaliou o antineoplásico trióxido de arsênio ¹³⁰ e um estudo avaliou o anticorpo monoclonal ramucirumabe ¹⁶², cujos resultados estão nas Tabelas Y a AB.

Dentre os agentes antineoplásicos da classe dos inibidores da proteína quinase, o sorafenibe foi o que apresentou maior número de estudos incluídos, sendo duas revisões sistemáticas ^{163, 164} e oito ensaios clínicos ¹⁶⁵⁻¹⁷². Dois ensaios clínicos que avaliaram os inibidores da proteína quinase sunitinibe ¹⁷³ e erlonitibe ¹⁷⁴ utilizaram sorafenibe no grupo controle e o que avaliou o regorafenibe ¹⁷⁵ incluiu apenas pacientes com falha ao sorafenibe. Os resultados destes estudos estão nas Tabelas AC a AG.

O subgrupo dos agentes imunoestimulantes incluiu duas revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia do interferon ^{176, 177} e um estudo que avaliou o imunomodulador timostimulina ¹⁷⁸, como pode ser visto nas Tabelas AH a AK.

O subgrupo dos imunossuppressores incluiu uma revisão sistemática que avaliou a talidomida ¹⁷⁹ e dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram os imunossuppressores seletivos sirolimo ¹⁸⁰ e everolimo ¹⁸¹. Os resultados destes estudos encontram-se nas Tabelas AL a AO.

O subgrupo das terapias endócrinas incluiu onze estudos que avaliaram a eficácia e segurança de terapias hormonais, sendo duas revisões sistemáticas ^{182, 189} e nove ensaios

clínicos ^{183-188, 190, 191, 195, 196}. Seis estudos realizaram comparações de terapias contendo tamoxifeno ^{183-186, 195}, um contendo nilutamida, goserrelina e triptorrelina ¹⁹⁶, dois contendo megestrol ^{188, 190} e dois contendo o análogo de somatostatina octreotida ^{187, 191}. Os resultados destes estudos estão nas Tabelas AP a AS.

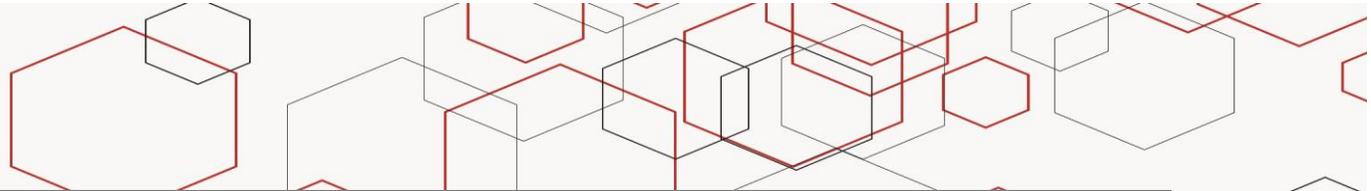
Outros compostos avaliados incluíram o antiviral lamivudina ¹³⁶ e compostos de vitamina K2 ¹⁹³ e vitamina K3 ¹⁹⁴, cujos resultados apresentam-se nas Tabelas AT a AV.

Terapias citotóxicas

Tabela Q – Características dos estudos que avaliaram terapias citotóxicas.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Doxorrubicina						
Qin et al. 2013 ¹⁵¹	Ensaio clínico randomizado, fase III, multicêntrico, realizado na Coreia, China, Taiwan e Tailândia (EACH).	Avaliar a eficácia e segurança do esquema FOLFOX4 como quioterapia paliativa em pacientes com CHC avançado.	Pacientes acima de 18 anos de idade, com CHC não ressecável e inoperáveis a tratamentos locorregionais invasivos com índice de Karnofsky ≥ 70 , expectativa de vida ≥ 3 meses, BCLC B ou C, Child Pugh A ou B. Foram incluídos 371 pacientes.	FOLFOX4 a cada duas semanas (Oxaliplatina mg/m^2 IV no dia 1; Leucovorina $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV dias 1 e 2; Fluoracil $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $600 \text{ mg}/\text{m}^2$ nos dias 1 e 2)	Doxorrubicina $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV a cada 3 semanas	Baixo risco de viés. Randomização, sigilo da alocação e relato de desfechos incompletos adequados. Estudo <i>open-label</i> , porém com desfechos duros, provavelmente não passíveis de viés pela falta de cegamento.
Soderdahl et al. 2006 ¹⁵²	Ensaio clínico randomizado, realizado em três centros na Escandinávia	Avaliar a eficácia e segurança de doxorrubicina como terapia adjuvante em pacientes submetidos ao transplante de fígado.	Pacientes adultos com CHC não ressecável e sem doença extra-hepática. Foram incluídos 46 pacientes.	Transplante + doxorrubicina $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ por semana pré, intra ($15 \text{ mg}/\text{m}^2$) e pós cirurgia até atingir dose cumulativa de $400 \text{ mg}/\text{m}^2$	Transplante	Alto risco de viés. Randomização adequada, sigilo da alocação incerto e excluiu 2 pacientes de cada grupo da análise final (não ITT). Estudo <i>open-label</i> , porém com desfechos duros, provavelmente não passíveis de viés pela falta de cegamento.
Pokorny et al. 2005 ¹⁵³	Ensaio clínico randomizado, realizado em um centro na Áustria	Avaliar a eficácia e segurança de doxorrubicina como terapia adjuvante em pacientes submetidos ao transplante de	Pacientes com CHC não ressecáveis e sem doença extra-hepática. Foram incluídos 62 pacientes.	Transplante + doxorrubicina $15 \text{ mg}/\text{m}^2$ a cada duas semanas pré, intra e pós cirurgia (até 20 ciclos)	Transplante	Baixo risco de viés.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
		fígado.				
Yeo et al. 2005 ¹⁵⁴	Ensaio clínico randomizado, fase III, realizado em um hospital na China.	Avaliar a eficácia e segurança do esquema quimioterápico contendo interferon, doxorubicina, cisplatina e fluoracil (PIAF) em pacientes com CHC não ressecável.	Pacientes entre 15 e 75 anos de idade, com CHC metastático ou não ressecável, ECOG 0-2. Foram incluídos 188 pacientes.	PIAF (Doxorubicina 40 mg/m ² no dia 1, cisplatina 20 mg/m ² , interferon α -2b 5 MU/m ² e 5-fluorouracil 400 mg/m ² nos dias 1 a 4 a cada três semanas até completar seis ciclos)	Doxorubicina 60 mg/m ² no dia 1 a cada três semanas até completar seis ciclos	Risco de viés alto. Não relata método de randomização e de garantir o sigilo da alocação. Relato de desfechos incompletos adequado, com análise de sobrevida por intenção de tratar. Estudo <i>open-label</i> , porém com desfechos duros, provavelmente não passíveis de viés pela falta de cegamento.
Lai et al. 1988 ¹⁵⁵	Ensaio clínico randomizado, fase III, realizado em um hospital na China.	Avaliar a eficácia e segurança de doxorubicina em pacientes com CHC não ressecável.	Pacientes abaixo de 80 anos de idade, com CHC inoperável, índice Karnofsky $\geq 50\%$, que nunca haviam recebido tratamento prévio. Foram incluídos 106 pacientes.	Doxorubicina 60 a 75 mg/m ² IV a cada três semanas	Sem tratamento	Risco de viés incerto. Randomização adequada, sigilo da alocação incerto. Relato de desfechos incompletos adequado, com análise de sobrevida por intenção de tratar. Estudo <i>open-label</i> , porém com desfechos duros, provavelmente não passíveis de viés pela falta de cegamento.
Epirubicina						
Lai et al. 1998 ¹⁵⁶	Ensaio clínico randomizado, realizado em um hospital na China.	Avaliar a eficácia de terapia adjuvante com epirubicina em pacientes submetidos à hepatectomia.	Pacientes que realizaram ressecção do tumor com sucesso, sem tratamento prévio. Foram incluídos 66 pacientes.	Epirubicina 40 mg/m ² IV a cada seis semanas (até 8 ciclos) + TACE a cada dois meses (3 ciclos)	Cuidados paliativos	Baixo risco de viés. Randomização, sigilo da alocação e relato de desfechos incompletos adequados. Estudo <i>open-label</i> , porém com desfechos duros, provavelmente não passíveis de



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
						viés pela falta de cegamento.

Legenda: CHC: Hepatocarcinoma celular; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; IM: Intramuscular; IV: Intravenoso; NR: Não relatado; TACE: quimioembolização transarterial; UICC: *Union for International Cancer Control*; VO: Via oral.

Tabela R – Características dos pacientes em estudos que avaliaram terapias citotóxicas.

Autor, ano	Detalhes da Intervenção/comparador	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do CHC (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
Doxorrubicina										
Qin et al. 2013 ¹⁵¹	FOLFOX4	184	49,53 ± 10,77	90,2	Child Pugh A: 88,6 BCLC C: 78,8	HCV: 4,9 HBV: 92,9	30 meses	FOLFOX4: 4 ciclos (amplitude 1 a 18) Doxorrubicina: 2 ciclos (amplitude 1 a 14)	FOLFOX4: 174/183 (95%) Doxorrubicina: 166/174 (95%)	FOLFOX4 vs. Doxorrubicina Progressão/recorrência: 93 (50,8) vs. 99 (56,9) Eventos adversos: 27 (14,8) vs. 13 (7,5) Retirada de consentimento: 0 vs. 1 (0,6) Decisão do paciente: 32 (17,5) vs. 29 (16,7) Morte: 11 (6,0) vs. 8 (4,6) Outros: 11 (6,0) vs. 16 (9,2)
	Doxorrubicina	187	49,30 ± 10,80	87,2	Child Pugh A: 87,2 BCLC C: 81,3	HCV: 8,6 HBV: 89,8	NR	NR	NR	
Pokorny et al. 2005 ¹⁵³	Transplante + doxorrubicina	34	> 50 anos: 24 (71%)	85	UICC I: 3 II: 15 III: 17 IVa: 65 Child Pugh A: 56	HbsAg+: 15 HbsAg-: 85	Cinco anos	Doxorrubicina: Pós cirurgia (25 pacientes): 13 ciclos (IQR 6-15,5)	7/32 (21,8)	Doxorrubicina+cirurgia Progressão da doença: 7 (21,8)

	Transplante	28	> 50 anos: 19 (68%)	86	UICC I: 4 II: 14 III: 32 IVa: 50 Child Pugh A: 50	HbsAg+: 0 HbsAg-: 100	NR	NR	NR	
Yeo et al. 2005 154	PIAF	94	Mediana: 49 (amplitude 26 a 71)	92,5	Child Pugh A: 83 ECOG 0: 92,5 ECOG 1: 7,5 Okuda II: 87	HCV: 31,2 HBV: 6,2	NR	3 ciclos	3/93 (3)	PIAF vs. Doxorubicina Tumor não mensurável: 2 (2,2) vs. 2 (2,2) Perda de acompanhamento: 1 (1,1) vs. 5 (5,6)
	Doxorubicina	94	Mediana: 54 (amplitude 19 a 72)	90,4	Child Pugh A: 87 ECOG 0: 87,2 ECOG 1: 10,6 Okuda II: 87	HCV: 31,2 HBV: 6,2	NR	4 ciclos	7/88 (8)	
Soderdahl et al. 2006 152	Transplante + doxorubicina	19	55,4 ± 9,1	82,4	Critério Milan adequado: 47,1	HCV: 31,2 HBV: 6,2	Cinco anos	Doxorubicina: 10/17 completaram a dose de 400 mg/m2 6/17 receberam dose <200 mg/m2	2/19 (10,5)	Não estratifica por grupo, Diagnóstico errôneo (n=2) Evidência de doença extra-hepática (n=2)
	Transplante	27	57,7 ± 8,6	84	Critério Milan adequado: 32,0	HCV: 36,0 HBV: 12,0			2/27 (7,4)	

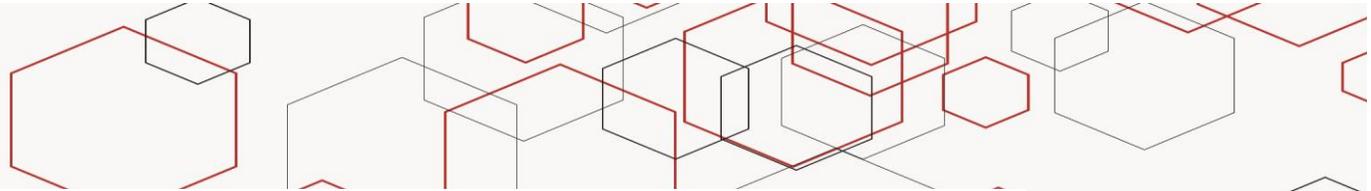
Lai et al. 1988 ¹⁵⁵	Doxorrubicina	60	Media na: 52 (ampli tude 16-75)	90	NR	HbsAg+: 78,3 HbsAg+ e antiHbs+: 16,7	NR	NR	NR		
	Sem tratamento	46	Media na: 57 (ampli tude 25-80)	83	NR	HbsAg+: 67,3 HbsAg+ e antiHbs+: 23,9					NR
Epirubicina											
Lai et al. 1988 ¹⁵⁶	Epirubicina +TACE	30	54,6 (IC95 % 50,2- 59)	86,6	Estágio I/II/III: 3/30/67 Segundo o <i>Liver Cancer Study Group of Japan</i>	HBV: 83,3 28,3 meses (amplitude 4,9-77,1)		Epirubicina: 11/30 (36,7%) completaram 8 ciclos TACE: 15/30 (50%) completaram 3 ciclos	19/30 (63,3)		Epirubicina: Recorrência da doença: 15/30 (50) Evento adverso: 2/30 (6,6) Decisão do paciente: 2/30 (6,6)
	Cuidados paliativos	36	53,4 (IC95 % 49,2- 57,5)	75	Estágio I/II/III: 8/33/59	HBV: 86,1 NE	NE		0		

Legenda: BCLC: *Barcelona-Clinic Liver Cancer*; CHC: Hepatocarcinoma; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; HBV: Hepatite B; HCV: Hepatite C; IC: Intervalo de confiança; n: número de pacientes que apresentaram o evento; N: número de pacientes; NR: Não relatado; PIAF: esquema quimioterápico contendo interferon, doxorrubicina, cisplatina e fluoracial; TACE: quimioembolização transarterial; UICC: *Union for International Cancer Control*.

Tabela S – Desfechos de eficácia dos estudos que avaliaram terapias citotóxicas.

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor
Doxorrubicina						
Qin et al. 2013 ¹⁵¹	Sobrevida global: 6,40 meses (IC95% 5,30-7,03) HR: 0,80 (IC95% 0,63-1,02) Análise post-hoc com 30 meses de acompanhamento: 6,47 meses (IC95% 5,33-7,03) HR: 0,79 (IC95% 0,63-0,99)	Sobrevida global: 4,97 meses (IC95% 4,23-6,03) Análise post-hoc com 30 meses de acompanhamento: 4,90 meses (IC95% 4,2-6,03)	p=0,07 p=0,04	Taxa de Resposta Objetiva: 15/184 (8,15%; IC95% 4,63-13,09%) Taxa de controle da doença: 96/184 (52,17%; IC95% 45,78-60,64%)	Taxa de Resposta Objetiva: 5/187 (2,67%; IC95% 0,87-6,13) Taxa de controle da doença: 59/187 (31,55%; IC95% 25,96-39,84%)	p=0,02
	Sobrevida livre de progressão: 2,93 meses (IC95% 2,43-3,53) HR: 0,62 (IC95% 0,49-0,79)	Sobrevida livre de progressão: 1,77 meses (IC95% 1,63-2,30)	p<0,001	RC: 0 RP: 15 (8,15%) DE: 81 (44,02%) PD: 54 (29,35%)	RC: 0 RP: 5 (2,67%) DE: 54 (28,88%) PD: 76 (40,64%)	p<0,001
	Sobrevida global em 3 anos: 63%	Sobrevida global em 3 anos: 70%	p=0,968			
Soderdahl et al. 2006 ¹⁵²	Sobrevida global em 5 anos: 63%	Sobrevida global em 5 anos: 58%	p=0,303			
	Sobrevida livre de doença em 3 anos: 63%	Sobrevida livre de doença em 3 anos: 50%	p=0,294	NR	NR	NR
	Sobrevida livre de progressão em 3 anos: 73%	Sobrevida livre de progressão em 3 anos: 55%	p=0,265			
Pokorny et al. 2005	Sobrevida global em 5 anos: 12/34 (35%)	Sobrevida global em 5 anos: 11/28 (38%)	p=0,53	Recorrência do tumor: 18 (53%)	Recorrência do tumor: 16 (57%)	NR

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor
¹⁵³	46,2 meses (IC95% 32,4-60,0)	57,4 meses (IC95% 40,2-74,6)				
	Sobrevida livre de progressão em 5 anos: 17/30 (43%) 49,8 meses (IC95% 33,3-66,3)	Sobrevida livre de progressão em 5 anos: 11/25 (53%) 68,3 meses (IC95% 48,6-88,0)	p=0,24			
Yeo et al. 2005 ¹⁵⁴	Sobrevida global: 8,67 meses (IC95% 6,36-12,00) HR morte: 0,97 (IC95% 0,71-1,32)	Sobrevida global: 6,83 meses (IC95% 4,80-9,56)	p=0,83	Taxa de resposta objetiva: 20,9% (IC95% 12,5 -29,2)	Taxa de resposta objetiva: 10,5% (IC95% 3,9-16,9)	p=0,058
	Mortalidade: 79/94 (84%)	Mortalidade: 84/94 (89%)	NR	RC: 0 RP: 19/91 (20,9%) DE: 35/91 (38,5%) PD: 37/91 (40,7%)	RC: 0 RP: 9/86 (10,5%) DE: 37/86 (43,0%) PD: 40/86 (46,5%)	
Lai et al. 1988 ¹⁵⁵	Sobrevida global: 10,6 semanas (amplitude 1,5-104)	Sobrevida global: 7,5 semanas (amplitude 0,5-68)	p=0,036	RC: 0 Regressão >25% do tumor: 5/60 (8,3%) RP (50-75% redução tumor): 2/60 (3,3%) DE: 6/60 (10%)	RC: 0 DE: semelhante à doxorrubicina (NR valor)	NR NS
Epirubicina						
Lai et al. 1998 ¹⁵⁶	Mortalidade: 10/30 (33,3%) Sobrevida livre de doença ano 1: 50% Sobrevida livre de doença ano 2: 36% Sobrevida livre de doença ano 3: 18%	Mortalidade: 10/36 (27,8%) Sobrevida livre de doença ano 1: 69% Sobrevida livre de doença ano 2: 53% Sobrevida livre de doença ano 3: 48%	p=0,10 p=0,04	Recorrência da doença: 23/30 (76,7%)	Recorrência da doença: 17/36 (47,2%)	p = 0,01



Legenda: n: número de pacientes que apresentaram o evento; N: número de pacientes; DE: Doença estável; PD: Progressão da doença; RC: Resposta completa; RP: Resposta parcial; RR: Risco relativo; NA: Não se aplica; NR: Não relatado; NS: Não significativo; IC: Intervalo de confiança; HR: *Hazard ratio*.

Tabela T – Eventos adversos dos estudos que avaliaram terapias citotóxicas.

Eventos adversos (Grau 3-5)	Lai et al.1988 ¹⁵⁵		Pokorny et al.2005 ¹⁵³		Qin et al.2013 ¹⁵¹		Yeo et al.2005		Lai et al.1998 ¹⁵⁶	
	DOX (N=60)	Sem tratamento (N=46)	DOX+transplant e (N=32)	Transplant e (N=28)	FOLFOX4 (N=183)	DOX (N=174)	PIAF (N=93)	DOX (N=88)	Epirubicina + TACE (n=30)	Cuidados paliativos (n=36)
Alopecia n (%)	NR	NR	NR	NR	1 (0,5)	9 (5,2)	NR	NR	NR	NR
Anemia n (%)	NR	NR	NR	NR	9 (4,9)	14 (8,0)	26 (28)	26 (28)	NR	NR
Anorexia n (%)	NR	NR	NR	NR	2 (1,1)	0	7 (7)	3 (3)	NR	NR
Ascite n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Azia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Cefaleia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Diarreia n (%)	NR	NR	NR	NR	4 (2,2)	3 (1,7)	11 (12)	7 (7)	NR	NR
Dispneia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dor abdominal n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3 (3)	6 (6)	NR	NR
Fadiga n (%)	NR	NR	NR	NR	2 (1,1)	1 (0,6)	NR	NR	NR	NR
Ginecomastia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hiperglicemia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hipertensão n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Infecção n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Leucopenia n (%)	NR	NR	NR	NR	16 (8,7)	17 (9,8)	NR	NR	1 (3,3)	0
Morte n (%)	15 (25)	0	NR	NR	NR	NR	3 (3)	8 (9)	NR	NR
Nausea n (%)	60 (100)	0	NR	NR	0	0	2 (2)	4 (4)	NR	NR
Neutropenia n (%)	54 (90)	0	NR	NR	56 (31)	40 (23)	77 (82)	59 (63)	NR	NR
Outros n (%)	9 (15)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	5 (16,7)	0
Rash n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Reação mãos e pés n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Reação no local de aplicação n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Eventos adversos (Grau 3-5)	Lai et al.1988 ¹⁵⁵		Pokorny et al.2005 ¹⁵³		Qin et al.2013 ¹⁵¹		Yeo et al.2005		Lai et al.1998 ¹⁵⁶	
	DOX (N=60)	Sem tratamento (N=46)	DOX+transplant e (N=32)	Transplant e (N=28)	FOLFOX4 (N=183)	DOX (N=174)	PIAF (N=93)	DOX (N=88)	Epirubicina + TACE (n=30)	Cuidados paliativos (n=36)
Rubor n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sangramento n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Trombocitopenia n (%)	NR	NR	NR	NR	14 (7,6)	11 (6,3)	54 (77)	23 (24)	NR	NR
Vômito n (%)	NR	NR	NR	NR	2 (1,1)	0	11 (12)	4 (4)	NR	NR
Todos n (%)	NR	NR	4 (12)	0	102 (55,7)	79 (45,4)	NR	NR	6 (20)	0

Legenda: n: número de pacientes que apresentaram o evento; N: número de pacientes DOX: Doxorubicina; TACE: quimioembolização transarterial; PIAF: esquema quimioterápico contendo interferon, doxorubicina, cisplatina e fluoracil.

Antimetabólitos

Tabela U – Características dos estudos que avaliaram antimetabólitos.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Capecitabina						
Xia et al. 2010 ¹⁵⁷	Ensaio clínico randomizado, fase III, realizado em um hospital na China.	Avaliar a eficácia de capecitabina como terapia adjuvante em prevenir a recorrência de CHC.	Pacientes entre 18 e 70 anos de idade, que realizaram com sucesso ressecção do tumor <50% do fígado, sem doença extra-hepática, Child Pugh A, expectativa de vida > 6 meses, índice Karnofsky ≥ 70%. Foram incluídos 60 pacientes.	Tratamento de suporte + capecitabina 2000 mg/m ² /dia VO por duas semanas consecutivas, seguida de uma de descanso, totalizando entre 4–6 ciclos.	Tratamento de suporte	Baixo risco de viés.
Tegafur uracil						
Kudo et al. 2017 ¹⁵⁸	Ensaio clínico randomizado, fase III, realizado em 57 centros no Japão (S-CUBE).	Avaliar a eficácia e segurança de S-1, composto combinado de tegafur, gimeracil e oteracil.	Pacientes acima de 20 anos de idade, com CHC refratário ao uso de sorafenibe (progressão ou intolerância), Child Pugh 5-7 e ECOG 0-1. Foram incluídos 334 pacientes.	S-1 80 mg/m ² Ciclos de 28 dias com intervalo de 14 dias Dose diária segundo a superfície corporal do paciente	Placebo VO	Baixo risco de viés. Randomização, sigilo da alocação, cegamento e relato de desfechos incompletos adequados.
Ishizuka et al. 2016 ¹⁵⁹	Ensaio clínico randomizado realizado em um hospital universitário no Japão	Avaliar a eficácia e segurança de tegafur uracil em evitar a recorrência de CHC após transplante de fígado.	Pacientes entre 15 e 75 anos de idade que realizaram ressecção de CHC, com ausência de lesões um mês após a cirurgia, Child Pugh A ou B e ausência de doença renal ou cardíaca grave.	Tegafur uracil 400 mg/dia VO + transplante	Transplante	Alto risco de viés. Estudo randomizado, porém risco incerto para sigilo da alocação, estudo aberto e análise dos desfechos foi feita por protocolo, sendo

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
			Foram incluídos 117 pacientes.			que houve 60% de perda no grupo que recebeu a intervenção e zero no grupo controle.
Hasegawa et al. 2006 ¹⁶⁰	Ensaio clínico randomizado realizado em um hospital universitário no Japão	Avaliar a eficácia e segurança de tegafur uracil em evitar a recorrência de CHC após transplante de fígado.	Pacientes acima de 15 anos de idade, de idade que realizaram ressecção de CHC, com Child Pugh A ou B, sem doença extra-hepática ou trombose na veia cava ou porta. Foram incluídos 371 pacientes.	Tegafur uracil 300 mg/dia + transplante	Transplante	Baixo risco de viés.

Legenda: CHC: Hepatocarcinoma; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; TACE: quimioembolização transarterial; IM: Intramuscular; IV: Intravenoso; VO: Via oral; NR: Não relatado.

Tabela V – Características dos pacientes em estudos que avaliaram antimetabólitos.

Autor, ano	Detalhes Intervenção/	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguiment	Tempo de tratamento	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação
------------	-----------------------	---	---------------	------------	-----------------------	---------------	--------------------	---------------------	------------------------	---------------------------

Comparador								o	mediana (mín- máx)	n (%)
Capecitabina										
Xia et al. 2010 ¹⁵⁷	Tratamento de suporte + capecitabina	30	≤60 (90,0%)	83,3	NR	HbsAg+: 86,7	Mediana: 47,5 meses (4–65 meses)	Capecitabina: 24 (80,0%) pacientes receberam 4-6 ciclos	6/30 (20)	Capecitabina: Eventos adversos: 2/30 (6,6) Recorrência do tumor: 4/30 (13,3)
	Tratamento de suporte	30	≤60 (80,0%)	70	NR	HbsAg+: 80,0			0	
Tegafur uracil										
Kudo et al. 2017 ¹⁵⁸	S-1 80 mg/m ²	223	Mediana: 70 (IQR 64–75)	82	Child Pugh 5: 47 Child Pugh 6: 34 Child Pugh 7: 19 ECOG 0: 85 ECOG 1: 15 BCLC avançado: 66	HCV: 55 HBV: 20	Mediana: 32,4 meses (IQR 24,0–34,7)	3,5 meses (IQR 1,4–7,9) Intensidade da dose: 85,26% (IQR 69,12–98,81)	213/223 (95,5)	S-1 vs. placebo: Progressão da doença: 165 (74,0) vs. 97 (87,3) Evento adversos: 41 (18,4) vs. 6 (5,4) Retirada de consentimento: 6 (2,7) vs. 6 (5,4) Outros: 1 (<1) vs. 1 (<1)
	Placebo	111	Mediana: 70 (IQR 64–75)	77	Child Pugh 5: 41 Child Pugh 6: 41 Child Pugh 7: 19 ECOG 0: 81 ECOG 1: 19 BCLC avançado: 67	HCV: 53 HBV: 23	Mediana: 32,9 meses (IQR 23,7–39,5)	2,0 meses (IQR 1,0–3,8)	110/111 (99,0)	
Ishizuka et al. 2016 ¹⁵⁹	Tegafur uracil + Cirurgia	61	NR	NR	NR	NR	Mediana: 2,8 anos (amplitude 0,5-5,5 anos)	NR	37/61 (60,6)	Tegafur uracil: Retirada consentimento: 14 (23) Eventos adversos: 11 (18) Disfunção hepática: 5 (8,2) Outras doenças: 7 (11,5)
	Cirurgia	56	NR	NR	NR	NR			0	

Hasegawa et al. 2006 ¹⁶⁰	Tegafur uracil + Cirurgia	79	Mediana: 65 (amplitude e 29-75)	76	Child Pugh A: 86	NR	Mediana: 4,8 anos (amplitude 0,5-7,9)	1 ano após cirurgia	32/79 (41)	Tegafur uracil: Retirada consentimento: 17 (21) Eventos adversos: 5 (6) Disfunção hepática: 4 (5) Supressão da medula: 6 (7)
	Cirurgia	80	Mediana: 64 (amplitude e 35-78)	81	Child Pugh A: 88	NR		0		

Legenda: CHC: Hepatocarcinoma; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; NR: não relatado; IQR: intervalo interquartil.

