

Tempo de sobrevida e perfil epidemiológico de pacientes com carcinoma hepatocelular em tratamento sistêmico com sorafenibe

Survival time and epidemiological profile of patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic treatment with sorafenib

Gabriel de Magalhães Freitas, Rogério Camargo Pinheiro Alves, Paula Bechara Poletti
Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brazil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: O carcinoma hepatocelular é a sexta causa de câncer e a quarta causa de morte por câncer no mundo. Geralmente, ocorre em indivíduos portadores de doença hepática crônica. O seu diagnóstico é baseado em exames de imagem e em alguns casos pela elevação da glicoproteína alfafetoproteína. Vários sistemas de classificação foram propostos para prever o prognóstico da moléstia. O *Barcelona Clinic Liver Cancer* é um dos mais utilizados em todo mundo. As opções de tratamento são divididas em terapias cirúrgicas e terapias não cirúrgicas ou sistêmicas como a imunoterapia e terapias molecularmente direcionadas. Como terapia sistêmica de primeira linha estão a imunoterapia com atezolizumab associado a bevacizumab ou durvalumab associado a tremelimumabe. Também poderão ser utilizados sorafenibe ou levantinibe como primeira linha.

Objetivos: Avaliar a sobrevida de pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular em uso de terapia sistêmica, com sorafenibe, em uma instituição pública de referência no Brasil nos últimos 05 anos, de 01 de setembro de 2019 até 01 de setembro de 2024. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional transversal retrospectivo de análise de prontuário. Foram selecionados pacientes maiores de 18 anos, em uso de sorafenibe para tratamento da referida doença no período estudado.

Resultados: A amostra foi de 52 pacientes, a maior parte deles do sexo masculino, 78,8%. A idade média foi de 70,6 anos. A etiologia da doença hepática crônica mais encontrada foi uso de álcool seguido de esteato-hepatite com disfunção metabólica. A maior parte dos pacientes era Child Pugh A e ALBI 2, com hipertensão portal clinicamente significativa. Metástase e/ou invasão vascular tumoral foram encontradas em 27 pacientes e o sítio mais comum foi pulmão. O tempo médio de sobrevida em uso de sorafenibe foi de 249,8 dias. O paciente que usou por mais tempo o fez por 04 anos e 09 meses. **Conclusão:** Este estudo reforçou os dados presentes na literatura quanto à eficácia do sorafenibe como droga de primeira linha no tratamento de paciente com carcinoma hepatocelular.

Descritores: Carcinoma Hepatocelular; Cirrose hepática; Sorafenibe.

ABSTRACT

Introduction: Hepatocellular carcinoma is the sixth leading cause of cancer and the fourth leading cause of cancer death worldwide. It usually occurs in individuals with chronic liver disease. Its diagnosis is based on imaging tests and, in some cases, on elevated alpha-fetoprotein glycoprotein. Several classification systems have been proposed to predict the prognosis of the disease. The Barcelona Clinic Liver Cancer is one of the most widely used worldwide. Treatment options are divided into surgical therapies and non-surgical or systemic therapies such as immunotherapy and molecularly targeted therapies. First-line systemic therapy includes immunotherapy with atezolizumab combined with bevacizumab or durvalumab combined with tremelimumab. Sorafenib or levantinib may also be used as first-line therapy. **Objectives:** To evaluate the survival of patients diagnosed with hepatocellular carcinoma using systemic therapy with sorafenib in a public referral institution in Brazil in the last 5 years, from September 1, 2019 to September 1, 2024. **Methods:** This is a retrospective cross-sectional observational study of medical records analysis. Patients over 18 years of age, using sorafenib for treatment of the disease in the studied period, were selected. **Results:** The sample consisted of 52 patients, most of them male, 78.8%. The mean age was 70.6 years. The most common etiology of chronic liver disease was alcohol use, followed by steatohepatitis with metabolic dysfunction. Most patients were Child Pugh A and ALBI 2, with clinically significant portal hypertension. Tumor metastasis and/or vascular invasion were found in 27 patients and the most common site was the lung. The mean survival time with sorafenib was 249.8 days. The patient who used it the longest time did so for 4 years and 9 months. **Conclusion:** This study reinforced the data present in the literature regarding the efficacy of sorafenib as a first-line drug in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma.

