



## Análise de sobrevida de pacientes com carcinoma hepatocelular avançado tratados com sorafenibe

*Analyses of the overall survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib*

Geisy de C. Alcantara<sup>1</sup>; Dulce Helena N. Couto<sup>1</sup>; Cristiano G. Duque<sup>1</sup>; Suzana S. de Aguiar<sup>1</sup>; Mario Jorge S. da Silva<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia primária do fígado mais comum e fatal, representa 98% das neoplasias de fígado e acomete principalmente os portadores de cirrose hepática. O sorafenibe é um inibidor multiquinase e atua reduzindo a proliferação de células tumorais, a angiogênese do tumor e aumenta a taxa de apoptose. Foi o primeiro agente a demonstrar um aumento estatisticamente significativo, porém modesto, da sobrevida de pacientes com CHC avançado. **Objetivo:** Analisar a sobrevida global de pacientes brasileiros com carcinoma hepatocelular avançado tratados com sorafenibe, além de descrever o perfil sociodemográfico, clínico-patológico e de tratamento. **Métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes tratados no período de 2010 a 2013 em uma instituição pública de referência para o tratamento do câncer no Rio de Janeiro. Foi considerado como desfecho o óbito ou a data da última consulta no período. A avaliação exploratória de sobrevida global foi efetuada utilizando-se o método de Kaplan-Meier. **Resultados:** Foram incluídos 24 pacientes, sendo a maioria da população estudada do sexo masculino, com média de idade de 59,9. A sobrevida global mediana foi de 8 meses (IC95% 4,36-11,64). **Conclusão:** Os resultados apontam para um ganho na sobrevida global de pacientes com CHC avançado em uso de sorafenibe, porém melhorias na organização do sistema de saúde e nas práticas assistenciais são necessárias para favorecer melhora no indicador de sobrevida.

**Palavras-chave:** Análise de Sobrevida; Carcinoma Hepatocelular; Protocolos de Quimioterapia Antineoplásica; Sorafenibe; Tratamento Paliativo.

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCa), Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Geisy de Carvalho Alcantara. Avenida Visconde de Cairú, 495/203 - CEP 25050-420 Vila Leopoldina- Duque de Caxias- Rio de Janeiro (RJ).  
[geisycarvalho2011@gmail.com](mailto:geisycarvalho2011@gmail.com)

**Declaração de Conflitos de Interesse:** Nada a declarar.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver neoplasm, occurring in 98% of liver cancers and mainly affecting patients with liver cirrhosis. Sorafenib is a multikinase inhibitor; it decreases tumor cell proliferation, tumor angiogenesis and increases the rate of apoptosis. It was the first agent to demonstrate a modest statistically significant increase on survival of patients with advanced HCC.

**Objective:** To analyze the overall survival of Brazilian patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with Sorafenib, and to describe the socio-demographic, clinical-pathology, and treatment profiles. **Methods:** Retrospective study of patients treated in the period between 2010 and 2013 in a public reference institution for the treatment of cancer in Rio de Janeiro. Either death or the date of the last medical appointment in the period was considered as the outcome. Exploratory global survival assessment was performed using the Kaplan-Meier method. **Results:** Twenty-four patients were included. The age average of most of the population was 59.9 years. The median overall survival was 8 months (95% CI, 4.36-11.64). **Conclusion:** Sorafenib treatment resulted in a gain in the overall survival of patients with advanced HCC. Improvements in the organization of the Brazilian health care system and in cancer care are needed to produce better survival indicators.

**Key words:** Survival analysis, Hepatocellular carcinoma, Chemotherapy protocols, Antineoplastic, Sorafenib, Palliative Care.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia primária do fígado mais comum e fatal, representando 98% dos tumores malignos hepáticos e acomete principalmente os portadores de cirrose hepática<sup>1,2</sup>.

Carrilho *et al*<sup>3</sup> demonstraram a existência de disparidades em relação ao estadiamento, classificação e seleção do tratamento do CHC nas diferentes regiões geográficas do Brasil. No entanto, estudos nacionais atualizados relacionados à epidemiologia do CHC e os resultados obtidos com tratamentos empregados nos diferentes estádios da doença são escassos<sup>4</sup>.

São considerados fatores de risco para CHC: cirrose hepática, infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) e o vírus da hepatite C (HCV), exposição prolongada a aflatoxina, hemocromatose, deficiência de alfa-1-antitripsina, ingestão de álcool, doença de Wilson. Esses fatores diferem de acordo com sua prevalência em diferentes áreas geográficas<sup>5</sup>. Estudo realizado no Brasil revelou que o HCV foi o fator de risco mais presente na maioria dos pacientes estudados<sup>4</sup>.