Tabela W – Desfechos de eficácia dos estudos que avaliaram antimetabólitos.

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p- valor
Capecitabina									
Xia et al. 2010 ¹⁵⁷	Mortalidade em 5 anos: 11/30 (36,7%)	Mortalidade em 5 anos: 16/30 (53,3%)	NR						
	Sobrevida global: 60 meses	Sobrevida global: 52,5 meses	p = 0,216	Recorrência do tumor ano 1: 7/30 (23,3%)	Recorrência do tumor ano 1: 11/30 (36,7%)	p= 0,242			
	Sobrevida global ano 1: 86,7%	Sobrevida global ano 1: 83,3%		Recorrência do tumor ano 3: 13/30 (43,3%)	Recorrência do tumor ano 3: 21/30 (70,0%)	p = 0,037	Tempo até recorrência: 40 meses (IC95% 31,0– 49,2)	Tempo até recorrência: 20 meses (IC95% 12,8– 27,2)	p = 0,046
	Sobrevida global ano 3: 73,3%	Sobrevida global ano3: 56,7%		Recorrência do tumor ano 5: 16/30 (53,3%)	Recorrência do tumor ano 5: 23/30 (76,7%)	p = 0,046			
	Sobrevida global ano 5: 62,5 %	Sobrevida global ano 5: 39,8%	p = 0,011						
	Sobrevida livre da doença: HR: 0,42 (IC95% 0,216–0,816)								
Tegafur uracil									

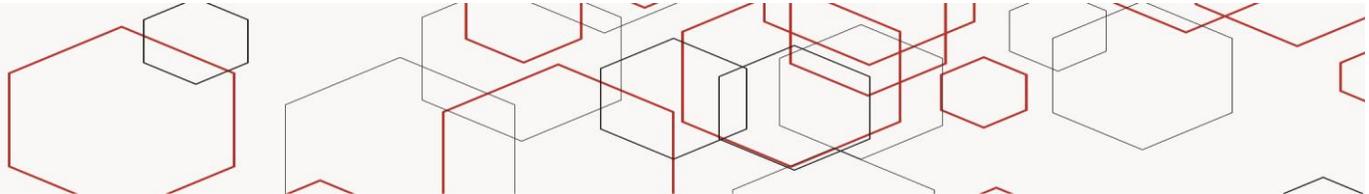
Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
Kudo et al. 2017 ¹⁵⁸	Mortalidade: 183/223 (82%)	Mortalidade: 100/111 (90%)	p=0,22	Taxa de Resposta Objetiva: 12/222 (5%; IC95% 3–9)	Taxa de Resposta Objetiva: 1/111 (1%; IC95% 0– 5)	p=0,06 8	Tempo até a progressão: 2,6 meses (IC95% 2,6– 2,8)	Tempo até a progressão: 1,4 meses (1,3–2,3)	
	Sobrevida global: 11,1 meses (IC95% 9,7–13,1)	Sobrevida global: 11,2 meses (IC95% 9,2–12,8)							
	HR: 0,86 (IC95% 0,67– 1,10)								p<0,0 001
	Sobrevida ano 1: 46,4% (IC95% 39,8–53,0)	Sobrevida ano 1: 46,8% (IC95% 37,6–56,1)		Taxa de controle da doença: 96/222 (43%; IC95% 37–50)	Taxa de controle da doença: 27/111 (24%; IC95% 17–33)	p=0,00 1			
	Sobrevida ano 2: 20,5% (IC95% 14,9–26,0)	Sobrevida ano 2: 18,2% (IC95% 10,9–25,6)		RC: 0 RP: 12/222 (5%) DE: 84/222 (38%) PD: 107/222 (48%)	RC: 0 RP: 1/111 (<1%) DE: 26/111 (23%) PD: 74/111 (67%)		Tempo até a falha do tratamento: 3,5 meses (IC95% 2,4– 3,9)	Tempo até a falha do tratamento: 2,0 meses (1,0–2,3)	p=0,0 001
	Sobrevida livre de progressão: 2,6 meses (IC95% 2,6–2,8)	Sobrevida livre de progressão: 1,4 meses (1,3–2,3)					HR: 0,63 (IC95% 0,50– 0,80)		
HR: 0,60 (IC95% 0,46– 0,77)									

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p- valor
Ishizuka et al. 2016 ¹⁵⁹	Sobrevida livre de recorrência do tumor: 1 ano: 87% 3 anos: 27,5%	Sobrevida livre de recorrência do tumor: 1 ano: 58,5% 3 anos: 25,4%	p=0,16						
	Sobrevida global: 3 anos: 89,3% 5 anos: 64,3%	Sobrevida global: 3 anos: 75,9% 5 anos: 62,2%	p=0,29	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hasegawa et al. 2006 ¹⁶⁰	Sobrevida livre de recorrência do tumor: 3 anos: 41% 5 anos: 29% HR: 1,01 (IC95% 0,84-1,22)	Sobrevida livre de recorrência do tumor: 3 anos: 37% 5 anos: 29%	p=0,87						
	Sobrevida global: 3 anos: 90% 5 anos: 58%	Sobrevida global: 3 anos: 92% 5 anos: 73%	p=0,08	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Legenda: n: número de pacientes que apresentaram o evento; N: número de pacientes; DE: Doença estável; PD: Progressão da doença; RC: Resposta completa; RP: Resposta parcial; RR: Risco relativo; NA: Não se aplica; NR: Não relatado; NS: Não significativo; IC: Intervalo de confiança; HR: *Hazard ratio*.

Tabela X – Eventos adversos dos estudos que avaliaram antimetabólitos.

Eventos adversos (Grau 3-5)	Xia et al.2010 ¹⁵⁷		Kudo et al.2017 ¹⁵⁸		Ishusuka et al.2016 ¹⁵⁹	
	Capecitabina (N=30)	Controle (N=30)	S-1 (N= 222)	Placebo (N=111)	Tegafur+cirurgia (N=61)	Transplante (N=56)
Alopecia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Anemia n (%)	NR	NR	NR	NR	3 (5)	0
Anorexia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ascite n (%)	NR	NR	13 (5,8)	7 (6)	NR	NR
Azia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Cefaleia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Diarreia n (%)	NR	NR	8 (4)	1 (<1)	NR	NR
Dispneia n (%)	NR	NR			NR	NR
Dor abdominal n (%)	NR	NR	2 (1)	1 (<1)	NR	NR
Fadiga n (%)	NR	NR	15 (7)	2 (2)	NR	NR
Ginecomastia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hiperglicemia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hipertensão n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Infecção n (%)	NR	NR	1 (<1)	0	NR	NR
Leucopenia n (%)	NR	NR	29 (13)	6 (5,4)	NR	NR
Morte n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Nausea n (%)	1 (3,3)	0	1 (<1)	0	NR	NR
Neutropenia n (%)	1 (3,3)	0	30 (13,5)	3 (3)	NR	NR
Outros n (%)	1 (3,3)	0	NR	NR	16 (26)	0
Rash n (%)	NR	NR	3 (1)	0	NR	NR
Reação mãos e pés n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Reação no local de aplicação n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Rubor n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sangramento n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Trombocitopenia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Vômito n (%)	1 (3,3)	0	2 (<1)	0	NR	NR
Todos n (%)	NR	NR	90 (41)	24 (22)	NR	NR



Legenda: NR: não relatado.

Outros antineoplásicos

Tabela Y – Características dos estudos que avaliaram outros antineoplásicos.

Autor, ano de publicação	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Trióxido de arsênio						
Wang et al. 2015 ¹³⁰	Ensaio clínico randomizado, fase III, realizado em um hospital da China.	Avaliar a eficácia e segurança de trióxido de arsênio combinado à TACE em pacientes com CHC primário.	Pacientes entre 18 e 70 anos de idade, não elegíveis à terapia cirúrgica, sem doença extra-hepática, com expectativa de vida ≥ 3 meses e Child Pugh A/B. Foram incluídos 131 pacientes.	Trióxido de Arsênio 10 mg/dia IV por 21 dias (4 ciclos com intervalo de duas semanas) + TACE (Oxaliplatina 100 mg, epirubicina 30 a 50 mg, lipiodol 2 a 10 mL)	TACE (Oxaliplatina 100 mg, epirubicina 30 a 50 mg, lipiodol 2 a 10 mL)	Risco de viés incerto. Randomização e sigilo da alocação adequados, porém a análise de desfechos exclui seis pacientes que não receberam tratamento completo (2 grupos intervenção e 4 controles). Estudo <i>open-label</i> , porém com desfechos duros, provavelmente não passíveis de viés pela falta de cegamento.
Ramucirumabe						
Zhu et al. 2015 ¹⁶²	Ensaio clínico randomizado, fase III, em 154 centros em 27 países (REACH)	Avaliar a eficácia e segurança de regorafenibe em pacientes com CHC que apresentaram falha ou intolerância ao uso de sorafenibe.	Adultos com CHC e cirrose confirmada, com pelo menos uma lesão mensurável, BCLC B ou C, Child Pugh A, ECOG 0-1, não elegíveis a tratamentos locorregionais e com progressão radiográfica ou intolerância à sorafenibe. Foram incluídos 565 pacientes.	Ramucirumabe 8 mg/kg/dia IV a cada 2 semanas	Placebo IV a cada 2 semanas	Baixo risco de viés.

Legenda: BCLC: *Barcelona-Clinic Liver Cancer*; CHC: Hepatocarcinoma; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; IM: Intramuscular; IV: Intravenoso; VO: Via oral; TACE: quimioembolização transarterial; NR: Não relatado.

Tabela Z – Características dos pacientes em estudos que avaliaram outros antineoplásicos.

Autor, ano	Detalhes da	N	Idade em	Sexo	Grau do CHC	Etiologia	Tempo de	Tempo de	Descontinuação	Razão para
------------	-------------	---	----------	------	-------------	-----------	----------	----------	----------------	------------

Intervenção/comparador	anos	M (%)	(%)	(%)	seguimen to	tratamento, mediana (mín-máx)	n/N (%)	descontinuação n (%)
Arsênio								
Wang et al. 2015 ¹³⁰	Trióxido de Arsênio + TACE	61	54,75 (amplitude 33-70)	83,6	Child Pugh A: 85,2 BCLC B: 83,6 BCLC C: 16,4	HCV: 9,8 HBV: 90,2 Mediana: 25 meses (amplitude e 4-42)	NR	2/61 (3,3)
	TACE	64	55,39 (amplitude 31-70)	85,9	Child Pugh A: 84,3 BCLC B: 78,1 BCLC C: 18,8	HCV: 15,7 HBV: 84,3	NR	4/64 (6,3)
Ramucirumabe								
Zhu et al. 2015 ¹⁶²	Ramucirumabe	283	64 (amplitude 28-87)	83	Child Pugh A: 98 ECOG 0: 56 ECOG 1: 44 BCLC C: 88	HCV: 27 HBV: 35 Outro: 37 Mediana: 8,3 meses (IQR 4,0-14,9)	12 semanas (IQR 6,0-29,4)	272/277 (98,2)
	Placebo	282	62 (amplitude 25-85)	86	Child Pugh A: 98 ECOG 0: 54 ECOG 1: 46 BCLC C: 88	HCV: 27 HBV: 36 Outro: 37 Mediana: 7,0 meses (3,2-12,9)	8 semanas (IQR 6,0-17,8)	271/276 (98,2)

Ramucirumabe vs. placebo
Progressão/recorrência: 191 (69,0) vs. 236 (85,5)
Eventos adversos: 51 (18,4) vs. 24 (8,7)
Retirada de consentimento: 12 (4,3) vs. 7 (2,5)
Morte: 14 (5,1) vs. 3 (1,1)
Perda acompanhamento: 2 (0,7) vs. 1 (0,4)
Outros: 2 (0,7) vs. 0

Legenda: BCLC: *Barcelona-Clinic Liver Cancer*; HCV: Hepatocarcinoma; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; HBV: Hepatite B; HCV: Hepatite C; IC: Intervalo de confiança; n: número de pacientes que apresentaram o evento; IQR: Intervalo interquartil; N: número de pacientes; NR: Não relatado; TACE: quimioembolização transarterial; UICC: *Union for International Cancer Control*

Tabela AA – Desfechos de eficácia dos estudos que avaliaram outros antineoplásicos.

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção	Mortalidade/Sobrevida controle	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor
------------	-----------------------------------	--------------------------------	---------	-------------------------------	----------------------------	---------

[mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	[mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]			
Trióxido de arsênio				
Mortalidade: 15/61 (24,6%)			Taxa de resposta objetiva: 38/64 (59,4%; IC95% 47,3-71,4)	
Sobrevida global: Mediana não estimada	Mortalidade: 34/64 (53,1%)		Taxa de resposta objetiva: 50/61 (81,9%; IC95% 72,3-91,6)	
HR morte: 0,37 (IC95% 0,20-0,69)	Sobrevida global: 25 meses (95% IC 13,5-36,5)	p=0,0008	Taxa de controle da doença: 58/61 (95,1%; IC95% 89,6-100,0)	p < 0,05
HR morte ajustado por sexo, idade, número, tamanho e estágio do tumor: 0,27 (IC95% 0,14-0,53)		p < 0,0001	Resposta completa: 23/64 (35,9%; IC95% 24,2-47,7)	p < 0,05
Sobrevida ano 1: 93,4% (83,5%-97,5%)	Sobrevida ano 1: 64,1% (51,0%-74,5%)	p = 0,000	Resposta completa: 32/61 (52,4%; IC95% 39,9-65,0)	
Sobrevida ano 2: 75,9% (61,7%-85,4%)	Sobrevida ano 2: 50,9% (38,0%-62,5%)	p = 0,004	Resposta parcial: 18/61 (29,5%; IC95% 18,0-41,0)	
Sobrevida ano 3: 67,0% (48,9%-79,9%)	Sobrevida ano 3: 42,9% (29,4%-55,7%)	p = 0,021	Doença estável: 8/61 (13,1%; IC95% 4,6-21,6)	Doença estável: 14/64 (21,8%; IC95% 11,8-32,0)
			Progressão doença: 3/61 (4,9%; IC95% 0,0-10,3)	Progressão doença: 12/64 (18,8%; IC95% 9,2-28,3)
Ramucirumabe				

	Sobrevida global: 9.2 (IC95% 8.1–10.6) HR: 0.87 (0.72–1.05)	Sobrevida global: 7.6 (IC95% 6.0–9.3)	0,14	Taxa de Resposta Objetiva: 2 (<1% - IC95% 0,2–2,5)	p<0,0001
	Sobrevida livre de progressão: 2.8 (2.7–3.9) HR: 0.63 (0.52–0.75)	Sobrevida livre de progressão: 2.1 (1.6–2.7)	<0,0001	Taxa de Resposta Objetiva: 20 (7% - IC95% 4,6–10,7)	
Zhu et al. 2015 ¹⁶²	Sobrevida em 6 meses: 65.5% Sobrevida em 12 meses: 39.7% Sobrevida livre de progressão em 6 meses: 32,1% Sobrevida livre de progressão em 12 meses: 20,7%	Sobrevida em 6 meses: 56,1% Sobrevida em 12 meses: 33,9% Sobrevida livre de progressão em 6 meses: 12,9% Sobrevida livre de progressão em 12 meses: 8,3%		Taxa de controle da doença: 159 (56% - IC95% 50,4–6,8)	Taxa de controle da doença: 129 (46% - IC95% 40,0–51,6) p=0,011
				Resposta completa: 1 (<1%) Resposta parcial: 19 (7%) Doença estável: 139 (49%) Progressão doença: 97 (34%)	Resposta completa: 0 Resposta parcial: 2 (<1%) Doença estável: 127 (45%) Progressão doença: 129 (46%)

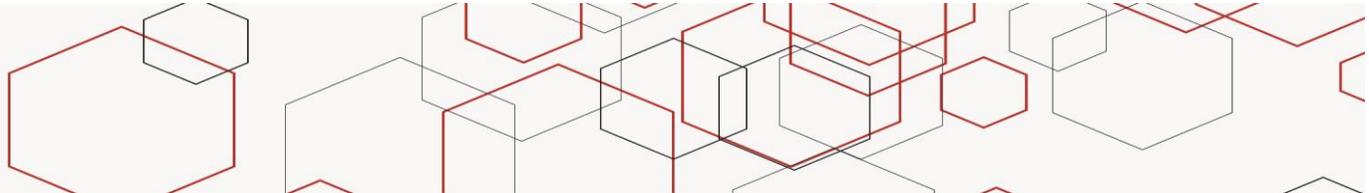
Legenda: n: número de pacientes que apresentaram o evento; N: número de pacientes; DE: Doença estável; PD: Progressão da doença; RC: Resposta completa; RP: Resposta parcial; RR: Risco relativo; NA: Não se aplica; NR: Não relatado; NS: Não significativo; IC: Intervalo de confiança; HR: *Hazard ratio*.

Tabela AB – Eventos adversos dos estudos que avaliaram outros antineoplásicos.

Eventos adversos (Grau 3-5)	Wang et al. 2015 ¹³⁰		Zhu et al. 2015 ¹⁶²	
	Arsênio + TACE (N=61)	TACE (N=64)	Ramucirumabe (N=277)	Placebo (N=276)
Alopecia n (%)	NR	NR	NR	NR
Anemia n (%)	NR	NR	NR	NR
Anorexia n (%)	NR	NR	NR	NR

Eventos adversos (Grau 3-5)	Wang et al. 2015 ¹³⁰		Zhu et al. 2015 ¹⁶²	
	Arsênio + TACE (N=61)	TACE (N=64)	Ramucirumabe (N=277)	Placebo (N=276)
Ascite n (%)	NR	NR	13 (5)	11 (4)
Azia n (%)	NR	NR	NR	NR
Cefaleia n (%)	NR	NR	2 (1)	0
Diarreia n (%)	NR	NR	3 (1)	1 (<1)
Dispneia n (%)	NR	NR	NR	NR
Dor abdominal n (%)	NR	NR	5 (2)	12 (4)
Fadiga n (%)	NR	NR	6 (2)	8 (3)
Ginecomastia n (%)	NR	NR	NR	NR
Hiperglicemia n (%)	NR	NR	NR	NR
Hipertensão n (%)	NR	NR	35 (13)	10 (4)
Infecção n (%)	NR	NR	NR	NR
Leucopenia n (%)	NR	NR	NR	NR
Morte n (%)	NR	NR	NR	NR
Nausea n (%)	NR	NR	0	0
Neutropenia n (%)	2 (3,3)	0	NR	NR
Outros n (%)	2 (3,3)	3 (4,9)	NR	NR
Rash n (%)	NR	NR	NR	NR
Reação mãos e pés n (%)	NR	NR	NR	NR
Reação no local de aplicação n (%)	NR	NR	3 (1)	0
Rubor n (%)	NR	NR	NR	NR
Sangramento n (%)	NR	NR	17 (6)	21 (7)
Trombocitopenia n (%)	NR	NR	13 (5)	1 (<1)
Vômito n (%)	NR	NR	2 (1)	2 (1)
Todos n (%)	NR	NR	100 (36)	79 (29)

Legenda: NR: não relatado.



Inibidores da proteína quinase e da tirosino quinase

Tabela AC – Características dos estudos que avaliaram inibidores da proteína quinase e da tirosino quinase.

Autor, ano de publicação	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Sorafenibe						
Shao et al. 2015 ¹⁶³	Revisão sistemática com metanálise	Avaliar a eficácia de sorafenibe em pacientes com CHC avançado que não receberam tratamento sistêmico prévio.	Quatro ensaios clínicos fase III, totalizando 3.057 pacientes	Sorafenibe	Placebo (2 estudos) Brivanibe (1 estudo) Sunitinibe (1 estudo)	Alto risco de viés (Não avaliou a qualidade dos estudos inclusos, não avaliou viés de publicação)
Zhang et al. 2012 ¹⁶⁴	Revisão sistemática com metanálise	Avaliar a eficácia de sorafenibe em pacientes com CHC avançado que não receberam tratamento sistêmico prévio.	Seis ensaios clínicos, com 1164 participantes, sendo três ECR fase III, utilizados na metanálise	Sorafenibe 800 mg/dia VO (2 estudos) Sorafenibe 800 mg/dia VO + doxorubicina 60 mg/m ² (1 estudo)	Placebo (2 estudos) Doxorubicina 60 mg/m ² (1 estudo)	Baixo risco de viés.
Bruix et al. 2015 ¹⁶⁵	Ensaio clínico randomizado, fase III, em 202 centros em 28 países (STORM)	Avaliar a eficácia e segurança de sorafenibe em pacientes com resposta completa à ressecção ou ablação do tumor (por radiofrequência ou injeção de etanol)	Pacientes acima de 18 anos de idade, com diagnóstico confirmado de CHC, até três lesões, com Child-Pugh score entre 5–7, ECOG=0, alfa-fetoproteína < 400 ng/ml, e que foram submetidos com sucesso à ablação ou ressecção do tumor.	Sorafenibe 800 mg/dia VO	Placebo	Baixo risco de viés.

Autor, ano de publicação	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
			Sorafenibe 1114 pacientes foram incluídos.			
Ji et al. 2014 166	Ensaio clínico randomizado, fase III, em três centros na China	Avaliar a eficácia e segurança de sorafenibe em pacientes com CHC com Child Pugh B ou C.	Pacientes acima de 18 anos, com CHC, Child-Pugh escore B ou C, BCLC estágio B ou C, ECOG ≤ 2 , sobrevida estimada ≥ 2 meses, inelegíveis ou com falha prévia a tratamento locorregional e virgens de terapia alvo específica. Foram incluídos 189 pacientes.	Sorafenibe 800 mg/dia VO	Cuidados paliativos	Risco de viés incerto (Não descreve sigilo de alocação)

Autor, ano de publicação	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Sorafenibe						
Kudo et al. 2011 ¹⁶⁷	Ensaio clínico randomizado, fase III, em 67 centros no Japão e 6 da Coréia do Sul	Avaliar a eficácia e segurança de sorafenibe em pacientes Japoneses e Coreanos com CHC não ressecável e que responderam à TACE	Pacientes acima de 18 anos de idade, com diagnóstico confirmado de CHC não ressecável, escore Child-Pugh A, ECOG 0-1, e resposta à TACE durante 1 a 3 meses (>=25% melhora nas lesões). 458 pacientes foram incluídos, dos quais 2% já haviam feito uso de terapia sistêmica (interferon, retinoico ou vitamina K2) e 47,8% haviam realizado algum tratamento locorregional. 458 pacientes foram incluídos.	Sorafenibe 400 mg/dia VO (TACE prévia: lipiodol, epirubicina, cisplatina, doxorubicina e mitomicina)	Placebo (TACE prévia: lipiodol, epirubicina, cisplatina, doxorubicina e mitomicina)	Risco de viés incerto (Não menciona o método de randomização e de garantia do sigilo de alocação)
Sorafenibe + TACE ou RFA						
Meyer et al. 2017 ¹⁶⁸	Ensaio clínico randomizado, fase III, em 20 hospitais do Reino Unido (TACE2)	Avaliar a segurança e eficácia e sorafenibe em combinação com TACE em pacientes com CHC não ressecável.	Pacientes acima de 18 anos, com CHC irreseccável e não invasivo, escore Child-Pugh A, ECOG 0-1, nunca tratados com quimioterapia sistêmica, embolização ou radioterapia. 313	Sorafenibe 800 mg/dia VO + DEB-TACE (doxorubicina 150 mg)	DEB-TACE (doxorubicina 150 mg) + placebo	Baixo risco de viés.

Autor, ano de publicação	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
			Sorafenibe pacientes foram incluídos.			
Giorgio et al. 2016 ¹⁶⁹	Ensaio clínico randomizado, fase III, em um centro na Itália	Avaliar a eficácia e segurança de sorafenibe em combinação com ablação por radiofrequência em pacientes cirróticos com CHC e tumor da veia porta.	Pacientes com CHC e tumor de veia porta, virgens de tratamento, com cirrose de fígado Child-Pugh A. Foram incluídos 99 pacientes.	Sorafenibe 800 mg/dia VO + RFA (80-100 Watts por 5-8 minutos)	Sorafenibe 800 mg/dia VO	Risco de viés incerto. Randomização, sigilo da alocação. Risco incerto relato de desfechos incompletos (Não descreve o desfecho primário para o grupo comparador).
Kan et al. 2015 ¹⁷⁰	Ensaio clínico randomizado, fase III, em um hospital na China	Avaliar a eficácia e segurança de sorafenibe em combinação com radiofrequência em pacientes com CHC.	Pacientes com uma lesão de CHC medindo entre 3.1-5.0 cm de diâmetro, sem história prévia de tratamento, score Child Pugh A ou B, ECOG 0-2, que não quiseram realizar hepatectomia parcial. Um total de 62 pacientes foram incluídos.	Sorafenibe 800 mg/dia VO + RFA (1500X por 10-15 min)	RFA (1500X por 10-15 min)	Alto risco de viés. Não relata método de randomização ou sigilo de alocação.

Autor, ano de publicação	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Sorafenibe						
Hoffmann et al. 2015 ¹⁷¹	Ensaio clínico randomizado, fase III, em 4 centros na Alemanha	Avaliar a eficácia e segurança de sorafenibe neoadjuvante em combinação com TACE em pacientes aguardando transplante de fígado.	Pacientes acima de 18 anos de idade, com diagnóstico confirmado de CHC e elegíveis para transplante, sem evidências de invasão vascular ou metástase extra-hepática e com índice Karnofsky > 80%. Além disso, os pacientes eram virgens de tratamento sistêmico ou locorregional. 50 pacientes foram incluídos.	Sorafenibe 800 mg/dia VO + TACE (carboplatina e Lipiodol)	TACE (carboplatina e Lipiodol) + placebo	Baixo risco de viés. Randomização, sigilo da alocação, cegamento e relato de desfechos incompletos adequados.
Sansonno et al. 2012 ¹⁷²	Ensaio clínico randomizado, fase III, em um centro em Barcelona	Avaliar a segurança e eficácia de sorafenibe em combinação com TACE em pacientes com CHC em estágio intermediário e hepatite C crônica.	Pacientes com CHC estágio B segundo os critérios <i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i> , anti-HCV e HCV RNA+, escore Child-Pugh A, ECOG 0-1 e sem uso de terapia sistêmica alo-específica por pelo menos 1 mês antes do recrutamento. 80 pacientes foram incluídos.	Sorafenibe 800 mg/dia VO + TACE (doxorubicina, mitomicina, contraste e lipiodol)	TACE (doxorubicina, mitomicina, contraste e lipiodol) + placebo	Alto risco de viés. não cita os métodos de randomização e de garantir o cegamento dos participantes. Excluiu do estudo pacientes com eventos adversos graves. Além disso, realizou análise de dados apenas para pacientes que completaram o estudo.
Sunitinibe						

Autor, ano de publicação	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Sorafenibe						
Cheng et al. 2013 ¹⁷³	Ensaio clínico randomizado, fase III, multicêntrico	Avaliar a eficácia e segurança de sunitinibe em pacientes com CHC avançado	Pacientes acima de 18 anos, com CHC, Child-Pugh score A, ECOG 0-1, com pelo menos uma lesão sem tratamento prévio locorregional e virgens de terapia sistêmica. Foram incluídos 1704 pacientes.	Sunitinibe 37,5 mg/dia VO	Sorafenibe 800 mg/dia VO	Baixo risco de viés. Randomização, sigilo da alocação e relato de desfechos incompletos adequados. Estudo <i>open-label</i> , porém com desfechos duros, provavelmente não passíveis de viés pela falta de cegamento.
Erlotinibe						
Zhang et al. 2016 ¹⁷⁴ (Resultados apenas do estudo fase III de Zhu et al. 2015)	Revisão sistemática sem meta-análise que incluiu apenas um ECR fase III, multinacional, realizado em 126 centros na Europa, região Ásia-Pacífico e Américas	Avaliar a eficácia de erlotinibe em pacientes com CHC avançado	Dez ensaios clínicos, sendo nove de fase II e um fase III. Apenas os resultados do ensaio clínico fase III foram descritos neste relatório (Zhu et al. 2015). Zhu et al. incluíram adultos com CHC avançado que não haviam sido previamente tratados com quimioterapia sistêmica	Erlotinibe 150 mg VO + sorafenibe 800 mg/dia VO	Sorafenibe 800 mg/dia VO	Baixo risco de viés. Randomização, sigilo da alocação, cegamento e relato de desfechos incompletos adequados.
Regorafenibe						

Autor, ano de publicação	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
			Sorafenibe			
Bruix et al. 2017 ¹⁷⁵	Ensaio clínico randomizado, fase III, em 152 centros em 21 países (RESORCE)	Avaliar a eficácia e segurança de regorafenibe em pacientes com CHC cuja doença progrediu após o uso de sorafenibe.	Adultos com CHC e cirrose confirmada, com pelo menos uma lesão mensurável, BCLC B ou C, Child Pugh A, com tumor não ressecável, não elegíveis a tratamentos locorregionais e com progressão radiográfica após uso de sorafenibe. Foram incluídos 573 pacientes.	Regorafenibe 160 mg/dia VO	Placebo	Baixo risco de viés. Randomização, sigilo da alocação, cegamento e relato de desfechos incompletos adequados.