Keywords: Carcinoma, Hepatocellular; Liver Cirrhosis; Sorafenib.

Correspondência:

Gabriel de Magalhães Freitas
E-mail: gmfreitas16@gmail.com
Data de submissão: 11/12/2024
Data de aceite: 13/01/2025

Trabalho realizado:

Serviço de Gastroclínica do Hospital do Servidor Públíco Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO SP.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 15º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a sexta causa de câncer e a quarta causa de morte por câncer no mundo. Estima-se que sua incidência esteja em 500.000 a 1.000.000 de casos por ano, que resultam em 700.000 mortes. No Brasil o CHC é a oitava causa de morte e responsável por 850.000 hospitalizações e 300.000 mortes. Geralmente, o CHC ocorre em indivíduos portadores de doença hepática crônica de etiologias que incluem álcool, infecção crônica pelo vírus da hepatite B, hepatite C, esteato-hepatite associada a disfunção metabólica (MASH), dentre outras causas. O diagnóstico é desafiador e requer o uso de exames de imagem, e quanto mais precoce, maior a possibilidade de sucesso terapêutico¹⁻³.

A maioria dos pacientes que estão em protocolo de rastreio de CHC não apresentam sintomas relacionados ao tumor e terão o seu diagnóstico baseado em exames de imagem e em alguns casos elevação da glicoproteína alfafetoproteína. Entretanto, alguns sintomas relacionados ao tumor podem ir desde dor abdominal leve até descompensação da doença hepática crônica com hemorragia digestiva, ascite ou trombose de veia porta⁴. Para os pacientes que não estão em vigilância, metástase extra-hepáticas podem estar presentes e estima-se que ocorra em 10 a 15 % dos casos⁵. Os locais mais comuns são pulmão, linfonodo intra-abdominal e osso⁴⁻⁶.

O diagnóstico não necessita de confirmação histológica para lesões maiores que 1 cm em pacientes de alto risco (portadores de cirrose ou hepatite viral) classificadas como LIRADS 5 (“Liver Imaging Reporting and Data System”), sistema de classificação radiológica para lesões focais em pacientes com doença hepática conforme orientação da AASLD (Associação Americana para estudo do fígado). Para pacientes que não são de alto

risco, eventualmente à biópsia hepática pode ser necessária para confirmar o diagnóstico⁷.

Vários sistemas de classificação foram propostos para prever o prognóstico do carcinoma hepatocelular. O *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) é um dos mais utilizados em todo mundo⁸. Algumas variáveis compõem o BCLC e outras ajudam na estratificação e classificação desses pacientes para melhor tomada de decisão. Dentre elas estão os escores de Child-Pugh, MELD e o Albumina-Bilirrubina (ALBI). Além deles, a visibilização de varizes de esôfago na endoscopia indica a presença de hipertensão portal clinicamente significativa. Trata-se de um dado importante para ponderar a indicação do tratamento do CHC. Somados a essas variáveis, o nível de alfafetoproteína, o volume tumoral, a quantidade de nódulos e o status performance do paciente também são levados em consideração para a escolha do melhor tratamento direcionado àquele indivíduo¹. A classificação BCLC compreende cinco estágios que são baseados na extensão da lesão primária, invasão vascular, disseminação extra-hepática e status performance do paciente. Essa classificação foi atualizada no ano de 2022. Pacientes em estágio A têm função hepática preservada e tumores ≤ 2cm e são adequados para ressecção ou radioablação. Os pacientes classificados como B têm função hepática preservada, nódulo único ou não mais de três nódulos ≤ 3cm. O estágio C tem tumores multinodulares, mas tem função hepática preservada e o estágio D tem um status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 3 ou 4 ou disfunção hepática. As opções de tratamento são divididas em terapias cirúrgicas (ressecção e transplante hepático) e terapias não cirúrgicas como radioablação, quimioembolização (TACE), radioembolização (TARE) ou sistêmicas (imunoterapia e terapias molecularmente direcionadas)⁸⁻⁹.

A terapia sistêmica tem evoluído bastante nos últimos anos e ocupado cada vez mais espaço. A definição de terapia sistêmica somente para pacientes refratários à terapia locorregional ou com doença já avançada, irressecável ou com invasão vascular extensa, tem sido questionada. Estudos têm sido realizados sobre a utilização dessas terapias em associação com terapia locorregional (TACE, TARE) em pacientes com alta carga tumoral.