O CHC em estágio inicial é assintomático, a maioria dos pacientes é diagnosticada em estágio avançado, no qual as opções curativas não são mais aplicáveis, o que explica a baixa sobrevida de pacientes na ocasião do

diagnóstico<sup>6</sup>. Segundo Gomes *et al*<sup>7</sup> o paciente poderá ter sobrevida inferior a um mês se o diagnóstico ocorrer somente na fase sintomática.

Para a obtenção do diagnóstico e estadiamento incluem-se exame físico, dosagem sérica de alfa-fetoproteína (AFP) e outros marcadores, ultrassonografia (USG), ressonância nuclear magnética (RNM), tomografia computadorizada, entre outros<sup>8,9</sup>.

O sistema TNM (Tumor primário, Nódulos regionais, Metástase à distância) e o *Barcelona Clinic Liver Câncer* (BCLC) são aplicados para o estadiamento da doença<sup>9</sup>. Escores prognósticos de Okuda e *Child-Pugh* (CP) são instrumentos utilizados para determinar a reserva hepática, tamanho do tumor, presença de ascite entre outros. O BCLC, *Performance Status* (PS) e o CP são norteadores da terapia<sup>12</sup>.

A escolha da terapia depende da classificação do tumor, condição geral do paciente e da reserva hepática<sup>9</sup>. Por muito tempo o manejo de pacientes com CHC avançado era limitado, devido à neoplasia ser resistente à quimioterapia e radioterapia convencional, tendo apenas como suporte, o controle de sintomas<sup>10</sup>.

Nos últimos anos, a quimioembolização e a quimioterapia sistêmica paliativa vêm sendo adotadas com intuito de controlar os sintomas do

CHC avançado<sup>11</sup>. Porém, evidências de vantagem terapêutica relacionadas, especialmente, ao aumento da sobrevida só foram demonstradas para o sorafenibe<sup>11, 12</sup>.

Sorafenibe é um inibidor multiquinase e atua reduzindo a proliferação de células tumorais, a angiogênese do tumor e aumenta a taxa de apoptose<sup>2, 11, 13</sup>. As reações adversas ao medicamento (RAM) mais comuns relacionadas ao tratamento, que podem limitar os benefícios da terapia e impactar na qualidade de vida, são: síndrome mão-pé, diarreia, alopecia e fadiga<sup>14, 15</sup>. O manejo adequado das RAM pode ser um artifício para minimizar a redução de dose ou até mesmo a suspensão do tratamento com sorafenibe.

Apenas um limitado número de pacientes diagnosticados com CHC avançado tem acesso ao tratamento com o sorafenibe<sup>3</sup>, cenário este que pode ser atribuído a uma série de fatores como: o alto custo do medicamento, o modesto aumento da sobrevida e os recursos limitados dos serviços de saúde, principalmente em países em desenvolvimento<sup>16</sup>, como o Brasil.

O objetivo do presente estudo foi analisar a sobrevida global de pacientes brasileiros com CHC avançado, tratados com sorafenibe em uma instituição pública de saúde, além de descrever o perfil sociodemográfico, clínico-

patológico e de tratamento destes indivíduos.

## MÉTODO

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, com pacientes diagnosticados com CHC avançado, submetidos ao tratamento com sorafenibe, provenientes do serviço de oncologia clínica de uma instituição pública de saúde do estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Os critérios de inclusão foram: pacientes diagnosticados com CHC avançado, que iniciaram o tratamento com sorafenibe no período de 01 de janeiro 2010 a 31 de dezembro de 2013. A dose inicial prescrita foi de 800 mg/dia. Foram excluídos pacientes: com idade inferior a 18 anos, que apresentavam outras neoplasias associadas, o CHC como segundo tumor primário ou que estavam com prontuário incompleto.

O instrumento de pesquisa foi construído para o estudo com base na observação da literatura, com o intuito de elencar as variáveis mais utilizadas para a análise de sobrevida<sup>11, 15</sup> e as informações necessárias para mensurar os escores mais empregados na avaliação dos pacientes com essa neoplasia, caso estes não estivessem descritos em prontuário<sup>7, 9, 17</sup>.

Foram coletados dos prontuários dados:

- sociodemográficos: sexo, data de nascimento, raça/cor/etnia

(autorrelato), idade ao diagnóstico e história familiar de câncer;

- clínico-patológicos e fatores prognósticos: data da primeira consulta na instituição, data de início dos sintomas, data do diagnóstico, situação do diagnóstico, exame que levou a suspeita, exames realizados para o diagnóstico, sintomas, sinais, presença de ascite, classificação da ascite, presença de trombose da veia porta, hipertensão portal, metástase, comprometimento de linfonodo regional, encefalopatia, número de nódulos, tamanho dos nódulos, tratamento prévio, presença de doenças de base, consumo de álcool e tabaco e tempo de duração do consumo de ambos, escores de estadiamento CP, PS, TNM, OKUDA, BCLC, exames laboratoriais de função hematológica, função hepática e função renal, data da última avaliação clínica e data do óbito;
- terapêuticos sobre o tratamento com sorafenibe: data de início, dose inicial, alteração da dose, motivo da alteração, dose utilizada após a alteração, pausa durante o tratamento, motivo da pausa, suspensão do sorafenibe, motivo da suspensão e tratamento subsequente.