Legenda: BCLC: *Barcelona-Clinic Liver Cancer*; CHC: Hepatocarcinoma; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; ECR: Ensaio clínico randomizado; IM: Intramuscular; IV: Intravenoso; NR: Não relatado; TACE: quimioembolização transarterial; VO: Via oral.

Tabela AD – Características dos pacientes em estudos que avaliaram inibidores da proteína quisase e da tirosino quinase.

Autor, ano	Detalhes da Intervenção/comparador	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
Sorafenibe										
Shao et al. 2015 163	Sorafenibe	1571	Mediana entre estudos de 51-66	84-87	Child Pugh A 92 a 99 ECOG 0-1 92 a 100	HCV: 11 a 29 HBV: 11 a 71 Álcool: 14 a 26	NR	NR	NR	NR
	Placebo (2 estudos) Brivanibe (1 estudo) Sunitinib (1 estudo)	1486	Mediana entre estudos de 52-66	82-87	Child Pugh A 92 a 100 ECOG 0-1 93 a 100	HCV: 4 a 27 HBV: 9 a 78 Álcool: 17 a 26	NR	NR	NR	
Zhang et al. 2012 164	Sorafenibe (2 estudos) Sorafenibe + doxorubicina (1 estudo)	496	Mediana entre estudos de 51-66	66-87	Child Pugh A 95 a 100 ECOG 0-1 85,1 a 94,6	NR	NR	NR	NR	NR
	Placebo (2 estudos) Doxorubicina (1 estudo)	428	Mediana entre estudos de 52-66	86-87	Child Pugh A 96 a 98 ECOG 0-1 83,7 a 94,7	NR	NR	NR	NR	
Bruix et al. 2015 165	Sorafenibe	556	Mediana: 58 (24-85)	81	Child Pugh A: 97 ECOG 0: 99	HCV: 21 HBV: 51 Álcool: 9	Mediana: 8,5 meses (IQR 2,9-19,5)	Mediana (IQR) 12,5 (2,6-35,8)	471/556 (85)	Sorafenibe vs. Placebo Recorrência do tumor: 165 (30) vs. 274 (49) Evento adverso: 133 (24) vs. 41 (7) Retirada de consentimento:
	Placebo	558	Mediana:	83	Child Pugh A:	HCV: 27	Mediana: 8,4	22,2 (8,1-38,8)	447/558 (80)	

Autor, ano	Detalhes da Intervenção/comparador	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
			60 (19–83)		96 ECOG 0: 100	HBV: 47 Álcool: 8	meses (IQR 2,9–19,8)			93 (17) vs. 35 (6) Completo todas as avaliações do estudo: 35 (6) vs. 65 (12) Morte: 10 (2) vs. 5 (<1) Progressão clínica: 10 (2) vs. 11 (2) Perda de acompanhamento : 7 (1) vs. 3 (<1) Outro: 18 (3) vs. 13 (2)
Ji et al. 2014 166	Sorafenibe	95	59,4 ± 11,9	85	Child Pugh B: 76 Child Pugh C: 24 ECOG 1: 25 ECOG 2: 75 BCLC C: 88	HCV: 3 HBV: 85	NR	NR	84/95 (88)	Sorafenibe vs. cuidados paliativos Morte: 54 (57) vs. 75 (80) Retirada de consentimento: 12 (13) vs. 6 (6)

Autor, ano	Detalhes da Intervenção/comparador	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
	Cuidados paliativos	94	58,6 ± 12,2	83	Child Pugh B: 74 Child Pugh C: 26 ECOG 1: 29 ECOG 2: 71 BCLC C: 87	HCV: 2 HBV: 82	NR	NR	84/94 (89)	ECOG 3-4: 5 (5) vs. 0 Perda de acompanhamento : 1 (1) vs. 2 (2) Evento adverso: 2 (2) vs. 0 Cross-over: 0 vs. 1 (1)
	Sorafenibe	229	69	76,0	ECOG 0: 87,8 ECOG 1: 12,2	HCV: 60,7 HBV: 20,5 Álcool: 8,3	NR	Mediana: 17,1 semanas (amplitude 1,0–112,1)	205/229 (89,5)	Sorafenibe vs. Placebo Progressão da doença: 104 (45,4) vs. 177 (77,3) Evento adverso: 93 (40,6) vs. 13 (5,7) Retirada de consentimento: 6 (2,6) vs. 3 (1,3) Perda de acompanhamento : 1 (<1) vs. 0
Kudo et al. 2011 167	Placebo	229	70	73,4	ECOG 0: 88,2 ECOG 1: 11,8	HCV: 64,6 HBV: 22,7 Álcool: 5,2	NR	Mediana: 20,1 semanas (amplitude 2,1–144,1)	197/229 (86,0)	Violação do protocolo: 1 (<1) vs. 2 (<1) Decisão do investigador: 0 vs. 2 (<1)

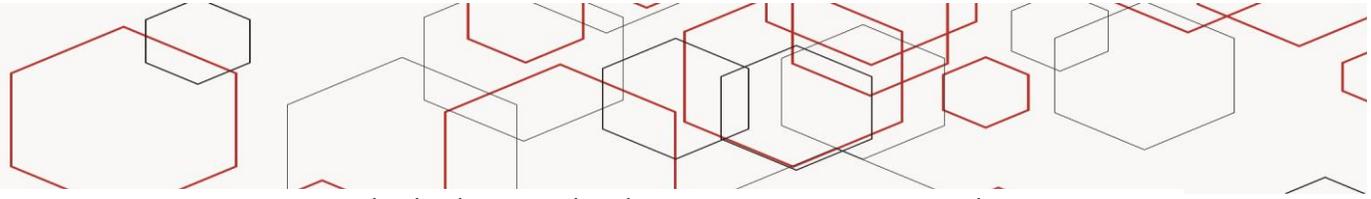
Autor, ano	Detalhes da Intervenção/comparador	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
Sorafenibe + TACE ou RFA										
Meyer et al. 2017 168	Sorafenibe + DEB-TACE	157	Mediana: 65 (IQR 57-71)	89	Child pugh A: 93 ECOG 0: 62 ECOG 1: 37	HCV: 12 HBV: 5 Álcool: 34 HCV e álcool: 8 HBV e álcool: 2 HCV e HBV: 2 HCV, HBV e álcool: 2	Mediana: 620 dias (IC95% 572-784)	120 dias (IQR 43-266)	Descontinuação precoce: 68/157 (43,3) Perda de acompanhamento: 16/157 (10,2)	Sorafenibe + DEB-TACE vs. DEB-TACE+ Placebo Toxicidade: 27 (17,2) vs. 9 (5,7) Evento adverso: 3 (1,9) vs. 7 (4,5) Retirada de consentimento: 28 (17,8) vs. 6 (3,8)
	DEB-TACE	156	Mediana: 68 (IQR 63-74)	88	Child pugh A: 95 ECOG 0: 62 ECOG 1: 37	HCV: 7 HBV: 6 Álcool: 33 HCV e álcool: 10 HBV e álcool: 2 HCV, HBV e álcool: 2 HCV e HBV: 2		162 dias (IQR 70-323)	Descontinuação precoce: 40/156 (25,6) Perda de acompanhamento: 15/156 (9,6)	Violação do protocolo: 2 (1,2) vs. 3 (1,9) Outra neoplasia: 1 (<1) vs. 1 (<1) Outros: 21 (13,4) vs. 28 (17,9) Não relatado: 2 (1,3) vs. 1 (<1)
Giorgio et al. 2016 169	Sorafenibe + RFA	49	Mediana: 71 (amplitude 69-75)	75,5	Child Pugh A5: 51 Child Pugh A6: 49	HCV: 65,3 HBV: 32,6	36 meses (amplitude 6-42)	RFA 1,9 sessões (amplitude 1-3)	10/49 (20)	
	Sorafenibe	50	Mediana: 72 (amplitude 70-76)	72,0	Child Pugh A5: 52 Child Pugh A6: 48	HCV: 54,0 HBV: 34,0	36 meses (amplitude 5-41)		12/50 (24)	NR

Autor, ano	Detalhes da Intervenção/comparador	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
Kan et al. 2015 ¹⁷⁰	Sorafenibe + RFA	30	53,7 ± 9,6	80	Child Pugh A: 40,0 ECOG 0: 16,6 ECOG 1: 76,7 ECOG 2: 6,7 BCLC estágio C: 73,3	Hepatite B crônica: 90,3 Hepatite C crônica: 9,7 Não estratifica por grupo	NR	NR	NR	NR
	RFA	32	52,4 ± 8,9	78,1	Child Pugh A: 43,8 ECOG 0: 18,8 ECOG 1: 65,6 ECOG 2: 15,6 BCLC estágio C: 56,4		NR	NR	NR	
Hoffmann et al. 2015 ¹⁷¹	Sorafenibe + TACE	24	Mediana: 58,5 (amplitude 44,0-66,0)	45 (90) Não estratificada por grupo	Child pugh A: 58,3	HCV: 45,8 HBV: 12,5 Álcool: 29,1	320 dias	125 dias	18/24(75,0)	Sorafenibe+TACE vs. TACE+Placebo Descontinuou a intervenção: 9 (37,5) vs. 8 (30,7) Evento adverso: 0 vs. 2 (7,6) Retirada de consentimento: 6 (25,0) vs. 4 (15,3) Morte: 1 (4,1) vs. 1 (3,8) Violação do protocolo: 2 (8,3) vs. 1 (3,8)
	TACE + placebo	26	Mediana: 58,0 (amplitude 43,0-69,0)		Child pugh A: 76,9	HCV: 26,9 HBV: 11,5 Álcool: 42,3	NR	171 dias	16/26 (61,5)	

Autor, ano	Detalhes da Intervenção/comparador	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
Sanson et al. 2012 172	Sorafenibe + TACE	40	73 ± 4	58	Child pugh A: 100 ECOG 0: 86 ECOG 1: 24	HCV:100	NR	NR	9/40 (22,5)	Sorafenibe+TACE vs. TACE+Placebo Evento adverso: 8 (20) vs. 0 Retirada de consentimento: 1 (2,5) vs. 3 (7,5) Violação do protocolo: 0 vs. 6 (15)
	TACE (+ placebo)	40	72,8 ± 6,4	61	Child pugh A: 100 ECOG 0: 77 ECOG 1: 23	HCV:100	NR	NR	9/40 (22,5)	
Sunitinibe										
Cheng et al. 2013 173	Sunitinibe	530	Mediana: 59,0 (amplitude 18-85)	82,3	Child Pugh A: 99,8 ECOG 0: 52,5 ECOG 1: 46,8 BCLC C: 87,2	HCV: 21,3 HBV: 54,7 Álcool: 17,2	Sunitinibe: 7,4 meses Sorafenibe: 7,8 meses	4 ciclos Intensidade de dose relativa (mRDI): 66,6%	506/526 (96)	Sunitinibe vs. Sorafenibe Progressão/recorrência: 277 (52,7) vs. 270 (49,8) Morte: 92 (17,5) vs. 83 (15,3) Evento adverso: 70 (13,3) vs. 69 (12,7) Retirada de consentimento: 30 (5,7) vs. 40 (7,4) Outro: 16 (3,0) vs. 13 (2,4) Estudo interrompido pelo
	Sorafenibe	544	Mediana: 59,0 (amplitude 18-84)	84,4	Child Pugh A: 99,4 ECOG 0: 52,9 ECOG 1: 46,7 BCLC C: 83,5	HCV: 21,9 HBV: 52,9 Álcool: 15,1		4 ciclos Intensidade de dose relativa (mRDI): 71,3%	493/542 (91)	

Autor, ano	Detalhes da Intervenção/comparador	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
										patrocinador: 10 (1,9) vs. 0 Deteriorização do estado de saúde global: 6 (1,1) vs. 6 (1,1) Perda de acompanhamento : 3 (0,6) vs. 6 (1,1) Violação do protocolo: 2 (0,4) vs. 6 (1,1)
Erlotinibe										
Zhang et al. 2016 174	Erlotinibe + sorafenibe	362	60,5	81,5	Child Pugh: 5: 68,0 6: 30,4 BCLC: B: 16,6 C: 83,4	HCV: 29,6 HBV: 33,7	NR	86 dias	343/362 (95)	Erlotinibe + sorafenibe vs. sorafenibe: Evento adverso: 117 (32) vs. 123 (34) Retirada de consentimento: 26 (7) vs. 24 (7) Morte: 31 (8,5) vs. 17 (5) Progressão da doença, recorrência: 155 (43) vs. 156 (4) Retirado a critério
(Zhu et al. 2015)	Sorafenibe	358	60	79,9	Child Pugh: 5: 70,4 6: 26,0 BCLC: B: 13,4 C: 86,6	HCV: 23,5 HBV: 37,2	NR	123 dias	337/358 (94)	

Autor, ano	Detalhes da Intervenção/comparador	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
										do pesquisador: 2 (<1) vs. 2 (<1) Perda de acompanhamento : 3 (<1) vs. 5 (1) Quebra do protocolo: 8 (2) vs. 9 (2) Dado faltante: 1 (<1) vs. 1 (<1)
Regorafenibe										
	Regorafenibe	379	Mediana: 64 (IQR 54–71)	88	Child Pugh A: 98 ECOG 0: 65 ECOG 1: 35 BCLC C: 86	HCV: 21 HBV: 38 Álcool: 24	Mediana: 7,0 meses (IQR 3,7–12,6)	3,6 meses (IQR 1,6–7,6) Dose média/dia: 144,1 mg (SD 21,3)	309/374 (83)	Regorafenibe vs. placebo Progressão/recorrência: 226 (60,0) vs. 162 (84,0) Eventos adversos: 48 (12,8) vs. 12 (6,2) Descontinuação pelo paciente: 26 (7,0) vs. 5 (2,6) Violação do protocolo: 1 (<0,1) vs. 3 (1,6) Morte: 5 (1,3) vs. 0 Outros: 3 (<0,1) vs. 1 (<0,1)
Bruix et al. 2017 175	Placebo	194	Mediana: 62 (IQR 55–68)	88	Child Pugh A: 97 ECOG 0: 67 ECOG 1: 33 BCLC C: 89	HCV: 21 HBV: 38 Álcool: 28	1,9 meses (1,4–3,9) Dose média: 157,4 mg (10,3)		183/193 (95)	



Legenda: BCLC: *Barcelona-Clinic Liver Cancer*; CHC: Hepatocarcinoma; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; HBV: Hepatite B; HCV: Hepatite C; IC: Intervalo de confiança; n: número de pacientes que apresentaram o evento; IQR: Intervalo interquartil; N: número de pacientes; NR: Não relatado; RFA: Ablação por radiofrequência; TACE: quimioembolização transarterial; UICC: *Union for International Cancer Control*.

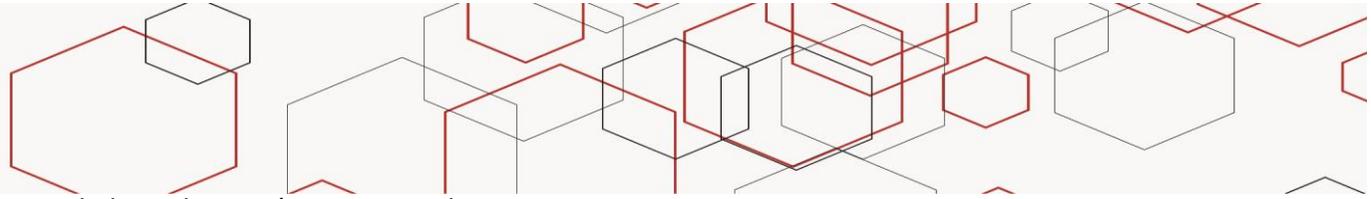


Tabela AE – Desfechos de eficácia dos estudos que avaliaram inibidores da proteína quinase e da tirosino quinase.

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevivida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevivida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
Sorafenibe									
Shao et al. 2015 ¹⁶³	Sorafenibe vs. todos comparadores: HR: 0,81 (IC95% 0,74–0,89)		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Análise de subgrupo (HR):								
	HCV+: 0,65 (0,53, 0,80) vs, HCV-: 0,87 (0,79, 0,96); p = 0,013								
	HBV+: 0,92 (0,82–1,05) vs HCV+: 0,65 (0,53, 0,80); p = 0,005								
	Asiáticos (HR=0,85) vs, Não-asiáticos (HR=0,75): p = 0,183								
	ECOG PS 0 (HR=0,84) vs, ECOG PS 1 or 2 (0,81); p= 0,699								
	Invasão macrovascular (HR=0,87) ou extra-hepática (sim) vs, (não) (HR=0,75): p = 0,221								
Zhang et al. 2012 ¹⁶⁴	HR: 0,66 (IC95%: 0,56-0,78; I ² =0%)		p<0,001	RP (Redução de pelo menos 30% na soma do maior diâmetro das lesões avaliadas)		p=0,06	Tempo até a progressão: HR: 0,57 (IC95% 0,47-0,68; I ² =0%)		p<0,001
	Análise de subgrupo (HR):								
	ECOG 0: 0,70 (0,52-0,94)								
	ECOG 1-2: 0,67 (0,53-0,84)								
	Invasão macrovascular (Sim): 0,66 (0,57-0,81)								
	Invasão macrovascular (Não): 0,70 (0,55-0,90)								
	Manifestação extra-hepática (Não): 0,53								

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
	(0,39-0,70)								
	Em pacientes com alanina aminotransferase normal, bilirubina elevada ou manifestação extra-hepáticas não houve diferença entre os grupos sorafenibe e placebo (p>0,05)								
Bruix et al.2015 165	Sobrevida global: 23,0 meses (IQR 12,7–36,0) Sobrevida global: HR: 0,995 (IC95% 0,761–1,300) Sobrevida livre de evento: 33,3 meses (IC95% 27,6–44,0) Sobrevida livre de evento: HR: 0,940 (IC95% 0,780–1,134)	Sobrevida global: 22,0 meses (IQR 14,4–35,5) Sobrevida livre de evento: 33,7 meses (27,6–39,0)	p=0,48	NR	NR	NA	Tempo até progressão: 38,5 meses (IC95% 30,4–não estimável) HR: 0,891 (IC95% 0,735–1,081); p=0,12	Tempo até progressão: 35,8 meses (IC95% 30,3–41,4)	p=0,12
Ji et al. 2014 166	Sobrevida global: 4,0 meses HR morte: 0,48 (IC95% 0,35-0,68)	Sobrevida global: 3,5 meses	p<0,001	RP: 1 (1%) DE: 41 (43,2%)	RP: 0 DE: 27	p =0,996	NR	NR	NR

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
	Sobrevida livre de evento: 2,2 meses HR progressão: 0,55 (IC95% 0,40-0,75)	Sobrevida livre de evento: 1,9 meses	p=0,002	Taxa de controle da doença: 44 (44,2%)	(28,7%) Taxa de controle da doença: 27 (28,7%)	=0,055 p =0,039			
Kudo et al. 2011 167	Mortalidade: 43 (18,7%) Sobrevida global: HR: 1,06 (IC95% 0,69–1,64) Sobrevida livre de evento em três meses: 65,0% Sobrevida livre de evento em seis meses: 45,7% Sobrevida global em 1 ano: 94,6% Sobrevida global em 2 anos: 72,1%	Mortalidade: 41 (17,9%) Sobrevida livre de evento em três meses: 58,7% Sobrevida livre de evento em seis meses: 33,5% Sobrevida global em 1 ano: 94,1% Sobrevida global em 2 anos: 73,8%	p=0,79				Tempo até a progressão: 5,4 meses (IC95% 3,8–7,2) HR:0,87 (IC95% 0,70–1,09)	Tempo até a progressão: 3,7 meses (IC95% 3,5–4,0)	p=0,25

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
Sorafenibe + TACE ou RFA									
Meyer et al. 2017 ¹⁶⁸	Sobrevida global: 631 dias (IC95% 473–879) Sobrevida global: HR: 0,91 (IC95% 0,67–1,24) Sobrevida livre de progressão: 238 dias (IC95% 221–281) Sobrevida livre de progressão: HR: 0,99 (IC95% 0,77–1,27)	Sobrevida global: 598 dias (IC95% 500–697) Sobrevida livre de progressão: 235 dias (IC95% 209–322)	p=0,57 p=0,94	Resposta pelo RECIST v1.1: RC: 4 (3%) RP: 52 (33%) DE: 61 (39%) PD: 15 (10%) Taxa de Resposta Objetiva: 56 (36%) Taxa de controle da doença: 117 (75%)	Resposta pelo RECIST v1.1: RC: 5 (3%) RP: 44 (28%) DE: 72 (46%) PD: 17 (11%) Taxa de Resposta Objetiva: 49 (31%) Taxa de controle da doença: 121 (78%)	NR	Tempo até a progressão: 326 dias (IC95% 240–410) HR: 0,88 (IC95% 0,67–1,17)	Tempo até a progressão: 320 dias (IC95% 234–400)	p=0,38
Giorgio et al. 2016 ¹⁶⁹	Sobrevida global em 1 ano: 60% Sobrevida global em 2 anos: 35% Sobrevida global em 3 anos: 26% HR: 2,87 (IC95% 1,61–5,39)	Sobrevida global em 1 ano: 37% Sobrevida global em 2 anos: 0%	p<0,001	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kan et al. 2015 ¹⁷⁰	NR	NR		Recorrência do tumor: 17 (56,7%)	Recorrência do tumor: 28 (87,5%)	p<0,01	Tempo até a progressão: 17,0 meses	Tempo até a progressão: 6,1 meses	p<0,05

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
Hoffmann et al. 2015 171	Sobrevida livre de progressão: HR: 1,259 (IC95% 0,485 - 3,270)	<0.05	NR	RC 1 (4,3%) RP 4 (17,4%) DE 11 (47,8%) PD 7 (30,4%) Taxa de Resposta Objetiva: 20,8% (IC95% 7,1 - 42,2)	RC 0 RP 7 (26,9%) DE 12 (46,2%) PD 7 (26,9%) Taxa de Resposta Objetiva: 26,9% (IC95%: 11,6 - 47,8)	NR	Tempo até a progressão: 71 dias (amplitude: 1 a 394 dias) HR: 1,106 (IC95% 0,387 - 3,162)	Tempo até a progressão: 85 dias (amplitude: 1 a 405 dias)	<0.05
				Taxa de controle da doença: 66,7% (IC95%: 44,7 - 84,4)	Taxa de controle da doença: 73,1% (IC95%: 52,2 - 88,4)		Tempo até transplante de fígado: 153 dias (amplitude 31 a 339 dias) HR: 0,575 (IC95%: 0,192, 1,721)	Tempo até transplante de fígado: 174 dias (amplitude: 37 a 315 dias)	<0.05
Sanson et al. 2012 172	NR	NR	NA	Progressão do tumor: 21 (68%) Recorrência do tumor em 6 meses: 7 (22%) Progressão local do tumor: 14 (45%) Progressão	Progressão: 31 (100%) Recorrência em 6 meses: 22(71%) Progressão local do tumor: 16 (52%)	NR	Tempo até a progressão: 9,2 DP 5,8 HR: 2,5 (IC95% 1,66 -7,56)	Tempo até a progressão: 4,9 DP 3,2	p<0,001
						p=0,005			
						p=0,3			
						p=0,05			

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
------------	---	--	---------	-------------------------------	----------------------------	---------	---	--	---------

metacrônica, multicêntrica: 7 (22%)

Progressão metacrônica, multicêntrica: 15 (48%)

Sunitinibe

Cheng et al. 2013 ¹⁷³	Sobrevida global: 7,9 meses (IC95% 7,4-9,2) HR morte: 1,30 (1,13, 1,50)	Sobrevida global: 10,2 meses (IC95% 8,9-11,4)	p=0,00 1	Taxa de benefício clínico: 267 (50,8%) RC: 2 (<1%) RP: 33 (6,2%) DE: 232 (43,8%)	Taxa de benefício clínico: 280 (51,5%) RC: 1 (<1%) RP: 32 (5,9%) DE: 247 (45,4%)	p=0,81 6	Tempo até a progressão: 4,1 meses (IC95% 3,2-4,1 meses) HR: 1,13 (IC95% 0,98-1,31)	Tempo até a progressão: 3,8 meses (IC95% 2,9-4,2 meses)	p=0,30 8
	Sobrevida livre de progressão: 3,6 meses (IC95% 2,8-4,1) HR: 1,13 (IC95% 0,99-1,30)	Sobrevida livre de progressão: 3,0 meses (IC95% 2,8-4,0)	p=0,22 8						
	Sobrevida livre de progressão em 6 meses: 21,5%	Sobrevida livre de progressão em 6 meses: 26,0%							

Erlotinibe

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
Zhang et al. 2016 ¹⁷⁴ (Zhu et al. 2015)	Sobrevida global: 9,5 meses HR= 0.929 (95%CI, 0.781; 1.106)	Sobrevida global: 8,5 meses	p= 0,408	Progressão da doença após 28 dias: 138/362 (38,1%)	Progressão da doença após 28 dias: 119/358 (33,2%)	p=0,10 2	Tempo até a progressão: 3,2 meses HR= 1.135 (95% CI, 0.944; 1.366)	Tempo até a progressão: 4 meses	p=0,18
	Sobrevida livre de progressão: HR= 1.111 (95% CI, 0.941; 1.311)			Resposta global ao tratamento (Parcial + completa) após 28 dias: 24/362 (6,6%)	Resposta global ao tratamento (Parcial + completa) após 28 dias: 14/358 (3,9%)	p=0,10 2			
				Estabilização do tumor em três meses: 135/362 (37,3%)	Estabilização do tumor em três meses: 174/358 (48,6%)				
			Taxa de controle da doença: 159/362 (43,9%)	Taxa de controle da doença: 188/358 (52,5%)	p=0,02 1				
Regorafenibe									

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
Bruix et al. 2017 ¹⁷⁵	Sobrevida global: 10,6 meses (IC95% 9,1-12,1) HR: 0,63 (IC95% 0,50–0,79)	Sobrevida global: 7,8 meses (6,3–8,8)	p<0,0001	RC: 2 (1%) RP: 38 (10%) DE: 206 (54%) PD: 86 (23%)	RC: 0 RP: 8 (4%) DE: 62 (32%) PD: 108 (56%)	p=0,0047	Tempo até a progressão: 3,2 meses (IC95% 2,9–4,2) HR: 0,44 (IC95% 0,36–0,55)	Tempo até a progressão: 1,5 meses (1,4–1,6)	p<0,001
	Sobrevida livre de progressão: 3,1 meses (IC95% 2,8–4,2) HR: 0,46 (IC95% 0,37–0,56)	Sobrevida livre de progressão: 1,5 meses (1,4–1,6)	p<0,0001	Taxa de Resposta Objetiva: 40 (11%) Taxa de controle da doença: 247 (65%)	Taxa de Resposta Objetiva: 8 (4%) Taxa de controle da doença: 70 (36%)	p<0,0001			

Legenda: n: número de pacientes que apresentaram o evento; N: número de pacientes; DE: Doença estável; PD: Progressão da doença; RC: Resposta completa; RP: Resposta parcial; RFA: Ablação por radiofrequência; TACE: quimioembolização transarterial; RR: Risco relativo; NA: Não se aplica; NR: Não relatado; NS: Não significativo; IC: Intervalo de confiança; HR: *Hazard ratio*; DP: desvio padrão.

Tabela AF – Eventos adversos dos estudos que avaliaram inibidores da proteína quisase e da tirosino quinase.