Como terapia sistêmica de primeira linha estão a imunoterapia com atezolizumab associado a bevacizumab ou durvalumab associado a tremelimumabe. Senão disponíveis ou contraindicados, poderão ser utilizados sorafenibe ou levantinibe como primeira linha⁹. No Brasil, está disponível no sistema único de saúde o sorafenibe como terapia de primeira linha segundo o protocolo clínico de diretrizes diagnósticas e terapêuticas. O sorafenibe é um inibidor multiquinase que age primariamente bloqueando a angiogênese e proliferação celular. É uma droga de primeira linha no tratamento do CHC. Seu benefício foi comprovado pelo estudo de fase III SHARP. A média de sobrevida foi de 10.7 meses nos pacientes em uso da medicação. Outros estudos de vida real comprovaram esse benefício. Portanto, o sorafenibe foi a primeira terapia sistêmica que comprovou o impacto na sobrevida e é hoje colocado também como primeira opção de tratamento na ausência de disponibilidade ou contraindicação da imunoterapia^{1,9}.

OBJETIVOS

- Objetivo Geral: O presente estudo tem por objetivo principal avaliar a sobrevida de pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular em uso de terapia sistêmica, com sorafenibe, em uma instituição pública de referência no Brasil nos últimos 05 anos, de setembro de 2019 até setembro de 2024.

- Objetivos secundários:

- Avaliar a etiologia da doença hepática crônica mais frequente em pacientes diagnosticados com CHC avançado;
- Avaliar o escore de ALBI desses pacientes com CHC em uso de sorafenibe;
- Avaliar a presença e local de metástases mais frequentes dos pacientes com CHC em uso de sorafenibe;
- Avaliar o valor de alfafetoproteína desses pacientes com CHC em uso de sorafenibe.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo observacional transversal retrospectivo de análise de prontuário. Foram selecionados pacientes que fizeram uso de sorafenibe para tratamento de carcinoma hepatocelular no período de 01 de setembro de 2019 até 01 de setembro de 2024 em uma instituição pública brasileira referência no tratamento de carcinoma hepatocelular na capital do estado de São Paulo - Brasil (Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” - HSPE-FMO).

Amostra

Foi catalogado junto à farmácia da instituição os pacientes que retiraram a medicação neste período e foi também realizada análise de prontuário de cada um desses pacientes. Foi preservado durante todo o estudo a identificação desses pacientes.

Foram realizadas análises estatísticas com o programa SPSS versão 20.0

Critérios de inclusão

- Pacientes maiores de 18 anos;
- Pacientes em uso de terapia sistêmica com sorafenibe para tratamento de CHC nos últimos 05 anos.

Critérios de não-inclusão:

- Pacientes em uso de sorafenibe para outras neoplasias;
- Pacientes que fizeram uso por menos de um mês do sorafenibe.
- Pacientes com prontuário ou dados incompletos.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 52 pacientes que fizeram uso de sorafenibe como terapia de primeira linha para o carcinoma hepatocelular no período de 01 de setembro de 2019 a 01 de setembro de 2024.

Dos pacientes estudados, 41 eram do sexo masculino (78,8 %) e 11 do feminino (21,15%). A idade média foi de 70,6 anos. As etiologias encontradas para doença hepática crônica foram uso de álcool em 11 casos, esteato hepatite com disfunção metabólica (MASH) em 10 casos e hepatite C crônica em 9 casos. Em 07 indivíduos houve associação de álcool e hepatite C, em 01 caso hepatite C e MASH e em 03 casos álcool e MASH. A associação hepatite B crônica e MASH também foi vista em 01 caso. A hemocromatose foi responsável por 01 caso. Apenas 02 ficaram como cirrose criptogênica e 07 casos não tinham diagnóstico de doença hepática crônica avançada, porém 04 desses casos tinham evidência de doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica (MASLD). Dos pacientes diagnosticados com doença hepática crônica 24 eram Child-Pugh A (53,3%), 18 eram Child-Pugh B (40,0 %) e 03 eram Child-Pugh C (6,66%). 29 pacientes (64,44%) eram \leq CHILD B7. O escore MELD mais alto encontrado foi de 24 e o menor de 6.