Foi considerado como desfecho o óbito ou a data da última consulta no período do estudo. A condição vital dos participantes do estudo foi obtida com base nas informações contidas nos prontuários físicos e eletrônicos. Ao término de tais verificações, os

pacientes que não tiveram a condição vital comprovada e aqueles que deixaram de ser acompanhados, por quaisquer motivos, foram censurados na data da última informação contida nos prontuários.

A análise descritiva da população do estudo foi realizada para as variáveis categóricas por meio das frequências absoluta (n) e relativa (%) e, para as variáveis contínuas, através da determinação de medidas de tendência central e de dispersão. A avaliação exploratória de sobrevida global foi efetuada utilizando-se o método de Kaplan-Meier.

As análises estatísticas foram realizadas no programa *Statistical Package for Social Sciences*– SPSS®, versão 20.0.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa- CAAE 30590514.1.0000.5274.

## RESULTADOS

Durante o período do estudo, 47 pacientes iniciaram o tratamento com sorafenibe, porém 23 foram excluídos por apresentarem outros tumores ou por serem menores de 18 anos, e 24 foram elegíveis para as análises.

A maioria da população estudada era do sexo masculino (91,7%), tabagista (70,8%) e faziam consumo de álcool (70,8%), e a média de idade foi de 59,9 (+/-11,9) anos. Houve predomínio da cor branca (75,0%) ea história de câncer na família

foi relatada por 45,0% dos pacientes (Tabela 1).

**Tabela 1** Características sociodemográficas de pacientes com carcinoma hepatocelular avançado tratados com sorafenibe em uma instituição pública do Rio de Janeiro, Brasil, entre 2010-2013.

| Variáveis                          | Média (DP) <sup>a</sup> | Mediana (máx <sup>b</sup> -mín <sup>c</sup> ) | N  | %    |
|------------------------------------|-------------------------|---|----|------|
| <b>Idade</b>                       | 59.9 (+/-11,9)          | 59.5 (31-82)                                  |    |      |
| <b>Sexo</b>                        |                         |   |    |      |
| Masculino                          |                         |   | 22 | 91,7 |
| Feminino                           |                         |   | 2  | 8,3  |
| <b>Raça/cor da pele</b>            |                         |   |    |      |
| Branca                             |                         |   | 18 | 75,0 |
| Parda                              |                         |   | 4  | 16,7 |
| Preta                              |                         |   | 2  | 8,3  |
| <b>História Familiar de câncer</b> |                         |   |    |      |
| Sim                                |                         |   | 11 | 45,8 |
| Não                                |                         |   | 11 | 45,8 |
| Sem informação                     |                         |   | 2  | 8,3  |
| <b>Consumo de álcool</b>           |                         |   |    |      |
| Sim                                |                         |   | 17 | 70,8 |
| Não                                |                         |   | 7  | 29,2 |
| <b>Consumo de tabaco</b>           |                         |   |    |      |
| Sim                                |                         |   | 17 | 70,8 |
| Não                                |                         |   | 7  | 29,2 |

<sup>a</sup>Desvio Padrão; <sup>b</sup>máximo; <sup>c</sup>mínimo.

O tempo mediano entre as manifestações clínicas e o desfecho foi 21,0 meses, entre a primeira consulta e o desfecho foi de 12,5 meses e entre o início do sorafenibe e o desfecho foi de 8 meses.

A USG foi o exame que proporcionou a suspeita de CHC em 41,7% dos casos, sendo confirmado o diagnóstico através de biópsia, RNM e/ou dosagem de AFP. O diagnóstico de CHC em 70,8% dos casos foi fornecido na instituição onde foi realizado o estudo (Tabela 2).

A dor abdominal foi o sintoma mais referido (45,8%), no momento do diagnóstico, e emagrecimento e a esplenomegalia (45,8% cada) foram os sinais mais frequentes. A maioria dos pacientes (83,3%) apresentava mais de um sintoma ou sinal (Tabela 2).

A cirrose isolada ou associada a outro fator foi relatada em 54,3% dos prontuários, o HCV foi identificado em 50,0% dos pacientes e 70,8% dos pacientes tinham histórico de consumo de tabaco e álcool (Tabela 2).