Eventos adversos (Grau 3-5)	Zhang et al. 2012 ¹⁶⁴	Bruix et al. 2015 ¹⁶⁵		Ji et al. 2014 ¹⁶⁶		Kudo et al. 2011 ¹⁶⁷		Meyer et al. 2017 ¹⁶⁸		Kan et al. 2015 ¹⁷⁰	
	Sorafenibe RR (IC95%)	Sorafenibe (N=559)	Placebo (N=548)	Sorafeni be (N=89)	Paliativo (N=91)	Sorafenib e +TACE (N=40)	TACE+ Placeb o (N=40)	Sorafenibe + DEB- TACE (N=229)	DEB-TACE (N=227)	Sorafenibe + RFA (N=30)	RFA (N=32)
Alopecia n (%)	NR	NR	NR	0	0	0	0	0	0	9 [§] (30)	0
Anemia n (%)	NR	NR	NR	1 (1,1)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Anorexia n (%)	0,78 (0,21-2,89)	NR	NR	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (2,5)	2 (2,5)	NR	NR	NR	NR
Ascite n (%)	NR	1 (<1)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Azia n (%)	NR	1 (<1)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Cefaleia n (%)	NR	1 (<1)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Diarreia n (%)	3,56 (2,03-6,26)	34 (6)	2 (<1)	5 (5,6)	1 (1,1)	1 (2,5)	3 (7,5)	14 (6)	2 (1)	14 [§] (47)	0
Dispneia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dor abdominal n (%)	NR	6 (1)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Fadiga n (%)	1,93 (1,15-3,27)	9 (1,6)	2 (<1)	NR	NR	3 (7,5)	2 (2,5)	NR	NR	12 [§] (40)	0
Ginecomastia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hiperglicemia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hipertensão n (%)	2,31 (0,66-8,05)	24 (4)	6 (1)	NR	NR	0	0	34 (15)	2 (1)	4 [§] (13)	0
Infecção n (%)	NR	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Leucopenia n (%)	NR	NR	NR	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Morte n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Náusea n (%)	0,85 (0,28-2,56)	1 (<1)	0	NR	NR	1 (2,5)	0	NR	NR	NR	NR
Neutropenia n (%)	NR	NR	NR	0	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Outros n (%)	NR	46 (8,2)	13 (2,3)	4 (4,4)	1 (1,1)	3 (7,5)	0	183 (80)	36 (16)	NR	NR
Rash n (%)	6,22 (1,44- 26,89)	16 (2,8)	0	5 (5,6)	0	4 (10)	0	9 (4)	0	NR	NR

Eventos adversos (Grau 3-5)	Zhang et al. 2012 ¹⁶⁴	Bruix et al. 2015 ¹⁶⁵		Ji et al. 2014 ¹⁶⁶		Kudo et al. 2011 ¹⁶⁷		Meyer et al. 2017 ¹⁶⁸		Kan et al. 2015 ¹⁷⁰	
	Sorafenibe RR (IC95%)	Sorafenibe (N=559)	Placebo (N=548)	Sorafeni be (N=89)	Paliativo (N=91)	Sorafenib e +TACE (N=40)	TACE+ Placeb o (N=40)	Sorafenibe + DEB- TACE (N=229)	DEB-TACE (N=227)	Sorafenibe + RFA (N=30)	RFA (N=32)
Reação mãos e pés n (%)	25,32 (6,15- 104,09)	154 (28)	4 (<1)			4 (10)	0	80 (35)	0	25 [§] (83)	0
Reação no local de aplicação n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Rubor n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sangramento n (%)	1,25 (0,36-4,30)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Trombocitopenia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	29 (13)	2 (1)	NR	NR
Vômito n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Todos n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4,3 (14,6)	0

Legenda: [§] Eventos adversos reportados sem estratificação de grau; NR: não relatado.

Tabela AG – Eventos adversos de outros estudos que avaliaram inibidores da proteína quisase e da tirosino quinase.

Eventos adversos (Grau 3-5)	Hoffmann et al. 2015 ^{§ 171}		Sansonno et al. 2012 ¹⁷²		Cheng et al. 2013 ¹⁷³		Zhang et al. 2016 ¹⁷⁴ (Zhu et al. 2015)		Bruix et al. 2017 ¹⁷⁵	
	Sorafenibe + TACE (N=24)	TACE+ Placebo (N=25)	Sorafenibe +TACE (N=157)	TACE+ Placebo (N=156)	Sunitinib e (N = 526)	Sorafenibe (N =542)	Erlotinibe + sorafenibe (N=362)	Sorafenibe (N=358)	Regorafenibe (N= 374)	Placebo (N=193)
Alopecia n (%)	1 [§] (4,2)	0	1 (1)	0	0	1 (0,2)	0	0	NR	NR
Anemia n (%)	NR	NR	NR	NR	49 (9,3)	22 (4,0)	NR	NR	6 (1)	1(1)
Anorexia n (%)	NR	NR	3 (2)	2 (1)	NR	NR	15 (4,1)	20 (5,6)	10 (3)	12 (6)
Ascite n (%)	NR	NR	NR	NR	27 (5,2)	18 (3,3)	35 (9,7)	31 (8,7)	3 (1)	1 (1)
Azia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Cefaleia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Diarreia n (%)	9 [§] (37,5)	3 [§] (12)	16 (11)	4 (3)	38 (7,2)	49 (9)	92 (19,3)	42 (11,8)	9 (2)	0
Dispneia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dor abdominal n (%)	NR	NR	20 (13)	12 (8)	20 (3,8)	14 (2,6)	22 (6,1)	25 (7,1)	5 (1)	5 (3)
Fadiga n (%)	5 [§] (20,8)	5 [§] (20,8)	29 (19)	21 (14)	33 (6,3)	21 (3,9)	64 (17,7)	62 (17,5)	24 (6)	3 (2)
Ginecomastia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hiperglicemia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hipertensão n (%)	NR	NR	NR	NR	20 (3,8)	15 (2,8)	17 (4,7)	31 (8,7)	49 (14)	6 (3)
Infecção n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Leucopenia n (%)	NR	NR	NR	NR	69 (13,2)	5 (0,2)	NR	NR	NR	NR
Morte n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Nausea n (%)	3 [§] (12,5)	2 [§] (8,0)	2 (1)	1 (1)	6 (1,1)	5 (0,9)	7 (1,9)	10 (2,5)	1 (<1)	0
Neutropenia n (%)	NR	NR	NR	NR	135 (25,7)	12 (2,2)	NR	NR	NR	NR
Outros n (%)	NR	NR	33 (21)	22 (14)	503 (95,4)	158 (28,5)	NR	NR	NR	NR
Rash n (%)	NR	NR	3 (2)	0	4 (0,8)	18 (3,4)	33 (9,2)	16 (4,5)	NR	NR
Reação mãos e	7 [§] (29,2)	1 [§] (4)	12 (8)	0	70 (13,3)	115	NR	NR	47 (13)	1 (1)

Eventos adversos (Grau 3-5)	Hoffmann et al. 2015 ^{§ 171}		Sansonno et al. 2012 ¹⁷²		Cheng et al. 2013 ¹⁷³		Zhang et al. 2016 ¹⁷⁴ (Zhu et al. 2015)		Bruix et al. 2017 ¹⁷⁵	
	Sorafenibe + TACE (N=24)	TACE+ Placebo (N=25)	Sorafenibe +TACE (N=157)	TACE+ Placebo (N=156)	Sunitinib e (N = 526)	Sorafeni be (N =542)	Erlotinibe + sorafenibe (N=362)	Sorafenibe (N=358)	Regorafenibe (N= 374)	Placebo (N=193)
pés n (%)						(21,3)				
Reação no local de aplicação n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	37 (10,2)	62 (17,5)	NR	NR
Rubor n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sangramento n (%)	NR	NR	9 (6)	2 (2)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Trombocitopenia n (%)	13 [§] (54,2)	14 [§] (56,0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (<1)	0
Vômito n (%)	NR	NR	2 (1)	1 (1)	14 (2,7)	7 (1,3)	8 (2,2)	7 (2,0)	1 (<1)	0
Todos n (%)	3 (12,5) 22 [§] (91,7)	3 (12,5) 21 [§] (84)	NR	NR	NR	NR	315 (87,0)	298 (83,4)	187 (50)	32 (17)

Legenda: [§] Eventos adversos reportados sem estratificação de grau; NR: não relatado.

Imunoestimulantes

Tabela AH - Características dos estudos que avaliaram imunoestimulantes.

Autor, ano de publicação	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Interferon						

Xu et al. 2015 ¹⁷⁶	Revisão sistemática com meta-análise	Avaliar a eficácia e segurança de interferon na redução de recorrência de CHC relacionado à hepatite B/C após terapia curativa	Dez ensaios clínicos, dos quais oito eram elegíveis para meta-análise. No total 888 pacientes foram avaliados.	Interferon como adjuvante	Placebo ou cuidados paliativos	Baixo risco de viés.
Zhuang et al. 2013 ¹⁷⁷	Revisão sistemática com metanálise	Avaliar a eficácia e segurança de interferon em pacientes com CHC	Treze ensaios clínicos randomizados, dos quais oito avaliaram interferon após terapia curativa e cinco em pacientes com CHC avançado na terapia curativa. Um total de 1344 pacientes foram avaliados.	Interferon como adjuvante	Placebo ou cuidados paliativos	Baixo risco de viés.
Timostimulina						
Dollinger et al. 2010 ¹⁷⁸	Ensaio clínico randomizado, fase III, em 12 centros na Alemanha.	Avaliar a eficácia de timostimulina em pacientes com CHC avançado	Pacientes entre 18 e 80 anos, com CHC avançado, índice de Karnofsky $\geq 60\%$ e Child Pugh ≤ 12 . Foram incluídos 135 pacientes.	Timostimulina 75 mg 5 dias/ semana SC	Placebo SC + tratamento de suporte	Baixo risco de viés.

Legenda: CHC: Hepatocarcinoma; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; ECR: Ensaio clínico randomizado; IM: Intramuscular; IV: Intravenoso; NR: Não relatado; SC: Subcutâneo; TACE: quimioembolização transarterial; VO: Via oral.

Tabela AI – Características dos pacientes em estudos que avaliaram imunoestimulantes.

Autor, ano	Detalhes da Intervenção	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
Interferon										

Autor, ano	Detalhes da Intervenção	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
Xu et al. 2015 ¹⁷⁶	Interferon como adjuvante	461	49-65	70-100	NR	HCV: 100 (4 estudos) HBV: 100 (1 estudo)	NR	NR	NR	
	Placebo ou cuidados paliativos	427	49-67	60-100	NR	HBV: Entre 61,5 e 97,4 (3 estudos)	NR	NR	NR	
Zhuang et al. 2013 ¹⁷⁷	Interferon como adjuvante	675	49-65	NR	NR	HCV: 100 (4 estudos) HBV: 100 (2 estudos) HBV: Entre 6,7 e 94,3 (6 estudos)	De 16-88 semanas		Interferon: Entre 4,3 e 43,3 Maior taxa de descontinuação no estudo de Llovet, JM et al. 2000, com IFN α -2b na dose de 3 x 106 IU, 3 vezes por semana	
	Placebo ou cuidados paliativos	669	49-67	NR	NR	HCV: 100 (4 estudos) HBV: 100 (2 estudos) HBV: Entre 0 e 94,4 (6 estudos)				
Timostimulina										

Autor, ano	Detalhes da Intervenção	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
Dollinger et al. 2010 ¹⁷⁸	Timostimulina	67	Mediana : 63 (amplitude de 48-79)	84	Child Pugh A: 65 Okuda I: 35 Okuda II: 54 Okuda III: 11 BCLC C: 66 BCLC D: 12	HCV/HBV: 18 Álcool: 55	Mediana: 5,2 meses (IC95% 4,0-7,3)	3,3 meses (amplitude 0 -12)	54/61 (88,5)	Timostimulina vs. placebo: Progressão do tumor: 26 (43) vs. 27 (40) Piora da função hepática: 24 (39) vs. 28 (42) Eventos adversos: 2 (3) vs. 2 (3) Retirada consentimento: 1 (2) vs. 5 (7) Outros: 1 (2)
	Placebo + tratamento de suporte	68	Mediana : 63 (amplitude de 39-76)	82	Child Pugh A: 63 Okuda I: 32 Okuda II: 56 Okuda III: 12 BCLC C: 69 BCLC D: 15	HCV/HBV: 21 Álcool: 47	Mediana: 5,6 meses (IC95% 3,6-7,3)	3,3 meses (amplitude 0 -12)	62/67 (92,5)	

Legenda: BCLC: Barcelona-Clinic Liver Cancer; CHC: Hepatocarcinoma; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HBV: Hepatite B; HCV: Hepatite C; IC: Intervalo de confiança; n: número de pacientes que apresentaram o evento; IQR: Intervalo interquartil; N: número de pacientes; NR: Não relatado; TACE: quimioembolização transarterial; UICC: Union for International Cancer Control.

Tabela AJ – Desfechos de eficácia dos estudos que avaliaram imunostimulantes.

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
Interferon									
Xu et al. 2015 ¹⁷⁶	Sobrevida global: RR: 0,70 (IC95%, 0,58–0,86), I ² =49%		P<0,001	Recorrência: RR: 0,91 (IC95% 0,82–1,00), I ² =41%		p=0,06	NR	NR	NA
	Análise estratificada pelo tamanho do tumor: < 3 cm: RR: 0,49 (0,32–0,74), I ² =0% > 3 cm: RR: 0,77 (0,61–0,96), I ² =67%		p<0,001 p=0,02	Análise estratificada pelo tamanho do tumor: < 3 cm: RR: 0,50 (IC95% 0,35–0,72) > 3 cm: RR:0,97 (0,86–1,09)		p<0,001 p=0,59			
				Análise estratificada pelo tipo de hepatite HBV: 0,95 (0,82–1,11), I ² =62% HCV: 0,94 (0,82–1,09), I ² =34%		p=0,55 p= 0,41			
Zhuang et al. 2013 ¹⁷⁷	NR	NR		Recorrência: 1 ano: RR: 0,85 (IC95%, 0,73–0,99) 2 anos: RR: 0,76 (IC95%, 0,6–0,96) 3 anos: RR: 0,82 (IC95%, 0,7–0,96) 4 anos: RR: 0,79 (IC95%, 0,68–0,91) 5 anos: RR: 0,83 (IC95%, 0,74–0,93)		p=0,04 p=0,02 p=0,01 p<0,001 p=0,002	NR	NR	NA
				Análise de subgrupo em pacientes com HVC mostrou benefícios do interferon apenas a partir do terceiro ano, Análise de subgrupo em pacientes que usaram inteferon após cirurgia mostrou benefícios apenas a partir do					

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p- valor
------------	--	---	---------	-------------------------------------	----------------------------------	---------	---	--	-------------

quarto ano

Timostimulina									
Dollinger et al. 2010 ¹⁷⁸	Sobrevida ano 1: 28% (IC95% 17-41%) Sobrevida global: 5,0 meses (IC95% 3,7-6,3) HR: 1,04 (IC95%0,7-1,6)	Sobrevida ano 1: 32% (IC95% 19-44%) Sobrevida global: 5,2 meses (IC95% 3,5-6,9)	p=0,87	Taxa de controle da doença em 6 meses: 22/67 (33%)	Taxa de controle da doença em 6 meses: 20/68 (29%)	NR	Tempo até a progressão: 5,3 meses (IC95% 2,0- 8,6) HR: 1,13 (IC95% 0,7- 1,8)	Tempo até a progressão: 2,9 meses (IC95% 2,6- 3,1)	p =0,60

Legenda: n: número de pacientes que apresentaram o evento; N: número de pacientes; DE: Doença estável; PD: Progressão da doença; RC: Resposta completa; RP: Resposta parcial; RR: Risco relativo; NA: Não se aplica; NR: Não relatado; NS: Não significativo; IC: Intervalo de confiança; HR: *Hazard ratio*.



Tabela AK – Eventos adversos dos estudos que avaliaram imunoestimulantes.

Eventos adversos (Grau 3-5)	Dollinger et al. 2010 ¹⁷⁸	
	Timostimulina (N=67)	Placebo (N=68)
Alopecia n (%)	NR	NR
Anemia n (%)	0	1 (1)
Anorexia n (%)	NR	NR
Ascite n (%)	6 (9)	17 (25)
Azia n (%)	NR	NR
Cefaleia n (%)	NR	NR
Diarreia n (%)	0	2 (3)
Dispneia n (%)	NR	NR
Dor abdominal n (%)	2 (3)	2 (3)
Fadiga n (%)	1 (1)	3 (4)
Ginecomastia n (%)	NR	NR
Hiperglicemia n (%)	NR	NR
Hipertensão n (%)	NR	NR
Infecção n (%)	3 (4)	5 (7)
Leucopenia n (%)	NR	NR
Morte n (%)	NR	NR
Nausea n (%)	NR	NR
Neutropenia n (%)	NR	NR
Outros n (%)	24 (36)	42 (62)
Rash n (%)	NR	NR
Reação mãos e pés n (%)	NR	NR
Reação no local de aplicação n (%)	NR	NR
Rubor n (%)	NR	NR
Sangramento n (%)	NR	NR
Trombocitopenia n (%)	NR	NR
Vômito n (%)	NR	NR
Todos n (%)	NR	NR

Legenda: NR: não relatado.

Imunossupressores

Tabela AL – Características dos estudos que avaliaram imunossupressores.

Autor, ano de publicação	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Talidomida						
Cao et al. 2017 ¹⁷⁹	Revisão sistemática com meta-análise	Avaliar a eficácia e segurança de talidomida associada à TACE no tratamento de pacientes com CHC	Vinte e três ensaios clínicos randomizados, realizados na China, com um total de 1836 pacientes.	Talidomida 200 mg/dia VO + TACE (20 estudos) Talidomida 100 a 400 mg/dia VO + TACE (3 estudos)	TACE (22 estudos) TACE + Sorafenibe 800 mg/dia VO (1 estudo)	Baixo risco de viés.
Sirolimo						
Geissler et al. 2016 ¹⁸⁰	Ensaio clínico randomizado, fase III, em 45 centros na Europa, Canadá e Austrália (SiLVER)	Avaliar a eficácia e segurança de sirolimo em evitar a recorrência de CHC após transplante de fígado.	Pacientes acima de 18 anos de idade, elegíveis ao transplante de fígado, portadores de CHC sem doença extra-hepática. Foram incluídos 525 pacientes.	Sirolimo 4-10 ng/mL VO associado ou não a inibidores da calcineurina	Inibidores da calcineurina	Baixo risco de viés.
Everolimos						
Zhu et al. 2014 ¹⁸¹	Ensaio clínico randomizado, fase III, em 111 centros em 17 países (EVOLVE-1)	Avaliar a eficácia e segurança de everolimus em pacientes com CHC com falha prévia ao uso de sorafenibe.	Pacientes acima de 18 anos de idade, com CHC, BCLC B ou C, Child Pugh A, ECOG 0-2, e que apresentaram progressão do tumor ou intolerância ao sorafenibe. Foram incluídos 546 pacientes.	Everolimo 7,5 mg/dia VO + tratamento paliativo	Placebo + tratamento paliativo	Baixo risco de viés.

Legenda: CHC: Hepatocarcinoma; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; ECR: Ensaio clínico randomizado; NR: Não relatado; TACE: quimioembolização transarterial; VO: Via oral.

Tabela AM – Características dos pacientes em estudos que avaliaram imunossupressores.

Autor, ano	Detalhes da Intervenção	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
Talidomida										
Cao et al. 2017 ¹⁷⁹	Talidomida + TACE	904	Amplitude entre estudos de 21 a 83	Amplitude de 57,5-93,5.	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	TACE ou TACE + Sorafenibe	932	Amplitude entre estudos de 21 a 83	Não estratificada entre grupos	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sirolimo										
Geissler et al. 2016 ¹⁸⁰	Sirolimo	261	Mediana: 58,8 (amplitude 37-75)	89,3	NR	HCV: 36,9 HBV: 11,1 Álcool: 32,1	8 anos	NR	123/261 (47,1)	Sirolimo vs. Inibidores calcineurina: Morte: 64 (24,5) vs. 82 (31,0)
	Inibidores da calcineurina	264	Mediana: 58,0 (amplitude 22-72)	83	NR	HCV: 36,6 HBV: 12,5 Álcool: 30,1		NR	115/264 (43,6)	Retirada consentimento: 30 (11,5) vs. 18 (6,8) Outra razão: 30 (11,5) vs. 15 (5,7)
Everolimos										
Zhu et al. 2014	Everolimos	362	Mediana; 67,0 (amplitude 21-86)	83,7	Child Pugh A: 97,8 ECOG 0: 59,1 ECOG 1: 35,6 ECOG 2: 5,2	HCV: 26,0 HBV: 25,1 Álcool: 17,7	Mediana: 24,6 meses (amplitude de 14,8-36,6)	9,43 semanas (amplitude 0,1-120,0)	357/361 (98,9)	Everolimos vs. placebo Progressão/recorrência: 261 (72,3) vs. 149 (81,9) Eventos adversos: 60 (16,6) vs. 14 (7,7) Retirada de consentimento: 20 (5,5) vs. 6 (3,3)

Autor, ano	Detalhes da Intervenção	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
					BCLC C: 86,5					Morte: 13 (3,6) vs. 5 (2,7) Outros: 3 (0,8) vs. 2 (1,1)
	Placebo	184	Mediana: 64,0 (amplitude 34-87)	87	Child Pugh A: 98,9 ECOG 0: 56,5 ECOG 1: 40,2 ECOG 2: 3,3 BCLC C: 85,9	HCV: 23,4 HBV: 28,3 Álcool: 24,5		8,93 semanas (amplitude 0,4-136,3)	176/182 (96,7)	

Legenda: BCLC: *Barcelona-Clinic Liver Cancer*; CHC: Hepatocarcinoma; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; HBV: Hepatite B; HCV: Hepatite C; IC: Intervalo de confiança; n: número de pacientes que apresentaram o evento; IQR: Intervalo interquartil; N: número de pacientes; NR: Não relatado; TACE: quimioembolização transarterial; UICC: *Union for International Cancer Control*.

Tabela AN – Desfechos de eficácia dos estudos que avaliaram imunossuppressores.

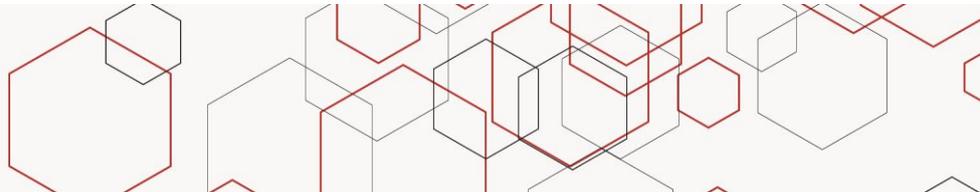
Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor	
Talidomida										
Cao et al. 2017 ¹⁷⁹	Sobrevida 6 meses: OR: 1,79 (IC95% 1,02-3,15)		p=0,04	Taxa de Resposta Objetiva: OR: 1,89 (IC95% 1,48-2,42)		p<0,0001	NR	NR	NA	
	Sobrevida 12 meses: OR:1,76 (IC95% 1,38-2,24)		p<0,0001							
	Sobrevida 18 meses: OR: 4,72 (IC95% 2,64-8,43)		p<0,001	Análise estratificada por tipo de TACE Talidomida + Oxaplatina: p=0,007 OR: 2.88 (IC95% 1,34-6,19) Talidomida + cisplatina + 5-Fu: p<0,001 OR: 1.90 (IC95% 1,31-2,76) Talidomida + 5-Fu + Adriamicina\Esquemas com Epirubicina: p<0,001 OR: 1.87 (IC95% 1,21-2,88) p<0,01 Taxa de controle da doença: OR: 2,62 (IC95% 1,90-3,63)						
	Sobrevida 24 meses: OR: 1,78 (IC95% 1,37-2,30)		p<0,001							
	Sobrevida 36 meses: OR: 1.54 (IC95% 0,70-3,41)		p=0,09							
	*Metanálises realizadas com modelo de efeitos fixos, se não houvesse heterogeneidade estatística importante.									
Sirolimo										
Geissler et al.2016 ¹⁸⁰	Sobrevida livre de recorrência:	Sobrevida livre de recorrência do tumor:		NR	NR	NA	NR	NR	NR	
	1 ano: 233 (92,5%)	1 ano: 218 (85,2%)	p=0,0125							
	2 anos: 209 (82,9%)	2 anos: 198 (77,3%)	p=0,1434							
	3 anos: 203 (80,6%)	3 anos: 185 (72,3%)	p=0,0499							
	4 anos: 192 (76,2%)	4 anos: 181 (70,7%)	p=0,2193							
	5 anos: 183 (72,6%)	5 anos: 175 (68,4%)	p=0,3809							
	6 anos: 178 (70,6%)	6 anos: 170 (66,4%)	p=0,4325							
	7 anos: 178 (70,6%)	7 anos: 166 (64,8%)	p=0,2798							
8 anos: 177 (70,2%)	8 anos: 165 (64,5%) HR:	p=0,2796								

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
		0,84 (0,62-1,15)							
	Sobrevida global: 1 ano: 242 (96,0%) 2 anos: 228 (90,5%) 3 anos: 217 (86,1%) 4 anos: 210 (83,3%) 5 anos: 200 (79,4%) 6 anos: 192 (76,2%) 7 anos: 189 (75,0%) 8 anos: 188 (74,6%)	Sobrevida global: 1 ano: 234 (91,4%) 2 anos: 217 (84,8%) 3 anos: 201 (78,5%) 4 anos: 192 (75,0%) 5 anos: 180 (70,3%) 6 anos: 179 (69,9%) 7 anos: 176 (68,7%) 8 anos: 175 (68,4%) HR: 0,81 (0,58-1,13)	p=0,0414 p=0,0775 p=0,0503 p=0,0468 p=0,0479 p=0,1982 p=0,2104 p=0,2096						
Everolimos									
Zhu et al. 2014 ¹⁸¹	Sobrevida global: 7,6 meses (IC95% 6,7-8,7) HR: 1,05 (IC95% 0,86-1,27) Análise ajustada por fatores prognósticos: HR: 1,11 (IC95% 0,91-1,36) Sobrevida em 5 meses: 67,0% Sobrevida em 7 meses: 53,4%	Sobrevida global: 7,3 meses (IC95% 6,3-8,7) Sobrevida em 5 meses: 65,6% Sobrevida em 7 meses: 51,4%	p=0,68	Taxa de controle da doença: 56,1% (IC95% 50,8-61,3) RC: 0 RP: 8 (2,2%) DE: 195 (53,9%) PD: 115 (31,8%)	Taxa de controle da doença: 45,1% (IC95% 37,8-52,6) RC: 0 RP: 3 (1,6%) DE: 80 (43,5%) PD: 73 (39,7%)	p=0,01	Tempo até a progressão: 3,0 meses (IC95% 2,8-4,0) HR: 0,93 (IC95% 0,75-1,15)	Tempo até a progressão: 2,6 meses (IC95% 1,5-2,8)	NR

Legenda: 5-Fu: 5 Fluoracil; n: número de pacientes que apresentaram o evento; N: número de pacientes; DE: Doença estável; PD: Progressão da doença;



RC: Resposta completa; RP: Resposta parcial; RR: Risco relativo; NA: Não se aplica; NR: Não relatado; NS: Não significativo; IC: Intervalo de confiança; HR: *Hazard ratio*.


Tabela AO – Eventos adversos dos estudos que avaliaram imunossupressores.