Dos pacientes estudados 14 foram classificados como ALB1, 32 eram ALB1 2 e 06 foram classificados como ALB1 3. Dos indivíduos com doença hepática crônica, 37 tinham hipertensão portal clinicamente

significativa. Destes, 30 tinham varizes de esôfago à endoscopia.

Tabela 1 – Baseline, Características clínicas e demográficas.

	Pacientes	N = 52
Masculino/Feminino	41/11	
Idade Média	70, 6 anos	
Etiologias, n (%):		
- Álcool	11 (24,44%)	
- Hepatite C	09 (20%)	
- MASH*	10 (22,22%)	
- Álcool + Hepatite C	07 (15,55%)	
- Hepatite C + MASH	01 (2,22%)	
- Álcool + MASH	03 (6,66%)	
- Hepatite B + MASH	01 (2,22%)	
- Hemocromatose	01 (2,22%)	
- Criptogênica	02 (4,44%)	
Doença Hepática avançada com Hipertensão portal	37	
- Presença de varizes esofágicas, n (%)	30 (81,08%)	
Não cirróticos, n (%)	07 (13,46%)	
- MASLD*, n (%)	04 (57,14%)	
Child-Pugh, n (%)		
- A	24 (53,3%)	
- B	18 (40,0%)	
- C	03 (6,66%)	
ALBI n (%)		
- 1	14 (26,92%)	
- 2	32 (61,53%)	
- 3	06 (11,53%)	
MELD		
- Dentro da normalidade	14 (31,11%)	
Metástases e/ou invasão tumoral vascular	27	
- Invasão da porta, n (%)	15 (55,55%)	
- Metástase pulmonar, n (%)	7 (25,92%)	
- Linfonodo, n (%)	4 (14,81%)	
- Osso, n (%)	5 (18,51%)	
Classificação BCLC		
- BCLC B, n (%)	16 (30,76%)	
- BCLC C, n (%)	36 (69,23%)	

Legenda: MASH*: esteato-hepatite associada a disfunção metabólica; MASLD*: doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica.

Dos pacientes estudados, 10 foram submetidos a biópsia hepática com os seguintes achados: 02 do tipo histológico células claras moderadamente diferenciado, 02 tipo histológico carcinoma hepatocelular clássico pouco diferenciado, 02 tipo histológico carcinoma hepatocelular clássico bem diferenciado, 01 carcinoma hepatocelular esquirroso, macro trabecular pouco diferenciado, 03 de padrão pseudoglandular.

Ao se considerar a referência do laboratório da instituição em que o limite superior da normalidade para alfafetoproteína é de 9,0 ng/mL, 14 pacientes tinham alfafetoproteína dentro da normalidade. O valor maior de alfafetoproteína foi de 303 ng/mL.

Metástases e/ou invasão vascular tumoral foram encontradas em 27 pacientes, invasão tumoral da veia porta foi vista em 15 pacientes e os sítios mais comuns de metástase foram pulmão em 7 pacientes (25,92%), linfonodo em 4 (14,81%) e osso em 05 pacientes (18,51%).

Por fim, a respeito do tempo de uso do sorafenibe, o maior tempo de uso foi de 1757 dias (4 anos e 9 meses). Esse paciente tinha cirrose por hepatite C, um nódulo único de 2,8 x 2,2 x 2,3 cm, em segmento VI, alfafetoproteína de 2,1 ng/mL, fez radioablação e progrediu com metástase pulmonar.

O menor tempo de uso foi de 35 dias. Este paciente tinha doença hepática avançada criptogênica com três nódulos, o maior de 3,8 cm, trombose tumoral e metástase óssea e alfafetoproteína de 5359 ng/mL. Apenas 03 pacientes ainda estavam em uso da medicação na data de finalização do estudo 01 de setembro de 2024 e estes tinham respectivamente, 108, 262 e 234 dias. O desfecho que levou ao encerramento do uso da medicação foi óbito. Dos pacientes, nenhum foi transplantado e somente um deles conseguiu progredir o tratamento para imunoterapia atezolizumab associado a bevacizumab após 1059 dias de uso do sorafenibe.