**Tabela 2** Características clínico-patológicas, escores de estadiamento e prognóstico e valores de alfafetoproteína de pacientes com carcinoma hepatocelular no início do tratamento com sorafenibe em uma instituição do Rio de Janeiro, Brasil, entre 2010-2013.

| Variáveis   | N  | %    |
|---|----|------|
| <b>Exames que proporcionaram suspeita de CHC</b>      |    |      |
| USG <sup>a</sup>                                      | 10 | 41,7 |
| TC <sup>b</sup>                                       | 9  | 37,5 |
| RN <sup>c</sup>                                       | 8  | 33,3 |
| AFP <sup>d</sup>                                      | 3  | 12,5 |
| <b>Exames realizados para obtenção do diagnóstico</b> |    |      |
| Biópsia   | 8  | 33,3 |
| RN <sup>c</sup>                                       | 8  | 33,3 |
| AFP <sup>d</sup>                                      | 5  | 20,8 |
| Outros  | 8  | 33,3 |
| Não realizou  | 2  | 8,3  |
| Sem informação  | 4  | 16,7 |
| <b>Sintomas ao diagnóstico</b>                        |    |      |
| Dor abdominal   | 11 | 45,8 |
| Febre   | 3  | 12,5 |
| Outros  | 5  | 20,8 |
| Assintomático   | 6  | 25   |
| Sem informação  | 3  | 11,1 |
| <b>Sinais ao diagnóstico</b>                          |    |      |
| Emagrecimento   | 11 | 45,8 |
| Esplenomegalia  | 11 | 45,8 |
| Ascite  | 10 | 41,7 |
| Trombose de veia porta                                | 10 | 41,7 |
| Hepatomegalia   | 6  | 25   |
| Icterícia   | 4  | 16,7 |
| Outros  | 7  | 29,2 |
| Não houve sinais                                      | 4  | 16,7 |
| Sem informação  | 1  | 4,2  |
| <b>Encefalopatia hepática</b>                         |    |      |
| Sim   | 2  | 8,3  |
| Não   | 22 | 91,7 |
| <b>Cirrose biliar primária</b>                        |    |      |
| Sim   | 5  | 20,8 |
| Não   | 19 | 79,2 |
| <b>Fatores de risco</b>                               |    |      |
| Hepatite B + cirrose                                  | 4  | 16,7 |
| Hepatite B  | 2  | 8,3  |
| Hepatite C + cirrose                                  | 4  | 16,7 |
| Hepatite C  | 5  | 20,8 |
| Hepatites B e C + cirrose                             | 1  | 4,2  |
| Hepatites B e C                                       | 2  | 8,3  |
| Cirrose com etiologia não definida                    | 3  | 12,5 |
| Esteatopatia não alcoólica + cirrose                  | 1  | 4,2  |
| Sem informação  | 2  | 8,3  |
| <b>Consumo de álcool</b>                              |    |      |
| Sim   | 17 | 70,8 |
| Não   | 7  | 29,2 |
| <b>Consumo de tabaco</b>                              |    |      |
| Sim   | 17 | 70,8 |
| Não   | 7  | 29,2 |

**Tabela 2** Características clínico-patológicas, escores de estadiamento e prognóstico e valores de alfafetoproteína de pacientes com carcinoma hepatocelular no início do tratamento com sorafenibe em uma instituição do Rio de Janeiro, Brasil, entre 2010-2013 (continuação).

| Variáveis                                    | N  | %    |
|--|----|------|
| <b>Metástase à distância</b>                 |    |      |
| Sim  | 13 | 54,2 |
| Não  | 11 | 45,8 |
| <b>Comprometimento linfonodal (regional)</b> |    |      |
| Sim  | 9  | 37,5 |
| Não  | 15 | 62,5 |
| <b>Número de nódulos hepáticos</b>           |    |      |
| Único  | 8  | 33,3 |
| Múltiplos                                    | 16 | 66,7 |
| <b>Tamanho dos nódulos hepáticos</b>         |    |      |
| < 5 cm                                       | 3  | 12,5 |
| ≥ 5 cm                                       | 7  | 29,2 |
| Variados                                     | 12 | 50   |
| Sem informação                               | 2  | 8,3  |
| <b>Classificação Child-Pulgh</b>             |    |      |
| A  | 17 | 70,8 |
| B  | 2  | 8,3  |
| Sem informação                               | 5  | 20,8 |
| <b>Performance Status</b>                    |    |      |
| 0  | 3  | 12,5 |
| 1  | 18 | 75   |
| 2  | 2  | 8,2  |
| Sem informação                               | 1  | 4,2  |
| <b>Alfafetoproteína</b>                      |    |      |
| <400 ng/mL                                   | 12 | 50   |
| ≥400 ng/mL                                   | 8  | 33,3 |
| Sem informação                               | 4  | 16,7 |
| <b>Tratamento prévio realizado</b>           |    |      |
| Quimioembolização isolada                    | 10 | 41,6 |
| Outros tratamentos*                          | 3  | 12,6 |
| Nenhum tratamento prévio                     | 10 | 41,6 |
| Sem informação                               | 1  | 4,2  |

\* Quimioembolização associada a ressecção cirúrgica, quimioembolização associada a radiofrequência e quimioterapia oral; <sup>a</sup>Ultrassonografia; <sup>b</sup>Tomografia computadorizada; <sup>c</sup>Ressonância magnética

<sup>d</sup> Alfa-fetoproteína

Entre os prontuários que dispunham de relato da classificação de CP no início do tratamento, 70,8% eram do tipo A. Em relação ao PS, 75,0% apresentavam PS1. Em 33,3% dos pacientes o valor de AFP foi menor ou igual a 400 ng/mL (Tabela 2).