Eventos adversos (Grau 3-5)	Cao et al. 2017 ¹⁷⁹	Geissler et al. 2016 ^{5 180}		Zhu et al. 2014 ¹⁸¹	
	Talidomida OR (IC95%) p	Sirolimo (N=261)	Inibidores Calcineurina (N=264)	Everolimos (N=361)	Placebo (N=182)
Alopecia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Anemia n (%)	NR	45 [§]	38 [§]	28 (7,7)	6 (3,3)
Anorexia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Ascite n (%)	NR	NR	NR	20 (5,6)	16 (8,7)
Azia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Cefaleia n (%)	NR	48 [§]	43 [§]	NR	NR
Diarreia n (%)	NR	76 [§]	72 [§]	5 (1,4)	2 (1,1)
Disfunção hepática	1,00 (0,57-1,77) p=0,99	NR	NR	NR	NR
Dispneia n (%)	NR	NR	NR	10 (2,8)	7 (3,8)
Dor abdominal n (%)	NR	NR	NR	12 (3,3)	9 (4,9)
Eventos gastrointestinais	1,30 (0,78-2,18) p=0,31	NR	NR	NR	NR
Fadiga n (%)	NR	NR	NR	16 (4,5)	7 (3,8)
Ginecomastia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Hiperglicemia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Hipertensão n (%)	NR	77 [§]	61 [§]	NR	NR
Infecção n (%)	NR	37 ^{§*}	25 ^{§*}	13 (3,6)	1 (0,5)
Leucopenia n (%)	NR	40 [§]	44 [§]	NR	NR
Mielossupressão	1,21 (0,69-2,12) p=0,51	NR	NR	NR	NR
Morte n (%)	NR	64 (24,5%)	82 (31,1%)	NR	NR
Náusea n (%)	NR	NR	NR	5 (1,4)	0
Neutropenia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Rash n (%)	6,35 (IC95% 2,75-14,68) p<0,01	NR	NR	3 (0,8)	0
Reação mãos e pés n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Reação no local de aplicação n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Rubor n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Sangramento n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Trombocitopenia n (%)	NR	36 [§]	24 [§]	20 (5,6)	1 (0,5)
Vômito n (%)	NR	NR	NR	3 (0,8)	1 (0,5)
Todos n (%)	NR	4142 [§] 225 (86,2)	3871 [§] 218 (82,6)	256 (70,9)	95 (52,2)

Legenda: [§]Número de eventos adversos observados (e não de pacientes) independente da estratificação de grau; *Pneumonia.

Terapias endócrinas

Tabela AP – Características dos estudos que avaliaram terapias endócrinas.

Autor, ano de publicação	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Tamoxifeno						
Nowak et al. 2005 ¹⁸²	Revisão sistemática com meta-análise	Avaliar a eficácia e segurança de tamoxifeno em pacientes com CHC avançado	Dez ECR, sendo dois resumos de congresso e oito publicações completas. No total foram avaliados 1709 participantes.	Tamoxifeno 20 (5 estudos) a 120 mg/dia VO (1 estudo) Tamoxifeno + Doxorubicina 60/m2 a cada 3 semanas (1 estudo)	Placebo (9 estudos) Doxorubicina 60/m2 a cada 3 semanas (1 estudo)	Qualidade moderada. Possível viés de publicação identificado pelo funnel plot, apenas três estudos incluídos com baixo risco de viés, incertezas quanto à comparabilidade dos estudos.
Doffoel et al. 2008 ¹⁸³	Ensaio clínico randomizado, fase III, realizado em 15 centros na França (FFCD 9402).	Avaliar a eficácia e segurança de tamoxifeno associado à TACE em pacientes com CHC avançado	Pacientes adultos <75 anos de idade, com cirrose hepática e CHC não ressecável, Child-Pugh C, Okuda III. Foram incluídos 138 pacientes.	Tamoxifeno 20 mg/dia VO + TACE (epirubicina 50 mg) a cada 2 meses - até 10 intervenções	Tamoxifeno 20 mg VO	Baixo risco de viés.
Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire, 2004 ¹⁸⁴	Ensaio clínico randomizado, fase III, multicêntrico, realizado na França.	Avaliar a eficácia da terapia antiandrogênica em pacientes com CHC.	Pacientes acima de 18 anos de idade, do sexo masculino, com CHC não ressecável, expectativa de vida ≥ 3 meses e índice Karnofsky ≥ 30%. Foram incluídos 376 pacientes.	Leuprorrelina 3,75 mg/mês SC, flutamida 750 mg/dia VO, tamoxifeno 30 mg/dia VO	Tamoxifeno 30 mg/dia VO	Baixo risco de viés.

Autor, ano de publicação	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Pan et al. 2003 ¹⁸⁵	Ensaio clínico randomizado, fase III, realizado em um hospital na China.	Avaliar a eficácia de tamoxifeno combinado à octreotida em pacientes com CHC avançado.	Pacientes adultos, com CHC não ressecável ER (+). Foram incluídos 39 pacientes.	Tamoxifeno 40 mg/dia VO + Octreotida 0,6 mg/dia IV	5-Fluoracil 1 g duas vezes por semana + Mitomicina 20-30 mg IV uma vez por semana durante 4 semanas (3 ciclos)	Alto risco de viés. Não cita método de randomização, sigilo ou cegamento. Análise de desfechos inclui 9 pacientes aparentemente não randomizados.
Manesis et al.1995 ¹⁸⁶	Ensaio clínico randomizado, fase III, realizado em um centro na Grécia.	Avaliar a eficácia e segurança de terapias hormonais em pacientes com CHC.	Pacientes com CHC não ressecável, ECOG 0-3, sem doença extra-hepática ou tratamento cirúrgico/conservador nos últimos dois meses. Foram incluídos 90 pacientes.	<i>Intervenção 1:</i> Tamoxifeno 30 mg/dia VO + triptorrelina 3,75 mg/mês IM <i>Intervenção 2:</i> Flutamida 750 mg/dia + triptorrelina 3,75 mg/mês IM	Placebo VO + solução salina IM	Risco de viés incerto. Não relata método de randomização e sigilo da alocação. Cegamento adequado. Excluiu da análise final 5 pacientes que foram randomizados, dos quais dois não haviam recebido terapia (grupo placebo e grupo flutamida).
Uchino et al.1993 ¹⁹⁵	Ensaio clínico randomizado em um hospital no Japão	Avaliar a eficácia da terapia hormonal combinada à quimioterapia em pacientes com CHC	Pacientes com CHC não ressecável (primário ou recorrente). Foram incluídos 30 pacientes.	Tamoxifeno 25mg/m ² /dia VO + medroxiprogesterona 400 mg m ² /dia VO + embolização arterial (cisplatina, adriamicina) + 5-FU 150 mg VO	Embolização arterial (cisplatina, adriamicina) + 5-FU 150 mg VO	Alto risco de viés. Não cita método de randomização, sigilo ou cegamento. Análise de desfechos exclui 4 pacientes randomizados.

Autor, ano de publicação	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Terapia antiandrogênica						
Grimaldi et al. 1998 ¹⁹⁶	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, realizado pela <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>	Avaliar a eficácia de terapias antiandrogênicas em pacientes com CHC	Pacientes com CHC virgens de tratamento (transplante, tratamento sistêmico ou locorregional). Foram incluídos 244 pacientes.	<p><i>Intervenção 1:</i> Nilutamida 300 mg/d VO (1º mês) e manutenção 150 mg/d VO + placebo</p> <p><i>Intervenção 2:</i> Gosserrelina 3,6 mg/mês ou triptorrelina 3,75 mg/mês IM + placebo</p> <p><i>Intervenção 3:</i> Nilutamida + Gosserrelina ou triptorrelina + placebo</p>	Placebo + placebo	Risco de viés incerto Não cita método de randomização ou sigilo da alocação. Cegamento adequado. Excluiu da análise final seis pacientes considerados inelegíveis.
Megestrol						
Chow et al. 2011 ¹⁸⁸	Ensaio clínico randomizado, fase III, em seis centros da Ásia-Pacífico (AHCC)	Avaliar a eficácia e segurança de megestrol em pacientes com CHC avançado	Pacientes com CHC avançado não ressecável, com ECOG 0-3 e virgens de tratamento (transplante, tratamento sistêmico ou locorregional). Foram incluídos 204 pacientes.	Megestrol 320 mg/dia VO + terapia de suporte	Placebo + terapia de suporte	Risco de viés incerto (Exclui 19 pacientes de um mesmo centro devido à ausência de dados enviados e não coloca os motivos de tal exclusão).

Autor, ano de publicação	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Villa et al. 2001 ¹⁹⁰	Ensaio clínico randomizado, fase III, realizado em um centro na Itália.	Avaliar a eficácia e segurança de megestrol em pacientes com CHC avançado.	Pacientes com CHC não ressecável, sem doença extra-hepática, com índice Karnofsky \geq 70. 45 pacientes foram incluídos.	Megestrol 160 mg/dia	Não intervenção	Baixo risco de viés.
Octreotida						
Guo et al. 2009 ¹⁸⁹	Revisão sistemática com meta-análise	Avaliar a eficácia de octreotida em pacientes com CHC avançado	Seis ECR, totalizando 352 participantes	Octreotida	Placebo ou cuidados paliativos	Baixo risco de viés.
Barbare et al. 2009 ¹⁸⁷	Ensaio clínico randomizado, fase III, em 79 centros na França.	Avaliar a eficácia de octreotida de ação prolongada na sobrevida em pacientes com CHC não elegíveis para tratamentos curativos	Pacientes acima de 18 anos de idade, com CHC confirmado por exame histológico ou citogenético, inelegível para tratamentos curativos ou com falha a estes tratamentos.	Octreotida 30 mg/mês IM	Placebo NaCl IM uma vez por mês	Baixo risco de viés.
Verset et al. 2007 ¹⁹¹	Ensaio clínico randomizado, fase III, em 18 centros na Bélgica.	Avaliar a eficácia de octreotida de ação prolongada + tamoxifeno na sobrevida em pacientes com CHC não elegíveis para tratamentos curativos	Pacientes acima de 18 anos de idade, com CHC confirmado por exame histológico ou por dois exames de imagem concordantes, inelegível para tratamentos curativos ou com falha a estes tratamentos, performance status de Karnofsky de 60+ pontos e com expectativa de vida igual ou inferior a dois meses.	Octreotida 30 mg/mês IM + tamoxifeno 20 mg/dia VO + terapia de suporte	Tamoxifeno 20 mg/dia VO + terapia de suporte	Baixo risco de viés



Legenda: 5-FU: 5-Fluoruracil; CHC: Hepatocarcinoma; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; ECR: Ensaio clínico randomizado; IM: Intramuscular; IV: Intravenoso; NR: Não relatado; TACE: quimioembolização transarterial; VO: Via oral.

Tabela 3 – Características dos pacientes em estudos que avaliaram terapias endócrinas.

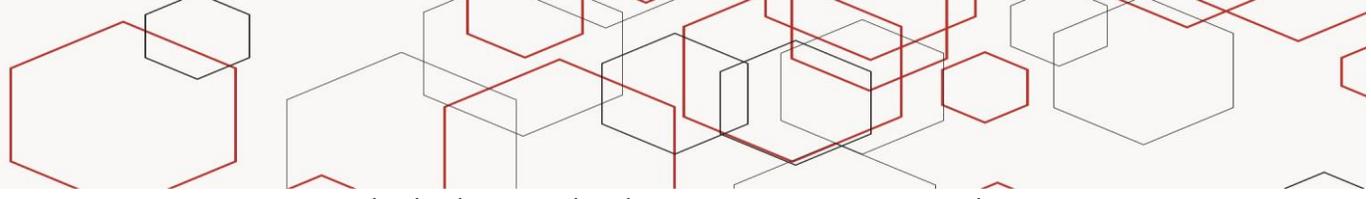
Autor, ano	Detalhes da Intervenção	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
Tamoxifeno e combinações										
Nowak et al. 2005 ¹⁸²	Tamoxifeo ou Tamoxifeno + Doxorubicina	685*	Entre 52-67	Medianas de 71– 89.	Child Pugh C < 25 Okuda Stage III < 25	NR	NR	NR	NR	NR
	Placebo ou Doxorubicina	624*	Não estratifica por grupos.	Não estratifica por grupos	Não estratifica por subgrupos	NR	NR	NR	NR	
Doffoel et al. 2008 ¹⁸³	Tamoxifeno + TACE	62	64,9 ± 7,3	84	Child Pugh A: 74 Child Pugh B: 26 Okuda I: 74 Okuda II: 26	HCV: 10 HBV: 5 Álcool: 73	Mediana: 12,4 meses		NR	Tamoxifeno + TACE vs. tamoxifeno† Morte: 19 (33) vs. 42 (79) Recusa: 8 (14) vs. 1 (2) Saiu do estudo: 1 (2) vs. 2 (4) Completou tratamento: 1 (2) vs. 0
	Tamoxifeno	61	63,9 ± 7,0	90	Child Pugh A: 68 Child Pugh B: 32 Okuda I: 69 Okuda II: 31	HCV: 11 HBV: 5 Álcool: 79	Mediana: 11,0 meses		NR	Outros: 23 (40) vs. 5 (10) †Um paciente pode ter mais de uma razão para descontinuação

Autor, ano	Detalhes da Intervenção	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
Group e d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire, 2004 184	Leuprorrelina + flutamida + tamoxifeno	192	Mediana; 65 (amplitude 27–88)	100	Child Pugh A: 62 Child Pugh B: 35 Okuda I: 42,2 Okuda II: 55,7	HCV: 19 HBV: 3 Álcool: 72	NR	NR	52/192 (27)	Leuprorrelina+flutamida+tamoxifeno vs. tamoxifeno: Perda de acompanhamento: 7 (3,6) vs. 6 (3,2) Eventos adversos: 45 (23,4) vs. 22 (12,0)
	Tamoxifeno	184	Mediana: 66 (amplitude 34–87)	100	Child Pugh A: 68 Child Pugh B: 31 Okuda I: 50,5 Okuda II: 45,1	HCV: 13 HBV: 10 Álcool: 74	NR	NR	28/184 (15,2)	
Pan et al. 2003 185	Tamoxifeno + Octreotida	24*	52,1 (amplitude 23-68) Não estratifica entre grupos,	71,7 Não estratificada entre grupos,	Okuda II: 35,9 Okuda III: 64,1 Não estratifica entre grupos,	NR	NR	NR	NR	NR
	5-Fluoracil + Mitomicina	15				NR	NR	NR	NR	
Manesis et al. 1995 186	Tamoxifeno + triptorrelina	33	62,6 ± 10,3	78,8	Child Pugh: 7,7 ± 2,0 ECOG: 1,1 ± 0,93 Okuda stage I: 27,3 Okuda III: 18,2	HCV: 12,1 HBV: 69,7 Álcool: 32,0	Mediana:3,7 meses (amplitude 0,5-32)	NR	Não houve descontinuação	NA

Autor, ano	Detalhes da Intervenção	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
	Flutamida + triptorrelina	23	61,9 ± 11,4	73,9	Child Pugh: 8,3 ± 1,6 ECOG: 1,6 ± 0,90 Okuda I: 21,7 Okuda III: 13,0	HCV: 8,7 HBV: 56,5 Álcool: 16,0				
	Placebo	29	62,2 ± 11,0	79,3	Child Pugh: 8,9 ± 2,1 ECOG: 1,6 ± 0,95 Okuda I: 24,1 Okuda III: 17,2	HCV: 20,0 HBV: 58,6 Álcool: 22,0				
Uchino et al. 1993 ¹⁹⁵	Tamoxifeno + medroxiprogesterona + quimioterapia	12	59,3 ± 6,4	75,0	Child Pugh B: 66,7 Okuda III: 25,0 Okuda IV-A: 41,7	HBs-Ag+: 16,7		Até quatro ciclos	3/15 (20)	Terapias hormonais + quimioterapia vs. quimioterapia Morte: 2 (13,3) vs. 1 (6,7)
	Quimioterapia	14	60,3 ± 7,3	78,6	Child Pugh B: 71,4 Okuda III: 35,7 Okuda IV-A: 35,7	HBs-Ag+: 7,1			1/15 (6,7)	Diagnóstico de outro câncer: 1 (6,7) vs. 0
Terapia antiandrogênica										
Grimaldi et al. 1998 ¹⁹⁶	Nilutamida + placebo	58	NR	91	ECOG 0: 21	HBV: 25,0 Álcool: 32,0			3/58 (5,2)	Descontinuação por eventos adversos: 3 (5,2)
	Gosserrelina ou triptorrelina + placebo	61	NR	90	ECOG 0: 21	HBV: 21,0 Álcool: 52,0	NR	NR	Não houve descontinuação	NA
	Nilutamida + Gosserrelina ou	60	NR	80	ECOG 0: 25	HBV: 14,0 Álcool: 59,0			Não houve descontinuação	NA

Autor, ano	Detalhes da Intervenção	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
	triptorrelina + placebo									
	Placebo + placebo	59	NR	78	ECOG 0: 26	HBV: 35,0 Álcool: 39,0			Não houve descontinuação	NA
Megestrol										
Chow et al. 2011 188	Megestrol	135	Mediana: 56,0 (amplitude 20,1 – 100,3)	87,8	Child Pugh A: 48,0 Child Pugh B: 36,6 Child Pugh C: 13,0 ECOG 0: 9,8 ECOG 1: 56,1 ECOG 2: 24,4 Okuda II: 64,2	HCV: 6,5 HBV: 61,0 HBV e HCV: 1,6	12 meses	1,57 meses (amplitude 0,03 –13,67)	32/123 (26)	Megestrel vs. placebo Perda de acompanhamento: 11 (8,9) vs. 4 (6,5) Violação do protocolo: 15 (12,2) vs. 8 (13,0) Inelegíveis: 6 (4,8) vs. 1 (1,6)
Chow et al. 2011 188	Placebo	69	Mediana: 60,9 (amplitude 31,1 – 80,9)	82,3	Child Pugh A: 43,5 Child Pugh B: 40,3 Child Pugh C: 12,9 ECOG 0: 22,6 ECOG 1: 53,2 ECOG 2: 21,0 Okuda II: 56,5	HCV: 12,9 HBV: 53,2 HBV e HCV: 1,6		1,35 meses (amplitude 0,03 –15,16)	13/62 (21)	
Villa et al. 2001 190	Megestrol	21	63 ± 8	67	Child Pugh A: 52,3 Child Pugh B: 28,5	HCV: 28,5 HBV: 66,6 Álcool: 4,7	NR	NR	Não houve descontinuação	NA
	Placebo	24	60 ± 11	92	Child Pugh A: 41,6 Child Pugh B: 29,1	HCV: 37,5 HBV: 62,5 Álcool: 0				

Autor, ano	Detalhes da Intervenção	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
Octreotida										
Guo et al. 2009 189	Octreotida	177	Mediana não relatada, Amplitude de 24 a 84 anos	83	Okuda III: 27 Variou de 5 a 100 entre os estudos que relataram este dado	NR	NR	NR	12/169 (7)	NR
	Placebo ou cuidados paliativos	175	Mediana não relatada, amplitude de 24-87	84	Okuda III: 31 Variou de 10 a 100 entre os estudos que relataram este dado	NR			0	
Barbar e et al. 2009 187	Octreotida	135	65 ± 9	81	Child Pugh A: 67 CLIP score 2-3: 65	NR	31 meses	4 (0-26) meses	4/135 (3)	NR
	Placebo	137	69 ± 9	69	Child Pugh A: 67 CLIP score 2-3: 67	NR	30 meses	5 (0-23) meses	4/137 (3)	
Verset et al. 2007 191	Octreotida + tamoxifeno	56	Mediana: 64,5 (39-84)	78,6	Child Pugh A: 55,4 Okuda II: 50,9	HCV: 33,3 HBV: 9,5 Álcool: 52,4	Mediana: 3 meses (amplitude de 0,1-31)	NR	6/56 (11)	Octreotida + tamoxifeno vs. tamoxifeno: Perda de acompanhamento: 4 (7) vs. 2 (4) Transplante: 1 (2) vs. 0 Evento adverso: 1 (2) vs. 1 (2) Quimioembolização : 0 vs. 1 (2)
	Tamoxifeno	53	Mediana: 68 (38-83)	83	Child Pugh A: 71,7 Okuda II: 52,2	HCV: 40,5 HBV: 10,8 Álcool: 40,5			4/53 (8)	



Legenda: BCLC: *Barcelona-Clinic Liver Cancer*; CHC: Hepatocarcinoma; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; HBV: Hepatite B; HCV: Hepatite C; IC: Intervalo de confiança; n: número de pacientes que apresentaram o evento; IQR: Intervalo interquartil; N: número de pacientes; NR: Não relatado; TACE: quimioembolização transarterial; UICC: *Union for International Cancer Control* * n de pacientes considerados na análise de sobrevida ** n de pacientes total, porém análise de sobrevida considera apenas 15 pacientes.

Tabela AR – Desfechos de eficácia dos estudos que avaliaram terapias endócrinas.

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
Tamoxifeno									
Nowak et al. 2005 ¹⁸²	Sobrevida global: HR: 1,05 (IC95% 0,94 –1,16)		p=0,4	NR	NR	NA	NR	NR	NA
	Análise de subgrupo segundo dose de tamoxifeno:								
	20 mg ao dia: HR 0,88 (IC95% 0,69 –1,44)		p=0,3						
	40 mg ao dia: HR 1,00 (IC95% 0,85–1,19)		p=1,0						
	60 mg ao dia: HR 1,03 (IC95% 0,81–1,31)		p=0,8						
	120 mg ao dia: HR 1,29 (IC95% 1,04 –1,6)		p=0,02						
Doffoel et al. 2008 ¹⁸³	Mortalidade: 58/62 (94%)	Mortalidade: 56/61 (92%)	NR	NR	NR	NA	NR	NR	NA
	Sobrevida global: 13,8 meses (IC95% 7,6–16,8)	Sobrevida global: 11,0 meses (IC95% 7,3–15,1)	p=0,68						
	Sobrevida global ano 1: 51% (IC95% 38–63)	Sobrevida global ano 1: 46% (IC95% 33–58)							
	Sobrevida global ano 2: 25% (IC95% 15–37)	Sobrevida global ano 2: 22% (IC95% 12–33)							
Groupe d'Etude et de Traitement du	Mortalidade: 183/192 (95,3%)	Mortalidade: 177/184 (96,2%)	NR	NR	NR	NA	NR	NR	NA
	Sobrevida global: 135,5 dias (IC95% 112-189)	Sobrevida global: 176 dias (IC95% 141-227)	p=0,21						

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
Carcinoma Hepatocelular, 2004 ¹⁸⁴	Sobrevida ano 1: 23,4% (IC95% 17,4-29,4) HR morte: 1,14 (IC95% 0,93-1,40) HR morte ajustada por fatores prognósticos: 1,08 (IC95% 0,87-1,33)	Sobrevida ano 1: 28.3% (95% CI, 21.7-34.8)	NR NR p=0,48						
Pan et al. 2003 ¹⁸⁵	Mortalidade: 21/24 (88%) Sobrevida global: 12,8 meses Sobrevida global ano 1: 63,7% Sobrevida global ano 2: 25,4% Sobrevida global ano 3: 13,3%	Mortalidade: 15/15 (100%) Sobrevida global: 5,5 meses Sobrevida global ano 1: 21,1% Sobrevida global ano 2: 0% Sobrevida global ano 3: 0%	NR NR p<0,01 p<0,01 p<0,01	RC: 4/24 (16,7%) RP: 7/24 (29,2%) DE: 9/24 (37,5%) PD: 4/24 (16,7%)	RC: 0 RP: 0 DE: 4/15 (26,7%) PD: 11/15 (73,3%)	NR	NR	NR	NA
Manesis et al.1995 ¹⁸⁶	Sobrevida global: TAM+TRIP: 282 dias (IC95% 172-392)	Sobrevida global: 127 dias (IC95% 94- 161)	p=0,027 (TAM+TRIP)	NR	NR	NA	NR	NR	NA

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
	FLU+TRIP: 112 dias (IC95% 67-157)		vs. demais grupos) NS						
Uchino et al. 1993 ¹⁹⁵	Sobrevida ano 1: 83,3%	Sobrevida ano 1: 78,6%	NS	RP: 4/12(33,3%)	RP: 3/14 (21,4%)	NR	NR	NR	NR
Terapias antiandrogênicas									
Grimaldi et al. 1998 ¹⁹⁶	Mortalidade: <i>NIT + P</i> : 51/58 (87,9%) <i>GOS/TRIP + P</i> : 57/61 (93,4%) <i>NIT + GOS/TRIP + P</i> : 54/60 (90,0%) Sobrevida: <i>NIT + P</i> : 3,6 meses <i>GOS/TRIP + P</i> : 2,7 meses <i>NIT + GOS/TRIP + P</i> : 3,9 meses	Mortalidade: <i>P + P</i> : 52/59 (88,1%) Sobrevida: <i>P + P</i> : 5,8 meses	NR p=0,186	<i>NIT + P</i> : RC: 1/58 (1,7%) <i>GOS/TRIP + P</i> : RP:2/61 (3,3%) <i>NIT + GOS/TRIP + P</i> : RP:1/60 (1,7%)	<i>P + P</i> : 0	NR	NR	NR	NR
Megestrol									
Chow et al. 2011 ¹⁸⁸	Sobrevida global: 1,88 meses HR: 1,25 (IC95% 0,92–1,71)	Sobrevida global: 2,14 meses	p=0,16	NR	NR	NA			

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
Villa et al. 2001 ¹⁹⁰	Sobrevida global: 18 meses (IC95% 13,47–22,53) Sobrevida ano 1: 83% Sobrevida ano 2: 25% Sobrevida ano 3: 15% Sobrevida ano 4: 15%	Sobrevida global: 7 meses (IC95% 3,01–10,99) Sobrevida ao 1: 29% Sobrevida ano 2: 15% Sobrevida ano 3: 15% Sobrevida ano 4: 4%	p=0,009	NR	NR	NA	Tempo até progressão do tumor: 22 meses	Tempo até progressão do tumor: 9 meses	p=0,02
Octreotide									
Guo et al. 2009 ¹⁸⁹	Sobrevida aos seis meses de tratamento. RR= 1,30 IC 95% (1,02–1,66; I ² =58,8%). Efeitos aleatórios: RR = 1,35 IC 95% (0,92–1,97; I ² =58,8%)		p=0,03	NR	NR		NR	NR	NA
	Sobrevida aos 12 meses de tratamento. Efeitos aleatórios: RR= 2,72 IC 95% (0,66–11,16; I ² =58,8%)		p=0,12 p=0,16						
Barbare et al. 2009 ¹⁸⁷	Mortalidade: 126/135 (93%) SG em 6 meses: 56% SG em 12 meses: 28% SG em 24 meses: 8% 6.53 (95% CI, 4.8–8.3) meses TLP: 3,37 (IC 95% 3,03–	Mortalidade: 123/137 (89,7%) SG em 6 meses: 53% SG em 12 meses: 30% SG em 24 meses: 14% 7.03 (95% CI, 5.43–8.53) TLP: 3,93 (IC 95% 3,13–4,09) meses	NR NS NS 0,52 0,56	PD: 128/135 (95%) RC: 0 RP: 0	PD: 126/137 (92%) RC: 1/137 RP: 3/137	NR	NR	Tempo em resposta completa do tumor: 3, 4 meses	NR

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevida intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevida controle [mortalidade: n/N (%), sobrevida: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor
	4,13) meses								
Verset et al. 2007 ¹⁹¹	Mediana sobrevida: 3 meses (IC95% 1,4-4,5)	Mediana sobrevida: 6 meses (IC95% 2,0-10,0)	P=0,609	PD: 16/25 (52%) 13/20 (65%) RC: 0 RP: 1/25 (4%) 1/20 (5%) DE: 8/25 (32%) 6/20 (30%)	PD: 15/26 (59,3%) RC: 0 RP: 1/26 (3,7%) DE: 10/26 (37%)	p>0,05 para todas as comparações	NR	NR	NA

Legenda: GOS: Gosserrrelina; FLU: Flutamina; NIT: Nitulamida; TRIP: Triptorrelina; TAM: Tamoxifeno; n: número de pacientes que apresentaram o evento; N: número de pacientes; P: Placebo; DE: Doença estável; PD: Progressão da doença; RC: Resposta completa; RP: Resposta parcial; RR: Risco relativo; NA: Não se aplica; NR: Não relatado; NS: Não significativo; IC: Intervalo de confiança; HR: *Hazard ratio*.

Tabela AS – Eventos adversos dos estudos que avaliaram terapias endócrinas.