Ao se considerar o tempo de uso da medicação em intervalos de tempo, observou-se que a sobrevida em 3 meses, foi de 18 pacientes. No intervalo de 03 a 06 meses, 14 pacientes estavam vivos em uso da medicação. De 06 a 09 meses - 07 pacientes, de 09 até 12 meses - 03 pacientes, de 12 até 15 meses - 02 pacientes, de 15 até 18 meses - 01 paciente, de 18 até 24 meses - 04 pacientes, de 24 até 36 meses - 02 pacientes, de 36 até 44 meses - 01 paciente e de 44 até 59 meses - 01 paciente (Figuras 1 e 2). O tempo médio de sobrevida considerando os pacientes analisados no estudo foi de 249,8 dias.

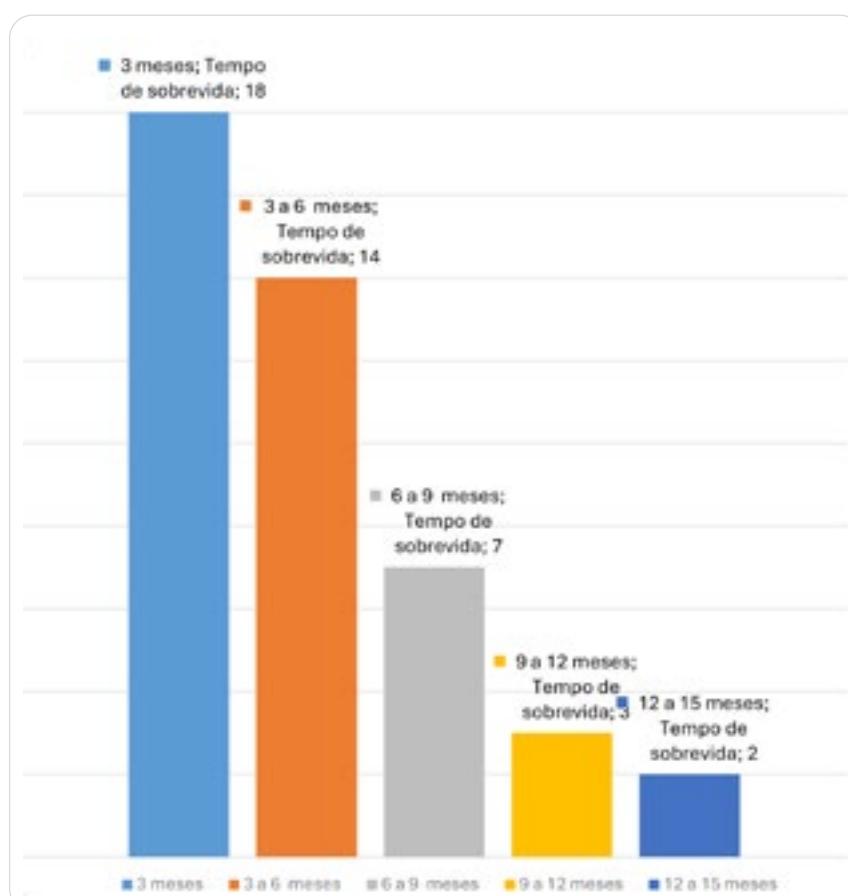


Figura 1 - Tempo de sobrevida em uso de sorafenibe (3 a 15 meses).