Quanto às características relacionadas ao tratamento com sorafenibe (Tabela 3), a dose inicial prescrita em todos os casos foi de 800 mg/dia e 33,3% dos pacientes

realizaram alterações na dose ao longo do tratamento. As circunstâncias que levaram às alterações das doses foram variadas, sendo a mais presente relacionada à toxicidade não especificada. A dose diária adotada em 62,5% dos casos, em que ocorreu alteração, foi de 600 mg. Foi necessário suspender temporariamente o tratamento em 16,7% dos casos, tendo como principal motivo relatado à progressão de doença. A suspensão



definitiva do tratamento ocorreu em 83,3% dos pacientes e as causas mais frequentes foram queda da PS e a progressão de doença. A conduta adotada após o término do tratamento

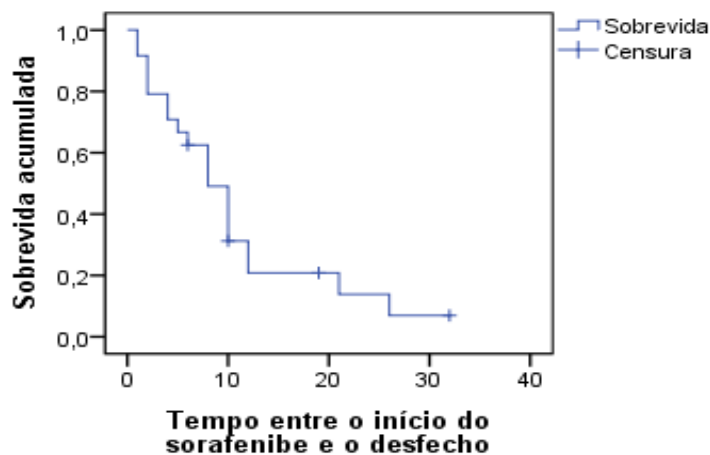
com sorafenibe em 75,0% dos casos foi à condução do paciente a unidade de Cuidados Paliativos, para suporte básico de vida, conforme demonstrado na Tabela 3.

**Tabela 3** Características relacionadas ao tratamento com sorafenibe de pacientes com carcinoma hepatocelular em uma instituição do Rio de Janeiro, Brasil, entre 2010-2013.

| Variáveis                                       | N  | %    |
|---|----|------|
| <b>Alteração de dose</b>                        |    |      |
| Sim   | 8  | 33,3 |
| Não   | 16 | 66,7 |
| <b>Motivo da alteração de dose</b>              |    |      |
| Plaquetopenia                                   | 2  | 20,0 |
| Síndrome mão-pé                                 | 1  | 10,0 |
| Diarreia  | 1  | 10,0 |
| Varizes esofagianas                             | 1  | 10,0 |
| Toxicidade não especificada                     | 3  | 30,0 |
| Sem informação                                  | 1  | 10,0 |
| <b>Dose utilizada após alteração</b>            |    |      |
| 400 mg  | 3  | 37,5 |
| 600 mg  | 5  | 62,5 |
| <b>Pausa durante o tratamento</b>               |    |      |
| Sim   | 4  | 16,7 |
| Não   | 20 | 83,3 |
| <b>Motivo da pausa durante o tratamento</b>     |    |      |
| Progressão de doença                            | 2  | 50,0 |
| Plaquetopenia                                   | 1  | 25,0 |
| Toxicidade não especificada                     | 1  | 25,0 |
| <b>Suspensão do sorafenibe</b>                  |    |      |
| Sim   | 20 | 83,3 |
| Não   | 4  | 16,7 |
| <b>Motivo da suspensão do sorafenibe</b>        |    |      |
| Queda no PS <sup>a</sup> e Progressão de doença | 7  | 35,0 |
| Progressão de doença                            | 5  | 25,0 |
| Toxicidade não especificada                     | 2  | 10,0 |
| IAM <sup>b</sup>                                | 1  | 5,0  |
| Múltiplas causas                                | 5  | 25,0 |
| <b>Tratamento após término do sorafenibe</b>    |    |      |
| Cuidados paliativos                             | 18 | 75,0 |
| Quimioembolização                               | 2  | 8,3  |
| Quimioterapia sistêmica                         | 1  | 4,2  |
| Sem informação                                  | 3  | 12,5 |

<sup>a</sup>Performance Status; <sup>b</sup> Infarto Agudo do Miocárdio

A mediana da sobrevida global foi de 8 meses (IC 95% 4,36-11,64) e a sobrevida em 12 meses foi de aproximadamente 30% (Figura 1).