Eventos adversos (Grau 3-5)	GRETCH, 2004 ¹⁸⁴		Uchino et al.1993 ¹⁹⁵	Chow et al. 2011 ¹⁸⁸		Barbare et al. 2009 ¹⁸⁷		Verset et al. 2007 ¹⁹¹		
	Leuprorrelina +flutamida+ tamoxifeno (N=192)	Tamoxifeno (N=184)	Tamoxifeno+ Medroxiprogesterona+ quimioterapia (N=12)	Quimioterapia (N=14)	Megestrol (N=123)	Placebo (N=62)	Octreotida (N=135)	Placebo (N=137)	Octreotida + Tamoxifeno (N=56)	Tamoxifeno (N=53)
Alopecia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Anemia n (%)	NR	NR	NR	NR	3 (2)	1 (2)	NR	NR	NR	NR
Anorexia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ascite n (%)	NR	NR	NR	NR	4 (3)	4 (6)	NR	NR	NR	NR
Azia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0 (0)	0 (0)	NR	NR

Eventos adversos (Grau 3-5)	GRETCH, 2004 ¹⁸⁴		Uchino et al.1993 ¹⁹⁵		Chow et al. 2011 ¹⁸⁸		Barbare et al. 2009 ¹⁸⁷		Verset et al. 2007 ¹⁹¹	
	Leuprorrelina +flutamida+ tamoxifeno (N=192)	Tamoxifeno (N=184)	Tamoxifeno+ Medroxiprogesterona+ quimioterapia (N=12)	Quimioterapia (N=14)	Megestrol (N=123)	Placebo (N=62)	Octreotida (N=135)	Placebo (N=137)	Octreotida + Tamoxifeno (N=56)	Tamoxifeno (N=53)
Cefaleia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Diarreia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0,76)	1 (0,75)	1 (1,8)	0
Dispneia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dor abdominal n (%)	NR	NR	NR	NR	4 (3)	1 (2)	NR	NR	NR	NR
Fadiga n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ginecomastia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	1 (1,9)
Hiperglicemia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	9 (6,82)	7 (5,26)	NR	NR
Hipertensão n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Infecção n (%)	NR	NR	NR	NR	1 (1)	1 (2)	NR	NR	NR	NR
Leucopenia n (%)	NR	NR	2 ^s (16,7)	2 ^s (14,3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Morte n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Nausea n (%)	26 (14)	8 (4)	NR	NR			0 (0)	0 (0)	0	1 (1,9)
Neutropenia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Outros n (%)	68 (35)	36 (20)	2 ^s (16,7)	3 ^s (21,4)	22 (18)	8 (13)	24 (18)	36 (26)		
Rash n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Reação mãos e pés n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Reação no local de aplicação n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (1)	0 (0)	NR	NR

Eventos adversos (Grau 3-5)	GRETCH, 2004 ¹⁸⁴		Uchino et al.1993 ¹⁹⁵		Chow et al. 2011 ¹⁸⁸		Barbare et al. 2009 ¹⁸⁷		Verset et al. 2007 ¹⁹¹	
	Leuprorrelina +flutamida+ tamoxifeno (N=192)	Tamoxifeno (N=184)	Tamoxifeno+ Medroxiprogesterona+ quimioterapia (N=12)	Quimioterapia (N=14)	Megestrol (N=123)	Placebo (N=62)	Octreotida (N=135)	Placebo (N=137)	Octreotida + Tamoxifeno (N=56)	Tamoxifeno (N=53)
Rubor n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	1 (1,9)
Sangramento n (%)	NR	NR	NR	NR	1 (1)	0	NR	NR	NR	NR
Trombocitopenia n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Vômito n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Todos n (%)	94 (49)	44 (24)	NR	NR	35 (28)	15 (24)	NR	NR	NR	NR

Legenda: [§] Eventos adversos reportados sem estratificação de grau; NR: não relatado.

Outras terapias

Tabela AT – Características dos estudos que avaliaram outras terapias.

Autor, ano de publicação	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Lamivudina						
Xu et al. 2014 ¹³⁶	Ensaio clínico randomizado, fase III, em um hospital na China.	Avaliar a eficácia de lamivudina na prevenção da reativação de hepatite B e no aumento da sobrevida de	Pacientes com CHC, HBsAg+, que nunca haviam recebido tratamento antiviral prévio, Child Pugh A ou B, e sem coinfeção por	Lamivudina 100 mg VO + TACE (5-Fu 750–1000 mg e DDP 60–80)	TACE (5-Fu 750–1000 mg e DDP 60–80 mg)	Baixo risco de viés.



pacientes com CHC. hepatite C ou HIV. Foram incluídos 181 pacientes. mg)

Vitamina K2

Zhong et al. 2013¹⁹³

Revisão sistemática com metanálise

Avaliar a eficácia de análogos de vitamina K2 em pacientes com CHC após ressecção hepática curativa ou ablação local.

Seis ensaios clínicos randomizados e um estudo de coorte, totalizando 930 pacientes. Todos os estudos foram realizados no Japão e a qualidade metodológica dos estudos variou de baixa (3 estudos), moderada (2) a alta (2).

Vitamina K2
45-90 mg/dia

Sem tratamento

Risco incerto de viés. Qualidade da evidência baixa a alta. Busca ampla, porém, com probabilidade de viés de publicação avaliada pelo *funnel plot*. Heterogeneidade estatística importante na meta-análise de recorrência do tumor no ano 1 e sobrevida global no ano 3. Após exclusão de estudos que geraram a heterogeneidade, os resultados mudam de direção.

Vitamina K3

Sarin et al. 2006¹⁹⁴

Ensaio clínico randomizado, fase III, realizado em um centro na Índia.

Avaliar a eficácia de altas doses de vitamina K3 no tratamento de pacientes com CHC avançado e trombose de veia porta.

Pacientes com CHC avançado, não ressecável, com BCLC C e com padrão invasivo, que não realizaram tratamento nos últimos 6 meses. Foram incluídos 42 pacientes.

Vitamina K3
50 mg/dia IV com aumento diário de 50 mg por 6 dias, seguido de 40 mg/dia

Placebo

Alto risco de viés. Não relata método de randomização, de sigilo da alocação ou cegamento dos participantes. Dados de desfechos incompletos adequados, realizada análise por intenção de



IM por duas
semanas.

tratar.

Legenda: 5-Fu: 5 Fluoracil; BCLC: *Barcelona-Clinic Liver Cancer*; CHC: Hepatocarcinoma; DDP: Cisplatina; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; ECR: Ensaio clínico randomizado; IM: Intramuscular; IV: Intravenoso; NR: Não relatado; SC: Subcutâneo; TACE: quimioembolização transarterial; VO: Via oral.

Tabela AU – Características dos pacientes em estudos que avaliaram outras terapias.

Autor, ano	Detalhes da Intervenção	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
Lamivudina										
Xu et al. 2014 ¹³⁶	Lamivudina + TACE	92	56,0 ± 11,7	90,2	Child Pugh A: 75 Child Pugh B: 25	HBeAg+: 39	NR	NR	3/92 (3,2)	Lamivudina + TACE vs. TACE: Perda de acompanhamento: 3 (3,2) vs. 7 (7,8)
	TACE	89	55,1 ± 11,8	91	Child Pugh A: 72 Child Pugh B: 28	HBeAg+: 39	NR	NR	7/89 (7,8)	
Vitamina K2										
Zhong et al. 2013 ¹⁹³	Vitamina K2	541 45mg/dia: 356 90 mg/dia: 185	62,8-69,1	47,8 a 80,0	Child Pugh A: 71,4 a 90,0	HCV: 60 a 100 HBV: 0 a 52	Até 48 meses	NR	NR	NR
	Sem tratamento	389	60,5-69,1	55,1 a 74,5	Child Pugh A: 73,3 a 90,2	HCV: 44 a 100 HBV: 0 a 37,3				
Vitamina K3										
Sarin et al. 2006 ¹⁹⁴	Vitamina K3	23	Mediana : 48 (amplitude de 27-72)	78,3	Child Pugh A: 26,1 Child Pugh B: 73,9 Okuda II: 95,7	HCV: 17,4 HBV: 73,9	26 ± 10,5 meses Mediana 24,5 meses (amplitude 12-48)	NR	NR	NR

Autor, ano	Detalhes da Intervenção	N	Idade em anos	Sexo M (%)	Grau do carcinoma (%)	Etiologia (%)	Tempo de seguimento	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Descontinuação n/N (%)	Razão para descontinuação n (%)
	Placebo	19	Mediana : 54 (amplitude de 41-69)	78,9	Child Pugh A: 31,6 Child Pugh B: 68,4 Okuda II: 100	HCV: 15,8 HBV: 78,9				

Legenda: BCLC: *Barcelona-Clinic Liver Cancer*; CHC: Hepatocarcinoma; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; HBV: Hepatite B; HCV: Hepatite C; IC: Intervalo de confiança; n: número de pacientes que apresentaram o evento; IQR: Intervalo interquartil; N: número de pacientes; NR: Não relatado; TACE: quimioembolização transarterial; UICC: *Union for International Cancer Control*.

Tabela AV – Desfechos de eficácia dos estudos que avaliaram outras terapias.

Autor, ano	Mortalidade/Sobrevivência intervenção [mortalidade: n/N (%), sobrevivência: mediana em meses]	Mortalidade/Sobrevivência controle [mortalidade: n/N (%), sobrevivência: mediana em meses]	p-valor	Resposta intervenção, n/N (%)	Resposta controle, n/N (%)	p-valor	Tempo até resposta intervenção (mediana em meses)	Tempo até resposta controle (mediana em meses)	p-valor				
Lamivudina													
Xu et al. 2014 <small>136</small>	Sobrevivência ano 1: 83%	Sobrevivência ano 1: 60%	p=0,002	HBeAg soroconversão ano 1: 4/92 (4,3%)	HBeAg soroconversão ano 1: 3/89 (3,3%)	p=0,717	Tempo até a progressão: 8,2 meses RR: 0,572 (IC95% 0,386–0,849)	Tempo até a progressão: 4,3 meses	p=0,005				
	Sobrevivência ano 2: 69%	Sobrevivência ano 2: 48%		HBV-DNA indetectável ano 2: 42/92 (45,6%)	HBV-DNA indetectável: 10/89 (11,2%)	p < 0,001							
	Sobrevivência ano 3: 58%	Sobrevivência ano 3: 48%											
Vitamina K2													
Zhong et al. 2013 <small>193</small>	Metanálise de efeitos fixos: Sobrevivência global ano 1: RR 1,03 (IC95% 1,01–1,05; I ² = 0%)			Meta-análise de efeitos fixos: Recorrência do tumor ano 1: RR: 0,67 (IC95% 0,39–1,13; I ² : 64%)			NR	NR	NR	p=0,13			
	Subgrupo VK2 45mg/dia: RR 1,03 (IC95% 1,00–1,06)			Subgrupo VK2 45mg/dia: RR 0,66 (IC95% 0,41–1,07)							p=0,02	p=0,02	p=0,09
	Sobrevivência global ano 2: RR 1,11 (IC95% 1,03–1,19; I ² = 0%)			Após excluir estudo Yoshida <i>et al.</i> 2011: RR 0,56 (95% CI 0,34–0,90; I ² 25%)									
	Sobrevivência global ano 3: RR 1,14 (IC95% 1,02–1,28; I ² = 46%)			Recorrência do tumor ano 2: RR: 0,65 (IC95% 0,51–0,83; I ² : 0%)							p=0,01	p=0,01	
Após excluir estudo de coorte Hosho <i>et al.</i> 2008: RR 0,12 (IC95% 0,97–1,28)			Recorrência do tumor ano 3: RR: 0,70 (IC95% 0,58–0,85; I ² = 46%)			p=0,01	p=0,01						
Vitamina K3													

Sarin et al. 2006 <small>194</small>	Mortalidade: 23/23 (100%)	Mortalidade: 19/19 (100%)		Taxa de Resposta Objetiva: 4/23 (17,4%)	Taxa de Resposta Objetiva: 1/19 (5,3%)	
	Sobrevida global: 6 meses (amplitude 1–37)	Sobrevida global: 5 meses (amplitude 1,5–21)	NR	Taxa de controle da doença: 8/23 (34,8%)	Taxa de controle da doença: 3/19 (15,8%)	NR
	Sobrevida ano 1: 1:7/23 (30,4%)	Sobrevida ano 1: 3/19 (15,8%)	p=0,55			
	Sobrevida ano 2: 3/23 (13,0%)	Sobrevida ano 2: 1/19 (5,3%)	p=0,31	RC: 1/23 (4,3%)	RC: 0	NR
	Sobrevida ano 3: 1/23 (4,3%)	Sobrevida ano 3: 0 (0)	p=0,61	RP: 3/23 (13%)	RP: 1/19 (5,3%)	
	Sobrevida ano 4: 0		p=1,00	DE: 4/23 (17,4%)	DE: 2/19 (10,5%)	
			PD: 15/23 (65,2%)	PD: 16/19 (84,2%)		

Legenda: n: número de pacientes que apresentaram o evento; N: número de pacientes; DE: Doença estável; PD: Progressão da doença; RC: Resposta completa; RP: Resposta parcial; RR: Risco relativo; NA: Não se aplica; NR: Não relatado; NS: Não significativo; IC: Intervalo de confiança; HR: *Hazard ratio*.



Questão de Pesquisa 6: Qual a eficácia e segurança do DEB (Drug-eluting bead) x quimioembolização clássica, para o carcinoma hepatocelular estágio B?

1. Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

```
((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR hepatocarcinoma OR hepatoma OR malignant hepatoma))) AND (((Drug-eluting beads OR Drug eluting beads OR DEB)) AND ("Chemoembolization, Therapeutic"[Mesh] OR Chemoembolization))
```

Total: 261 referências

Data do acesso: 10/08/2017

EMBASE:

```
((('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim) AND (((('liver cell carcinoma'/exp OR 'liver cell carcinoma' OR 'carcinoma hepatocellular'/exp OR 'carcinoma hepatocellular') AND [embase]/lim) AND (('drug eluting bead'/exp OR 'drug eluting bead' OR 'drug-eluting beads' OR 'drug-eluting bead' OR 'deb') AND [embase]/lim) AND (('chemoembolization'/exp OR 'chemoembolization') AND [embase]/lim))
```

Total: 130 referências

Data do acesso: 11/08/2017

2. Seleção das evidências

A busca das evidências nas bases MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 391 referências (261 no MEDLINE e 130 no Embase). Destas, 71 foram excluídas por estarem duplicadas. Trezentas e quarenta referências foram triadas por meio da leitura de título e

resumos, das quais 38 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Trinta estudos foram excluídos por apresentarem resultados de pacientes classe B na escala Child-Pugh junto com resultados de pacientes de outras classes da mesma escala e um estudo foi excluído por analisar apenas 3 pacientes. Os critérios de inclusão dos estudos consistiram em avaliar artigos comparativos que abordassem o uso das tecnologias de interesse em pacientes com carcinoma hepatocelular. No total, foram incluídos seis estudos de sete referências ¹⁹⁷⁻²⁰³.

3. Descrição dos estudos e seus resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se na Tabela AW. As características dos pacientes encontram-se descritas na Tabela AX. As Tabelas AY e AZ apresentam dados de eficácia e segurança, respectivamente.

Tabela AW – Características dos estudos que analisaram a eficácia e segurança do DEB (Drug-eluting bead) x quimioembolização clássica, para o carcinoma hepatocelular estágio B.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Chen et al. 2016 ¹⁹⁷	Revisão sistemática com meta-análise	Pesquisar a melhor estratégia de TACE para casos de CHC irressecável	Pacientes com CHC irressecável	cTACE	DEBTACE	Moderado risco de viés (Analisa ECR e estudos observacionais na mesma meta-análise, sem análise de subgrupo)
Golfieri et al. 2014 ¹⁹⁸	Ensaio clínico randomizado	Comparar a utilização de DEBTACE e cTACE em relação aos seguintes desfechos: sobrevida em 2 anos, tempo até progressão do tumor e eventos adversos.	Pacientes com idade superior a 18 anos, diagnosticados com CHC inelegível para tratamento curativo ou prévia falha/recorrência após ressecção/ablação, diagnóstico por biópsia de acordo com os critérios AALSD. Outros critérios de inclusão foram: classe A ou B na escala Child-Pugh (escore 7) e ECOG ≤ 1, sem tratamento prévio para as lesões alvo do estudo.	cTACE	DEBTACE	Alto risco de viés (não relata método do sigilo de alocação, usou mITT, amostra menor que a planejada)
Lammer et al. 2010; Vogl et al. 2011 ^{199, 200}	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a eficácia e a segurança de DEBTACE e cTACE no tratamento de pacientes com CHC e cirrose	Pacientes com idade superior a 18 anos, CHC inelegível para ressecção ou ablação percutânea, sem tratamento prévio de radioterapia, quimioterapia ou embolização transarterial (com ou sem quimioterapia), pontuação 0 a 1 na escala ECOG e classe A ou B na escala Child-Pugh	cTACE	DEBTACE	Risco moderado (utilizou mITT para a correção de perdas)
Morimoto et al. 2016 ²⁰¹	Estudo de coorte retrospectiva	Comparar eficácia de curto prazo entre cTACE e SAPTACE em pacientes sem TACE prévia e com CHC irressecável	Pacientes com CHC inelegível para ressecção ou ablação percutânea, sem TACE nem quimioterapia sistêmica prévias, sem evidência de invasão macrovascular ou metástase extra-hepática, classe A ou B na escala Child Pugh, status 0 ou 1 na escala ECOG, função hepática adequada (albumina sérica >2.0 g/dL e bilirrubina total <3 mg/dL, função renal adequada (creatinina sérica <1,5 vezes o limite superior do	cTACE	SAPTACE	Alto risco de viés, dada a carência de dados sobre características iniciais dos pacientes e tamanho da amostra



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da Intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
			intervalo normal.			
Duan et al. 2016 ²⁰²	Estudo de coorte retrospectiva	Avaliar eficácia e segurança de curto prazo em pacientes com CHC submetidos a cTACE, DEBTACE ou hqTACE	Pacientes com CHC sem metástase extra-hepática e sem tratamento sistêmico concomitante com Sorafenibe. Estratificação da análise com pacientes classe B na escala Child-Pugh, performance status 1 na escala ECOG, doença bilobar e/ou recorrência pós ressecção	cTACE	DEBTACE	Alto risco de viés (dados retrospectivos, pacientes receberam mais de um tratamento e foram considerados em mais de um grupo de comparação, não controlou confundidores)
Dhanasekaran et al. 2010 ²⁰³	Estudo de coorte retrospectiva	Comparar mortalidade e sobrevida a longo prazo após tratamento com cTACE ou DEBTACE em pacientes com CHC irressecável	Pacientes com CHC irressecável, excluídos pacientes que: a) foram previamente submetidos a ressecção ou transplante, b) receberam embolização branda ou radioembolização com Y 90, c) receberam terapia com mais de um agente de embolização, d) receberam quimioterapia sistêmica, como Sorafenibe.	cTACE	DEBTACE	Alto risco (dados retrospectivos, não controle de confundidores)

Legenda: CHC: carcinoma hepatocelular; cTACE: quimioembolização transarterial convencional; ECOG: escala de desempenho da *Eastern Cooperative Oncology Group*; 3DCRT: radioterapia conformal três dimensões, DEBTACE: quimioembolização transarterial com grânulos eluentes de fármacos, hqTACE: quimioembolização transarterial com grânulos QuadraSpheres eluentes de doxorubicina, SAP: quimioembolização transarterial com grânulos eluentes de epirrubicina, BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*, AALSD : *American Association for the Study of Liver Diseases*.

Tabela AX – Características dos pacientes incluídos nos estudos que analisaram a eficácia e segurança do DEB (Drug-eluting bead) x quimioembolização clássica,



para o carcinoma hepatocelular estágio B.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade, intervenção	Idade, controle	% sexo masculino intervenção	% sexo masculino controle	Tamanho do tumor (mm)	Pontuação ECOG	Bilirrubina total (mg/dL), mediana (mín- máx)	Tempo de seguimento (Meses)
Chen et al. 2016 ¹⁹⁷	339 pacientes com CHC classe B		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Golfieri et al. 2014 ¹⁹⁸	11	14	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lammer et al. 2010; Vogl et al. 2011 ^{199, 200}	19	16	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Morimoto et al. 2016 ²⁰¹	13	14	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Duan et al. 2016 ²⁰²	41	10	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dhanasekaran et al. 2010 ²⁰³	11	11	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

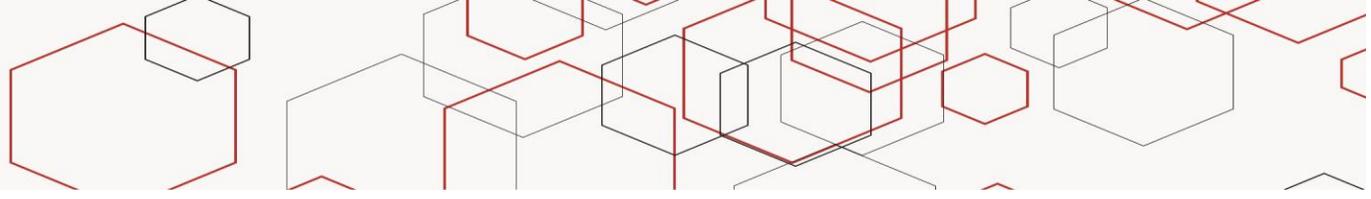
Legenda: I: intervenção; C: controle; N: número de pacientes; n: número de pacientes que apresentaram o evento; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*
NR: não relatado.

Tabela AY – Desfechos de eficácia dos estudos que analisaram a eficácia e segurança do DEB (Drug-eluting bead) x quimioembolização clássica, para o carcinoma hepatocelular estágio B.

Autor, ano	Grupo	Sobrevida	Valor p	Sobrevida Livre de Progressão	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Chen et al. 2016 ¹⁹⁷	DEBTACE					Resposta Objetiva RR:1,20 IC 95%:(0,46—3,14)	NR
	cTACE	Taxe de SG em 1 ano: RR: 18,88 IC 95%:(5,69—62,60)	0,0001	NR	NR	Controle da doença RR 1.98 IC 95%: (0.92—4.24)	
Golfieri et al. 2014 ¹⁹⁸	DEBTACE (n: 14)	NR		NR		Taxa de resposta (%) RC em 1, 3 e 6 anos: 35,7; 50; 75	0,214
	cTACE (n:11)	NR		NR		Taxa de resposta (%) RC em 1, 3 e 6 anos: 70; 66,7; 57,1	0,66 0,447
Lammer et al. 2010 ¹⁹⁹	DEBTACE (n: 16)	NR		NR		Taxa de resposta (%) RC: 25 RO: 44 CD: 63	NR
	cTACE (n:19)	NR	NR	NR		Taxa de resposta (%) RC: 16 RO: 21 CD: 32	
Morimoto et al. 2016	DEBTACE (n: 13)	NR		NR		NR	NR
	cTACE (n:14)	NR	0,169	NR		NR	NR
Duan et al. 2016 ²⁰²	DEBTACE (n: 10)	NR	NR	NR		Pacientes de alto risco Taxa de resposta objetiva (%) Em todo o fígado: 56 Lesões tratadas: 64 Controle da doença (%)	Pacientes de alto risco 0,76 0,558



Autor, ano	Grupo	Sobrevida	Valor p	Sobrevida Livre de Progressão	Valor p	Outros desfechos	Valor p
						Em todo o fígado: 68 Lesões tratadas: 76	0,823 0,652
						Pacientes de baixo risco Taxa de resposta objetiva (%) Em todo o fígado: 63,7 Lesões tratadas: 95,5 Controle da doença (%) Em todo o fígado: 63,8 Lesões tratadas: 95,5 Pacientes de alto risco Taxa de resposta objetiva (%) Em todo o fígado: 48,3 Lesões tratadas: 51,8 Controle da doença (%) Em todo o fígado: 61,2 Lesões tratadas: 67,1	Pacientes de baixo risco risco NR
	cTACE (n:41)					Pacientes de baixo risco Taxa de resposta objetiva (%) Em todo o fígado: 79,8 Lesões tratadas: 89 Controle da doença (%) Em todo o fígado: 81,1 Lesões tratadas: 94,6	
	DEBTACE (n: 11)	Taxa de SG em 1 ano: 73%					
Dhanasekaran et al. 2010 ²⁰³	cTACE (n:11)	Taxa de SG em 1ano: 27%	NR	NR	NR	NR	NR



Legenda:

SG: Sobrevida global; RC: resposta completa; RO: resposta objetiva; RR: Risco relativo; CD: controle da doença; N: número de pacientes; IC: intervalo de confiança; n: número de pacientes que apresentaram o evento; NA: não se aplica; NR: não relatado, cTACE: quimioembolização transarterial convencional; 3DCRT: radioterapia conformal três dimensões, DEBTACE: quimioembolização transarterial com grânulos eluentes de fármacos, hqTACE: quimioembolização transarterial com grânulos QuadraSpheres eluentes de doxorrubicina, SAP: quimioembolização transarterial com grânulos eluentes de epirrubicina.



Tabela AZ – Desfechos de segurança dos estudos que analisaram a eficácia e segurança do DEB (Drug-eluting bead) x quimioembolização clássica, para o carcinoma hepatocelular estágio B.

Eventos Adversos	Lammer et al. 2010; Vogl et al. 2011 ^{199, 200}	
	DEBTACE	TACE
Eventos Adversos graves	19	32
Leucocitopenia	NR	NR
Trombocitopenia	NR	NR
Redução de hemoglobina	NR	NR
Hiperbilirrubinemia	NR	NR
Elevação sérica de transaminases	NR	NR
Elevação sérica de fosfatase alcalina	NR	NR
Embolia pulmonar	NR	NR
Febre	NR	NR
Fibrinopenia	NR	NR
Hematoma de tecido mole	NR	NR
Hematoma subdural	NR	NR
Hiperglicemia	NR	NR
Hipertensão pulmonar	NR	NR
Hipocalcemia	NR	NR

Legenda: NR: não relatado. Dados foram apresentados em n/N (%), cTACE: quimioembolização transarterial convencional, DEBTACE: quimioembolização transarterial com grânulos eluentes de fármacos.

Questão de Pesquisa 7: Qual o efeito dos antivirais para hepatite C, no transplante de fígado em paciente com carcinoma hepático? (alfapeginterferona 2A e 2B, ribavirina, sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir)

1. Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR hepatocarcinoma OR hepatoma OR malignant hepatoma)) AND ("Liver Transplantation"[Mesh] OR Liver Transplantations OR Hepatic Transplantation OR Liver Grafting)) AND ("Hepatitis C"[Mesh] OR hepatitis C OR Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted)) AND ((((((("peginterferon alfa-2a"



[Supplementary Concept] OR PEG-IFN alpha-2A OR PEG-interferon alfa-2A OR Pegasys)) OR ("peginterferon alfa-2b" [Supplementary Concept] OR pegylated interferon alfa-2b OR PEG INF alpha-2b)) OR ("Simeprevir"[Mesh] OR simeprevir OR Olysio)) OR ("BMS-790052" [Supplementary Concept] OR daclatasvir OR Daklinza)) OR ("Sofosbuvir"[Mesh] OR sovaldi OR sofosbuvir)))

Total de referências: 78 referências

Data de acesso: 10/08/2017

EMBASE:

((('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim) AND (((('liver cell carcinoma'/exp OR 'liver cell carcinoma' OR 'carcinoma hepatocellular'/exp OR 'carcinoma hepatocellular') AND [embase]/lim) AND (('liver transplantation'/exp OR 'liver transplantation' OR 'liver graft'/exp OR 'liver graft' OR 'liver grafting' OR 'hepatic transplantlation') AND [embase]/lim) AND (('peginterferon alpha2a'/exp OR 'peginterferon alpha2a' OR 'peg-inf alpha-2a' OR 'peg-interferon alpha-2a' OR 'pegasys'/exp OR 'pegasys' OR 'peginterferon alpha2b'/exp OR 'peginterferon alpha2b' OR 'pegylated interferon alpha-2b'/exp OR 'pegylated interferon alpha-2b' OR 'peg-inf alpha 2-b' OR 'simeprevir'/exp OR 'simeprevir' OR 'olysio'/exp OR 'olysio' OR 'daclatasvir'/exp OR 'daclatasvir' OR 'daklinza'/exp OR 'daklinza' OR 'sofosbuvir'/exp OR 'sofosbuvir' OR 'sovaldi'/exp OR 'sovaldi') AND [embase]/lim) AND (('hepatitis c'/exp OR 'hepatitis c' OR (('hepatitis'/exp OR 'hepatitis') NOT ('hepatitis a'/exp OR 'hepatitis a' OR 'hepatitis b'/exp OR 'hepatitis b')))) AND [embase]/lim))

Total: 73 referências

Data de acesso: 11/08/2017

2. Seleção das evidências

Com o intuito de fazer a busca mais específica, utilizou-se filtros validados para os ensaios

clínicos nas duas bases de dados citadas acima, visando a redução do quantitativo de bibliografia encontrada.