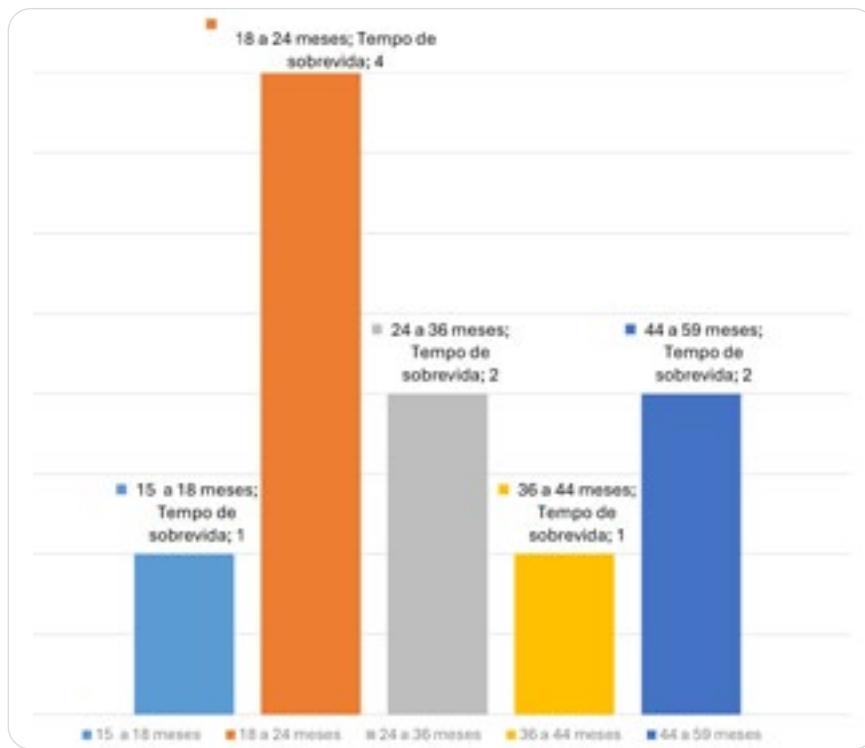


Figura 2 - Tempo de sobrevida em uso de sorafenibe (15 a 59 meses).

DISCUSSÃO

De acordo com a literatura, o CHC é prevalente em pacientes com idade avançada, sexo masculino e com predisposição genética. A idade média para o diagnóstico é de 60 anos com a maior incidência entre os 60 e 74 anos. A proporção de homens para mulheres é de 11:1. Os pacientes do sexo masculino costumam ter maior taxa de progressão, pior resposta ao tratamento e maior taxa de mortalidade. Algumas revisões apontam que o estrogênio talvez tenha um efeito protetor contra o CHC ao modular o ambiente inflamatório, enquanto o receptor de andrógeno pode estar relacionado a hepatocarcinogênese dependente de B-catenina¹⁰. No banco de dados deste estudo, a maior prevalência foi do sexo masculino e a idade média de diagnóstico foi de 70 anos, aproximadamente. A maior parte dos levantamentos epidemiológicos pontua que os principais fatores de risco relacionados ao CHC são hepatite C crônica, hepatite B, consumo excessivo de álcool, diabetes e possivelmente esteato-hepatite com disfunção metabólica (MASH)¹¹. Nesta casuística a etiologia mais comum foi doença

alcoólica, seguida imediatamente de MASH. A literatura aponta também que 20% dos casos de CHC podem ocorrer sem cirrose¹². Neste trabalho 13,4% dos casos não tinham diagnóstico de cirrose¹⁰⁻¹².

O ALBI Score foi concebido como uma medida da função hepática em pacientes com carcinoma hepatocelular. Foi criada a partir do Score de Child-Pugh onde foram eliminadas variáveis redundantes e com a proposta evitar as inconsistências inerentes à classificação de Child-Pugh. É classificada de 1 a 3, sendo 3 a de pior prognóstico. Esse escore conseguiu provar ser pelo menos comparável à classificação de Child-Pugh em termos de capacidade prognóstica do CHC. O valor prognóstico do ALBI para todos os tratamentos de CHC, incluso ressecção, terapia ablativa locoregional e terapia sistêmica foi amplamente relatado por diversas revisões sistemáticas e metanálises. Em comparação com o MELD, o ALBI é suficientemente sensível para detectar a deterioração precoce da função hepática¹³. Vários estudos foram desenvolvidos no intuito de comparar o

Score de ALBI com Child-Pugh em predizer a mortalidade dos pacientes com CHC. Um estudo comparou esses dois escores em pacientes em tratamento com sorafenibe. Os dois foram semelhantes nesse estudo (0.60 versus 0.61, $P >0.05$). A respeito do tempo de mortalidade em 06 meses, 12 meses e 24 meses em uma outra coorte com 167 pacientes, ALBI foi superior no tempo de 06 meses, 12 meses, porém inferior em 24 meses. O que é consenso na maioria dos estudos é que ALBI mostrou maior habilidade discriminativa do que o Child-Pugh para predizer prognóstico de CHC. Porém em diferentes populações, estágios diferentes de doença, há perda de valor prognóstico. De forma que nenhum dos dois escores é suficiente para predizer o comportamento desses pacientes e há necessidade de reconhecimento de marcadores moleculares que possam contribuir no seu acompanhamento ¹⁴. Nos dados deste estudo, a maioria dos pacientes foi classificado como ALBI 2 e a maior parte, cerca de 53%, era Child-Pugh A ¹³⁻¹⁴.

O nível de alfafetoproteína parece correlacionar-se com tamanho e extensão tumoral. Em alguns relatórios tem-se mostrado como um preditor independente de sobrevida. Pacientes com alfafetoproteína maior que 10.000 costumam ter menor tempo de sobrevida em comparação com aqueles em uso de alfafetoproteína menor que 200¹⁵. Há um estudo realizado por Lee et al. que mostrou que 47,1 % dos CHC ao diagnóstico tinham alfafetoproteína normal ¹⁶. Nesta casuística, 26% dos pacientes tinham alfafetoproteína normal ¹⁵⁻¹⁶.

Quanto ao tipo histológico, existem vários subtipos segundo a classificação de 2019 da OMS, esteato-hepatítico, esquirroso, células claras, cromófobo, fibrolamelar, rico em neutrófilos, rico em linfócitos, macrotrabecular e o clássico. Tumores de células claras bem diferenciados parecem ter

melhor prognóstico ¹⁷. Entretanto, a biópsia hepática não é necessária para o diagnóstico e pode ser considerada em tumores que não têm alto risco para CHC, em pacientes nos quais a confirmação de doença metastática pode alterar o tratamento ou quando se deseja um estudo molecular e histológico ¹⁷⁻¹⁸.

A terapia sistêmica é indicada para pacientes com CHC multifocal e avançado e tem como principal objetivo aumentar a sobrevida e qualidade de vida desses pacientes ¹. Contudo, a progressão do tumor e/ou eventos adversos relacionados ao tratamento também podem levar pacientes com BCLC menos avançado para tratamentos que seriam recomendados para estágios mais avançados ⁹.

O sorafenibe é uma molécula que inibe a proliferação de células tumorais e a angiogênese tumoral e aumenta a taxa de apoptose em uma ampla gama de modelos tumorais. Ela age inibindo as serinas-treoninacinasas Raf-1 e β -Raf e a atividade da tirosinacina das receptores do fator de crescimento endotelial vascular, 1, 2 e 3 e do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas β (PDGFR- β). A sinalização celular mediada pelas vias Raf-1 e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) foi implicada na patogênese molecular do carcinoma hepatocelular. O estudo multicêntrico nomeado SHARP, fase 3, duplo cego com 602 pacientes com carcinoma hepatocelular avançado que não tinham recebido tratamento sistêmico anterior, foi destinado a sorafenibe 400 mg duas vezes ao dia ou placebo. Neste estudo foram classificados como portadores de doença avançada os pacientes que não eram elegíveis para transplante ou que tiveram progressão da doença após terapias cirúrgicas ou locorregionais. Os pacientes tinham que ter um estado de desempenho do Eastern Cooperativa Oncology Group (ECOG) de 2 ou menos, classe funcional Child-Pugh A, expectativa de vida de 12 semanas ou mais,

função hematológica adequada, função hepática adequada e função renal adequada. O estudo teve como resultado principal uma sobrevida mediana maior no grupo sorafenibe do que no grupo placebo (10,7 meses versus 7,9 meses) IC de 95%, 0,55 a 0,87; $P <0,001$) e após 01 ano a taxa foi de 44% no grupo sorafenibe contra 33% no grupo placebo¹⁹. Esse estudo colocou então o sorafenibe como possibilidade de droga de primeira linha no tratamento do CHC visto que ele foi capaz de prolongar a sobrevida mediana e o tempo de progressão em quase 03 meses em pacientes com CHC avançado. No levantamento de dados dos pacientes da referida instituição, o tempo médio de sobrevida foi de 08 meses. Nos primeiros 15 meses percebe-se uma curva decrescente no tempo de sobrevida, com redução cada vez maior do número de pacientes vivos comparando o período de 01 a 03 meses e 12 a 15 meses. A partir dos 15 meses há um comportamento aleatório do número de pacientes vivos em tratamento. Alguns estudos de vida real também se propuseram a acompanhar o tempo de sobrevida dos pacientes em uso de sorafenibe, Sacco et al.,²⁰ realizaram o acompanhamento de cerca de 800 pacientes e a média de sobrevida foi de 34,8 meses com as taxas de sobrevida de 2, 3 e 5 anos de aproximadamente 76,3, 46,4 e 25,4%¹⁹⁻²⁰.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste trabalho, em comumhão a outros já realizados, reforçou a eficácia do sorafenibe como possibilidade de droga de primeira linha no tratamento de paciente com contraindicação à imunoterapia, ou com impossibilidade de acesso a essas novas terapias.