## DISCUSSÃO

Este estudo permitiu conhecer a sobrevida global e o perfil de pacientes brasileiros com CHC avançado, tratados com sorafenibe em uma instituição pública de referência para o tratamento oncológico. Em geral, as características da população investigada foram semelhantes ao encontrado em outros estudos<sup>3, 4, 18</sup>.

As doenças de base e comportamento social, como o consumo de álcool, são descritos na literatura como fatores predisponentes para o desenvolvimento de CHC<sup>11, 19, 20</sup>. Nos pacientes, deste estudo, a hepatopatia gerada pelo HCV, a cirrose isolada ou associada e o consumo de álcool foram os fatores de risco presentes na maioria dos casos. Uma questão que se destaca, refere-se à (des)organização

da rede de atenção em oncologia, considerando que a maioria dos pacientes (70,8%) só receberam diagnóstico da doença em uma unidade de alta complexidade, por um oncologista. De acordo com a regulamentação vigente<sup>21</sup>, um paciente apenas deveria ser encaminhado para uma unidade de alta complexidade após obter seu diagnóstico em um ponto de atenção secundária. No caso do CHC, o exame de escolha para rastreamento e diagnóstico, acessível a grande parte da população, é a USG, pois apresenta baixo custo e alta sensibilidade e especificidade<sup>3, 8, 22</sup>.

Um outro exame passível de ser realizado na atenção secundária, que também é recomendado para o rastreamento do CHC, é a dosagem de AFP. A AFP sérica pode apresentar-se elevada com o desenvolvimento da doença<sup>7</sup>. Segundo Miquel *et al*<sup>22</sup> níveis elevados de AFP parecem ser um fator preditor de mortalidade pelo CHC e estão relacionados com o tamanho do tumor. No presente estudo, 33,3% dos pacientes apresentaram valores de AFP elevados antes do início do tratamento.

Um conjunto de características clínicas pode influenciar negativamente a sobrevida dos pacientes com CHC. O surgimento de sinais e sintomas, como dor abdominal e emagrecimento, denota o estágio avançado da doença e a iminência de falência hepática<sup>7, 23</sup>. A presença de ascite é um fator que está relacionado à pior sobrevida dos

pacientes com CHC<sup>8</sup>. A trombose de veia porta e a hipertensão portal são fatores que limitam as possíveis abordagens curativas para o CHC, podendo influenciar negativamente a sobrevida dos pacientes, por estarem associadas à disseminação do tumor e à deterioração da função hepática<sup>24</sup>. A presença de metástases e o comprometimento linfonodal são considerados fatores limitantes da sobrevida<sup>7</sup>. Além disso, nódulos > 5cm e a presença de múltiplos nódulos no momento do diagnóstico configuram um pior prognóstico<sup>22</sup>. Todas essas características foram observadas nos pacientes do presente estudo. Assim, essa diversidade de fatores pode ter influenciado à sobrevida global identificada, a qual foi menor que a encontrada no estudo de Llovet *et al* (2008)<sup>11</sup> em que a sobrevida global foi de 10,7 meses.

Cabe destacar que a identificação precoce de sinais e sintomas pode minimizar os impactos da doença. Porém, a baixa resolutividade do sistema de saúde na detecção precoce do CHC e no encaminhamento adequado dos pacientes para tratamento pode influenciar negativamente na sobrevida.

O tratamento prévio com quimioembolização foi a intervenção terapêutica realizada pela maioria dos pacientes, à semelhança de outros estudos<sup>20</sup>. Ressalta-se, porém, que embora a quimioembolização configure

a terapia paliativa mais empregada para o CHC avançado em todo mundo, não há evidências suficientes relacionadas ao aumento da sobrevida<sup>12, 25</sup>. Neste sentido, é questionável o emprego dessa técnica na população estudada, considerando a ausência de evidências e o aumento dos custos em saúde gerados pela utilização do procedimento.

O sistema de classificação CP é o mais empregado para fornecer o prognóstico de casos de CHC, como critério de elegibilidade para iniciar a terapia com sorafenibe e empregado para ajustar a dose do medicamento ao longo do tratamento, se necessário<sup>7, 14, 19</sup>. Aproximadamente 20% dos pacientes do presente estudo não apresentaram essa classificação em prontuário. Segundo Walko & Grande<sup>26</sup> pacientes classificados como CP B apresentam maior risco de desenvolver toxicidades com o uso do sorafenibe, não sendo recomendado utilizar este medicamento para este grupo de pacientes. Esta informação é ratificada nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em Oncologia publicada pelo Ministério da Saúde (2014)<sup>12</sup>.