A busca das evidências nas bases MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 151 referências (78 no MEDLINE e 73 no Embase). Destas, 05 (cinco) foram excluídas por estarem duplicadas. Foi realizada busca manual que resultou em 11 (onze) referências.

Cento e cinquenta e sete referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 20 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

Dezenove estudos foram excluídos: oito ensaios clínicos, por selecionar todos os pacientes com cirrose e carcinoma hepatocelular e nos resultados não estratificar pela doença; onze estudos observacionais, por conter em sua população e resultados pacientes com cirrose compensada, cirrose descompensada e carcinoma hepático.

Um estudo foi incluído por busca manual: um ensaio clínico não randomizado sem cegamento (série de casos) ²⁰⁴

3. Descrição dos estudos e seus resultados

O estudo é apresentado de acordo com as comparações realizadas. A descrição sumária do estudo para avaliar o efeito dos antivirais para hepatite C, no transplante de fígado em pacientes com carcinoma hepático encontra-se na Tabela BA. As características dos pacientes para este estudo estão descritas na Tabela BB e os dados de desfechos de eficácia e os eventos adversos na Tabela BC.

Tabela BA – Características do estudo incluído para avaliar o efeito dos antivirais para hepatite C no transplante de fígado em pacientes com carcinoma hepático.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes do tratamento	Risco de viés
Curry et al. 2015 ²⁰⁴	Ensaio clínico não randomizado, fase II (série de casos)	Determinar se a administração de até 48 semanas do sofosbuvir e ribavirina antes do transplante hepático em pacientes com CHC pode prevenir a recorrência da infecção pelo HCV no pós-transplante hepático.	Pacientes adultos com IMC ≥ 18 kg/m ² ; infecção pelo HCV por qualquer genótipo e carga viral detectável $> 10^4$ IU/mL com Carcinoma hepatocelular (critério Milan; MELD < 22 ; Child-Turcotte-Pugh: ≤ 7) na fila para o transplante hepático.	<p>Pré transplante:</p> <p>Sofosbuvir 400 mg/ dia Ribavirina 1000 mg (<75 kg) Ribavirina 1200 mg (≥ 75 kg).</p>	Alto: série de casos, estudo sem cegamento, sem grupo controle

Legenda: CHC: carcinoma hepatocelular; HCV: vírus hepatite C; IMC: índice de massa corporal; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*.

Tabela BB – Características dos pacientes incluídos no estudo para avaliar o efeito dos antivirais para hepatite C no transplante de fígado em pacientes com carcinoma hepático.

Autor, ano	Detalhes da população n (%)	Idade em anos, mediana (mínimo- máximo)	Sexo masculino n (%)	Tempo de tratamento, mediana (Mínimo-Máximo)	Descontinuação n (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento, mediana (Mínimo-Máximo)
	61 (100)					Pré-transplante: 5: falência viral 3: progressão da doença 2: falta de resposta 2: progressão viral	
Curry et al. 2015 ²⁰⁴	Genótipo: 1a: 24 (39) 1b: 21 (34) 2: 8 (13) 3a: 7 (11) 4a: 1 (2)	59 (46 - 73)	49 (80)	48 semanas	Pré-transplante: 15 (25) Pós transplante: 3 (5)	2: morreram (15 e 38 dias após final do tratamento) 1: saiu da lista de espera	21 semanas (2.3 - 52.3)
						Pós transplante: 2: falência viral 1: aumento da carga viral	

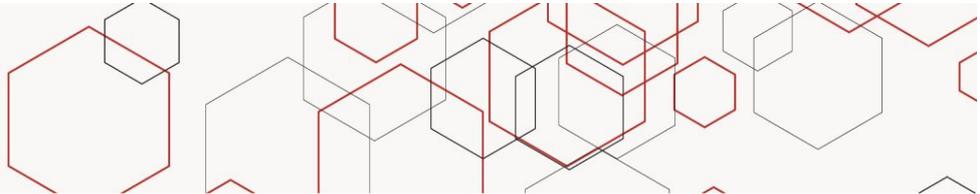
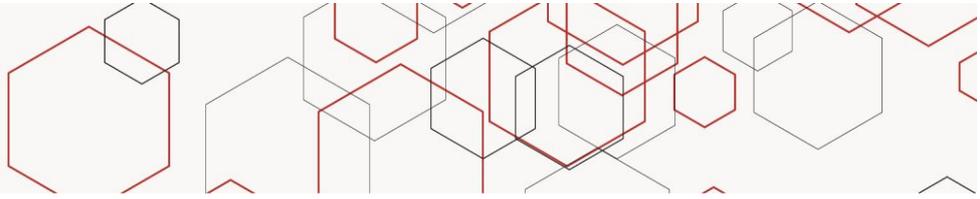


Tabela BC – Desfechos de eficácia do estudo para avaliar o efeito dos antivirais para hepatite C no transplante de fígado em pacientes com carcinoma hepático.

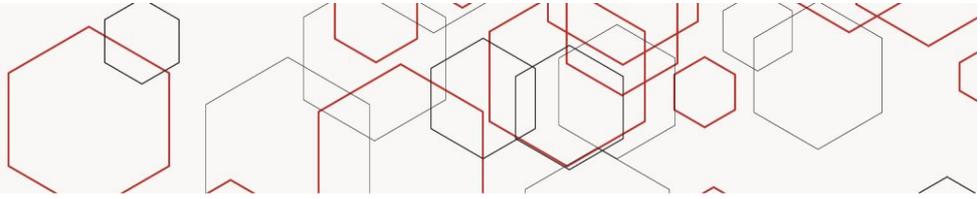
Autor, ano	Resposta virológica	Evento adversos (%)
Curry et al. 2015²⁰⁴	<u>Pós-transplante:</u> (IC 90%)	
	=> pTVR em 12 semanas: 30/ 43 (70%) (56-81)	
	1ª semana: 37 (86) (74 - 94)	
	2ª semana: 35 (81) (69 - 90)	Fadiga: 23 (38)
	4ª semana: 31 (72) (59 - 83)	Cefaleia: 14 (23)
	8ª semana: 31 (72) (59 - 83)	Anemia: 13 (21)
	12ª semana: 30 (70) (56 - 81)	Náusea: 10 (16)
	=> pTVR em 12 semanas por genótipo	Rash: 9 (15)
	1a: 11/15 (73) (49 - 90)	Tosse: 7 (11)
	1b: 8/ 16 (50) (28-72)	Dispneia: 7 (11)
2: 6/ 6 (100) (61-100)	Insônia: 7 (11)	
3: 4/5 (80) (34-99)	Constipação: 6 (10)	
4: 1/1 (100) (5 - 100)	Prurido: 6 (10)	
<u>Fatores associados com a não recorrência do</u>	Alterações	
<u>HCV no pós-transplante:</u> (OR, IC 95%)	hematológicas: 37	
- Dias consecutivos de carga viral indetectável:	(61)	
1.047 (1.015 - 1.096, p <0.001)	Eventos adversos	
- Não portador do HCV genótipo 1b:	sérios: 11 (18)	
9.826 (0.545 - 939.146, p = 0.19)		

Legenda: HCV: vírus hepatite C; pTVR: resposta virológica pós-transplante; OR: *Odds Ratio*; IC 95%: intervalo de confiança em 95%.

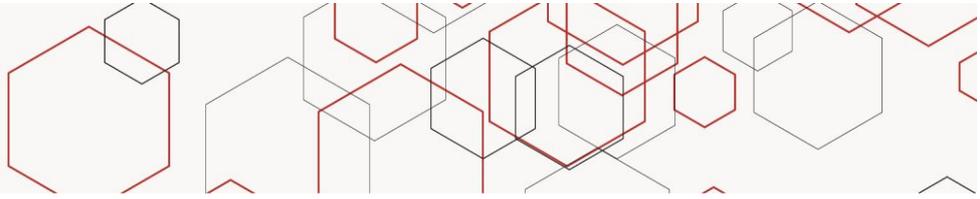


REFERÊNCIAS

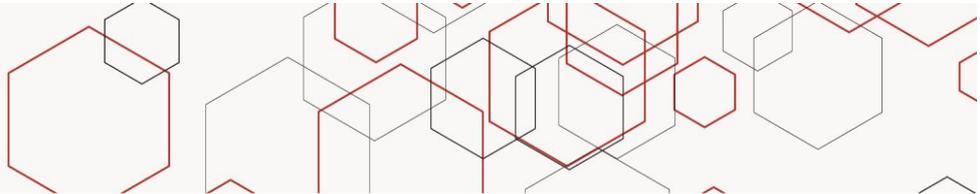
1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Chagas AL, Mattos AA, Carrilho FJ, Bittencourt PL, Vezozzo DCP, Horvat N, et al. BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY UPDATED RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. *Arq Gastroenterol.* 2020;57(suppl 1):1-20.
3. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006;43(6):1303-10.
4. Okuda H. Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2007 21(1):161-73.
5. Paranagua-Vezozzo DC, Matiello CE, Chagas AL, Kikuchi LO, Mello ES, Alves VA, et al. Incidence Of Hepatocellular Carcinoma In Cirrhotic Patients In Sao Paulo, Brazil. *Hepatology.* 2006;44:504A-5A.
6. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics.* 2010;65(12):1285-90.
7. Montesano R, Hainaut P, Wild CP. Hepatocellular carcinoma: from gene to public health. *Journal of the National Cancer Institute.* 1997;89(24):1844-51.
8. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2012;28(2):109-22.
9. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *British journal of cancer.* 2007;97(7):1005-8.
10. Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, La Vecchia C, et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Annals of Oncology.* 2008;20(2):353-7.



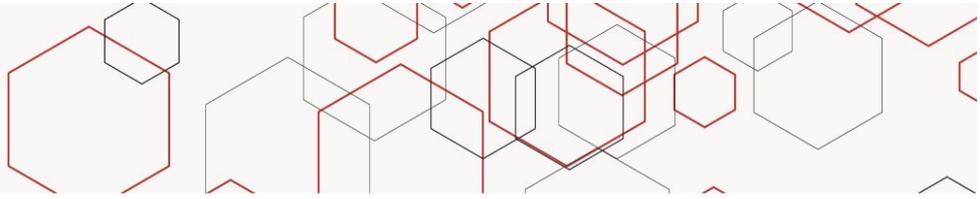
11. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. AFLD, NASH and liver cancer. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2013;10(11):656-65.
12. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology*. 2001;33(3):647-51.
13. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5):S35-50.
14. Carrillo FJ, Mattos AA, Vianey AF, Vezozzo DC, Marinho F, Souto FJ, et al. Brazilian society of hepatology recommendations for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Arquivos de gastroenterologia*. 2015;52:2-14.
15. Trinchet JC CC, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, Roulot D, Mallat A, Hillaire S, Cales P, Ollivier I. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3-and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54(6):1987-97.
16. Farinati F MD, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, Rapaccini G, Del Poggio P, Di Nolfo MA, Benvegnù L, Zoli M. Diagnostic and prognostic role of α -fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither?. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(3):524-32.
17. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
18. Zhang BH YB, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2004;130(7):417-22.
19. 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 in medicine & biology*. 2011;37(6):854-61.
20. 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. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(3):513-23.



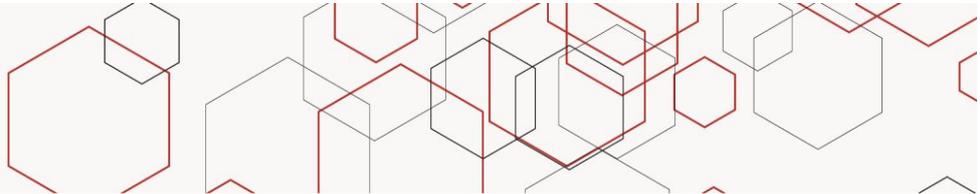
21. Lee JM, Trevisani F, Vilgrain V, Wald C. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation*. 2011;17(S2):S34-43.
22. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
23. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto 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. *Digestive diseases*. 2011;29(3):339-64.
24. 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. *Current oncology*. 2011;18(5):228.
25. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The lancet oncology*. 2012;13(1):e11-22.
26. Outwater EK. Imaging of the liver for hepatocellular cancer. . *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*. 2010;17(2):72.
27. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. Aasld guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358-80.
28. Mohanty S, Rajaram R, Bilimoria KY, Salem R, Pawlik TM, Bentrem DJ. Assessment of non-surgical versus surgical therapy for localized hepatocellular carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2016;113(2):175-80.
29. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(11):693-700.
30. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(11):2587-96.



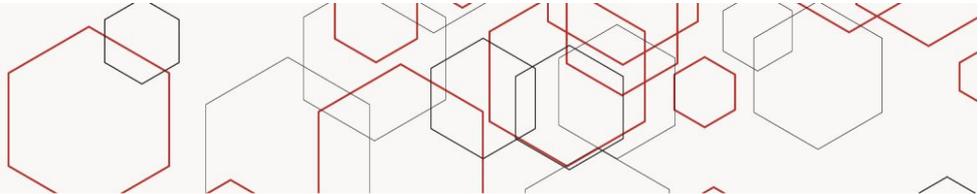
31. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The lancet oncology*. 2012;13(1):e11-22.
32. Yu CY, Ou HY, Huang TL, Chen TY, Tsang LC, Chen CL, et al. Hepatocellular carcinoma downstaging in liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2012;44(2):412-4.
33. Saúde BMD. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. In: Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância PeCdl, Sexualmente Transmissíveis dHIVAedHv, editors. Brasília: Ministério da Saúde.; 2017.
34. European Association For The Study Of The Liver. EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2012;56(4):908-43.
35. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *European Journal of ultrasound*. 2001;13(2):159-66.
36. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *Journal of hepatology*. 2005;43(3):458-64.
37. Shiina S, Teratani T, Obi S, Hamamura K, Koike Y, Omata M. Percutaneous ethanol injection therapy for liver tumors. *European journal of ultrasound*. 2001;13(2):95-106.
38. Su TS, Liang P, Liang J, Lu HZ, Jiang HY, Cheng T, et al. Long-term Survival Analysis of Stereotactic Ablative Radiotherapy Versus Liver Resection for Small Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2017;98(3):639-46.
39. Lu XJ, Dong J, Ji LJ, Xiao LX, Ling CQ, Zhou J. Tolerability and efficacy of gamma knife radiosurgery on hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Oncotarget*. 2016;7(3):3614-22.
40. Matsuo Y, Yoshida K, Nishimura H, Ejima Y, Miyawaki D, Uezono H, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis/inferior vena cava tumor thrombosis: evaluation by comparison with conventional three-dimensional conformal radiotherapy. *Journal of radiation research*. 2016;57(5):512-23.



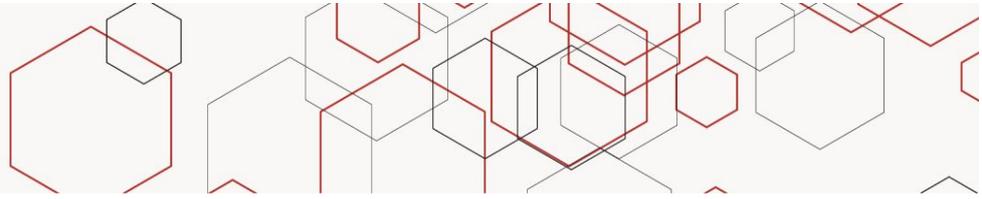
41. Oladeru OT, Miccio JA, Yang J, Xue Y, Ryu S, Stessin AM. Conformal external beam radiation or selective internal radiation therapy—a comparison of treatment outcomes for hepatocellular carcinoma. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2016;7(3):433.
42. Feng MU, Marshall VD, Parikh N. Use of radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: An analysis of the SEER-Medicare database. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(4):2016-7.
43. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;34(5):452-9.
44. Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, Matsukiyo Y, Kogame M, Kishimoto Y, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency ablation and CyberKnife® for initial solitary hepatocellular carcinoma: A pilot study. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(48):13490.
45. Jacob R, Turley F, Redden DT, Saddekni S, Aal AK, Keene K, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy following transarterial chemoembolization in patients with non-resectable hepatocellular carcinoma tumours of ≥ 3 cm. *HPB*. 2015;17(2):140-9.
46. Honda Y, Kimura T, Aikata H, Kobayashi T, Fukuhara T, Masaki K, et al. Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(3):530-6.
47. Huang WY, Jen YM, Lee MS, Chang LP, Chen CM, Ko KH, et al. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012;84(2):355-61.
48. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo) embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *The Cochrane Library*. 2011;3:CD004787.
49. Doffoël M, Bonnetain F, Bouché O, Vetter D, Abergel A, Fratté S, et al. Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9402). *European journal of cancer*. 2008;44(4):528-38.



50. 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. *Medical oncology*. 2011;28(4):1038-43.
51. Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver International*. 2010;30(5):741-9.
52. 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. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2007;30(1):6-25.
53. 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. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2012;138(3):455-62.
54. 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(12):255-64.
55. 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.
56. Chen P, Yuan P, Chen B, Sun J, Shen H, Qian Y. Evaluation of drug-eluting beads versus conventional transcatheter arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2017;41(1):75-85.
57. Liu GM, Huang XY, Shen SL, Hu WJ, Peng BG. Adjuvant antiviral therapy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology Research*. 2016;46(1):100-10.
58. Xu X, Huang P, Tian H, Chen Y, Ge N, Tang W, et al. Role of lamivudine with transarterial chemoembolization in the survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(6):1273-8.



59. Saúde BMD. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. In: Saúde Md, editor. Brasília2016.
60. Hasegawa K, Takayama T, Ijichi M, Matsuyama Y, Imamura H, Sano K, et al. Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: A randomized trial. *Hepatology*. 2006;44(4):891-5.
61. Lai EC, Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wong J. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Archives of Surgery*. 1998;133(2):183-8.
62. Pokorny H, Gnant M, Rasoul-Rockenschaub S, Gollackner B, Steiner B, Steger G, et al. Does additional doxorubicin chemotherapy improve outcome in patients with hepatocellular carcinoma treated by liver transplantation?. *American journal of transplantation*. 2005;5(4):788-94.
63. Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, Machin D, Soo KC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *The Cochrane Library*. 2009;1:CD001199.
64. Söderdahl G BL, Isoniemi H, Cahlin C, Höckerstedt K, Broomé U, Mäkisalo H, Friman S, Ericzon BG,. A prospective, randomized, multi-centre trial of systemic adjuvant chemotherapy versus no additional treatment in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplant international*. 2006;19(4):288-94.
65. Xia Y, Qiu Y, Li J, Shi L, Wang K, Xi T, et al. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized controlled trial. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(12):3137-44.
66. Ishizuka M, Kubota K, Nemoto T, Shimoda M, Kato M, Iso Y, et al. Administration of adjuvant oral tegafur/uracil chemotherapy post hepatocellular carcinoma resection: A randomized controlled trial. *Asian Journal of Surgery*. 2016;39(3):149-54.
67. Bruix J TT, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, Cai J, Poon RT, Han KH, Tak WY, Lee HC,. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(13):1344-54.
68. Giorgio A MM, Montesarchio L, Merola F, Santoro B, Coppola C, Gatti P, Amendola F, Di Sarno



A, Calvanese A, Matteucci P. Sorafenib combined with radio-frequency ablation compared with sorafenib alone in treatment of hepatocellular carcinoma invading portal vein: a western randomized controlled trial. *Anticancer research*. 2016;36(11):6179-83.

69. Hoffmann K, Ganten T, Gotthardt D, Radeleff B, Settmacher U, Kollmar O, et al. Impact of neoadjuvant Sorafenib treatment on liver transplantation in HCC patients-a prospective, randomized, double-blind, phase III trial. *BMC Cancer*. 2015;15(1):392.

70. Kan X, Jing Y, Wan QY, Pan JC, Han M, Yang Y, et al. Sorafenib combined with percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of medium-sized hepatocellular carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(2):247-55.

71. Kudo M, Ikeda K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, Yoon JH, Hori T, Kumada H, Hayashi N, Kaneko S. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *European journal of cancer*. 2011;47(14):2117-2.

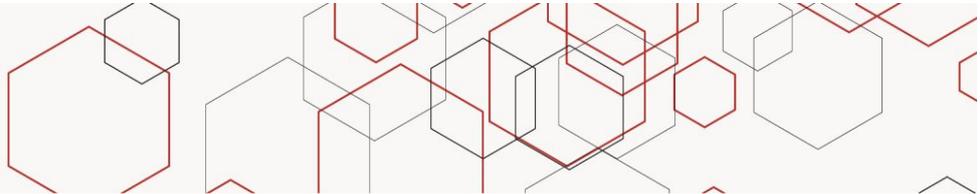
72. Meyer T, Fournier R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, Stubbs C, Stocken DD, Wall L, Watkinson A, Hacking N. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(8):565-75.

73. Sansonno D, Longo LG, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *The oncologist*. 2012;17(3):359-66.

74. Bruix J, Castells A, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *Journal of hepatology*. 2017;67(5):999-1008.

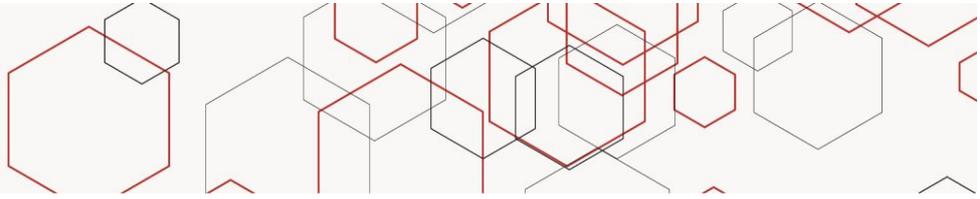
75. Llovet JM, Ricci RS, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine*. 2008;359(4):378-90.

76. Zhang T, Dong DX, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, Wang D, Gao H. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Anti-cancer*



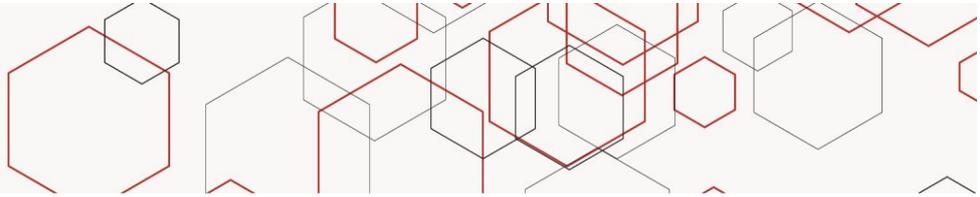
drug. 2010;21(3):326-32.

77. Wang Z WX, Zeng WZ, Xu GS, Xu H, Weng M, Hou JN, Jiang MD. Meta-analysis of the efficacy of sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(2):691-4.
78. Liu L ZY, Han L, Qin SK. Efficacy and safety of the oxaliplatin-based chemotherapy in the treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of prospective studies. *Medicine*. 2016;95(40):e4993.
79. Cheng AL KY, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J. 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. *The lancet oncology*. 2009;10(1):25-34.
80. Qin S BY, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, Yang TS, Bhudhisawasdi V, Kang WK, Zhou Y, Lee JH. . Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(28):3501-8.
81. Peng S ZY, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(12):e112530.
82. Shao YY SW, Chan SY, Lu LC, Hsu CH, Cheng AL. . Treatment efficacy differences of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncology*. 2015;88(6):345-52.
83. Abou-Alfa GK JP, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, Leung T, Gansukh B, Saltz LB. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Jama*. 2010;304(19):2154-60.
84. Gish RG PC, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, Feun L, Jeziorski K, Leighton J, Knox J, Gallo J. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatredex or doxorubicin. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(21):3069-75.
85. Lai CL WP, Lok AF, Lin HJ, Ngan H, Lau JN, Chung HT, Ng MT, Yeoh EK, Arnold M. Recombinant $\alpha 2$ interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective



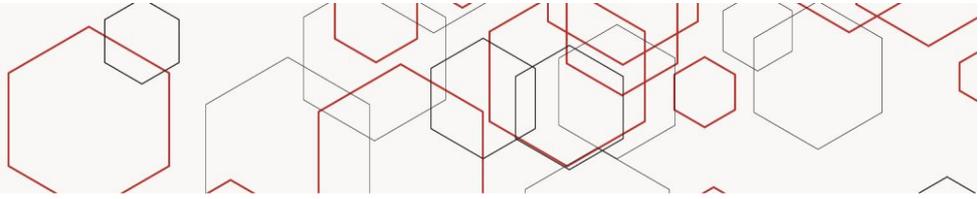
randomised trial. *British journal of cancer*. 1989;60(6):928-33.

86. Melia WM JP, Williams R. Controlled clinical trial of doxorubicin and tamoxifen versus doxorubicin alone in hepatocellular carcinoma. *Cancer treatment reports*. 1987;71(12):1213-6.
87. Okazaki N YM, Yoshida T, Hijikata A. A controlled study of intravenous doxorubicin versus oral tegafur in patients with hepatocellular carcinoma. *Nihon Gan Chiryo Gakkai shi*. 1985;20(3):556-61.
88. Schachschal G LH, Plauth M. Controlled clinical trial of doxorubicin and tamoxifen versus tamoxifen monotherapy in hepatocellular carcinoma. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2000;12(3):281-4.
89. Bruix J TW, Gasbarrini A, Santoro A, Colombo M, Lim HY, Mazzaferro V, Wiest R, Reig M, Wagner A, Bolondi L. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: multicentre, open-label, phase II safety study. *European journal of cancer*. 2013;49(16):3412-9.
90. Cheng AL KY, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, Chung HC, Song X, Xu J, Poggi G, Omata M. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(32):4067-75.
91. Manesis EK GG, Zoumboulis P, Vafiadou I, Hadziyannis SJ. Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 1995;21(6):1535-42.
92. Nowak AK SM, Chow PK, Findlay M. Use of tamoxifen in advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2005;103(7):1408-14.
93. Pan DY QJ, Chen JW, Huo YC, Zhou YK, Shi HA. Tamoxifen combined with octreotide or regular chemotherapeutic agents in treatment of primary liver cancer: a randomized controlled trial. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2003;2(2):211-5.
94. Zhu AX RO, Evans TJ, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, Bruix J, Qin S, Thuluvath PJ, Llovet JM, Leberre MA. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*.



2014;33(6):559-66.

95. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2004;40(6):1361-9.
96. Chow PK MD, Chen Y, Zhang X, Win KM, Hoang HH, Nguyen BD, Jin MY, Lobo R, Findlay M, Lim CH. Randomised double-blind trial of megestrol acetate vs placebo in treatment-naive advanced hepatocellular carcinoma. . *British journal of cancer*. 2011;105(7):945-52.
97. Zhu AX PJ, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Pfiffer TE, Okusaka T. . Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2015;16(7):859-70.
98. Koeberle D DJ, Demeter G, Li Q, Ribi K, Samaras P, Saletti P, Roth AD, Horber D, Bühlmann M, Wagner AD. . Sorafenib with or without everolimus in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): a randomized multicenter, multinational phase II trial (SAKK 77/08 and SASL 29). *Annals of oncology*. 2016;27(5):856-61.
99. Zhu AX KM, Assenat E, Cattan S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E. . Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(1):57-67.
100. Hsu CY LY, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, Lee RC, Chiou YY, Lee FY, Huo TI. . Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. *Hepatology*. 2013;57(1):112-9.
101. Hsu CY LP, Lee YH, Hsia CY, Huang YH, Chiou YY, Lin HC, Huo TI. Hepatocellular carcinoma patients with performance status 1 deserve new classification and treatment algorithm in the BCLC system. *Medicine*. 2015;94(29):e1223.
102. Abdel-Rahman O FM. Sorafenib-based combination as a first line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of the literature. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2014;91(1):1-8.



103. American College of Radiology. LI-RADS archive: CT/MRI LI-RADS v2017 core.

American College of Radiology website2017 [Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/CT-MRI-LI-RADS-v2017>].

104. Gavanier M AA, Sellal C, Orry X, Claudon M, Bronowicki JP, Laurent V. CT imaging findings in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: Alternative response criteria (Choi, European Association for the Study of the Liver, and modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (mRECIST)) versus RECIST 1.1. *European journal of radiology*. 2016;85(1):103-12.

105. Lencioni R LJ. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. . In: Publishers TM, editor. *Seminars in liver disease* 302010. p. 052-60.

106. Raoul JL PJ, Kang YK, Finn RS, Kim JS, Yeo W, Polite BN, Chao Y, Walters I, Baudalet C, Lencioni R. Using modified RECIST and alpha-fetoprotein levels to assess treatment benefit in hepatocellular carcinoma. *Liver cancer*. 2014;3(3-4):439-50.