Na população estudada a causa mais comum de doença hepática crônica com carcinoma hepatocelular avançado foi alcoólica, seguida imediatamente de esteato hepatite associada a disfunção metabólica. O escore de ALBI também foi calculado para cada paciente, a maior parte classificado como Albi 2. O sítio de metástase mais comum foi pulmão e a maior parte dos pacientes apresentou invasão tumoral da veia porta. Quanto ao marcador alfafetoproteína, 26,92% dos pacientes tinham esse valor dentro da normalidade.

Por fim, neste estudo de vida real, o sorafenibe foi capaz de promover uma sobrevida significativa, com média de 249,8 dias, nos pacientes que tinham carcinoma hepatocelular com indicação de terapia sistêmica.

REFERÊNCIAS

1. Chagas AL, Mattos AA, Carrilho FJ, Bittencourt PL. Brazilian Society of Hepatology updated recommendations for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Arq Gastroenterol. 2020;57(suppl 1):1-20.
2. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2019;380(15):1450-62.
3. Wolf E, Rich NE, Marrero JA, Parikh ND, Singal AG. Use of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients With Cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2021;73(2):713-25.
4. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford). 2005;7(1):26-34.
5. Yi J, Gwak GY, Sinn DH, Kim YJ, Kim HN, Choi MS, et al. Screening for extrahepatic metastases by additional staging modalities is required for hepatocellular carcinoma patients beyond modified UICC stage T1. Hepatogastroenterology. 2013;60(122):328-32.
6. Harding JJ, Abu-Zeinah G, Chou JF, Owen DH, Ly M, Lowery MA, et al. Frequency, Morbidity, and Mortality of Bone Metastases in Advanced

- Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(1):50-58.
7. Ronot M, Fouque O, Esvan M, Lebigot J, Aubé C, Vilgrain V. Comparison of the accuracy of AASLD and LI-RADS criteria for the non-invasive diagnosis of HCC smallerthan 3 cm. *J Hepatol.* 2018;68(4):715-23.
8. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Fígado Dis.* 1999;19(3):329-38.
9. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-93.
10. Toh MR, Wong EY, Wong SH, Tian Ng AW, Loo LH, Chow PK, Ngeow J. Global Epidemiology and Genetics of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2023;164(5):766 -82.
11. Kulik L, El-Serag H. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2019;156(2):477-91.
12. Desai A, Sandhu S, Lai JP, Sandhu DS. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a comprehensive review. *World J Hepatol.* 2019;11(1):1-18.
13. Toyoda H, Johnson PJ. The ALBI score: from liver function in patients with HCC to a general measure of liver function. *JHEP Rep.* 2022;4(10):100557.
14. Peng Y, Wei Q, He Y, Xie Q, Liang Y, Zhang L, et al. ALBI versus child-pugh in predicting outcome of patients with HCC: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(5):383-400.
15. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangoor P, Lertmaharit S, Hanvivatvong O, Kullavanijya P, Poovorawan Y. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol.* 2000;31(4):302-08.
16. Fu CC, Wei CY, Chu CJ, Lee PC, Huo T, Huang YH, et al. The outcomes and prognostic factors of patients with hepatocellular carcinoma and normal serum alpha fetoprotein levels. *J Formos Med Assoc.* 2023;122(7):593-602.
17. Okuda K, Musha H, Nakajima Y, Kubo Y, Shimokawa Y, Nagasaki Y, et al. Clinicopathologic features of encapsulated hepatocellular carcinoma: a study of 26 cases. *Câncer.* 1977;40(3):1240-45.
18. Russo FP, Imondi A, Lynch EM, Farinati F. When and how should we perform a biopsy for HCC in patients with liver cirrhosis in 2018? A review. *Dig Liver Dis.* 2018;50(7):640-46.
19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.
20. Sacco R, Granito A, Bargellini I, Zolfino T, Saitta C, Marzi L, et al. Clinical outcomes with long-term sorafenib treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter real-life study. *Future Oncol.* 2018;14(29):3049-58.