Quanto ao sistema de classificação PS, estudos descrevem que pacientes com melhor classificação do PS demonstram ter ganhos significativos na sobrevida quando utilizam sorafenibe<sup>19, 20</sup>, não recomendando, portanto, o uso deste

medicamento em pacientes com PS  $\geq 2$ . No presente estudo, mesmo não havendo recomendação, foram identificados pacientes classificados como CP B e/ou PS 2 utilizando sorafenibe. Este fato aponta para o uso irracional do medicamento que pode trazer comprometimentos clínicos aos pacientes e econômicos ao sistema de saúde.

Além do CP e PS, outras formas de classificação tumoral para definição do prognóstico do CHC vêm sendo descritas na literatura, tais como o TNM, OKUDA e o BCLC<sup>7</sup>. No entanto, 91,6% dos prontuários não dispunham de dados sobre TNM e OKUDA e em 79,2% não havia informação sobre a classificação BCLC. Assim, não foi possível realizar as classificações para esses escores, devido ao grande número de *missings*.

Destaca-se que o sistema BCLC é o recomendado pela Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado (AASLD) e pela Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL)<sup>7</sup>. Esse sistema é empregado em estudos internacionais para determinar o início da terapia e para ajuste de dose de sorafenibe. Considerando que o sorafenibe é um medicamento de alto custo, o ajuste da dose pode oferecer um maior controle sobre os custos advindos de sua incorporação no sistema de saúde. Cammà *et al*<sup>17</sup> ao realizarem um estudo sobre custo-efetividade com sorafenibe concluíram

que a dose ajustada de acordo com a classificação BCLC é a mais custo efetiva. Desta forma, é altamente recomendado o uso dessa classificação para o ajuste de dose do sorafenibe.

O prontuário de forma consensual permeia a prática diária da equipe multiprofissional envolvida no cuidado do paciente devendo agregar informações claras de forma que possibilite a geração da continuidade do cuidado prestado ao paciente. A precariedade dos registros pode proporcionar levantamentos imprecisos e incapazes de refletir a realidade da assistência<sup>27</sup>. Tendo em consideração que se trata de um estudo retrospectivo e que a principal fonte de informações foram os prontuários, a impossibilidade de recuperar algumas informações como a classificação TNM, os escores BCLC e OKUDA para a maioria dos pacientes, é um fato que ocasionou limitação das análises devido à ausência de importantes variáveis.

Observou-se que a prescrição inicial de sorafenibe foi de 800 mg/dia, que é a dose preconizada, e que a dose foi reduzida em 33,3% dos casos, devido a RAM como a síndrome mão-pé e fadiga, conforme recomendação da literatura<sup>11, 26</sup>. Porém, o ajuste de dose empregado para 62,5% dos pacientes diverge do recomendado na literatura<sup>20</sup>, apontando para potenciais falhas no monitoramento dos pacientes.

Outro fato importante a ser destacado é a grande frequência de

suspensão do tratamento (83,3%). A progressão da doença, após a suspensão definitiva do sorafenibe, foi observada em 60,0% dos pacientes do estudo, sendo a maioria dos pacientes conduzidos à Unidade de Cuidados Paliativos. Embora a adoção de medidas paliativas seja a conduta recomendada em casos de progressão da doença<sup>24</sup>, a frequência de pacientes com tratamento suspenso observada neste estudo foi superior a outros já publicados<sup>6, 15</sup>. Assim, é importante (re)pensar as condutas que vem sendo adotadas pelas equipes no que se refere a prevenção e controle das RAM provocadas pelo sorafenibe, a fim de evitar a suspensão definitiva do tratamento.

Cabe destacar que fatores como a heterogeneidade genética do CHC podem trazer como consequência a baixa resposta ao tratamento<sup>3</sup> e que o prognóstico de pacientes com CHC avançado é desfavorável, com forte impacto na sobrevida<sup>7</sup>. Apesar disso, Llovet *et al* (2008)<sup>11</sup> e Cheng *et al* (2009)<sup>15</sup> demonstraram em seus estudos um aumento significativo na sobrevida global de pacientes com CHC tratados com sorafenibe (10,7 e 6,5 meses, respectivamente), apontando para a relevância do uso dessa terapia. Este mesmo benefício pode ser observado no presente estudo.

## CONCLUSÃO

O presente estudo foi o primeiro a analisar a sobrevida global de pacientes com CHC em uso do sorafenibe no Brasil e trouxe uma visão geral dos resultados terapêuticos da incorporação deste medicamento na instituição.

Apesar do número total de casos analisados ter sido pequeno, cabe destacar que todos os pacientes com CHC avançado que iniciaram o tratamento com sorafenibe na instituição foram incluídos no estudo. Para ampliar a análise, futuras pesquisas incluindo pacientes em tratamento com sorafenibe em outras instituições do país devem ser desenvolvidos, a fim de ratificar ou refutar os resultados encontrados, dado que disparidades sociais e econômicas entre regiões do país podem influenciar o desfecho encontrado, considerando os graus de implantação das políticas públicas adotadas para rastreamento, diagnóstico e tratamento do câncer. Além disso, uma ampliação do número de pacientes no estudo pode favorecer a análise de sobrevida estratificada por classificação tumoral, sinais e sintomas ou outras variáveis.

Contudo, os resultados obtidos no estudo mostram ganho na sobrevida global de pacientes brasileiros com CHC avançado em uso de sorafenibe, sendo um resultado de grande relevância, mesmo com as limitações encontrados e do grupo analisado ter um perfil de pacientes sintomáticos e em piores

condições clínicas no momento do diagnóstico. Assim, é possível supor que uma melhor organização do sistema de saúde, com melhoria no processo de detecção precoce, além da adoção de medidas de monitoramento que minimizem as pausas do tratamento, alterações de dosagem e prevenção e controle das RAM, podem ampliar a sobrevida global dos pacientes com CHC em uso de sorafenibe no Brasil.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Portaria nº 602, de 26 de junho de 2012, aprova as Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer do fígado no adulto. Diário Oficial da União 2012; 28 jun.
2. Nakamura Y, Kawaoka T, Higaki T, Fukumoto W, Honda Y, Iida M, et al. Hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: Arterial tumor perfusion in dynamic contrast-enhanced CT as early imaging biomarkers for survival. *Eur J Radiol.* 2018; 98: 41-9.
3. 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.
4. Osorio FM, Lauer GM, Lima AS, Vidigal PV, Ferrari TC, Couto CA. Epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in a referral center of Minas Gerais, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2013; 50(2):97-100.
5. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist.* 2010; 15(Suppl 4): 5-13.
6. Jeong SW, Jang JY, Shim KY, Lee SH, Kim SG, Cha SW, et al. Practical effect of sorafenib monotherapy on advanced hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis. *GutLiver.* 2013;7(6):696-703.
7. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Rev Assoc Med Bras.* 2013; 59(5): 514-24.
8. Franca AV, Elias Junior J, Lima BL, Martinelli AL, Carrilho FJ. Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37(11): 1689-705.
9. Instituto Nacional de Câncer. Serviço de oncologia clínica: rotinas internas do INCA. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2011.
10. Obiekwe S, Blumgart LH. Carcinoma hepatocelular primário. In: Correia MM, Mello ELR, Santos CER. Cirurgia do câncer hepatobiliar. Rio de Janeiro: REVINTER; 2003.
11. 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.
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
13. Hayashi T, Yamashita T, Terashima T, Suda T, Okada H, Asahina Y, et al. Serum cytokine profiles predict survival benefits in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a

- retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 870.
14. Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, Stein SM. Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective. *Semin Oncol*. 2014; 41(Suppl 2): S1-S16.
15. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10(1): 25-34.
16. 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.
17. Cammà C, Cabibbo G, Petta S, Enea M, Iavarone M, Grieco A, et al. Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2013; 57(3):1046-54.
18. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2005; 9(2): 191-211.
19. Peixoto RD, Renouf DJ, Gill S, Cheung WY, Lim HJ. Relationship of ethnicity and overall survival in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2014; 5(4): 259-64.
20. Inghilesi AL, Gallori D, Antonuzzo L, Forte P, Tomcikova D, Arena U, et al. Predictors of survival in patients with established cirrhosis and hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(3): 786-94.
21. Ministério da Saúde. Portaria nº 876, de 16 de maio de 2013, Dispõe sobre a aplicação da Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, que versa a respeito do primeiro tratamento do paciente com neoplasia maligna comprovada, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União* 2013; 18 ago.
22. Miquel M, Sopena J, Vergara M, Gil M, Casas M, Sanchez-Delgado J, et al. Factors related to survival in hepatocellular carcinoma in the geographic area of Sabadell (Catalonia, Spain). *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104(5): 242-7.
23. Lo Re O, Panebianco C, Porto S, Cervi C, Rappa F, Di Biase S, et al. Fasting inhibits hepatic stellate cells activation and potentiates anti-cancer activity of Sorafenib in hepatocellular cancer cells. *J Cell Physiol*. 2017; 233(2): 1202-12.
24. Eskens FA, van Erpecum KJ, de Jong KP, van Delden OM, Klumpen HJ, Verhoef C, et al. Hepatocellular carcinoma: dutch guideline for surveillance, diagnosis and therapy. *Neth J Med*. 2014; 72(6): 299-304.
25. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003; 37(2): 429-42.
26. Walko CM, Grande C. Management of common adverse events in patients treated with sorafenib: nurse and pharmacist perspective. *Semin Oncol*. 2014; 41 (Suppl 2): S17-28.
27. Vasconcellos MM, Gribel EB, Moraes IHS. Registros em saúde: avaliação da qualidade do prontuário do paciente na atenção básica, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2008; 24(Suppl.1): S173-S182.