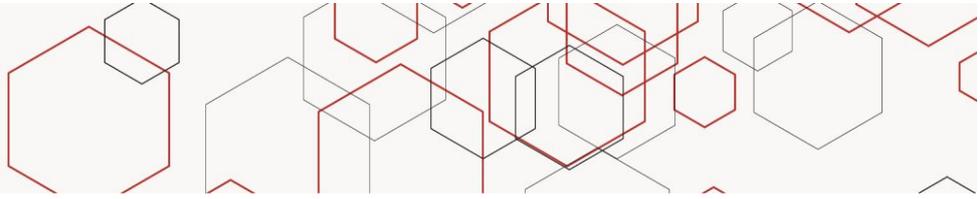
107. Cella D BZ, Kindler HL, Fuchs CS, Bray S, Barlev A, Oglesby A. . Validity of the FACT Hepatobiliary (FACT-Hep) questionnaire for assessing disease-related symptoms and health-related quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer. . *Quality of Life Research*. 2013;22(5):1105-12.

108. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n°375, de 10 de novembro de 2009. Aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde. In: Ministério da Saúde, editor. Brasília2009.

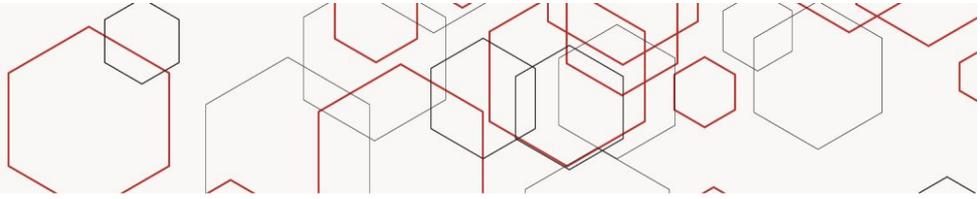
109. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.

110. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011.

111. Wells G SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses*. 2013.

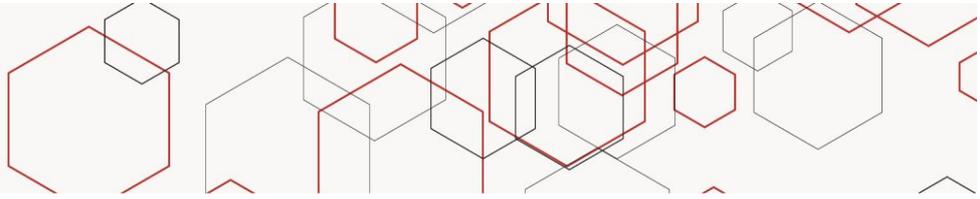


112. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
113. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924.
114. Basha MA ESD, El Sammak AA. Diagnostic efficacy of the Liver Imaging-Reporting and Data System (LI-RADS) with CT imaging in categorising small nodules (10-20 mm) detected in the cirrhotic liver at screening ultrasound. *Clinical radiology*. 2017.
115. Becker Anton S, Barth Bornha K, Marquez Paulo H, Donati Olivio F, Ulbrich Erika J, Karlo C, et al. Increased interreader agreement in diagnosis of hepatocellular carcinoma using an adapted LI-RADS algorithm. *European journal of radiology*. 2017;86:33-40.
116. Granata V, Fusco R, Avallone A, Filice F, Tatangelo F, Piccirillo M, et al. Critical analysis of the major and ancillary imaging features of LI-RADS on 127 proven HCCs evaluated with functional and morphological MRI: Lights and shadows. *Oncotarget*. 2017;8(31):51224-37.
117. Horvat N, Nikolovski I, Long N, Gerst S, Zheng J, Pak Linda M, et al. Imaging features of hepatocellular carcinoma compared to intrahepatic cholangiocarcinoma and combined tumor on MRI using liver imaging and data system (LI-RADS) version 2014. *Abdominal radiology (New York)*. 2017.
118. Joo I, Lee JM, Lee DH, Ahn SJ, Lee ES, Han JK. Liver imaging reporting and data system v2014 categorization of hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced MRI: Comparison with multiphasic multidetector computed tomography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;45(3):731-40.
119. Kim Bo R, Lee Jeong M, Lee Dong H, Yoon Jeong H, Hur Bo Y, Suh Kyung S, et al. Diagnostic Performance of Gadoxetic Acid-enhanced Liver MR Imaging versus Multidetector CT in the Detection of Dysplastic Nodules and Early Hepatocellular Carcinoma. *Radiology*. 2017:162080-.
120. Liu W, Qin J, Guo R, Xie S, Jiang H, Wang X, et al. Accuracy of the diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma with LI-RADS. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*.

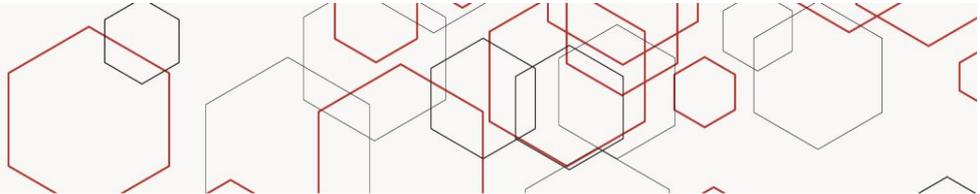


2017:284185117716700-

121. Barth Borna K, Donati Olivio F, Fischer Michael A, Ulbrich Erika J, Karlo Christoph A, Becker A, et al. Reliability, Validity, and Reader Acceptance of LI-RADS-An In-depth Analysis. *Academic radiology*. 2016;23(9):1145-53.
122. Chen N, Motosugi U, Morisaka H, Ichikawa S, Sano K, Ichikawa T, et al. Added Value of a Gadoteric Acid-enhanced Hepatocyte-phase Image to the LI-RADS System for Diagnosing Hepatocellular Carcinoma. *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2016;15(1):49-59.
123. Choi Sang H, Byun Jae H, Kim So Y, Lee So J, Won Hyung J, Shin Yong M, et al. Liver Imaging Reporting and Data System v2014 With Gadoteric Acid-enhanced Magnetic Resonance Imaging: Validation of LI-RADS Category 4 and 5 Criteria. *Investigative radiology*. 2016;51(8):483-90.
124. Choi Sang H, Lee Seung S, Kim So Y, Park So H, Park Seong H, Kim Kang M, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Patients with Cirrhosis: Differentiation from Hepatocellular Carcinoma by Using Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging and Dynamic CT. *Radiology*. 2016;252(3):771-81.
125. Ehman Eric C, Behr Spencer C, Umetsu Sarah E, Fidelman N, Yeh Ben M, Ferrell Linda D, et al. Rate of observation and inter-observer agreement for LI-RADS major features at CT and MRI in 184 pathology proven hepatocellular carcinomas. *Abdominal radiology (New York)*. 2016;41(5):963-9.
126. Joo I, Lee JM, Lee SM, Lee JS, Park JY, Han JK. Diagnostic accuracy of liver imaging reporting and data system (LI-RADS) v2014 for intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas in patients with chronic liver disease on gadoteric acid-enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2016;44(5):1330-8.
127. Kono Y, Cosgrove D, Dietrich CF, Jang HJ, Kim TK, Lyshchik A, et al. Metaanalysis of diagnostic performance of CEUS LI-RADS (Contrast-Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System) criteria for diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatology*. 2016;63(1):221A.
128. Zhao W, Li W, Yi X, Pei Y, Liu H, Zhang L, et al. [Diagnostic value of liver imaging reporting and data system MRI on primary hepatocellular carcinoma]. *Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Central South University Medical sciences*. 2016;41(4):380-7.

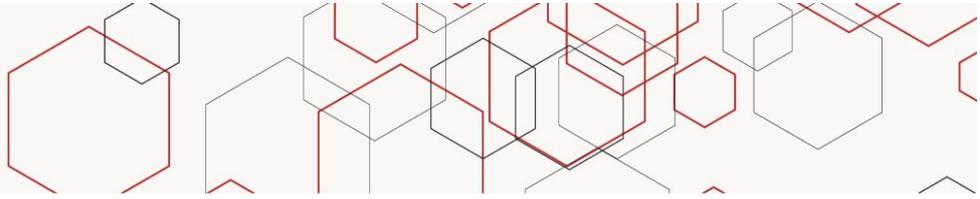


129. Darnell A, Forner A, Rimola J, Reig M, Garcia-Criado A, Ayuso C, et al. Liver Imaging Reporting and Data System with MR Imaging: Evaluation in Nodules 20 mm or Smaller Detected in Cirrhosis at Screening US. *Radiology*. 2015;275(3):698-707.
130. Zhang YD, Zhu FP, Xu X, Wang Q, Wu CJ, Liu XS, et al. Liver imaging reporting and data system: Substantial discordance between CT and MR for imaging classification of hepatic nodules. *Academic Radiology*. 2015;23(3):344-52.
131. Hanazaki K KS, Shimozawa N, Shimada K, Hiraguri M, Koide N, Adachi W, Amano J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in diameter of ≥ 10 cm. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49(44):518-2. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in diameter of ≥ 10 cm. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49(44):518-23.
132. Mohanty S, Rajaram R, Bilimoria Karl Y, Salem R, Pawlik Timothy M, Bentrem David J. Assessment of non-surgical versus surgical therapy for localized hepatocellular carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2016;113(2):175-80.
133. Lanthaler M BM, Weissenbacher A, Margreiter R, Nehoda H. Recurrence after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic and Noncirrhotic Patients. *Chir Gastroenterol* 2008;24(1):51-4.
134. Lang H SG, Dömland M, Frühauf NR, Paul A, Hüsing J, Malago M, Broelsch CE. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *British journal of surgery*. 2004;92(2):198-202.
135. Yip VS GD, Tan CY, Staettner S, Terlizzo M, Fenwick S, Malik HZ, Ghaneh P, Poston G. Tumour size and differentiation predict survival after liver resection for hepatocellular carcinoma arising from non-cirrhotic and non-fibrotic liver: a case-controlled study. *International journal of surgery*. 2013;11(10):1078-82.
136. Zhou Y LX, Wu L, Wu X, Xu D, Li B. Outcomes of hepatectomy for noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Surgical oncology*. 2014;23(4):236-42.
137. Su T-S, Liang P, Liang J, Lu H-Z, Jiang H-Y, Cheng T, et al. Long-Term Survival Analysis of Stereotactic Ablative Radiotherapy Versus Liver Resection for Small Hepatocellular Carcinoma.



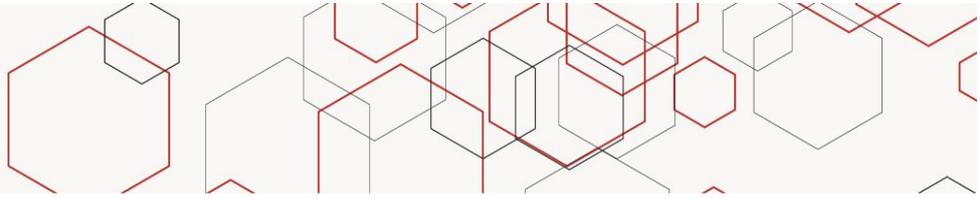
International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2017;98(3):639-46.

138. Lu XJ, Dong J, Ji LJ, Xiao LX, Ling CQ, Zhou J. Tolerability and efficacy of gamma knife radiosurgery on hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Oncotarget*. 2016;7(3):3614-22.
139. Matsuo Y, Yoshida K, Nishimura H, Ejima Y, Miyawaki D, Uezono H, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis/inferior vena cava tumor thrombosis: Evaluation by comparison with conventional three-dimensional conformal radiotherapy. *Journal of Radiation Research*. 2016;57(5):512-23.
140. Oladeru OT, Miccio JA, Yang J, Xue Y, Ryu S, Stessin AM. Conformal external beam radiation or selective internal radiation therapy-a comparison of treatment outcomes for hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2016;7(3):433-40.
141. Feng MU-S, Marshall VD, Parikh N. Use of radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: An analysis of the SEER-Medicare database. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(4):2016-7.
142. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(5):452-9.
143. Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, Matsukiyo Y, Kogame M, Kishimoto Y, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency ablation and CyberKnife® for initial solitary hepatocellular carcinoma: A pilot study. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(48):13490-9.
144. Jacob R, Turley F, Redden DT, Saddekni S, Aal AKA, Keene K, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy following transarterial chemoembolization in patients with non-resectable hepatocellular carcinoma tumours of $\leq 3\text{ cm}$. *Hpb*. 2015;17(2):140-9.
145. Honda Y, Kimura T, Aikata H, Kobayashi T, Fukuhara T, Masaki K, et al. Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;28(3):530-6.
146. Huang W-Y, Jen Y-M, Lee M-S, Chang L-P, Chen C-M, Ko K-H, et al. Stereotactic Body Radiation



Therapy in Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biological Physics*. 2012;84(2):355-61.

147. Niu M, Hong D, Ma TC, Chen XW, Han JH, Sun J, et al. Short-term and long-term efficacy of 7 targeted therapies for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis: Efficacy of 7 targeted therapies for AHCC. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(49):e5591.
148. Peng S, Zhao Y, Xu F, Jia C, Xu Y, Dai C. An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(12):e112530.
149. Zeng J, Lv L, Mei ZC. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus sorafenib for early or intermediate stage hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(6):688-97.
150. 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(13):1344-54.
151. Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, et al. 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;31(28):3501-8.
152. Soderdahl G, Backman L, Isoniemi H, Cahlin C, Hockerstedt K, Broome U, et al. A prospective, randomized, multi-centre trial of systemic adjuvant chemotherapy versus no additional treatment in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int*. 2006;19(4):288-94.
153. Pokorny H, Gnant M, Rasoul-Rockenschaub S, Gollackner B, Steiner B, Steger G, et al. Does additional doxorubicin chemotherapy improve outcome in patients with hepatocellular carcinoma treated by liver transplantation? *American Journal of Transplantation*. 2005;5(4 I):788-94.
154. 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;97(20):1532-8.
155. 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;62(3):479-83.

156. Lai EC, Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wong J. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Arch Surg*. 1998b;133(2):183-8.

157. Xia Y, Qiu Y, Li J, Shi L, Wang K, Xi T, et al. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3137-44.

158. Kudo M, Moriguchi M, Numata K, Hidaka H, Tanaka H, Ikeda M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of S-1 in patients with sorafenib-refractory advanced hepatocellular carcinoma (S-CUBE). *Journal of Clinical Oncology*. 2017;33(15):2015-05.

159. Ishizuka M, Kubota K, Nemoto T, Shimoda M, Kato M, Iso Y, et al. Administration of adjuvant oral tegafur/uracil chemotherapy post hepatocellular carcinoma resection: A randomized controlled trial. *Asian J Surg*. 2016;39(3):149-54.

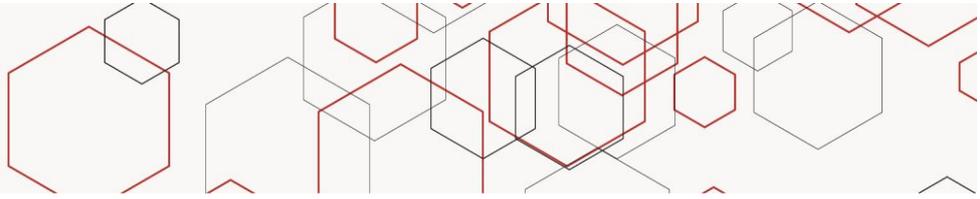
160. Hasegawa K, Takayama T, Ijichi M, Matsuyama Y, Imamura H, Sano K, et al. Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: A randomized trial. *Hepatology*. 2006;44(4):891-5.

161. Wang H, Liu Y, Wang X, Liu D, Sun Z, Wang C, et al. Randomized clinical control study of locoregional therapy combined with arsenic trioxide for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2015;121(17):2917-25.

162. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):859-70.

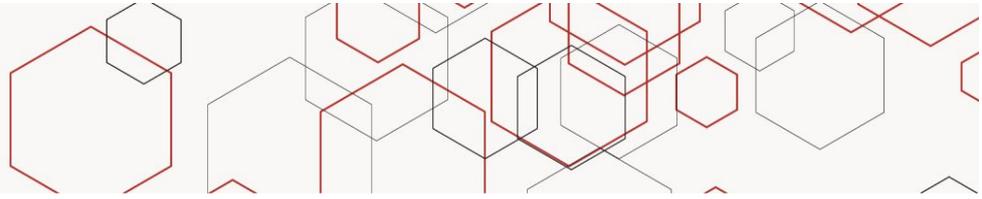
163. Shao YY, Shau WY, Chan SY, Lu LC, Hsu CH, Cheng AL. Treatment efficacy differences of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncology*. 2015;88(6):345-52.

164. Zhang X, Yang XR, Huang XW, Wang WM, Shi RY, Xu Y, et al. Sorafenib in treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*.

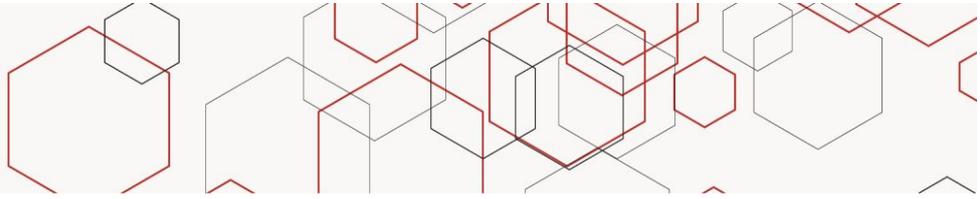


2012;11(5):458-66.

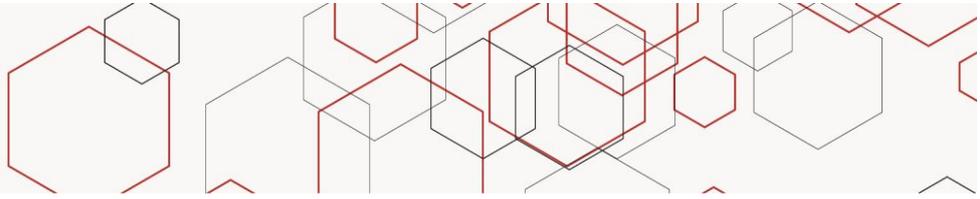
165. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1344-54.
166. Ji YX, Zhang ZF, Lan KT, Nie KK, Geng CX, Liu SC, et al. Sorafenib in liver function impaired advanced hepatocellular carcinoma. *Chin Med Sci J.* 2014;29(1):7-14.
167. Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer.* 2011;47(14):2117-27.
168. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturges R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology.* 2017;2(8):565-75.
169. Giorgio A, Merola MG, Montesarchio L, Merola F, Santoro B, Coppola C, et al. Sorafenib Combined with Radio-frequency Ablation Compared with Sorafenib Alone in Treatment of Hepatocellular Carcinoma Invading Portal Vein: A Western Randomized Controlled Trial. *Anticancer Res.* 2016;36(11):6179-83.
170. Kan X, Jing Y, Wan QY, Pan JC, Han M, Yang Y, et al. Sorafenib combined with percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of medium-sized hepatocellular carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(2):247-55.
171. Hoffmann K, Ganten T, Gotthardt D, Radeleff B, Settmacher U, Kollmar O, et al. Impact of neoadjuvant Sorafenib treatment on liver transplantation in HCC patients - a prospective, randomized, double-blind, phase III trial. *BMC Cancer.* 2015;15:392.
172. Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Oncologist.* 2012;17(3):359-66.



173. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4067-75.
174. Zhang J, Zong Y, Xu GZ, Xing K, Author A, Department of Hepatopathy HHXaj, et al. Erlotinib for advanced hepatocellular carcinoma a systematic review of phase II/III clinical trials. *Saudi Medical Journal*. 2016;37(11):1184-90.
175. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. 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.
176. Xu J LJ, Chen J, Liu ZJ. Effect of adjuvant interferon therapy on hepatitis b/c virus-related hepatocellular carcinoma after curative therapy-meta-analysis. . *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(2):331-40.
177. Zhuang L ZX, Yang Z, Meng Z. Effect and safety of interferon for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e61361.
178. Dollinger MM, Lautenschlaeger C, Lesske J, Tannapfel A, Wagner AD, Schoppmeyer K, et al. Thymostimulin versus placebo for palliative treatment of locally advanced or metastasised hepatocellular carcinoma: a phase III clinical trial. *BMC Cancer*. 2010;10:457.
179. Cao DD, Xu HL, Liu L, Zheng YF, Gao SF, Xu XM, et al. Thalidomide combined with transcatheter arterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(27):44976-93.
180. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation*. 2016;100(1):116-25.
181. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattan S, Kang YK, Lim HY, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(1):57-67.
182. Nowak AK, Stockler MR, Chow PK, Findlay M. Use of tamoxifen in advanced-stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *Cancer*. 2005;103(7):1408-14.



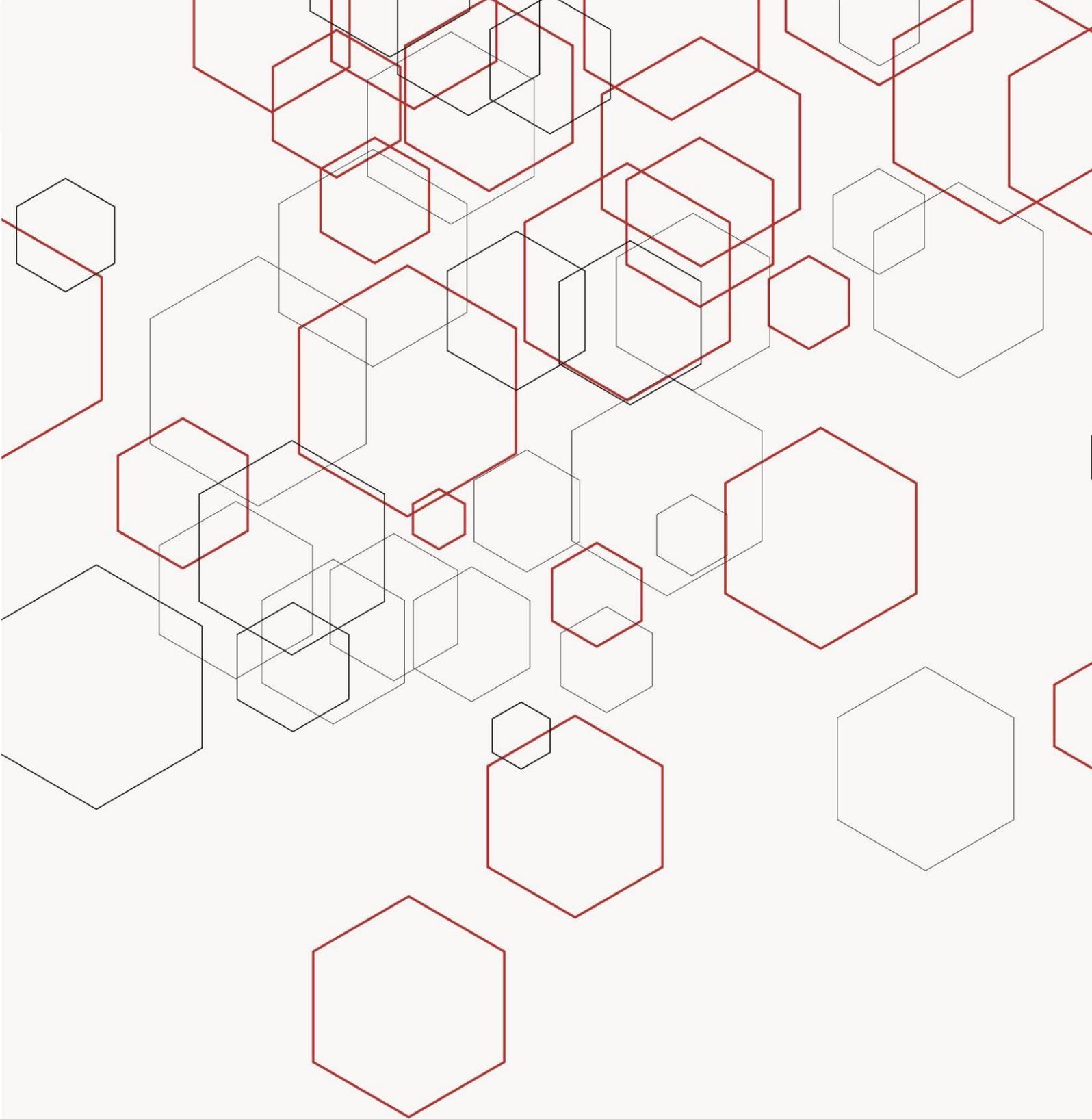
183. Doffoel M, Bonnetain F, Bouche O, Vetter D, Abergel A, Fratte S, et al. Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9402). *Eur J Cancer*. 2008;44(4):528-38.
184. GdEedTdC. H. Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. *Hepatology*. 2004;40(6):1361-9.
185. Pan DY, Qiao JG, Chen JW, Huo YC, Zhou YK, Shi HA. Tamoxifen combined with octreotide or regular chemotherapeutic agents in treatment of primary liver cancer: a randomized controlled trial. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2003;2(2):211-5.
186. Manesis EK, Giannoulis G, Zoumboulis P, Vafiadou I, Hadziyannis SJ, Author A, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: A randomized, controlled trial. *Hepatology*. 1995;21(6):1535-42.
187. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, Dahan L, Lombard-Bohas C, Faroux R, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with long-acting octreotide: a phase III multicentre, randomised, double blind placebo-controlled study. *Eur J Cancer*. 2009;45(10):1788-97.
188. Chow PK, Machin D, Chen Y, Zhang X, Win KM, Hoang HH, et al. Randomised double-blind trial of megestrol acetate vs placebo in treatment-naive advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2011;105(7):945-52.
189. Guo TK, Hao XY, Ma B, Yang KH, Li YP, Li HL, et al. Octreotide for advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(12):1685-92.
190. Villa E, Ferretti I, Grottola A, Buttafoco P, Buono MG, Giannini F, et al. Hormonal therapy with megestrol in inoperable hepatocellular carcinoma characterized by variant oestrogen receptors. *Br J Cancer*. 2001;84(7):881-5.
191. 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;97(5):582-8.



192. Xu X, Huang P, Tian H, Chen Y, Ge N, Tang W, et al. Role of lamivudine with transarterial chemoembolization in the survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014;(2014) 29(6):1273-8.
193. Zhong JH, Mo XS, Xiang BD, Yuan WP, Jiang JF, Xie GS, et al. Postoperative use of the chemopreventive vitamin K2 analog in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2013;8(3):e58082.
194. Sarin SK, Kumar M, Garg S, Hissar S, Pandey C, Sharma BC. High dose vitamin K3 infusion in advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(9):1478-82.
195. Uchino J UY, Sato Y, Gondo H, Nakajima Y, Sato N. Chemohormonal therapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *American journal of clinical oncology*. 1993;16(3):206-9.
196. Grimaldi C BH, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, Cirera L, Cervantes A, De Greve J, Paillot B, Buset M. . Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *Journal of clinical oncology*. 1998;16(2):411-7.
197. Chen P, Yuan P, Chen B, Sun J, Shen H, Qian Y. Evaluation of drug-eluting beads versus conventional transcatheter arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2017;41(1):75-85.
198. 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.
199. 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.
200. Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, Malagari K, Watkinson A, Pilleul F, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: Results from the PRECISION V randomized trial. *American Journal of Roentgenology*.

2011;197(4):562-70.

201. Morimoto M, Kobayashi S, Moriya S, Ueno M, Tezuka S, Irie K, et al. Short-term efficacy of transarterial chemoembolization with epirubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres for hepatocellular carcinoma: comparison with conventional transarterial chemoembolization. *Abdominal Radiology*. 2017;42(2):612-9.
202. Duan F, Wang EQ, Lam MGEH, Abdelmaksoud MHK, Louie JD, Hwang GL, et al. Superselective Chemoembolization of HCC: Comparison of Short-term Safety and Efficacy between Drug-eluting LC Beads, QuadraSpheres, and Conventional Ethiodized Oil Emulsion. *Radiology*. 2016;278(2):612-21.
203. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin Drug Eluting Beads (DEB) for unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Journal of Surgical Oncology*. 2010;101(6):476-80.
204. Curry MP FX, Chung RT, Terrault NA, Brown R, Fenkel JM, Gordon F, O'Leary J, Kuo A, Schiano T, Everson G. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology*. 2015;148(1):100-7.



Conitec
Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL