



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e Translacional

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

**O ESCORE DE ALBUMINA-BILIRRUBINA (ALBI) EM PACIENTES COM
CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) COM INDICAÇÃO DE TRATAMENTO
SISTÊMICO EM UM SERVIÇO BAIANO DE ONCOLOGIA.**

PÂMELA SOUZA ALMEIDA MALTA

Salvador - BA

2023

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ (FIOCRUZ)

Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e Translacional

**O ESCORE DE ALBUMINA-BILIRRUBINA (ALBI) EM PACIENTES COM
CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) COM INDICAÇÃO DE TRATAMENTO
SISTÊMICO EM UM SERVIÇO BAIANO DE ONCOLOGIA.**

PÂMELA SOUZA ALMEIDA MALTA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e Translacional do Instituto Gonçalo Muniz como requisito para obtenção do grau de Mestra.

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Farre
Coorientadora: Profa. Dra. Vivianne Mello

Salvador - BA

2023

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Instituto Gonçalo Moniz/ FIOCRUZ – Bahia - Salvador

M261e Malta, Pâmela Souza Almeida.

O escore de albumina-bilirrubina (ALBI) em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) com indicação de tratamento sistêmico em um serviço baiano de oncologia. / Pâmela Souza Almeida Malta. _ Salvador, 2023.

73 f.: il.: 30 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Farre

Coorientadora: Profa. Dra. Vivianne Mello

Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica e Translacional) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

1. Carcinoma hepatocelular. 2. ALBI. 3. CHILD Pugh. I. Título.

CDU 616-006.6


"O ESCORE DE ALBUMINA-BILIRRUBINA (ALBI) EM PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) COM INDICAÇÃO DE TRATAMENTO SISTÊMICO EM UM SERVIÇO BAIANO DE ONCOLOGIA".

PÂMELA SOUZA ALMEIDA MALTA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Salvador, 17 de novembro de 2022.

COMISSÃO EXAMINADORA

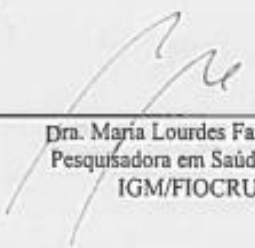


Dra. Liana Machado de Codes Foulon
Professora Adjunta
EBMSP e HP

gov.br

Documento assinado digitalmente
DARIZY FLAVIA SILVA AMORIM DE VASCON
Data: 20/11/2022 15:45:15 -0300
Verifique em <https://verificador.id.br>

Dra. Darizy Flávia Silva Amorim de Vasconcelos
Professora Adjunta
UFBA



Dra. Maria Lourdes Farre Vallve
Pesquisadora em Saúde Pública
IGM/FIOCRUZ

FONTES DE FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde (UNASUS).

A minha família e em especial a minha avó Enidia (*In memoriam*) que partiu como milhares de outras vítimas pelo COVID 19, momento delicado em que nos debruçávamos nesse mestrado.

AGRADECIMENTOS

À Raquel e a Geiza pelo incansável apoio.

Às orientadoras Lourdes e Viviane.

Aos professores.

Aos colegas da FIOCRUZ.

Aos colegas da AMO/DASA.

Aos pacientes.

MALTA, Pâmela Souza Almeida. **O escore de albumina-bilirrubina (ALBI) em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) com indicação de tratamento sistêmico em um serviço baiano de oncologia.** 2023. 73 f. il. Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica e Translacional) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

RESUMO

Introdução: Classicamente o escore Child Pugh (CP) é utilizado na prática clínica e nos grandes ensaios clínicos randomizados para avaliação da função hepática no carcinoma hepatocelular (CHC). Em 2015 foi definido pela primeira vez na literatura o escore albumina-bilirrubina (ALBI). O objetivo desse estudo é caracterizar a população dos pacientes com CHC acompanhados em um serviço baiano de Oncologia e comparar a sobrevida dos pacientes com CHC submetidos a terapia sistêmica em relação aos escores de ALBI e CP. Buscou-se ainda pesquisar entre os profissionais locais envolvidos no tratamento dos pacientes com CHC o conhecimento que eles tem do escore de ALBI bem como seu uso na prática clínica.

Metodologia: Trata-se de um estudo observacional analítico, de coorte retrospectiva e prospectiva de pacientes com CHC tratados com terapia sistêmica nos últimos cinco anos (janeiro de 2016 a junho de 2021) em uma clínica privada de Oncologia na Bahia (Clínica AMO). Foram avaliados 63 pacientes retrospectivamente, entretanto apenas 34 foram incluídos, pois 29 pacientes foram excluídos pela ausência de dados para o cálculo do escore CP e ALBI. Até o momento sete pacientes estão em acompanhamento na coorte prospectiva. Todos os dados foram obtidos por meio do prontuário eletrônico padronizado utilizado em todas as unidades da clínica AMO denominado SMART. Foram coletados os dados no início do tratamento sistêmico e no momento da progressão à primeira linha de tratamento. As variáveis contempladas foram organizadas em planilhas de Excel. Foi usada a seguinte fórmula ($ALBI = (\log_{10} \text{bilirrubina} \times 9,66) + (\text{albumina} \times -0,085)$) para o cálculo do ALBI. Usou-se o estimador de Kaplan-Meier para calcular a função de sobrevida ao longo do tempo de seguimento. As análises foram conduzidas na plataforma R e no SPSS versão 25. Aplicou-se um questionário via google docs para avaliar o conhecimento dos 32 profissionais locais envolvidos no tratamento dos pacientes com CHC bem como o uso desse escore na prática clínica.

Resultados: Constatou-se maior número de pacientes com CP A, ALBI 2 e BCLC C com idade mediana de 68,5 anos e predomínio de pacientes do sexo masculino. Na coorte retrospectiva 80% receberam tratamento com Sorafenibe enquanto na prospectiva 4 dos 7 pacientes foram tratados com imunoterapia. A sobrevida mediana geral dos pacientes na coorte retrospectiva com hepatocarcinoma foi de 334 dias (IC 95% 148 – 1048). Os pacientes com CP A e B tiveram uma sobrevida de 412 e 305 dias respectivamente. Por outro lado, os pacientes com ALBI escore 1 sobreviveram 334 dias e com ALBI e 2 tiveram uma sobrevida de 247 dias. As diferenças na sobrevida entre os grupos não foram significativas o que poderia ser explicado pelo número total de pacientes reduzido de apenas 34 pacientes no total, mas será interessante explorar com o estudo prospectivo em pacientes tratados com imunoterapia se existe diferença entre os escores nessa população. Após avaliação dos questionários do google docs notou-se o desconhecimento do ALBI entre 31% dos profissionais questionados e por outro lado apenas 37% dos profissionais fazem uso desse escore em sua prática clínica.

Conclusão: O escore ALBI é representado por variáveis clínicas objetivas e maior facilidade de aplicação na prática médica, destaca-se como uma ferramenta promissora para pacientes com CHC. Será necessário aumentar o número de pacientes para observar se pode-se confirmar que os pacientes com ALBI 1 e 2 tem uma melhor sobrevida. Por outro lado, esse estudo foi importante para levar para discussão e divulgar o escore ALBI entre os colegas gastrohepatologistas, cirurgiões e oncologistas.

Palavra-chave: Carcinoma hepatocelular. ALBI. CHILD Pugh.

MALTA, Pâmela Souza Almeida. **Albumin-bilirubin (ALBI) score in patients with hepatocellular carcinoma with indication for systemic treatment in an oncology service in Bahia**. 2023. 73 f. il. Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica e Translacional) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

ABSTRACT

Introduction: Classically, the Child Pugh (CP) score is used in clinical practice and in large randomized clinical trials to assess liver function in hepatocellular carcinoma (HCC). In 2015, the albumin-bilirubin score (ALBI) was defined for the first time in the literature. The objective of this study is to characterize the population of patients with HCC followed up at an Oncology service in Bahia and to compare the survival of patients with confirmed HCC on systemic therapy in relation to ALBI and CP scores. We also sought to investigate among local professionals involved in the treatment of patients with HCC their knowledge of the ALBI score as well as its use in clinical practice. **Methodology:** This is an analytical, observational, retrospective and prospective cohort study of patients with HCC treated with systemic therapy in the last five years (January 2016 to June 2021) in a private Oncology clinic in Bahia (Clínica AMO). Sixty-three patients were retrospectively evaluated; however, only 34 were included, as 29 patients were excluded due to lack of data for calculating the CP and ALBI score. To date, seven patients are being followed up in the prospective cohort. All data were obtained through the electronic medical record used in all units of the AMO clinic called SMART. Data were collected at the start of systemic treatment and at the time of progression to first-line treatment. The contemplated variables were organized in Excel spreadsheets. The following formula ($ALBI = (\log_{10} \text{bilirubin} \times 0.66) + (\text{albumin} \times -0.085)$) was used to calculate the ALBI. The Kaplan-Meier estimator was used to calculate the survival function over the follow-up time. Analyzes were conducted using the R platform and SPSS version 25. An instruction was applied via google docs to assess the knowledge of the 32 local professionals involved in the treatment of patients with HCC, as well as the use of this score in clinical practice. **Results:** There was a greater number of patients with CP A, ALBI 2 and BCLC C with a median age of 68.5 years and a predominance of male patients. In the retrospective cohort 80% received sorafenib treatment while in the prospective cohort 4 out of 7 patients were treated with immunotherapy. Median overall survival of patients in the retrospective hepatocellular carcinoma cohort was 334 days (95% CI 148 – 1048). Patients with CP A and B had a survival of 412 and 305 days, respectively. On the other hand, patients with ALBI score 1 survived 334 days and with ALBI e 2 had a survival of 247 days. Differences in survival between groups were not expressions that could be explained by the total number of patients reduced to only 34 patients in total, but it will be interesting to explore with the prospective study in patients treated with immunotherapy if there is a difference between the scores in this population. After evaluating the google docs tests, it was noted that 31% of the professionals questioned did not know the ALBI and, on the other hand, only 37% of the professionals use this score in their clinical practice. **Conclusion:** The ALBI score is represented by objective clinical variables and greater ease of application in medical practice, it stands out as a promising tool for patients with HCC. It will be necessary to increase the number of patients to see if it can be confirmed that patients with ALBI 1 and 2 have better survival. On the other hand, this study was important to discuss and disseminate the ALBI score among fellow gastrohepatologists, surgeons and oncologists.

Keywords: Hepatocellular carcinoma. ALBI. CHILD Pugh.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estimativa mundial do câncer de fígado de acordo com taxas de incidência, em 2020. Adaptado: Globocan, 2020	15
Figura 2	Hepatocarcinogênese e mutações somáticas	17
Figura 3	Estadiamento: adaptado do fluxograma BCLC, 2022	20
Figura 4	Tratamento estágio 0, A e B: adaptado do fluxograma BCLC, 2022	21
Figura 5	Tratamento estágio C e D: adaptado do fluxograma BCLC, 2022	22
Figura 6	Ilustração sobre a aplicação quimioterapia por meio de um cateter diretamente na artéria hepática	25
Figura 7	Linha do tempo das drogas aprovadas para hepatocarcinoma.....	28
Figura 8	Organograma dos pacientes incluídos no estudo de janeiro de 2016 a junho de 2021	36
Figura 9	Sobrevida mediana geral dos pacientes com hepatocarcinoma em terapia sistêmica diagnosticados no período de janeiro de 2016 à junho de 2021 na clínica AMO	43
Figura 10	Sobrevida mediana geral dos pacientes com hepatocarcinoma em terapia sistêmica e Child-Pugh A e B diagnosticados no período de janeiro de 2016 à junho de 2021 na clínica AMO	44
Figura 11	Sobrevida mediana geral dos pacientes com hepatocarcinoma e ALBI 1 e 2 diagnosticados no período de janeiro de 2016 à junho de 2021 na clínica AMO na clínica AMO	44
Figura 12	Distribuição dos profissionais envolvidos no tratamento dos pacientes com CHC que responderam o formulário do google doc. para avaliação do conhecimento e uso na prática clínica do escore de ALBI	45
Figura 13	Avaliação dos profissionais envolvidos no tratamento dos pacientes com CHC na Bahia quanto ao conhecimento do escore de ALBI.....	46
Figura 14	Avaliação dos profissionais envolvidos no tratamento dos pacientes com CHC na Bahia quanto ao uso na prática clínica do escore de ALBI	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	ALBI escore graduação e respectiva pontuação	12
Tabela 2	Subtipos moleculares do CHC e suas características gênicas e clínicas	18
Tabela 3	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes da coorte retrospectiva analisados com hepatocarcinoma submetidos a terapia sistêmica	38
Tabela 4	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes da coorte prospectiva analisados com hepatocarcinoma submetidos a terapia sistêmica	41
Tabela 5	Sobrevida mediana dos pacientes com CHC em terapia sistêmica e os respectivos escores de Child-Pugh e ALBI	43

LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD	Associação Americana para os Estudos das Doenças relacionadas ao
ALBI	Grau de Albumina Bilirrubina
BCLC	Classificação do Câncer de Fígado da Barcelona Clinic
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CLIP	Escore do Programa Italiano de Câncer do Fígado
CM	Critérios de Milão
CP	Child-Pugh
CRA	Crioablação
EASL	Associação Europeia para o estudo do fígado
ECOG	Estatus Performance
FDA	Administração de Alimentos e Medicamento Fígado
IC	Inibidores do Checkpoint imunológico
IRE	Eletroporação Irreversível
MELD	Modelo para pontuação de doença hepática em estágio terminal
mRECIST	Critérios de Avaliação de Resposta em Tumor Solido modificado
MWA	Ablação por Micro-ondas
PALBI	Grau de Plaqueta Albumina Bilirrubina
RF	Ablação por radiofrequência
RF	Radiofrequência
RM	Ressonância Magnética
TACE	Quimioembolização interarterial tumoral
TC	Tomografia Computadorizada
TH	Transplante hepático
TLR	Tratamentos Loco Regionais
TNM	Tumor-linfonodo-metastastases
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1	CARCINOMA HEPATOCELULAR	13
2.1.1	Epidemiologia e fatores de risco	13
2.2	HEPATOCARCINOGENÊSE	14
2.3	DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR	18
2.4	TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR	20
2.5	CIRURGIA	22
2.6	TRANSPLANTE HEPÁTICO	23
2.7	TERAPIAS LOCAIS	23
2.7.1	Ablação por Radiofrequência (RFA)	24
2.7.2	Ablação por Micro ondas- MWA	24
2.7.3	Crio ablação (CRA)	24
2.7.4	Terapias Trans arteriais – TACE	24
2.8	TERAPIAS SISTÊMICAS	25
2.9	AValiação PROGNÓSTICA DO TUMOR	28
2.10	IMPORTÂNCIA E COMO ESTIMAR A FUNÇÃO HEPÁTICA	29
2.11	ESCORE CHILD PUGH (CP)	29
2.12	ESCORE ALBI (ALBUMINA-BILIRRUBINA)	31
3	OBJETIVOS	32
3.1	OBJETIVO GERAL	32
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4	METODOLOGIA	33
5	RESULTADOS	35
5.1	PACIENTES COM CHC	35
5.2	COORTE RETROSPECTIVA	36
5.3	COORTE PROSPECTIVA	40
5.4	ANÁLISE DA SOBREVIDA	42
5.5	PESQUISA SOBRE O CONHECIMENTO DOS PROFISSIONAIS QUE CUIDAM DOS PACIENTES COM CHC SOBRE O ESCORE ALBI.....	45
6	DISCUSSÃO	46
6.1	LIMITAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FUTURAS	51

7	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53
	ANEXOS	62

1 INTRODUÇÃO

O Carcinoma hepatocelular (CHC) é um desafio de saúde não resolvido a nível mundial. Continua a existir um aumento da sua incidência em todo o mundo e representa a quarta maior causa de morte relacionada ao câncer. É estimado que, até 2025, mais de 1 milhão de indivíduos serão afetados por câncer de fígado (GLOBOCAN, 2020).

O CHC é o único tumor em que é fundamental se estimar de forma precisa a função hepática, devido às taxas de sobrevida e as possibilidades de tratamento estarem intrinsecamente ligadas à função hepática. Dessa forma, antes de se indicar o tratamento adequado é imprescindível se estimar a função hepática. Esta relevância fez com que a função hepática fosse incluída nos principais algoritmos de tratamento como o Barcelona Clinic Liver Cancer Classification (BCLC) (FORNER et al., 2018).

Diferentes sistemas de pontuação são usados atualmente para definir a função hepática de pacientes cirróticos, sendo o mais usado o escore Child-Pugh (CP). Este escore consiste em uma pontuação de 5 a 15 pontos que são distribuídos entre: CHILD A-5-6 pontos/CHILD B-7-9 pontos/CHILD C-10-15 pontos (CHILD, 1964). A pontuação de CP se estabelece a partir de valores de exames laboratoriais como: albumina, bilirrubina, tempo de protrombina e avaliação clínica da ascite e encefalopatia. Apesar de amplamente utilizado na prática médica ao longo dos anos, o CP apresenta limitações como a soma da pontuação e a subjetividade da avaliação clínica da ascite e encefalopatia.

O escore de ALBI (Albumina-Bilirrubina) foi proposto por Johnson P.J e colegas em 2015 como um refinamento ao escore de CP em pacientes com cirrose e hepatocarcinoma (JOHNSON et al., 2015). O ALBI consiste em um modelo estatístico simples derivado de um extenso banco de dados de pacientes com CHC que foi validado nos últimos anos. Entretanto, até a atualização do BCLC 2022 (REIG al., 2022) esse escore não fazia parte dos principais algoritmos de estadiamento e tratamento, não era utilizado para seleção de pacientes nos principais estudos clínicos de CHC e não costuma ser avaliado na prática clínica de muitos gastrohepatologistas.

O ALBI pode ser calculado usando-se a seguinte fórmula que baseia-se na seguinte equação: pontuação ALBI = $(\log_{10} \text{bilirrubina } [\mu\text{mol/L}] \times 0,66) + (\text{albumina } [\text{g/L}] \times -0,0852)$. As notas foram atribuídas a: grau 1 se o escore é maior que 2.60; grau 2 se o escore é menor que 2.60 e maior ou igual a 1.39; grau 3 se o escore é menor que 1.39.

Tabela 1 - Escore de ALBI graduação e respectiva pontuação.

ALBI GRAU	Pontuação
1	>2.60
2	<2.60 e > ou = a 1.39
3	< 1.39

Fonte: Elaboração da autora

Para facilitar o cálculo, está disponível uma ferramenta eletrônica que define valores que vão de escore 1 a 3. Foi observado que quanto maior é o grau de ALBI, menor a taxa de sobrevivência. (JOHNSON et al., 2015).

O escore de ALBI foi validado por alguns estudos de avaliação da função hepática para hepatectomia, radiofrequência, quimioembolização, radioterapia e para pacientes submetidos à terapia sistêmica. Esse escore ganhou ainda mais relevância nos últimos anos, quando foi recomendado pelo algoritmo do BCLC em março de 2022 (REIG et al., 2022). Também passou a fazer parte da análise de subgrupos do ensaio clínico HIMALAYA apresentado no Simpósio Americano de Oncologia Gastrointestinal (ASCO GI) Abstract 379 em janeiro de 2022. (ABOU-ALFA et al., 2022).

São poucos os estudos realizados no Brasil que estudam este escore. Avaliação desse escore em nossa realidade é importante dadas as nossas condições genéticas e raciais distintas. Destaca-se um estudo cearense de Sousa et al. (2022) que avaliou índices prognósticos não convencionais (escore de ALBI, PALBI) e os comparou aos escores de CP e o Modelo para pontuação de doença hepática em estágio terminal (MELD) em pacientes com Doença Hepática Crônica (DHC) acompanhados em um ambulatório. Nesse estudo, a população de pacientes foi diferente que no presente trabalho em que incluimos pacientes com CHC submetidos a tratamento sistêmico. A nível mundial também são escassos estudos prospectivos, e o nosso projeto possui uma segunda fase prospectiva.

Nota-se que aplicar o escore de ALBI e avaliá-lo na nossa população local pode nos ajudar a criar a nossa própria impressão e utilidade do uso deste escore no nosso meio. Também pretendemos com este estudo contribuir a difundir a existência desse escore que, apesar de bastante discutido na literatura internacional, percebemos que é pouco conhecido e utilizado na prática clínica entre os especialistas gastrohepatologistas, oncologistas e cirurgiões na Bahia.

2 REVISAO DE LITERATURA

2.1 CARCINOMA HEPATOCELULAR

2.1.1 Epidemiologia e fatores de risco

O carcinoma hepatocelular (CHC) é responsável por 75-80% das neoplasias primárias do fígado. O outro 20% correspondem às neoplasias das vias biliares, denominadas colangiocarcinoma intra-hepáticos (NCCN, 2022). O CHC consiste em uma doença com prognóstico reservado com altas taxas de mortalidade, que pode ser comprovado pela semelhança entre as taxas de incidência e mortalidade (GLOBOCAN, 2022).

A respeito da sua incidência, em 2020, foi estimado que ocorreram mais de 8.9 casos novos de câncer de fígado por 100.000 habitantes em todo o mundo, com um aumento na tendência do número de casos a cada ano (GLOBOCAN, 2020) (Figura 1).

Do ponto de vista geográfico, a doença é mais comum em partes da África Subsaariana e Ásia do que na América do Norte, do Sul e na Europa. O continente asiático representa 72,5% do número de casos novos estimados e a China corresponde a 46,7% do total mundial. Nos Estados Unidos, o CHC atualmente representa a quinta causa de morte por câncer entre homens e a sétima causa de morte entre mulheres (GLOBOCAN, 2022).

No Brasil, o câncer de fígado é responsável por 0,7% dos tumores no país e apresenta uma incidência de 2,7 casos novos por 100.000 habitantes. Foi responsável por 11.797 mortes no Brasil em 2020, segundo dados do Atlas de Mortalidade por Câncer- SIM. (INCA, 2020).

Com respeito aos fatores de risco, o CHC é raro em pacientes sem doença hepática e é duas vezes mais comum em homens do que em mulheres. A idade mais prevalente é entre os 50 e 60 anos (SIEGEL, 2022). Os principais fatores etiológicos para o CHC são condições relacionadas a eventos genéticos e epigenéticos que ativam a via que desenvolve a doença hepática parenquimatosa crônica do fígado (VILLANUEVA et al., 2019). Esses fatores de risco são:

- Infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) representando cerca de 50% dos casos (YUEN et al., 2018);
- Infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), com redução dos casos devido aos pacientes alcançarem uma resposta virológica sustentada (RVS) com medicamentos antivirais. Entretanto, os pacientes com cirrose ainda são considerados de alto risco para incidência de CHC, mesmo após a eliminação do HCV (NAHON et al., 2018);

- Álcool (VILLANUEVA et al., 2019);
- Esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), associada à síndrome metabólica ou diabetes mellitus (ESTES et al., 2018);
- A exposição alimentar à aflatoxina B1, a qual amplifica o risco de carcinoma hepatocelular em pacientes com infecção por HBV, por meio de uma mutação específica em TP53 na posição 249 (VILLANUEVA et al., 2019).

Nos países ocidentais e no Japão, a principal causa do CHC é a infecção pelo HCV. As terapias antivirais são eficazes na redução da incidência de CHC, mas não erradicam o risco. Entre os pacientes com infecção por HCV que têm uma resposta virológica sustentada aos tratamentos, o risco de carcinoma hepatocelular é reduzido de 6,2 para 1,5%, em comparação com pacientes que não têm resposta (MORGAN et al., 2013).

A infecção pelo HBV é a causa mais comum de CHC na Ásia Oriental e na África Subsaariana. Esse vírus possui um efeito oncogênico direto, independentemente do grau de fibrose hepática subjacente, o que difere do HCV. Isso porque no carcinoma hepatocelular associado ao HCV raramente ocorre em pacientes que não apresentam fibrose avançada. (VILLANUEVA et al., 2019).

Com o advento da vacinação para o HBV e das terapias antivirais para HCV, a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), associada à síndrome metabólica ou diabetes mellitus, está se tornando a etiologia do CHC que mais cresce, particularmente no Ocidente devido ao estilo de vida. Nos Estados Unidos, espera-se que a incidência CHC associada a EHNA aumente 122% entre 2016 e 2030, passando de 5.510 para 12.240 casos (ESTES et al., 2018).

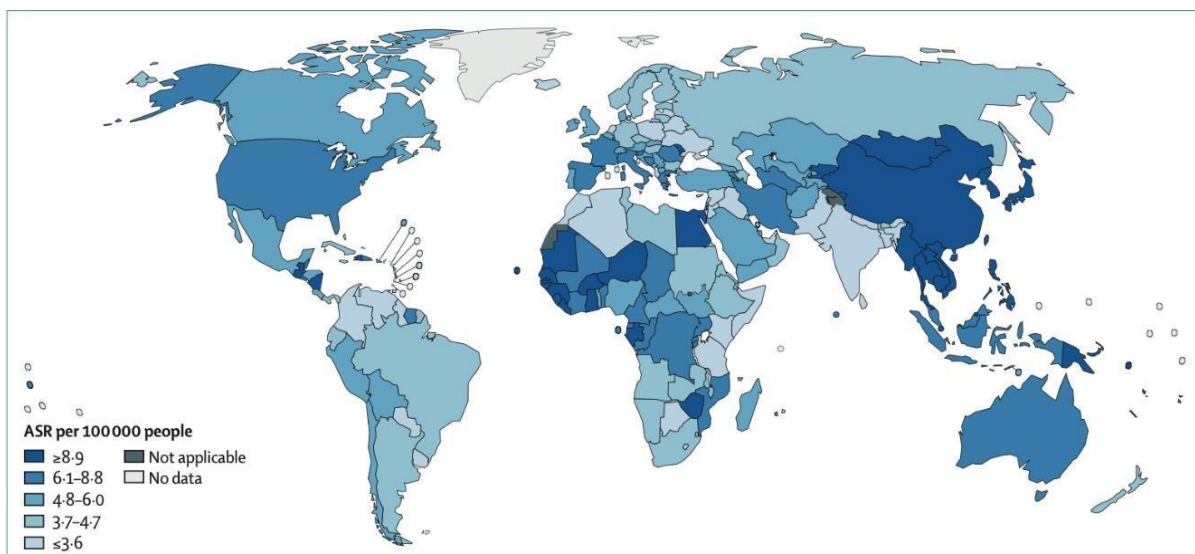


Figura 1- Estimativa mundial do câncer de fígado de acordo com taxas de incidência, em 2020
Fonte: Adaptado de (GLOBOCAN, 2020)

2.2 HEPATOCARCINOGENESE

A etiopatogenia do CHC relaciona-se à doença hepática parenquimatosa crônica, na qual uma cascata de eventos inflamatórios e moleculares ocorre até o surgimento do tumor em si. Os danos ao parênquima hepático vão sendo reparados por fibrose até o desenvolvimento de cirrose com formação de nódulos cirróticos pré-cancerosos displásicos de baixo grau; seguidos de nódulos displásicos de alto grau, CHC em estágio inicial e finalmente CHC em estágio avançado (figura 2) (LLOVET, 2016).

As alterações somáticas no DNA das células pré-neoplásicas e do CHC, incluem mutações e aberrações cromossômicas. As mutações no promotor do gene *TERT* são as alterações genéticas mais frequentes, é um sítio de inserção para o genoma do HBV, e correspondem a 60% dos casos, havendo outros genes menos comuns como pode-se ver na figura 2, com suas respectivas frequências. (VILLANUEVA, 2019)

A despeito das mutações citadas acima, o CHC está entre os cânceres sólidos com menos mutações somáticas que podem ser direcionadas para terapias moleculares e nenhuma mutação ainda é utilizada na prática clínica para prever a resposta terapêutica (figura 2). Neste cenário, não se dispõe de terapias alvo-dirigidas ou biomarcadores que predizem a resposta terapêutica para este tipo tumoral (ZEHIR et al., 2017).

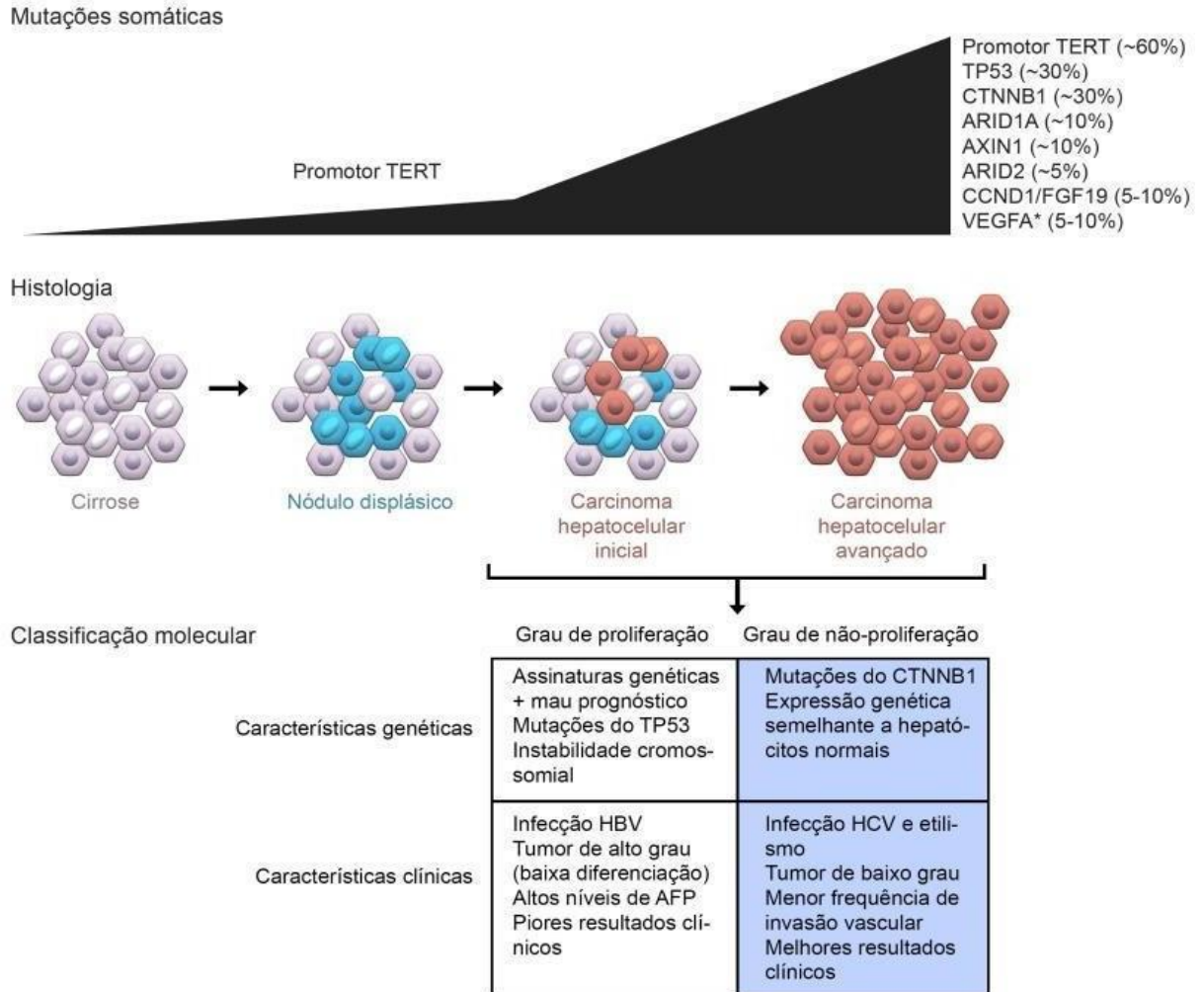
Pacientes com carcinoma hepatocelular podem ter diferentes subtipos moleculares mesmo pertencendo ao mesmo estágio clínico. Esses subtipos moleculares foram identificados com base em amostras de paciente com a doença em estágios iniciais, porém ainda não foram testados como preditivos de respostas a terapia sistêmica, o que limita a sua utilidade clínica. (VILLANUEVA, 2019).

Os subtipos moleculares do CHC podem ser agrupados em duas classes (tabela 2):

- A classe de proliferação, com predomínio em pacientes com infecção por HBV, apresenta características moleculares e histológicas como: altos níveis séricos de Alfa-fetoproteína, diferenciação celular deficiente, instabilidade cromossômica, mutações em TP53 e ativação de diferentes vias oncogênicas. (VILLANUEVA, 2019);
- A classe de não proliferação diferencia-se por apresentar um padrão de expressão gênica que se assemelha ao dos hepatócitos normais e mutações no gene *CTNBI* que codifica para a proteína beta-catenina. (VILLANUEVA, 2019).

Os CHC são ecossistemas complexos com um microambiente que incorpora células relacionadas ao sistema imunológico. Entender a interação entre as células cancerígenas e seu

microambiente também pode representar uma oportunidade para desenvolver novas terapias e identificar biomarcadores, como é o caso das imunoterapias (SIA D. et al, 2017).



As alterações-chave moleculares e histológicas ocorrentes durante a hepatocarcinogênese humana são sintetizadas, quanto às principais características genômicas e clínicas as duas principais subclasses de carcinoma hepatocelular. O asterisco (*) denota altos níveis de amplificação de DNA. AFP denota alfa-fetoproteína, HBV vírus da hepatite B e HCV vírus da hepatite C

Figura 2 - Hepatocarcinogênese e mutações somáticas

Fonte: Adaptado de (VILLANUEVA, 2019).

Tabela 2 - Subtipos moleculares do CHC e suas características gênicas e clínicas. Agrupados em duas classes: classe de proliferação e não proliferação

	CLASSE DE PROLIFERAÇÃO	CLASSE DE NÃO PROLIFERAÇÃO
Características Genômicas	Assinatura Gênica de Pior Prognóstico. TP53 Instabilidade Cromossômica	Expressões gênicas próxima a dos hepatócitos normais. CTNNB1 Exclusão Imune.
Características Clínicas	HBV infecção Pobre Grau de Diferenciação. Elevação de Alfafeito proteína. Pior prognóstico.	HCV infecção Tumores de Baixo Grau Melhor prognóstico Menor frequência de Invasão vascular.

Fonte: Adaptado de (VILLANUEVA, 2019).

2.3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

O carcinoma hepatocelular apresenta uma alteração típica (washout) na ressonância magnética de abdômen o que permite o diagnóstico através da imagem e sem necessidade de confirmação com biópsia em pacientes com cirrose, uma exceção dentre os tumores primários na oncologia (ROBERTS, et al., 2018).

Observa-se um deslocamento vascular durante a transformação maligna dos hepatócitos, em que os nódulos malignos são supridos pelo sangue da artéria hepática. Esse desvio se traduz em um padrão distinto de hiperrealce na fase arterial e washout nas fases venosa ou tardia ao contraste. Esse padrão tem sensibilidade entre 66% e 82% e especificidade superior a 90% para o diagnóstico de carcinoma hepatocelular em pacientes com cirrose e nódulos maiores que 1 cm de diâmetro (MATSUI O, 2011).

O Liver Imaging Reporting and Data System utiliza estas e outras características para classificar nódulos hepáticos com base na probabilidade de representarem carcinoma hepatocelular (ROBERTS, et al., 2018).

Para nódulos com padrão inconclusivo na imagem ou em pacientes sem cirrose, o diagnóstico deve ser feito por biópsia. No entanto, as diretrizes da prática clínica estão cada vez mais recomendando biópsias para caracterizar molecularmente esses tumores, o que pode ser

útil no estabelecimento de novos alvos terapêuticos (ROBERTS, et al., 2018).

O manejo do CHC exige uma abordagem multidisciplinar, com expertise em hepatologia, cirurgia hepatobiliar, patologia, oncologia, radiologia (diagnóstica e intervencionista). A maioria dos pacientes com CHC possuem doença hepática concomitante e muitos com hipertensão portal, dessa forma os benefícios do tratamento do CHC devem ser ponderados em relação aos danos potenciais das intervenções médicas em pacientes com cirrose.

Para estimar adequadamente a sobrevida, os sistemas de estadiamento devem quantificar não apenas a carga tumoral, mas também a extensão da disfunção hepática e o estado de desempenho do paciente. Todos esses componentes são assegurados no algoritmo Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), que foi introduzido em 1942 e atualizado em 202, entre as atualizações estão: a inclusão do escore de ALBI para melhor caracterização da função hepática e o valor da Alfafetoproteína. (REIG, et al., 2022).

O BCLC é o sistema de estadiamento mais amplamente aplicado para o CHC. O algoritmo classifica os pacientes em um dos cinco estágios e fornece recomendações de tratamento para cada estágio (REIG M et al., 2022) (Figura 3).

A carga tumoral é quantificada de acordo com o número e tamanho dos nódulos, juntamente com a presença ou ausência de invasão tumoral macrovascular ou disseminação extra-hepática, avaliada com exames de imagens (REIG et al., 2022) (Figura 3). Para a avaliação da função hepática é fundamental distinguir pacientes com função hepática bem preservada daqueles com hepatopatia mais avançada, o que também faz parte dos fluxogramas de tratamento (EASL, 2018), (REIG et al., 2022).


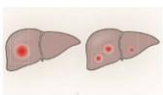
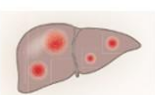

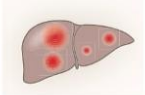
Estágio 0- muito precoce Função hepática Preservada, PS 0	Estágio A- precoce Função hepática Preservada, PS 0	Estágio B- Intermediário Função hepática Preservada, PS 0	Estágio C- Avançado Função hepática Preservada, PS 1 e 2	Estágio D- Terminal Função hepática terminal PS-3 e 4
				
Nódulo solitário < ou = 2 cm.	Nódulo único, ou > 3 nódulos cada um < ou = 3 cm.	Multinodular	Invasão extravasacular ou disseminação extra- hepática.	

Figura 3 - Estadiamento
Fonte: Adaptado de (BCLC, 2022)

2.4 TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

Cerca de 80 a 90% dos casos de CHC se desenvolvem em pacientes com cirrose e, portanto, a aplicação de diferentes opções terapêuticas pode ser limitada devido ao estado geral de saúde do paciente e de sua função hepática (EASL, 2018).

O tratamento do CHC inclui cirurgia para remoção do tumor localizado, terapias ablativas locais, transplante hepático ou terapias sistêmicas. Essas modalidades de tratamento costumam ser definidas de acordo com os estágios do tumor e os benefícios esperados das principais intervenções, seguindo o sistema de estadiamento da BCLC (Figura 4 e 5).

Pacientes com tumores de CHC em estágio inicial são candidatos preferidos para ressecção, transplante e ablação local, enquanto pacientes em estágios intermediários são os primeiros candidatos a quimioembolização transarterial (TACE) e aqueles com doença avançada receberão tratamento sistêmico (REIG et al, 2022).

Essas terapias melhoraram substancialmente a história natural dos casos não tratados em cada um dos estágios, com tempos de sobrevida medianos para CHC precoce, intermediário e avançado de aproximadamente 36, 16 e 6 meses, respectivamente (LLOVET, 2021).

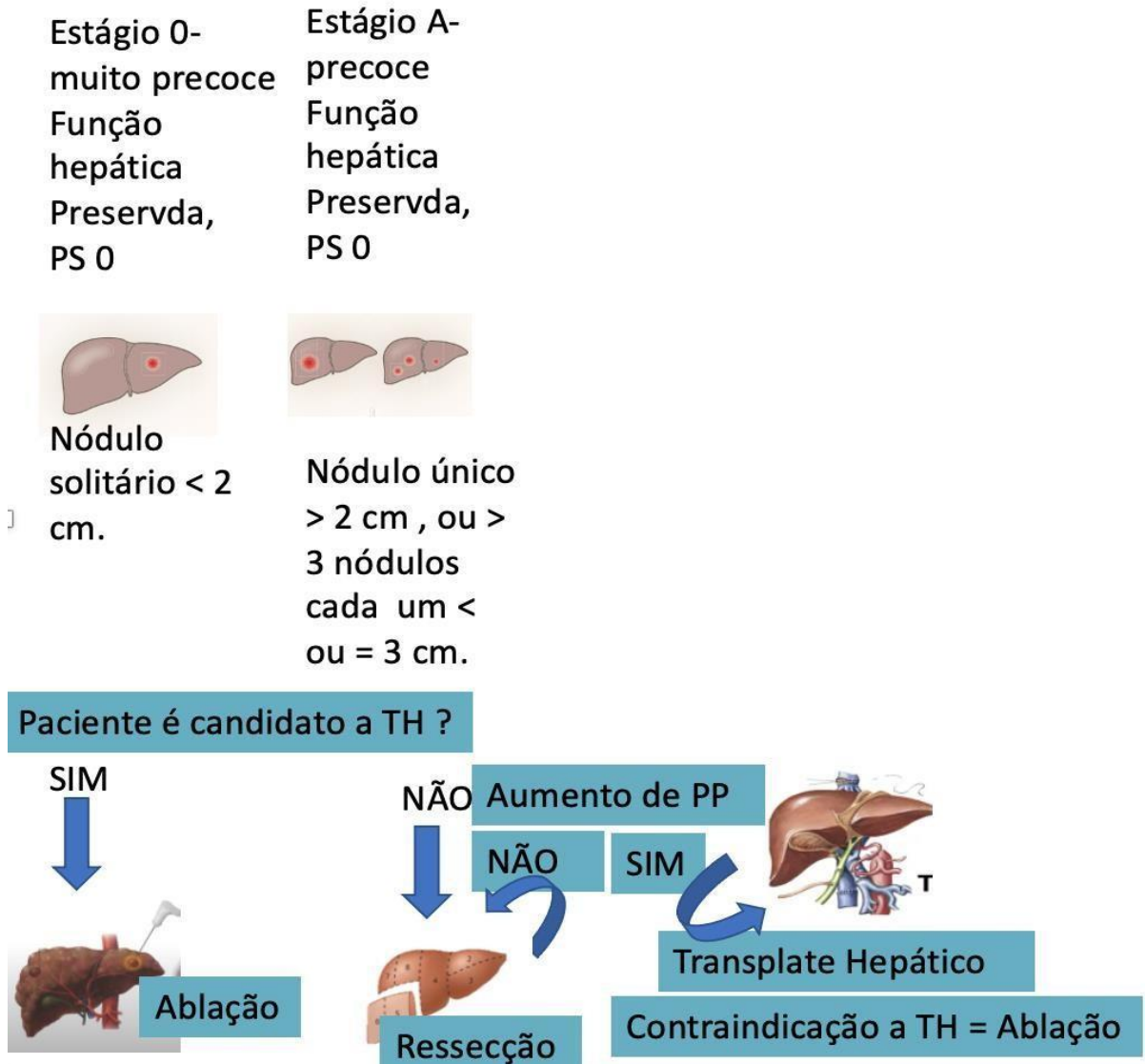


Figura 4 - Tratamento: (TH: transplante hepático; PS: Status performance PP: Pressão da Porta- Hipertensão Portal).

Fonte: Adaptado de (BCLC, 2022)

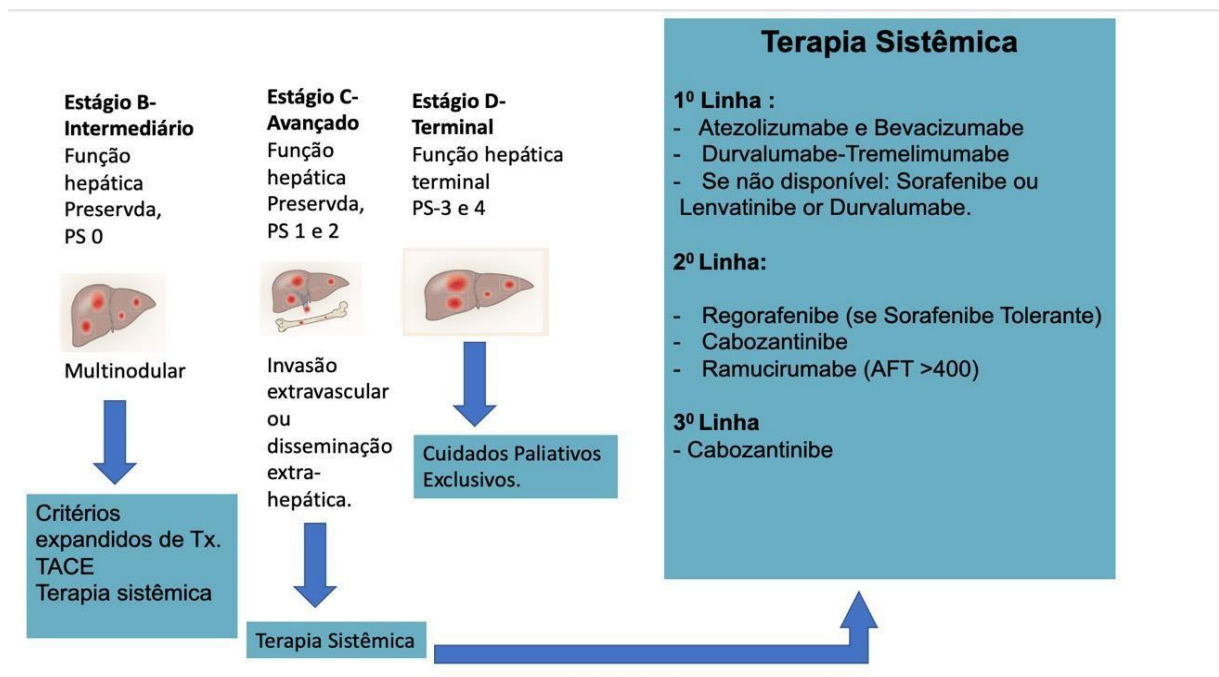


Figura 5 - (TH: Transplante Hepático; PS: Status performance; AFT: Alfa fetoproteína)
Fonte: Adaptado de (BCLC, 2022)

2.5 CIRURGIA

Os candidatos ideais com hepatocarcinoma para ressecção hepática são os pacientes com tumor solitário em estágio inicial (BCLC estágio 0 ou A), independentemente do tamanho do tumor, nos quais o estado funcional é bom, a função hepática está bem preservada e não há evidência clínica significativa de hipertensão portal (ROYAIE et al., 2015)

Em pacientes com CHC sem cirrose é a ressecção hepática o tratamento padrão. Entretanto, entre os pacientes com cirrose, as diretrizes ocidentais restringiram a ressecção àqueles com um único tumor (independentemente do tamanho), com função hepática bem preservada (Child-Pugh A com bilirrubina total <1 mg/dl), ausência de hipertensão portal clinicamente relevante (sem varizes ou ascite) ou um gradiente de pressão venosa hepática (<10 mmHg), bem como um estado de desempenho PS 0, como descrito na figura 4 (GALLE et al., 2018). A adesão a esses critérios de seleção resultou em uma sobrevida de 5 anos de aproximadamente 70% e mortalidade peri operatória de <3% (ZHOU et al., 2001).

Outras indicações potenciais de ressecção que requerem mais estudos antes de serem adotadas nas diretrizes de manejo são a expansão dos critérios para tumores multinodulares ou invasão de veia segmentar. Um estudo randomizado e vários estudos retrospectivos sugerem que expandir os critérios de ressecção para pacientes com múltiplos tumores e função hepática bem preservada pode levar a melhores resultados para ressecção quando comparado com TACE

(YIN et al, 2014).

2.6 TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante de fígado pode ser realizado em pacientes com uma carga tumoral limitada que não são candidatos à ressecção. Além de remover o tumor, o transplante tem a vantagem de curar a doença hepática.

Os critérios de Milão para transplante de fígado (ou seja, um único nódulo ≤ 5 cm de diâmetro ou até três nódulos, nenhum maior que 3 cm de diâmetro) são referência em pacientes com carcinoma hepatocelular e foram adotados pela Rede para Compartilhamento de Órgãos (UNOS). A invasão tumoral macro vascular ou disseminação extra-hepática é uma contraindicação para o transplante devido ao alto risco de recorrência tumoral. (MAZZAFERRO et al., 1996)

Os resultados dos transplantes hepáticos são excelentes, com sobrevida em 5 e 10 anos de 70% e 50%, respectivamente, e taxas de recorrência de 10-15% em 5 anos. Os resultados a longo prazo do transplante hepático são considerados superiores à ressecção, que apresenta taxa de recorrência de 70% e sobrevida em 10 anos de 7–15% (LLOVET; FUSTER; BRUIX, 1999).

2.7 TERAPIAS LOCAIS

As duas principais indicações pela AASLD (Associação Americana para os Estudos das Doenças relacionadas ao Fígado) e a EASL (Associação Europeia para o estudo do fígado) de terapias locais como tratamento curativo do CHC são:

- Tumores pequenos $< 2,0$ cm como alternativa à cirurgia, em estágios precoces BCLC 0 ou A;
- Tumores > 4.0 cm ou 2-3 tumores < 3 cm; inadequados para cirurgia devido a disfunção hepática, multinodularidade tumoral e com contraindicação para transplante hepático. As principais terapias locais ablativas suas indicações são descritas abaixo.

2.7.1 Ablação por radiofrequência (RFA)

Consiste na técnica de predileção para ablação local. Vários estudos randomizados demonstraram a superioridade da RFA à injeção percutânea de etanol em taxas de resposta objetiva e sobrevida global bem como taxas de sobrevida semelhantes quando comparadas a

ressecção cirúrgica em pacientes adequadamente selecionados (LENCIONI, 2013; XU *et al.*, 2018; NG *et al.*, 2017).

2.7.2 Ablação por micro-ondas (MWA)

A MWA tem a vantagem de alcançar uma zona de ablação maior do que a RFA, porque várias agulhas são usadas simultaneamente. Yu *et al.* (2016) revelou em um estudo randomizado de fase III ao comparar RFA e MWA que não existem diferenças no desfecho primário ou na progressão tumoral local em 2 anos. No geral, o MWA é fácil de fornecer e é amplamente utilizado na prática clínica, embora nenhuma evidência de superioridade ao RFA esteja disponível (YU *et al.*, 2016).

2.7.3 Crioablação (CRA)

A Crioablação promove a necrose tumoral por congelamento, usa sonda de metal fino, que é guiada até o tumor por ultrassom. Dessa forma, gases muito frios são injetados pela sonda para congelar o tumor e promovendo a sua destruição (KELSEN D *et al.*, 2008).

Entretanto, não existem estudos randomizados que provem a superioridade quanto aos desfechos oncológicos quando comparados a RFA. Por exemplo, um estudo randomizado multicêntrico comparando RFA e CRA não relatou diferenças na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão (WANG *et al.*, 2015).

2.7.4 Terapias trans arteriais (TACE)

A Terapia Trans arterial (TACE) é o tratamento padrão para CHC de estágio intermediário. Dois estudos randomizados e uma metanálise envolvendo pacientes com CHC em estágio intermediário revelaram benefícios de sobrevida com TACE em comparação com outras terapias e cuidados de suporte (LLOVET *et al.*, 2008; LO, 2002). A TACE consiste em aplicar quimioterapia por meio de um cateter diretamente na artéria (Figura 6), de forma a permanecer próxima ao tumor agindo contra ele. Grande série de casos avaliando a segurança de sistemas convencionais relatou uma mortalidade relacionada ao tratamento de 0,6% (LENCIONI *et al.*, 2016).

A TACE geralmente é indicada pelos médicos sob demanda de acordo com a resposta radiológica, geralmente avaliada de acordo com o mRECIST (LENCIONI, 2013). De fato, de

acordo com uma grande meta-análise, a resposta ao mRECIST foi associada a uma melhor sobrevida (HR 0,39, IC 95% 0,26–0,61) (VINCENZI et al., 2015). No entanto, as combinações de TACE e Inibidores de Tirosinokinase até agora falharam em fornecer resultados clínicos benéficos (KUDO et al., 2011).

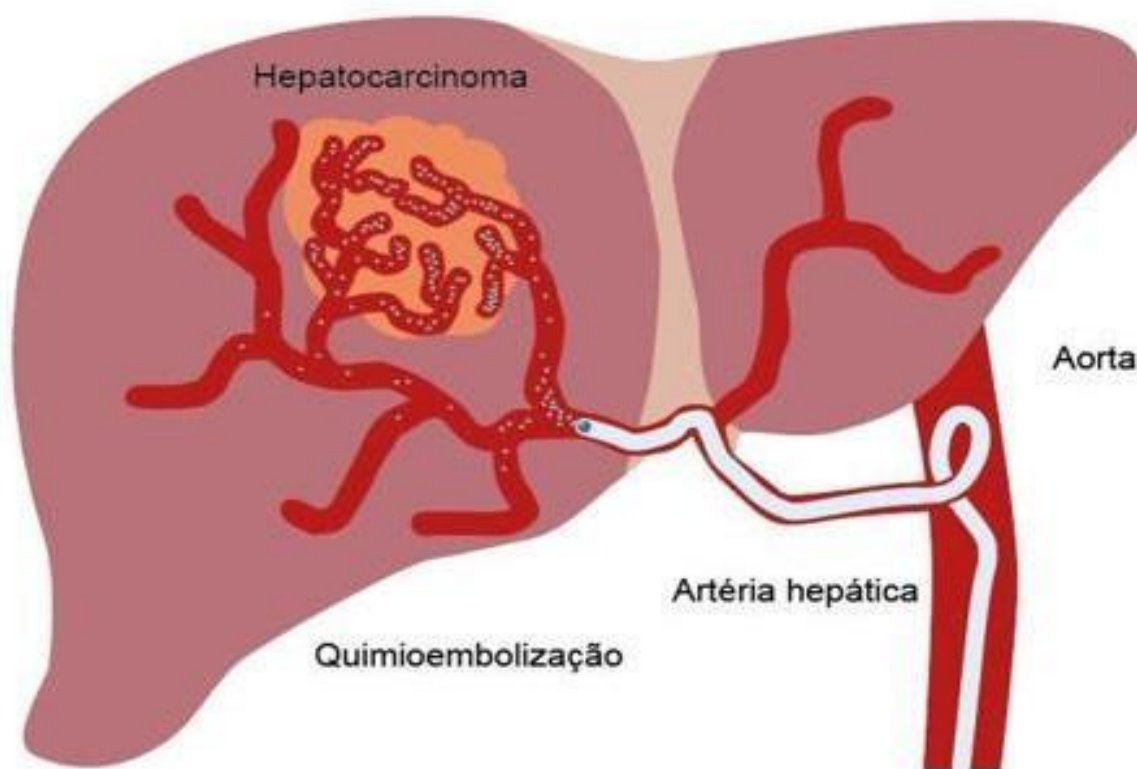


Figura 6 - Ilustração sobre a aplicação quimioterapia por meio de um cateter diretamente na artéria hepática.
Fonte: Adaptado de (IRRADIA, 2017)

2.8 TERAPIAS SISTÊMICAS

As Terapias sistêmicas para o CHC são indicadas para pacientes com doença avançada (BCLC estágio C) ou que têm doença em estágio intermediário (BCLC estágio B) que progrediram com terapias locais. A primeira droga a demonstrar benefício de sobrevida global foi o Sorafenibe no estudo pivotal SHARP (LLOVET et al., 2008). Esse estudo clínico revelou um aumento na sobrevida global de 7,9 meses com placebo para 10,7 meses com Sorafenibe. Dessa forma, foi o primeiro fármaco aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration).

O Sorafenibe permaneceu a única opção eficaz para terapia de primeira linha durante dez anos, ao longo desses anos várias outras foram testadas em estudos de fase III como Erlotinib, Brivanib, Sunitinib, Linifanib, Everolimus, Arginina deiminase peguilada (ADI-

PEG20), Doxorrubicina e FOLFOX (fluorouracil, leucovorina [ácido folínico] e Oxaliplatina) bem como Tivantinib em pacientes com superexpressão de MET revelaram ausência de desfechos oncológicos significativos. (ZHU et al., 2015; JOHNSON et al., 2013; CHENG et al., 2013; CAINAP et al., 2015; ZHU et al., 2015; ABOU-ALFA et al., 2018; ABOU-ALFA et al., 2016; QIN et al., 2013).

Após dez anos, um estudo multicêntrico de fase III randomizado (REFLECT) demonstrou a eficácia do Lenvatinibe (KUDO et al., 2019). O estudo REFLECT excluiu pacientes com invasão extra-hepática da veia porta principal ou nos quais >50% do fígado estava envolvido. O desfecho primário do estudo foi a sobrevida global e foi um estudo de não inferioridade.

Os resultados finais estabeleceram uma sobrevida global mediana maior para o Lenvatinibe de 13,6 meses em comparação com o Sorafenibe que foi de 12,3 meses, com desfechos positivos também de Sobrevida Livre de Progressão que foi de 7,4 meses para o Lenvatinibe versus os 3,7 meses para o Sorafenibe; HR 0,66, IC 95% 0,57–0,77; $P < 0,001$). A taxa de resposta para o Lenvatinibe foi de 24,1% versus 9,2%; IC 95% 2,15–4,56; $P < 0,0001$ em comparação com Sorafenibe de acordo com mRECIST (KUDO et al., 2019).

Nos últimos três anos a sobrevida de pacientes com CHC tratados com terapia sistêmica melhorou significativamente com a aprovação de seis regimes novos de tratamento pela União Europeia Agência de Medicamentos (EMA) e oito regimes pelos EUA (FDA). A terapia sequencial, ou seja, mais de uma linha de tratamento, já é uma realidade e deve ser considerada rotineiramente para pacientes com CHC (figura 7).

A partir do estudo IMbrave150 iniciou-se a era da imunoterapia para o tratamento de primeira linha do CHC, principalmente com o uso dos inibidores do Checkpoint imunológico (ICIs) (RICHARD; FINN et al 2020). Esse foi o primeiro estudo de fase 3 a mostrar um benefício de sobrevida significativo dos ICIs em comparação com o Sorafenibe. O estudo foi interrompido na primeira análise interina por ter atingido o seu endpoint primário, mostrando melhor sobrevida global com a combinação de Anticorpo anti-VEGF (Bevacizumabe) com o anticorpo anti PD-L1 (Atezolizumabe) em comparação com Sorafenibe (19,2 meses versus 13,4 meses, respectivamente, na análise final). (RICHARD; FINN et al 2020).

Nos últimos anos, várias estratégias de tratamento que consistem na combinação de ICIs com outros fármacos se mostraram promissoras e estão atualmente sob investigação. O estudo COMIC-312156 avaliou a eficácia de Cabozantinibe mais Atezolizumabe e Sorafenibe em relação a sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Observou-se uma melhora significativa na sobrevida livre de progressão no braço de combinação em comparação com o

Sorafenibe, no entanto, o desfecho de sobrevida global não se revelou significativo. (KELLEY et al., 2022).

O estudo HIMALAYA157 é o maior estudo de fase 3 de primeira linha realizado em pacientes com CHC avançado, e o primeiro a relatar resultados para ICIs dupla terapia. Um desenho inicial de quatro braços foi usado para avaliar a eficácia da inibição combinada do checkpoint com Durvalumabe e Tremelimumabe (dois tratamentos diferentes regimes-STRIDE) ou monoterapia com Durvalumabe em comparação com Sorafenibe sozinho.

O estudo mostrou que houve uma melhora significativa na sobrevida global para o braço de combinação em comparação com Sorafenibe. A sobrevida global em 36 meses foi de 30,7%, 24,7% e 20,2%, respectivamente. A taxa de risco de sobrevida global para STRIDE versus Sorafenibe foi de 0,78 (IC de 96,02%, 0,65 a 0,93; P = 0,0035) (ABOU- ALFA et al., 2022).

O Atezolizumabe mais Bevacizumabe até pouco tempo era a única terapia baseada em ICIs para carcinoma hepatocelular aprovada e FDA e pela EMA. No mês de outubro de 2022 o Durvalumabe e Tremelimumabe foi aprovado pelo FDA. No Brasil a ANVISA aprova o Sorafenibe, Lenvatinibe e Atezolizumabe Bevacizumabe como tratamento de primeira linha.

Além disso, o FDA concedeu aprovação acelerada para Nivolumabe (em março de 2020) e Ipilimumabe e Pembrolizumabe em novembro de 2018) para terapia de segunda linha com base nos dados de eficácia das fases 1 e 2 de KEYNOTE-224 e CheckMate 040 (ZHU, 2018), (QIN, 2022).



Figura 7 - Linha do tempo das drogas aprovadas para hepatocarcinoma pela ANVISA.

Fonte: Elaboração da autora

2.9 AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DO TUMOR

Vários sistemas de avaliação prognóstica e de manejo do CHC vêm sendo publicados na literatura. Alguns modelos avaliam somente o tumor, outros incluem elementos

da função hepática e, mais recentemente, tem aqueles que acrescentam o tipo de manejo a ser seguido. Entretanto, a população utilizada para validação dos vários sistemas prognósticos existentes é bastante variável, o que torna a aplicabilidade dessas ferramentas bastante questionável e, portanto, a busca incessante por um modelo mais assertivo continua.

Dentre alguns dos principais sistemas existentes, podemos ressaltar o TNM (Tamanho; Número de linfonodos e metástases) e o BCLC.

O BCLC é definido por variáveis relacionadas ao tumor (tamanho, número, invasão vascular), função hepática (CTP) e status performance (ECOG). De acordo com essas variáveis, os pacientes são classificados em 5 estágios (BCLC 0: muito precoce, BCLC A: precoce, BCLC B: intermediário, BCLC C: avançado e BCLC D: terminal (figura 3). O tratamento é escolhido de acordo com esses estágios. É um dos primeiros sistemas a compor critérios de gravidade com tratamento (figura 4 e 5).

Esse sistema de classificação é usado em todo o mundo, porém, na prática clínica diária, muitas outras variáveis impactam na tomada de decisão terapêutica, desde a disponibilidade a terapias propostas até a divergência de condutas entre a gama de especialistas envolvidos no tratamento dessa patologia (Llovet et al., 2022).

O TNM abrange aspectos da distribuição do câncer em termos de tumor primário, linfonodos regionais e metástase a distância. Foi inicialmente desenvolvido em 1958 pela União Internacional Contra o Câncer- UICC e atualmente encontra-se na oitava edição. O estadiamento TNM é formado por três elementos-chave que juntos resumem a extensão do câncer no momento do diagnóstico (BRIERLEY et al., 2016).

Os elementos são: T: tamanho do tumor e/ou extensão da invasão; N: presença ou ausência de metástase para linfonodos regionais/comprometimento de linfonodos; M: presença ou ausência de metástases a distância. Estes parâmetros, TNM, recebem graduações, de T0 a T4, de N0 a N3, e de M0 a M1 (PIÑEROS et al., 2019).

Essa classificação consegue descrever as características da neoplasia e funciona muito bem para alguns tumores sólidos, guiando a terapia. Porém, a relevância da presença ou ausência de cirrose e da alteração da função hepática no CHC fazem que a aplicação do TNM não seja tao útil para ajudar na tomada de decisão terapêutica (LLOVET, 2022).

Dessa forma, o hepatocarcinoma é o único câncer em que a estimativa da função hepática é fundamental na definição de conduta por fazer parte dos critérios de estadiamento do BCLC e dessa forma nos norteiam na escolha da melhor terapia ou apenas cuidados paliativos.

2.10 IMPORTÂNCIA E COMO ESTIMAR A FUNÇÃO HEPÁTICA

A preservação da função hepática é um critério imprescindível para o manejo do CHC, desde que todas as terapias tenham sido aprovadas para CP A e nenhum estudo robusto prospectivo foi aprovado para função hepática mais prejudicada. A degradação da função hepática também é um fator confundidor para avaliar sobrevida em estudos clínicos por ser um competidor por causa de morte e interferir no metabolismo das drogas, potencialmente piorando a tolerabilidade (LLOVET, et al., 2022).

Por essas razões a função hepática deve ser cuidadosamente monitorada, e pode ser responsável por uma falência dos estudos clínicos em avaliar sobrevida. Dessa forma, existe uma busca pelo o escore mais eficaz nessa estimativa.

2.11 ESCORE CHILD PUGH (CP)

O escore mais amplamente difundido para o cálculo da função hepática é o escore de Child Pugh (CP). Foi criado em 1973 e inicialmente proposto para avaliar o risco cirúrgico em pacientes cirróticos e com hipertensão portal submetido a cirurgia de varizes e outras circunstâncias incluindo o hepatocarcinoma. O escore de CP consiste na avaliação de cinco parâmetros: bilirrubina total, ascite, albumina, encefalopatia hepática e o tempo de protrombina (CHILD, 1964).

A pontuação de CP tem muitas limitações, incluindo o desenvolvimento empírico da pontuação e a subjetividade de alguns parâmetros, incluindo a avaliação clínica de ascite e encefalopatia. A classificação consiste em uma pontuação de 5 a 15 pontos que são distribuídos entre: CHILD A- 5-6 pontos/CHILD B- 7-9 pontos/CHILD C-10-15 pontos.

	1 Ponto	2 Pontos	3 Pontos
Encefalopatia	Ausente	Confusão	Coma
Ascite	Ausente	Discreta	Moderada
Bilirrubina	< 35 mol/l	35-50 mol/l	> 50 mol/l
Albumina	> 35 g/l	28 – 35 g/l	< 35 g/l
T.Protrombina	> 50%	40-50%	< 40%

Figura 5 - Tabela para o cálculo de Child Pugh (CP). CHILD A- 5-6 pontos/CHILD B- 7-9 pontos/CHILD C- 10-15 pontos.

Fonte: (CHILD; TURCOTTE, 1964)

As principais limitações do escore de CP são:

1. Subjetividade para avaliar ascite e encefalopatia e ausência de descritores formais ou valores para ascite ou encefalopatia. Por exemplo: uma pontuação de ascite de 1 (ascite ausente), pode ser controverso quando, por exemplo, a ascite é claramente detectada na imagem, mas não no exame clínico. Além disso, o grau de severidade varia de acordo o uso de diuréticos;
2. Interdependência dos 5 parâmetros e ausência de alguns fatores prognósticos como função renal e perda de especificidade por diferentes etiologias;
3. Perda de sensibilidade do escore CP em pacientes com média disfunção hepática. Isso pode ser notado nos estudos clínicos em que o CP é o principal escore usado para incluir pacientes com CHC submetidos a terapia sistêmica. Observa-se que o mesmo CP pode incluir pacientes com diferentes prognósticos.

2.12 ESCORE ALBI (ALBUMINA-BILIRRUBINA)

O grau ALBI foi desenvolvido em 2015 por Jonhson et al. através de uma colaboração internacional que iniciou com uma coorte de 1313 pacientes japoneses portadores de CHC, sendo em seguida testada em base de dados. O grau ALBI foi proposto como um método simples e objetivo para avaliação da função hepática no CHC, calculado com base na

albumina e nos níveis de bilirrubina séricos pré tratamento (JONHSON ET, 2015).

A pontuação de ALBI é calculada usando a fórmula reportada: pontuação ALBI = $(\log_{10} \text{bilirrubina} \times 0,66) + (\text{albumina} \times 0,085)$. As notas do ALBI foram atribuídas a: grau 1 se escore ≥ 2.60 ; grau 2 se escore < 2.60 mas ≥ 1.39 ; grau 3 se escore < 1.39 . Contudo para facilitar o cálculo pode-se utilizar uma ferramenta eletrônica (JOHNSON et al., 2015).

O grau ALBI foi validado por diversos pesquisadores e em 2017 Pinato et al. aplicaram o ALBI em uma coorte internacional de 2.426 pacientes com CHC da Europa, Estados Unidos e Ásia, afirmando a reprodutibilidade nessas regiões. O grau ALBI 1 foi definido com base nos 25% de pacientes com menor risco de morte, o grau 3 foi baseado nos 10% com maior risco de morte e o grau 2 como intermediários aos outros dois (PINATO et al., 2017).

A principal vantagem do escore ALBI é ser inteiramente objetivo, ou seja, não necessita de avaliação individual de sinais clínicos. Por isso, consiste em um escore contínuo e de baixo custo que prontamente se presta a avaliação de alteração da reserva hepática ao longo do tempo (COSKUN et al., 2021).

Outro ponto relevante é que a pontuação de CP deve ser aplicada apenas a pacientes com cirrose. Já o escore de ALBI pode ser usado para CHC com ausência ou presença de cirrose, e sabe-se que de 10-20% dos pacientes com CHC não possuem cirrose (JOHNSON et al., 2015).

O ALBI oferece discriminação prognóstica em pacientes com doença hepática compensada precoce em que o escore CP frequentemente não distingue da população saudável. Além do mais, o ALBI é uma excelente opção para estratificar pacientes uma vez que se destaca a presença de diferentes grupos de CP com prognósticos diferentes (COSKUN O. et al, 2021).

Vários estudos retrospectivos reportaram que o escore de ALBI é superior ao CP para prever a sobrevida global em pacientes submetidos a ressecção hepática (FAGENSON et al., 2020). Outros estudos revelaram o mesmo em relação ao ALBI em pacientes submetidos a terapia local como TACE, RFA e MVW. Pacientes ALBI 1 tinham uma sobrevida global de 77,9 % a 88,5% comparado a outros ALBI 2 e 3 com sobrevida em 5 anos de 38,6 e 33,8% (KAO et al., 2017).

Para os pacientes submetidos a terapia sistêmica, a maior análise retrospectiva com 1019 pacientes com CHC tratados com Sorafenibe, o ALBI e CP foram semelhantes em prever sobrevida. Contudo com CP a sobrevida variou entre ALBI 1 e 2 indicando uma possível função para o ALBI na estratificação dos estudos clínicos (RIMINI; ROVESTI; CASADEI-GARDINI, 2020). Entretanto, é necessária validação prospectiva e particularmente para os

novos tratamentos de imunoterapia.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o escore de albumina-bilirrubina (ALBI) no diagnóstico e na progressão clínica e radiológica de pacientes com CHC com indicação de tratamento sistêmico em um serviço baiano de Oncologia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a população dos pacientes com CHC acompanhados em um serviço baiano de Oncologia;
- Calcular o escore de albumina-bilirrubina (ALBI) e o escore de CP em pacientes com CHC no diagnóstico e na progressão clínica e/ou radiológica;
- Comparar a sobrevida dos pacientes com CHC de um serviço baiano submetidos a terapia sistêmica em relação aos escores de ALBI e CP;
- Pesquisar entre os profissionais locais envolvidos no tratamento dos pacientes com CHC o conhecimento que eles tem do escore de ALBI bem como seu uso na prática clínica.

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional analítico, de coortes retro e prospectiva de pacientes com CHC tratados com terapia sistêmica em um serviço privado de Oncologia na Bahia (Clínica AMO em Salvador, Vitória da Conquista, Ilhéus e Feira de Santana) de janeiro de 2016 a junho de 2021. Em paralelo iniciamos uma coorte prospectiva dos pacientes com diagnóstico e indicação de terapia sistêmica a partir de julho de 2021 nestes centros. A aprovação da presente pesquisa foi realizada pelo Comitê de Ética da Fundação Baiana de Cardiologia sob o número do parecer 4.911.597, em 17 de agosto de 2021. CAAE: 46701221.7.0000.5027.

Em relação à coorte prospectiva os pacientes foram convidados e assinaram o Termo de Consentimento Assistido (TCLE) (anexo 2). Quanto à coorte retrospectiva obteve-se aprovação da solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 1).

População do estudo: foram incluídos todos os pacientes com CID 10: C22, que corresponde a Neoplasia maligna do fígado, com exceção dos pacientes C22 que apresentam colangiocarcinoma, que foram tratados com alguma terapia sistêmica no período indicado e nesses centros. Todos os pacientes com esses critérios foram incluídos e não foi realizado cálculo amostral. A clínica AMO (Assistência Multidisciplinar em Oncologia) consiste em uma clínica em Oncologia com unidades em Salvador e em cidades do interior da Bahia como: Vitória da Conquista, Ilhéus, Feira de Santana, Santo Antônio de Jesus e Barreiras. Fora do estado da Bahia possui duas unidades em Natal e Aracaju.

O diagnóstico de CHC nos pacientes incluídos foi confirmado por critérios clínicos e radiológicos, exame de imagem trifásico (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética), ou por biópsia do nódulo hepático ou da metástase.

Critérios de inclusão

1. Pacientes com CID C22 (CHC) tratados com alguma terapia sistêmica no período de de janeiro de 2016 a junho de 2021 em unidades da Clínica AMO no estado da Bahia no Brasil;
2. Idade superior a 18 anos;
3. Ambos os sexos;
4. Status performance 0,1 e 2.

Critérios de exclusão

1. Ausência de dados em prontuário para o cálculo dos escores CP e ALBI;

2. Doenças renais e cardíacas que contra indiquem o uso da terapia sistêmica.

Coleta de dados e análise: os dados coletados conceituados e definidos como variáveis (anexo 3) incluíram: idade, sexo, status performance, causa da doença hepática subjacente, tratamento anterior para CHC, presença de disseminação extra-hepática, presença de trombose da veia porta, status de desempenho, tempo de protrombina ou Razão Normalizada Internacional (INR), albumina em g/dl, bilirrubina em mg/dl, ascite e encefalopatia (conforme codificada pelos centros para a classificação de Child Pugh - CP), classificação da Clínica Barcelona para Câncer de Fígado (BCLC) e pontuação de CP fornecida pelos centros.

Todos os dados foram obtidos por meio do prontuário eletrônico padronizado utilizado em todas as unidades da clínica AMO denominado SMART. Foram coletados os dados no início do tratamento sistêmico e no momento da progressão à primeira linha de tratamento. O instrumento para a coleta de dados e a ficha são mostradas no anexo 4. As variáveis contempladas foram organizadas em planilhas de Excel.

O escore do CP foi calculado utilizando os critérios publicados (CHILD; TURCOTTE, 1964) e a adaptação para normalização das unidades utilizadas pelos pesquisadores (Tabela 3). Foram considerados os registros de CP calculados e já registrados nos prontuários consultados por médicos hepatologistas ou oncologistas especializados em tumores do trato gastrointestinal, por se tratarem de profissionais treinados.

A pontuação ALBI foi calculada usando a fórmula: pontuação ALBI = $(\log_{10} \text{bilirrubina} \times 0,66) + (\text{albumina} \times -0,085)$, e as notas foram atribuídas a: grau 1 se escore $\leq 2,60$; grau 2 se escore $> 2,60$ mas $\leq 1,39$; grau 3 se escore $> 1,39$. Foi utilizada a ferramenta eletrônica no site: <https://www.mdcalc.com/albi-albumin-bilirubin-grade-hepatocellularcarcinoma>.

Em paralelo, foi realizada uma pesquisa para avaliar o conhecimento dos profissionais que atuam no tratamento do CHC no estado da Bahia como: oncologistas focados em tumores gastrointestinais, cirurgiões hepatobiliares e gastrohepatologistas listados em grupos de WhatsApp; sobre o escore de ALBI bem como seu uso na prática clínica. Foi criado um google docs e encaminhado por meio eletrônico de WhatsApp a estes profissionais antes de preencherem o google docs clicavam em um termo de aceite. O documento possuía três perguntas:

- Qual a sua especialidade?
- Você já ouviu falar sobre o escore de albumina-bilirrubina (ALBI) para pacientes com CHC?

- Você utiliza na sua prática diária o cálculo do escore de ALBI- índice para avaliar de forma objetiva a função hepática e o prognóstico de pacientes com CHC?

Análise Estatística: As variáveis são apresentadas como média e desvio padrão, mediana e intervalo interquartil ou proporção (porcentagem) conforme natureza e distribuição. Apresentamos variáveis de especial interesse clínico e sua distribuição em função de outras variáveis em forma de boxplots. Usou-se o estimador de Kaplan-Meier para calcular a função de sobrevivência ao longo do tempo de seguimento. As análises foram conduzidas na plataforma R e no SPSS versão 25.

5 RESULTADOS

5.1 PACIENTES COM CHC

Nas pesquisas no SMART (prontuário eletrônico) da Clínica AMO (Unidades do Estado da Bahia em Salvador, Feira de Santana e Vitória da Conquista e Ilhéus) no período de janeiro de 2016 a Junho de 2021 foram encontrados 163 pacientes com CID 22. Desse total, apenas 63 pacientes (38,6%) tinham diagnósticos de CHC e foram submetidos a tratamento sistêmico nesse período. Entretanto foram excluídos 29 pacientes devido a ausências de dados ou definição dos escore CP e ALBI em prontuário (figura 6).

Devido à dificuldade em ampliar o estudo retrospectivo e pela oportunidade de expandir a pesquisa, iniciou-se uma coorte prospectiva em junho de 2021 que temos a previsão de fechar em junho de 2023. Até julho de 2022, foi possível incluir e avaliar sete pacientes.

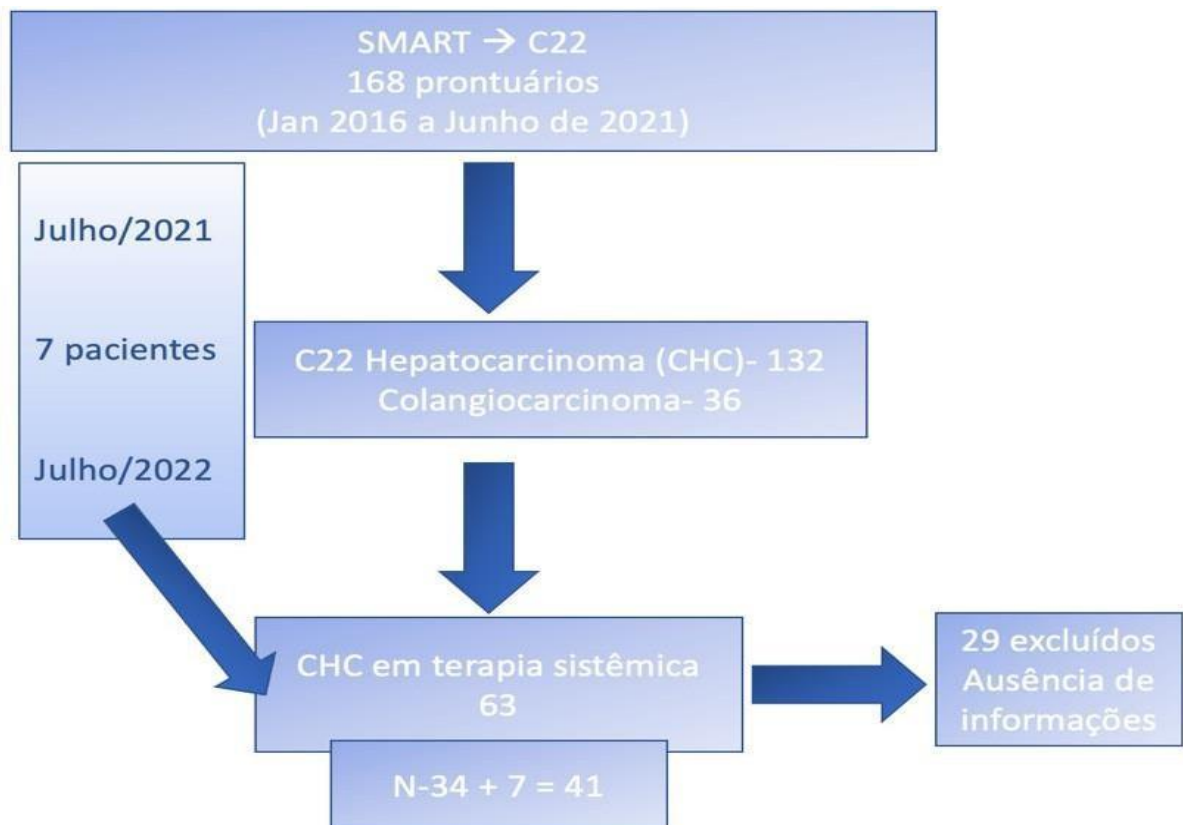


Figura 8 - Organograma dos pacientes incluídos no estudo de Jan. de 2016 a Junho de 2021.

Fonte: Elaboração da autora

5.2 COORTE RETROSPECTIVA

As características gerais dos pacientes com CHC que foram submetidos a terapia sistêmica incluídos neste estudo estão apresentadas na Tabela 3. A média de idade observada foi de $68,9 \pm 10,3$ anos. Observou-se um predomínio de pacientes do sexo masculino, sendo 82,4% do total dos pacientes, o que correspondeu a uma razão M/F de 4.6/1. Quanto ao status performance quantificado pela escala Eastern Cooperative Oncologic Group (ECOG), 85,3% dos pacientes foram ECOG 1, 5,9% dos pacientes foram ECOG 2 e 8,8% foram ECOG 0.

Em relação a etiologia do hepatocarcinoma, as mais frequentes foram a infecção pelo HCV em 16 dos 34 pacientes (41,7%) a ingestão de álcool em 9 destes (26,9%). Outras causas encontradas em menor percentagem foram o NASH em 3 pacientes (8,8%), Idiopática em 4 pacientes (11,8%) ou etiologia mista (álcool e HCV por exemplo em 2 pacientes (5,9%).

No momento do diagnóstico 10 dos 34 pacientes (29,4%) apresentavam o estágio clínico IV pela classificação TNM (Tumor-linfonodo-metástases) com os sítios de metástase mais comuns sendo osso, peritônio e pulmão. Os outros estágios mais encontrados foram IIIA e IIIB em 26,5% e 26,5% (9 dos 34 pacientes em ambos os casos) dos pacientes, respectivamente, e IB em 14,7% (5 dos 34 pacientes). A respeito da classificação do BCLC, 14 dos 34 pacientes (41,1%) dos pacientes eram BCLC B e 20 dos 34 pacientes (58,5%) eram BCLC C, sendo que desses 12 de 34 pacientes (35,3%) apresentavam invasão vascular e 10 dos 34 pacientes (29,4%) doença extra-hepática.

Ainda na tabela 3, mostra-se os exames laboratoriais coletados dos prontuários com os valores de bilirrubina, albumina e RNI (Razão Normalizada Internacional). A bilirrubina teve um valor médio de $1,2 \text{ mg/dl} \pm 0,9$ para a bilirrubina, a albumina um valor de $3,6 \text{ g/dl} \pm 0,4$ e o RNI teve uma média de $1,2 \pm 0,2$ unidades. Quanto a presença de ascite no diagnóstico, 76% dos pacientes foram definidos como sem ascite em prontuário e a encefalopatia foi descrita como ausente.

A maioria dos pacientes avaliados, correspondendo a 19 dos 34 pacientes (55%) não haviam sido submetidos a nenhum tratamento prévio antes da terapia sistêmica: Entre eles, 14 dos 34 pacientes (41,17%) haviam sido submetidos a terapia local com relato de receberem de 2 a 5 TACES previamente e apenas 5,8% dos pacientes foram submetidos a cirurgia.

A respeito da terapia sistêmica, apenas dois pacientes receberam tratamento sistêmico com Atezolizumabe e Bevacizumabe e todos os demais receberam Sorafenibe como tratamento de primeira linha. A maioria dos pacientes fizeram uso apenas de tratamento sistêmico de primeira linha, e somente sete pacientes progrediram com condições clínicas de serem tratados

com uma segunda linha de tratamento (dentre eles cinco com Regorafenibe, um com Nivolumabe e um com FOLFOX).

Dentre os pacientes que iniciaram a terapia sistêmica, 25 dos 34 pacientes (73,5%) apresentavam CP A e 9 dos 34 pacientes (26,47%) CP B, dentre esses, apenas um paciente foi CP B9 e dois pacientes CP B8 e todos os outros seis pacientes CP B7. Quanto ao escore de ALBI, 21 dos 34 pacientes (61,7%) pontuaram para o escore 2 enquanto 9 dos 34 pacientes, ou seja, (26,47%) para o escore 1. Apenas 2,9% ao diagnóstico eram escore ALBI 3. A figura 8 relaciona os pacientes e seus respectivos escores CP e ALBI. Observa-se que no ALBI 2 incluíam-se pacientes que vão desde CP A5 a CP B8.

Para cálculo do CP e ALBI, no momento da progressão, foi necessário excluir seis dos 34 pacientes da coorte retrospectiva, por ausência de dados em prontuário. Dos vinte e oito pacientes restantes, 50% possuíam CP B, 20% CP A e 11,76% CP C. A respeito do ALBI, relaciona-se com o escore ALBI 1 em 8,8%, escore 2 em 35,23% e escore 3 em 38,23%. Entre os sete pacientes avaliados prospectivamente, dois apenas progrediram e evoluíram para óbito.

Ao final do período de tempo considerado no estudo retrospectivo, três pacientes estavam vivos. Outros oito pacientes foram a óbito tendo como registro em prontuário como a causa de morte a progressão de doença e 9 pacientes por causas diversas como complicações da hepatopatia como hemorragia digestiva alta, perda de performance, ou outras causas como: insuficiência renal crônica e infecções como COVID. E em 14 prontuários não estava definida a causa do óbito.

Tabela 3 - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes da coorte retrospectiva analisados com hepatocarcinoma submetidos a terapia sistêmica.

Variáveis	N (%)
Sexo feminino	6 (17,6)
Sexo masculino	28 (82,4)
Idade – média (dp)	68 (10,3)
Etiologia	N (%)
- Álcool	9 (26,5)
- HCV	16 (47,1)
- HBV	0 (0)
- Auto-imune	0 (0)
- NASH	3 (8,8)
- Criptogênica (idiopática)	4 (11,8)
- Mista	2 (5,9)
BCLC	N (%)
- A	0 (0)
- B	14 (41,1)
- C	20 (58,8)
Child-Pugh	N (%)
- A	6 (17,6)
- B	28 (82,4)
- C	0 (0)
ALBI	N (%)
- 1	9 (26,5)
- 2	22 (64,7)
- 3	3 (8,8)
Invasão Vascular – N (%)	12 (35,3)

ECOG	N (%)
- 0	3 (8,8)
- 1	29 (85,3)
- 2	2 (5,9)
RNI – média (DP)	1,2 (0,2)
Bilirrubinas totais (mg/dl)- média (DP)	1,2 (0,9)
Albumina (g/dl)– média (DP)	3,6 (0,4)
Estadiamento	N (%)
- IA	1 (2,9)
- IB	5 (14,7)
- IIA	0 (0)
- IIB	0 (0)
- IIIA	9 (26,5)
- IIIB	9 (26,5)
- IV	10 (29,4)

Fonte: Elaboração da aurora

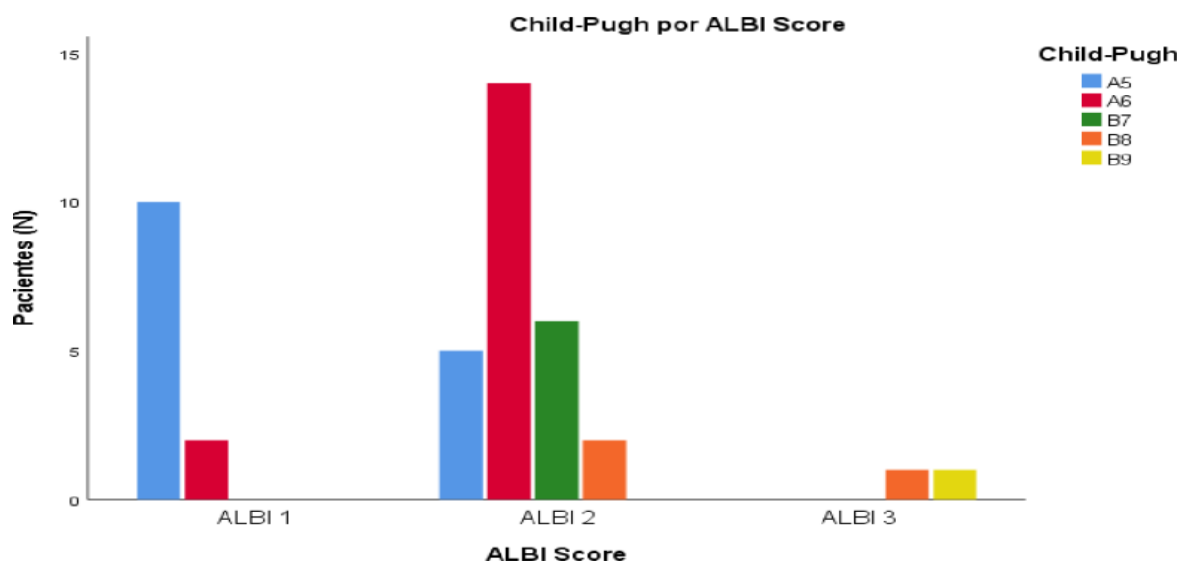


Figura 8 - Distribuição de pacientes com Child-Pugh da coorte retrospectiva.

Fonte: Elaboração da aurora

5.3 COORTE PROSPECTIVA

As características gerais dos sete pacientes com CHC da coorte prospectiva que foram submetidos a terapia sistêmica incluídos neste estudo estão apresentadas na Tabela 4. A média de idade observada foi de 69,14 ($\pm 10,2$ anos). Observou-se um predomínio de pacientes do sexo masculino (5 dos 7 pacientes), sendo 71,4% do total dos pacientes. Quanto ao status performance quantificado pela escala Eastern Cooperative Oncologic Group (ECOG), 71,4% dos pacientes foram ECOG 1, 14,2% dos pacientes foram ECOG 2 e 14,2% foram ECOG 0.

Em relação a etiologia do hepatocarcinoma, a ingestão alcoólica esteve presente em 3 dos 7 pacientes (42,8%), a infecção pelo HCV em 2 dos 7 pacientes (41,7%) a ingestão de álcool em 2 dos 7 pacientes (28,5%). A etiologia idiopática foi observada em um caso e igualmente autoimune em um de sete pacientes.

No momento do diagnóstico 4 dos 7 pacientes (57,1%) apresentavam o estágio clínico IV pela classificação TNM (Tumor-linfonodo-metástases) com os sítios de metástase mais comuns sendo ossos, pulmão e linfonodos. Os outros estágios mais encontrados foram IIIA e IIIB em 26,5% e 14,2% (2 e 1 dos 7 pacientes respectivamente). A respeito da classificação do BCLC (6 dos 7 pacientes), ou seja, 85,7% dos pacientes eram BCLC C e (1 dos 7 pacientes) 14,2% eram BCLC B.

Ainda na tabela 4, mostra-se os exames laboratoriais coletados dos prontuários com os valores de bilirrubina, albumina e RNI (Razão Normalizada Internacional). A bilirrubina teve um valor médio de $0,97 \pm 0,9$ mg/dl, a albumina um valor de $4,4 \pm 0,4$ g/dl e o RNI teve um valor médio de $1,14 \pm 0,4$ unidades.

Tabela 4 - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes analisados com hepatocarcinoma submetidos a terapia sistêmica na coorte prospectiva.

Variáveis	N (%)
Sexo feminino	2 (28,5)
Sexo masculino	5 (71,4)
Idade – média (dp)	69,14 (10,2)
Etiologia	N (%)
- Álcool	3 (42,8)
- HCV	2 (28,5)
- HBV	0 (0)
- Auto-imune	1 (14,2)
- NASH	0 (0)
- Idiopática	1 (14,2)
- Mista	0 (0)
BCLC	
- A	0 (0)
- B	1(14,2)
- C	6 (85,7)
Child-Pugh	N (%)
- A	6 (85,7)
- B	1 (14,2)
- C	0 (0)
ALBI	N (%)
- 1	3 (42,85)
- 2	4 (57,14)
- 3	0 (0)

Invasão Vascular – N (%)	12 (35,3)
ECOG	N (%)
- 0	1 (14,2)
- 1	5 (71,4)
- 2	1 (14,2)
RNI – média (DP)	1,14 (0,4)
Bilirrubinas totais (mg/dl)- média (DP)	0,97 (0,9)
Albumina (g/dl)– média (DP)	4,4 (0,4)
Estadiamento	N (%)
- IA	0 (0)
- IB	0 (0)
- IIA	0 (0)
- IIB	0 (0)
- IIIA	2 (28,57)
- IIIB	1 (14,2)
- IV	4 (57,1)

Fonte: Elaboração da autora

5.4 ANÁLISE DA SOBREVIDA

A sobrevida mediana geral dos pacientes com hepatocarcinoma diagnosticados no período de Janeiro de 2016 à junho de 2021 na clínica AMO foi de 334 dias (IC 95% 148 – 538). Sendo os pacientes com CP A e B tiveram uma sobrevida de 412 e 305 dias respectivamente (Tabela 5). Por outro lado, os pacientes com ALBI score 1 sobreviveram 334 dias e com ALBI score 2 tiveram uma sobrevida de 247 dias. Foi calculado o p-0,085 e 0,077 não significativos na coorte retrospectiva. Na nossa amostra não houve pacientes com CHILD C, e não incluímos os pacientes que apresentaram o ALBI 3 nessa análise porque somente houve 3 casos.

Tabela 5 - Sobrevida mediana dos pacientes com CHC em terapia sistêmica e os respectivos escores de Child-Pugh e ALBI

Grupo	Mediana de sobrevida em dias (IIQ)
População geral	334 (148 – 538)
Por Child-Pugh	
- A	412 (86 – 487)
- B	305 (148 – 634)
p=0,085	
Por ALBI	
- 1	334 (148 – 538)
- 2	247 (222 – indefinido)
p=0,077	

Fonte: Elaboração da aurora

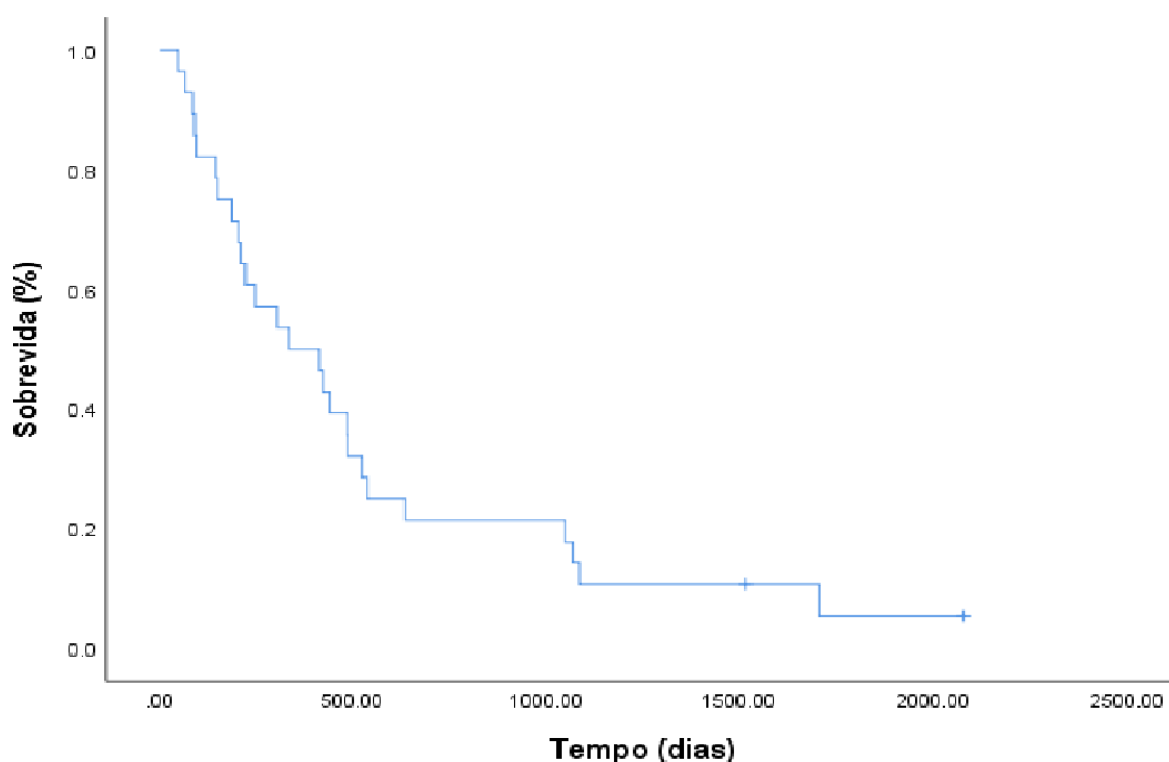


Figura 9 - Sobrevida mediana geral dos pacientes com hepatocarcinoma em terapia sistêmica diagnosticados no período de Janeiro de 2016 à junho de 2021 na clínica AMO.

Fonte: Elaboração da aurora

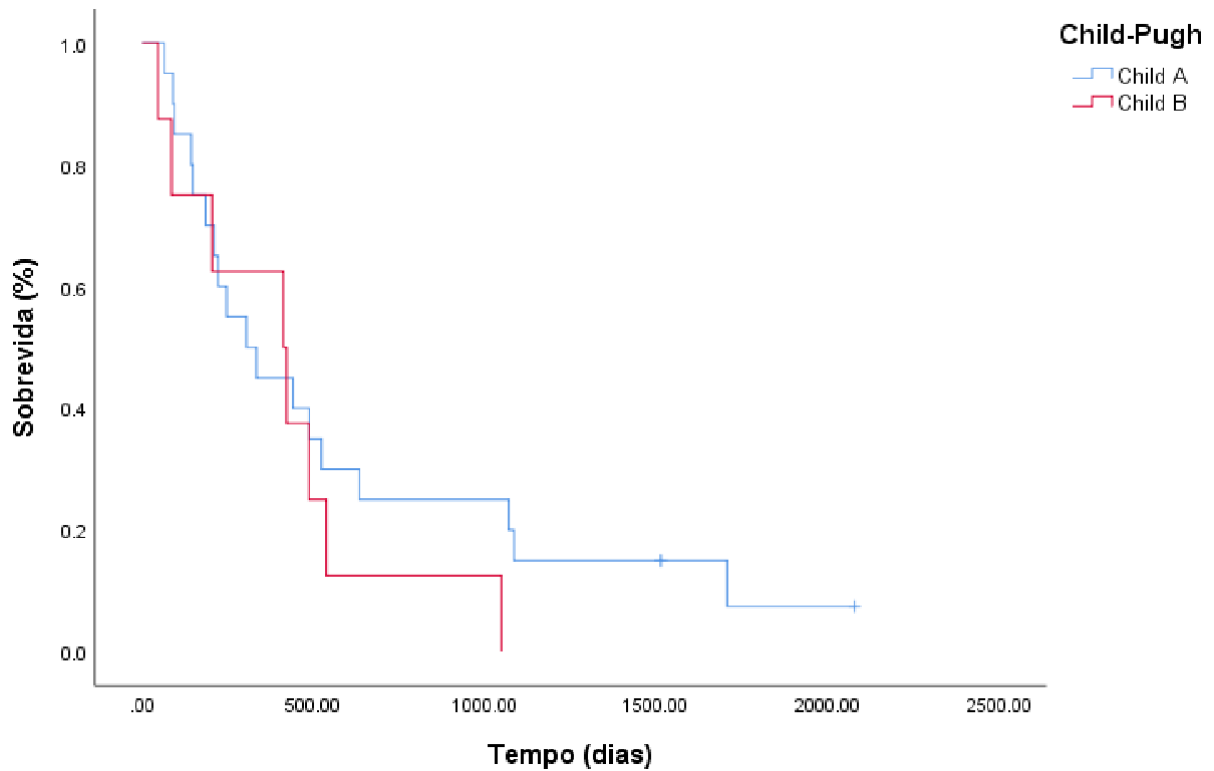


Figura 10 - Sobrevida mediana geral dos pacientes com hepatocarcinoma em terapia sistêmica e Child-Pugh A e B diagnosticados no período de Janeiro de 2016 à junho de 2021 na clínica AMO.

Fonte: Elaboração da aurora

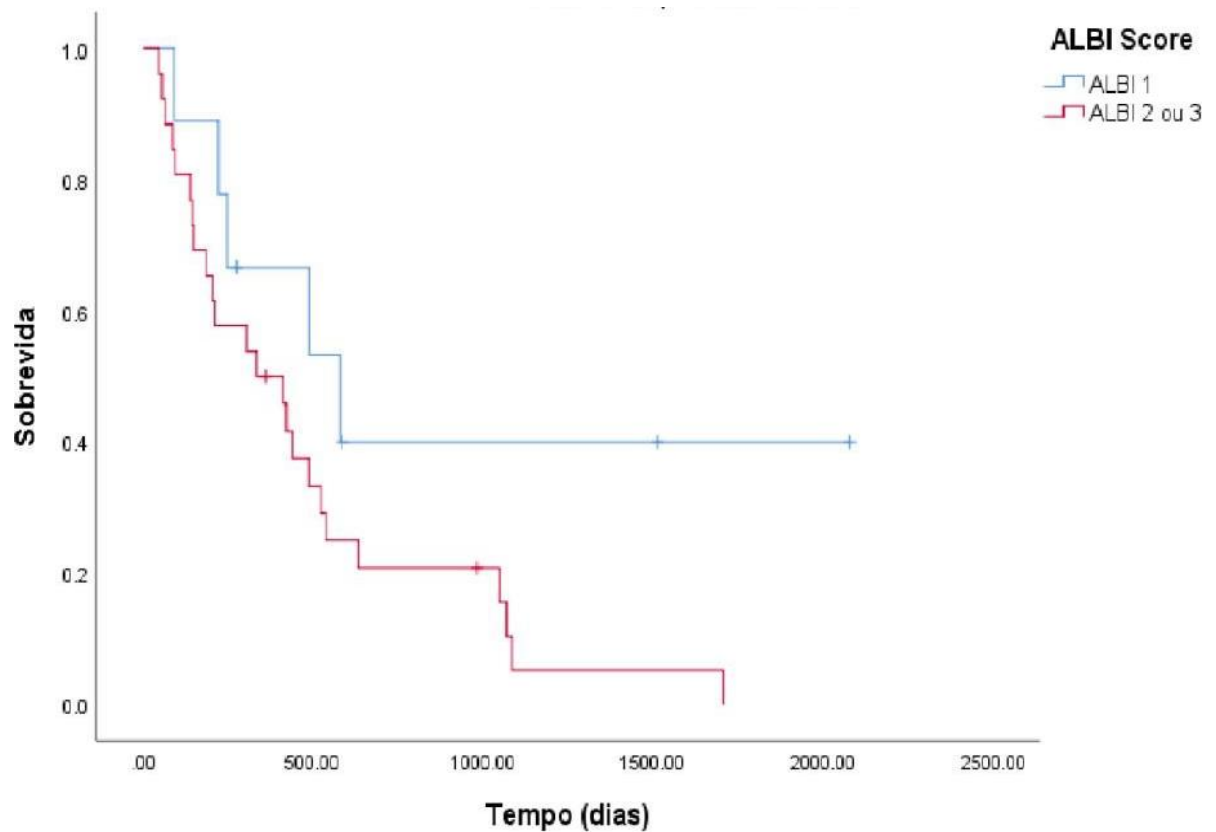


Figura 11 - Sobrevida mediana geral dos pacientes com hepatocarcinoma e ALBI 1 e 2 diagnosticados no período de Janeiro de 2016 à junho de 2021 na clínica AMO.

Fonte: Elaboração da aurora

5.5 PESQUISA SOBRE O CONHECIMENTO DOS PROFISSIONAIS QUE CUIDAM DOS PACIENTES COM CHC SOBRE O ESCORE ALBI

O questionário no google doc. foi encaminhado a 50 profissionais e destes 32 responderam. A distribuição dos participantes por especialidades é mostrada na Figura 12.

Qual sua especialidade?

32 respostas

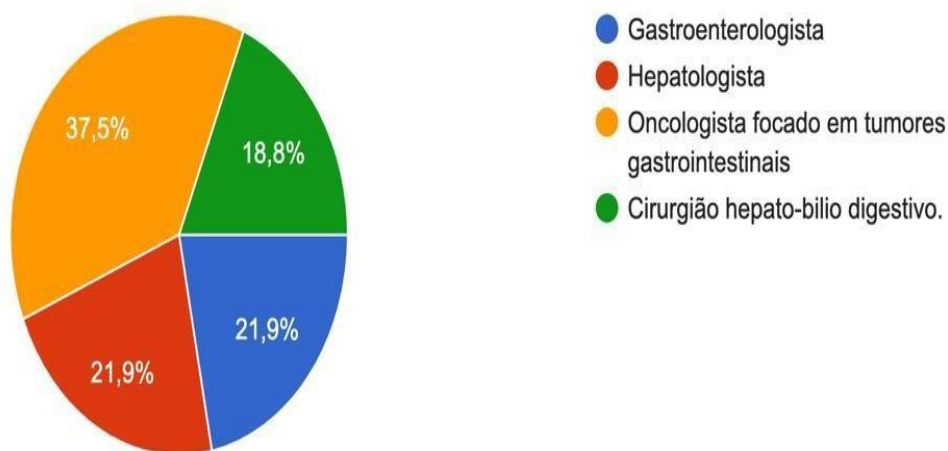


Figura 12 - Distribuição dos profissionais envolvidos no tratamento dos pacientes com CHC que responderam o formulário do google doc. para avaliação do conhecimento e uso na prática clínica do escore de ALBI.

Fonte: Elaboração da aurora

Ao serem questionados sobre o conhecimento a respeito do escore de albumina-bilirrubina (ALBI) para pacientes com CHC; 68,8% afirmavam conhecer esse escore, entretanto apenas 37,5% costumam utilizar esse escore em sua prática clínica (Figura 13 e 14).

Você já ouviu falar sobre o escore de albumina-bilirrubina (ALBI) para pacientes com hepatocarcinoma?

32 respostas

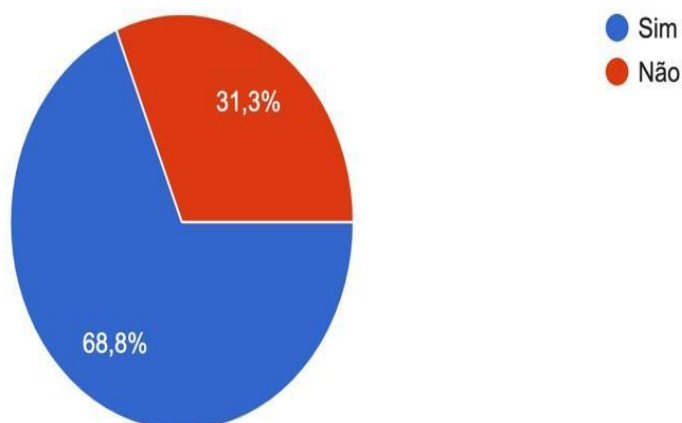


Figura 13 - Avaliação dos profissionais envolvidos no tratamento dos pacientes com CHC na Bahia quanto ao conhecimento do escore de ALBI.

Fonte: Elaboração da aurora

Você Utiliza na sua prática clínica diária o cálculo do escore de ALBI- índice para avaliar de forma objetiva a função hepática e o prognóstico de pacientes com carcinoma hepatocelular ?

32 respostas

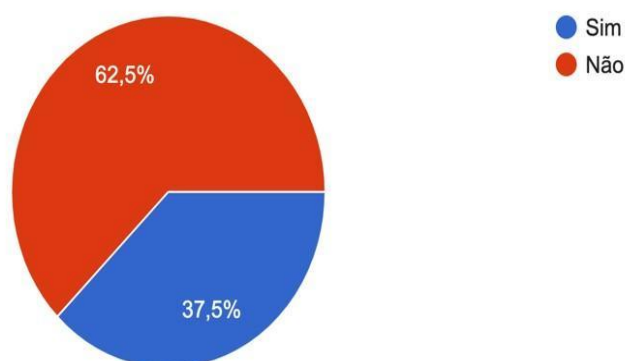


Figura 14 - Avaliação dos profissionais envolvidos no tratamento dos pacientes com CHC na Bahia quanto ao uso na prática clínica do escore de ALBI.

Fonte: Elaboração da aurora

6 DISCUSSÃO

Neste estudo foram avaliados retrospectivamente os escores CP e ALBI em 34 pacientes com CHC submetidos a terapia sistêmica, bem como os escores CP e ALBI de 7 pacientes com CHC submetidos a terapia sistêmica avaliados de forma prospectiva.

No nosso estudo, um terço os pacientes submetidos a terapia sistêmica tiveram CP A e o resto CP B, dentre esses apenas um paciente CP B9 e dois pacientes CP B8, Esses achados condizem com os estudos clínicos que consideraram elegíveis para terapia sistêmica apenas os pacientes com CP A e CP B até B7, como foi observado no estudo SHARP em que 95% dos pacientes eram CP A e apenas 5% CP B. Também os demais estudos clínicos, que levaram a aprovação do Lenvatinibe e Atezolizumabe e Bevacizumabe incluíram apenas pacientes com CP A5 e A (LLOVET et al., 2008; KUDO et al., 2019; RICH et al., 2020). Deste modo, podemos considerar que as medicações foram prescritas com base nas boas práticas clínicas e seguindo os critérios de inclusão dos estudos clínicos que aprovaram as drogas; exceto três pacientes que eram CP B8 e CP B9. O paciente com CP B9 era de Feira de Santana iniciou o tratamento com Sorafenibe e fez o tratamento apenas por um mês evoluindo com óbito. E os outros dois eram CP B8 acompanhados em Salvador com sobrevida de três e dois meses respectivamente.

Em relação à indicação do tratamento sistêmico e a classificação dos pacientes pelo score ALBI, não existem dados na literatura no Brasil até o momento desse estudo. Quanto ao escore de ALBI 65,9% dos pacientes pontuaram para o escore 2 e 29,2% para o escore 1 e apenas 4,9% ao diagnóstico eram escore ALBI 3. Os estudos que levaram a aprovação das três opções de tratamento em primeira linha para o CHC não incluíram o escore ALBI na análise de subgrupos (LLOVET et al., 2008), (FINN et al., 2020), (KUDO et al., 2019). Entretanto, o fluxograma BCLC de março de 2022 mostrado na Figura 3 inclui o ALBI como escore prognóstico, ao lado do CP e do MELD (REIG et al., 2022).

O fato que no nosso estudo todos os pacientes tivessem BCLC B ou C está de acordo com os critérios de indicação de terapia sistema em relação a esse parâmetro (REIG et al., 2022). Os pacientes com BCLC A ou D não tem esta indicação, o que mostra uma total adequação às normas estabelecidas para o tratamento do CHC nos pacientes incluídos no estudo (REIG et al., 2022).

O exposto acima, difere de alguns estudos, como o realizado na Universidade de São Paulo, o qual evidenciou que a porcentagem de aderência às recomendações do BCLC foi de 52% e variou entres os estádios: BCLC0/a-44%; BCLC B-78%, BCLC C - 35% e BCLC D-

67% (KIKUCHI,2015).

No nosso estudo 80% dos pacientes da coorte retrospectiva foram tratados com Sorafenibe, pois o acesso as outras drogas/tratamentos com esquema com imunoterapia (Atezolizumabe e Bevacizumabe) foi mais difícil dado que foram aprovadas no Brasil apenas em Maio de de 2020 e até o momento existe dificuldade com as fontes pagadoras autorizem tratamentos como a imunoterapia, dado o seu elevado custo. Foi observado o inverso quando analisamos apenas a coorte prospectiva, pois quatro dos sete pacientes avaliados foram tratados com imunoterapia e apenas dois receberam Lenvatinibe e um Sorafenibe.

As particularidades descritas acima fizeram com que o tratamento da coorte prospectiva e da coorte retrospectiva fossem diferentes o que precisa ser considerado ao fazer uma possível análise comparativo dos dados. Mas o interessante também pode ser que com esta coorte prospectiva teremos a oportunidade de futuramente ver como se comportam estes dois escores no tratamento sistêmico com imunoterapia.

Um estudo que incluiu 448 pacientes com CHC tratados com Sorafenibe em 15 hospitais no Reino Unido revelou que no início do estudo 77% dos pacientes tinham o escore CP A enquanto 16,1% destes tinham CP B. Por outro lado, 36% destes pacientes tinham sido classificados com o escore ALBI 1 e 48% dos pacientes com ALBI 2. Considerando o BCLC, 23% dos pacientes eram BCLC B e 72% foram BCLC C. Da mesma forma que no nosso estudo, constatou-se um predomínio de pacientes com CP A, ALBI 2 e BCLC C.

A sobrevida mediana geral dos pacientes com CHC diagnosticados no período de janeiro de 2016 à junho de 2021 na clínica AMO foi de 334 dias (11 meses), um valor próximo ao encontrado no estudo SHARP que avaliou a sobrevida dos pacientes com CHC submetidos a tratamento com Sorafenibe versus placebo, no qual a sobrevida mediana foi de 10 meses (LLOVET JM, 2008). Ainda que em populações de regiões geográficas e etnias diferentes, a sobrevida dos pacientes com CHC tratados com Sorafenibe foi similar.

Quanto aos pacientes já incluídos no grupo prospectivo; 4 dos 7 pacientes (57%) estavam em uso de Atezolizumabe e Bevacizumabe, e possivelmente poderemos observar melhores desfechos de sobrevida nessa coorte. Como na análise do estudo IMBRAVE 150, no qual em 12 meses, 67% dos pacientes estavam vivos no grupo do Atezolizumabe e Bevacizumabe, por outro lado apenas 54% no grupo do Sorafenibe mantinha-se vivos em 12 meses. (RICHARD et al., 2020).

Os pacientes com CP A e B tiveram uma sobrevida de 412 e 305 dias respectivamente. Por outro lado, os pacientes com ALBI escore 1 sobreviveram 334 dias e com ALBI escore 2 tiveram uma sobrevida de 247 dias. As diferenças na sobrevida entre os grupos não foram

significativas, o que poderia ser explicado pelo número total de pacientes reduzido de apenas 34 pacientes no total, mas existe uma tendência que será interessante explorar com o estudo prospectivo em pacientes tratados com imunoterapia como comentado acima.

Sabe-se que um estudo retrospectivo possui como principal fonte de informação os registros e laudos disponíveis nos prontuários dos pacientes. Dessa forma, uma limitação do nosso estudo foi a ausência de informações referentes aos exames laboratoriais essenciais para o cálculo do escore de ALBI e CP, e dos registros de óbito. Houve um percentual de 55% dos prontuários que tiveram que ser excluídos da análise por não ser possível recuperar tais informações, o que prejudicou bastante o nosso estudo.

Quanto as variáveis referentes às características sócio-demográficas, destacou-se no presente estudo a distribuição segundo sexo dos pacientes incluídos. Observou-se um predomínio de pacientes do sexo masculino. A razão M/F encontrada foi de 4/1, o que está de acordo com a literatura que mostra que existe uma forte predominância masculina (razão entre homens e mulheres de 2–3:1, provavelmente relacionada a um agrupamento de fatores de risco entre os homens, bem como diferenças nos hormônios sexuais (BRAY et al, 2018).

O envelhecimento é um forte fator de risco, com a maior incidência específica de idade relatada em indivíduos >70 anos de idade (RICH et al., 2020). A mediana da idade observada nos nossos pacientes foi de 68,9 anos no grupo dos pacientes retrospectivos e 69,14 entre os pacientes acompanhados prospectivamente, ou seja, próxima a descrita pela literatura.

Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam um status performance de 0-1 ou 2, uma vez que o objetivo era avaliar os pacientes em terapia sistêmica. Os estudos clínicos como o Sharp (Sorafenibe) e o Imbrave 150 (Atezolizumabe e Bevacizumabe) incluíam também apenas paciente com bom performance status subgrupos (LLOVET et al., 2008), (FINN et al., 2020). Na prática clínica, pacientes que ao diagnóstico tem ECOG 3 e 4 são submetidos a cuidados paliativos exclusivos.

Todos os quarenta pacientes apresentavam cirrose, o que corrobora com os dados observado na literatura em que mais de 90% dos casos de CHC ocorrem no contexto de doença hepática crônica. A cirrose de qualquer etiologia é o fator de risco mais forte para o CHC (EASL, 2018).

Entretanto, o estudo de Dias, M.B.K realizado no Rio de Janeiro mostraram um percentual de cirrose (40,8%) descrito nos registros hospitalares que foi menor do que o observado por outros autores em centros hospitalares do Rio de Janeiro e de diferentes estados brasileiros, variando entre 50% a 85% (GONÇALVES; PEREIRA; GAYOTTO, 1997; TAVARES, 2001).

Em relação a etiologia do hepatocarcinoma, as mais frequentes observadas nesse estudo foram HCV em 47,1% dos pacientes e álcool em 26,5%. Outras causas como NASH (8,8%), Idiopático (11,8%) e mista (álcool e HCV por exemplo em 5,9%).

o revisar a literatura nacional observa-se que dos pacientes cirróticos 54% são secundários a HCV (CARRILHO, 2010), o que se aproxima ao valor observado em nosso estudo com 47,1% com hepatite C. No nosso estudo não foram vistos pacientes com hepatite B e o segundo fator de risco mais prevalente foi a etiologia por álcool. Um estudo realizado em São Paulo encontrou que em 22,2% dos óbitos por CHC foram associados apenas ao HCV e 226 (3,9%) associados apenas ao HBV, ou seja, houve maior proporção de óbitos por CHC atribuídos ao HCV quando comparado ao HBV (CAVALCANTE et al., 2022) Como reportado acima, o nosso estudo teve maior associação do CHC com HCV. Atribui-se a isso o fato de assistirmos uma redução da incidência de hepatite B no Brasil mediante a política de vacinação para hepatite B especialmente em mulheres e profissionais de saúde (CAVALCANTE et al., 2022) Em relação a NASH esteve presente em 8,8% dos pacientes incluídos, o que pode significar uma subnotificação como os dados disponíveis nos sistemas de informação do SUS para NASH. Em estudos realizados no Reino Unido a NASH já é responsável por 1/3 dos casos, especialmente devido ao tratamento e medidas de prevenção das hepatites; somado a epidemia de obesidade no mundo e em especial nos Estados Unidos (DYSON et al., 2014), (CHAGAS et al., 2009).

Em relação ao estadiamento existem limitações no sistema de estadiamento do AJCC (Comitê Conjunto Americano de Estadiamento de Câncer) em todo o mundo, uma vez que a maioria dos pacientes com CHC não são submetidos a cirurgia. Por outro lado, sistemas de estadiamento podem ser usados para direcionar o tratamento e/ou prever resultados de sobrevida após um tipo particular de tratamento intervenção. Por exemplo, o sistema do BCLC. No nosso estudo avaliamos o estadiamento de BCLC e o TNM. No momento do diagnóstico 29,4% dos pacientes apresentavam o estágio clínico IV com o sítio de metástase mais comum osso 60% , peritônio 20% e pulmão 10% dos pacientes. Os outros estádios mais encontrados foram IIIA e IIIB em 26,5% dos pacientes e IB em 14,7% dos pacientes.

Sabe-se que o tratamento é um dos principais fatores que influenciam na sobrevida do hepatocarcinoma. Pacientes diagnosticados precocemente e submetidos a ressecção cirúrgica apresentavam melhores resultados e melhor sobrevida. (TAKATA et al., 2000; HONÓRIO et al., 1999; CHEVRET et al., 1999). No nosso estudo apenas dois pacientes foram submetidos a ressecção cirúrgica, um deles teve uma sobrevida de 480 dias e outro encontra-se em tratamento atualmente com uma sobrevida de quatro anos e dois meses.

6.1 LIMITAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FUTURAS

A principal limitação do nosso estudo, por ser retrospectivo observacional, foi a dificuldade em adquirir dados em prontuários relacionados com o momento do diagnóstico e especialmente na progressão e registros de óbitos. Isso fez com que nosso número de pacientes reduzisse quase a metade dos registrados (34 de 63 pacientes, correspondendo ao 54%). Por outro lado, 5 dos 34 pacientes incluídos foi perdido o seguimento e não temos informações relevantes como o motivo do óbito.

No intuito de reduzir essa limitação do estudo foi criada uma coorte prospectiva, entretanto no momento existem apenas sete pacientes. Nesses pacientes os dados coletados em momento presente são muito mais reais e livres de vieses de uma coleta realizada apenas em prontuário e sem acesso ao paciente em vida.

Porém, estes pacientes da coorte prospectiva foram tratados com outro esquema terapêutico, com imunoterapia, que tem mostrado maior benefício que o Sorafenibe. Isto limita a comparação entre os dois grupos porem abre outras oportunidades como a comparação dos escores de interesse em populações de pacientes tratados com diferentes esquemas terapêuticos: a quimioterapia e a imunoterapia.

Planeja-se buscar parcerias com outros serviços com intuito de poder construir uma coorte prospectiva com maior número de pacientes que proporcione mais poder na análise. No nosso centro observamos através do estudo retrospectivo, que o numero de pacientes submetidos a terapia sistêmica no nosso centro é de no máximo 10-14 pacientes por ano. Buscaremos incluir pacientes submetidos a transplante hepático e terapias locais na avaliação do CP e ALBI e suas respectivas análises de sobrevida.

7 CONCLUSÃO

Especialmente no hepatocarcinoma os indicadores prognósticos são imprescindíveis na formulação de um plano terapêutico e as diversas possibilidades de intervenções.

O escore de Albi representado por variáveis clínicas objetivas e maior facilidade de aplicação na prática médica, destaca-se como uma ferramenta promissora para pacientes com CHC. Na nossa análise os pacientes que apresentaram ALBI 1 e 2 tiveram uma melhor sobrevida.

Por outro lado, esse estudo foi importante por levar para discussão e divulgar entre os colegas gastrohepatologistas, cirurgiões e oncologistas o escore ALBI, ainda desconhecido ou ainda que conhecido, pouco usado na prática clínica no nosso meio.

REFERÊNCIAS

- ABOU-ALFA, G. K. et al. Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CALGB 80802 (Alliance). **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 4_suppl, p. 192–192, 1 fev. 2016
- ABOU-ALFA, G. K. et al. Phase III randomized study of second line ADI-PEG 20 plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in patients with advanced hepatocellular carcinoma. **Annals of Oncology**, v. 29, n. 6, p. 1402–1408, jun. 2018.
- ABOU-ALFA, G. K. et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. **Journal of Clinical Oncology**, v. 40, n. 4_suppl, p. 379–379, 1 fev. 2022a.
- ABOU-ALFA, G. K. et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. **NEJM Evidence**, v. 1, n. 8, p. 1–12, 6 jun. 2022b.
- AKINYEMIJU, T. et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. **JAMA Oncology**, v. 3, n. 12, p. 1683, 1 dez. 2017.
- BERARDI, G. et al. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in child-pugh B cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 72, n. 1, p. 75–84, jan. 2020.
- BRAY, F. et al. Global cancer transitions according to the human development index (2008–2030): a population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 8, p. 790–801, ago. 2012.
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 12 set. 2018.
- BRIERLEY et al, **TNM Classification of Malignant Tumours**, 8th Edition, 2016.
- BCLC. Strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. **J. Hepatol**, 2022.
- BRUIX, J. et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 13, p. 1344–1354, out. 2015.
- BRUIX, J. et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 389, n. 10064, p. 56–66, jan. 2017a.
- BRUIX, J. et al. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of two-phase III studies. **Journal of Hepatology**, v. 67, n. 5, p. 999–1008, nov. 2017b.
- BURREL, M. et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and

trial design. **Journal of Hepatology**, v. 56, n. 6, p. 1330–1335, jun. 2012.

CAINAP, C. et al. Linifanib Versus Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 2, p. 172–179, 10 jan. 2015.

CALC, M. +. **ALBI (Albumin-Bilirubin) Grade for Hepatocellular Carcinoma (HCC)**. Disponível em: <<https://www.mdcalc.com/calc/10070/albi-albumin-bilirubin-grade-hepatocellular-carcinoma-hcc>>.

CARRILHO, F. J. et al. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. **Clinics**, v. 65, n. 12, p. 1285–1290, 2010.

CHAGAS, A. L. et al. Does hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis exist in cirrhotic and non-cirrhotic patients? **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 42, n. 10, p. 958–962, 4 set. 2009.

CHENG, A.-L. et al. Sunitinib Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 32, p. 4067–4075, 10 nov. 2013.

CHENG, R. G. et al. Irreversible Electroporation Can Effectively Ablate Hepatocellular Carcinoma to Complete Pathologic Necrosis. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 26, n. 8, p. 1184–1188, ago. 2015.

CHERNYAK, V. et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. **Radiology**, v. 289, n. 3, p. 816–830, dez. 2018.

Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964; 1:1-85. PMID: 4950264.

COMMANDER, S. J. et al. A long-term experience with expansion of Milan criteria for liver transplant recipients. **Clinical Transplantation**, v. 32, n. 6, p. e13254, 1 Maio 2018.

COSKUN O. et al, ALBI grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma. **JHEP Reports** 2021 vol. 3 j 100347.

DENG, M. et al. Clinical application of Albumin-Bilirubin (ALBI) score: The current status. **The Surgeon**, v. 18, n. 3, p. 178–186, jun. 2020.

DIAS, M.B.K. **Carcinoma hepatocelular: história natural e sobrevida em amostra hospitalar no Rio de Janeiro**. 2003. 57 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2003.

DYSON, J. et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. **Journal of Hepatology**, v. 60, n. 1, p. 110–117, jan. 2014.

ELMELIEGY, M. et al. Discordance Between Child-Pugh and National Cancer Institute Classifications for Hepatic Dysfunction: Implications on Dosing Recommendations for Oncology Compounds. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 61, n. 1, p. 105–115, 20 jul. 2020.

ESTES, C. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. **Journal of Hepatology**, v. 69, n. 4, p. 896–904, out. 2018.

EUROPEAN ASSOCIATION *FOR* THE STUDY OF THE LIVER. Easl. **J. Hepatol**, 2018.

FINN, R. S. et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 20, p. 1894–1905, 14 maio 2020.

FAGENSON, A. M. et al. Albumin-bilirubin score vs model for end-stage liver disease in predicting post-hepatectomy outcomes. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 230, n. 4, p. 637–645, abr. 2020.

FORNER A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. **Lancet**, 2018;31:1301–1314.

GALLE, P. R. et al. EASL Clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. **Journal of Hepatology**, v. 69, n. 1, p. 182–236, jul. 2018.

GEISSLER, E. K. et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. **Transplantation**, v. 100, n. 1, p. 116–125, 1 jan. 2016.

GONÇALVES, C. S.; PEREIRA, F. E. L.; GAYOTTO, L. C. C. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 39, n. 3, p. 165–170, maio 1997.

GONÇALVES, C. S.; PEREIRA, F. E. L.; ZAGO, M. DA P. Carcinoma hepatocelular. **Arq. gastroenterol**, v. 25, n. 4, p. 207–217, 1988.

HONG, G. et al. Alpha-fetoprotein and 18F-FDG positron emission tomography predict tumor recurrence better than Milan criteria in living donor liver transplantation. **Journal of Hepatology**, v. 64, n. 4, p. 852–859, abr. 2016.

IMAMURA, H. et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. **Journal of Hepatology**, v. 38, n. 2, p. 200–207, fev. 2003.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Tipos de câncer**. Brasília, DF: Instituto Nacional do Câncer, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br>.

JEMAL, A. et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2014, Featuring Survival. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 109, n. 9, p. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376154/>, 31 mar. 2017.

JOHNSON, P. J. et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase iii brisk-fl study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 28, p. 3517–3524, 1 out. 2013.

JOHNSON, P. J. et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach -the albi grade. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 6, p. 550–558, 20 fev. 2015.

Karnofsky, D.A and Burchenal, J. H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. in: macleod, c.m., ed., evaluation of chemotherapeutic agents, **Columbia University Press**, New York, 196-196, 1949.

KAO, W.-Y. et al. Hepatocellular carcinoma: nomograms based on the albumin- bilirubin grade to assess the outcomes of radiofrequency ablation. **Radiology**, v. 285, n. 2, p. 670–680, nov. 2017.

KELSEN D et al. **Principles and practice of gastrointestinal oncology**. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

KIKUCHI, Luciana Oba Onishi. **Análise da sobrevida de pacientes com carcinoma hepatocelular atendidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo**. 2015. Tese (Doutorado em Ciências em Gastroenterologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. doi:10.11606/T.5.2016.tde-11012016- 124443.

KUDO, M. et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. **European Journal of Cancer**, v. 47, n. 14, p. 2117–2127, set. 2011.

KUDO, M. et al. Analysis of survival and objective response (OR) in patients with hepatocellular carcinoma in a phase III study of lenvatinib (REFLECT). **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 4_suppl, p. 186–186, 1 fev. 2019.

LENCIONI, R. New Data Supporting Modified RECIST (mRECIST) for Hepatocellular Carcinoma. **Clinical Cancer Research**, v. 19, n. 6, p. 1312–1314, 4 fev. 2013.

LENCIONI, R. et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. **Hepatology**, v. 64, n. 1, p. 106–116, 7 mar. 2016.

LENCIONI, R. A. et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. **Radiology**, v. 228, n. 1, p. 235–240, jul. 2003.

LLOVET, J. M. et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. **Lancet (London, England)**, v. 359, n. 9319, p. 1734–9, 2002.

LLOVET, J. M. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. **Gut**, v. 50, n. 1, p. 123–128, 1 jan. 2002.

LLOVET, J. M. et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 19, n. 3, p. 151–172, 11 nov. 2022.

LLOVET, J. M. et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 4, p. 378–390, 24 jul. 2008.

LLOVET, J. M. et al. Hepatocellular carcinoma. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. 1, p. 1–23, 14 abr. 2016.

LLOVET, J. M.; FUSTER, J.; BRUIX, J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for

early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. **Hepatology**, v. 30, n. 6, p. 1434–1440, dez. 1999.

LLOVET, J. M. et al. Hepatocellular carcinoma. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 1, p. 1–28, 21 jan. 2021.

LO, C. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. **Hepatology**, v. 35, n. 5, p. 1164–1171, maio 2002.

MARRERO, J. A. et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the american association for the study of liver diseases. **Hepatology**, v. 68, n. 2, p. 723–750, ago. 2018.

MATSUI, O. et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. **Abdominal Imaging**, v. 36, n. 3, p. 264–272, 26 jan. 2011.

MAZZAFERRO, V. et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 11, p. 693–699, 14 mar. 1996.

MORGAN, R. L. et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. **Annals of Internal Medicine**, v. 158, n. 5 Pt 1, p. 329–337, 5 mar. 2013.

NAHON P, et al Incidence of hepatocellular carcinoma after direct antiviral therapy for HCV in patients with cirrhosis included in surveillance programs. *Gastroenterology* 2018; 155(5).

NG, K. K. C. et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. **British Journal of Surgery**, v. 104, n. 13, p. 1775–1784, 1 nov. 2017.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines Version 2.2022 Hepatobiliary Cancers Version 2.2022. 2022. **J Natl Compr Canc Netw**. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf>

PIÑEROS, M. et al. Essential TNM: a registry tool to reduce gaps in cancer staging information. **The Lancet Oncology**, v. 20, n. 2, p. e103–e111, fev. 2019.

PINATO, D. J. et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. **Journal of Hepatology**, v. 66, n. 2, p. 338–346, fev. 2017.

PUGH, R. N. H. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **British Journal of Surgery**, v. 60, n. 8, p. 646–649, ago. 1973.

QIN, S. 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. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 28, p. 3501–3508, 1 out. 2013.

RAVAIOLI, M. et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Results of Down-Staging in Patients Initially Outside the Milan Selection Criteria. **American Journal of Transplantation**, v. 8, n. 12, p. 2547–2557, dez. 2008.

REIG, M. et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. **Journal of Hepatology**, v. 76, n. 3, p. 681–693, 1 mar. 2022.

RICH, N. E. et al. Hepatocellular Carcinoma Incidence Is Decreasing Among Younger Adults in the United States. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, n. 1, p. 242-248.e5, jan. 2020.

RIMASSA, L. et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. **The Lancet Oncology**, v. 19, n. 5, p. 682–693, maio 2018.

ROAYAIE S. et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. **Hepatology** 2015; 62:440-51.

ROAYAIE, S. et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: Results from two Western centers. **Hepatology**, v. 57, n. 4, p. 1426–1435, 25 jan. 2013.

ROAYAIE, S. et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. **Hepatology**, v. 62, n. 2, p. 440–451, 20 mar. 2015.

ROBERTS, L. R. et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. **Hepatology**, v. 67, n. 1, p. 401–421, 29 nov. 2017.

RIMINI, M.; ROVESTI, G.; CASADEI-GARDINI, A. Child Pugh and ALBI grade: past, present or future? **Annals of Translational Medicine**, v. 8, n. 17, p. 1044–1044, set. 2020.

SALA, M. et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. **Hepatology**, v. 40, n. 6, p. 1352–1360, 24 nov. 2004.

SIEGEL, R. L. et al. Cancer statistics, 2022. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 72, n. 1, 12 jan. 2022.

Sia D, et al. Identification of an immune-specific class of hepatocellular carcinoma, based on molecular features. **Gastroenterology** 2017; 153:812-26.

SOUSA, F. I. S et al. Índices prognósticos não convencionais estão relacionados às complicações clínicas e aos índices prognósticos da Doença Hepática Crônica. **Braz. J. of Develop.** Curitiba, v. 6, n. 10, p. 1-13, 2020.

TABRIZIAN, P. et al. Recurrence of Hepatocellular Cancer After Resection. **Annals of Surgery**, v. 261, n. 5, p. 947–955, maio 2015.

TAVARES, G. C, 2001. Hepatites B, C e Carcinoma Hepatocelular. In: ALVES, J.G. Hepatites. Rio de Janeiro. **Rubio**. p. 205-213

Tabrizian, P. et al. A US multicenter analysis of 2529 HCC patients undergoing liver

transplantation: 10-year outcome assessing the role of down-staging to within Milan criteria [abstract 15]. *Hepatology* 70, 1–288 (2019).

TOYODA, H. et al. Characteristics and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after the year 2000 in Japan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 26, n. 12, p. 1765–1771, 21 nov. 2011.

TROJAN, J. Cabozantinib for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: Current Data and Future Perspectives. *Drugs*, v. 80, n. 12, p. 1203–1210, 15 jul. 2020.

The Global Cancer Observatory. Liver Source: Globocan 2020. *International journal of cancer*, New York, v. [s.l.], n. [S. I.], p. 1-2, Dec. 2020. Disponível em:

<<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>>.

VINCENZI, B. et al. Prognostic relevance of objective response according to easl criteria and mrecist criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco- regional therapies: a literature-based meta-analysis. *PLOS ONE*, v. 10, n. 7, p. 1–7, 31 jul. 2015.

VILLANUEVA, A. Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 15, p. 1450–1462, 11 abr. 2019.

WANG, C. et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, v. 61, n. 5, p. 1579–1590, 20 mar. 2015.

WAZIRY, R. et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *Journal of Hepatology*, v. 67, n. 6, p. 1204–1212, dez. 2017.

WITTEKIND, CH. **TNM Klassifikation maligner Tumoren**. Wiley-VCH, Weinheim (2017).

XU, X.-L. et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Radiology*, v. 287, n. 2, p. 461–472, maio 2018.

YAO, F et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*, v. 33, n. 6, p. 1394–1403, jun. 2001.

YAO, F. Y. et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the ucsf-expanded criteria based on preoperative imaging. *American Journal of Transplantation*, v. 7, n. 11, p. 2587–2596, nov. 2007.

YIN, J. et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis b virus–related hepatocellular carcinoma: a two- stage longitudinal clinical study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 31, n. 29, p. 3647– 3655, 10 out. 2013.

YIN, L. et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: A RCT. *Journal of Hepatology*, v. 61, n. 1, p. 82–88, jul. 2014.

YU, J. et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-

stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial. **Gut**, v. 66, n. 6, p. 1172–1173, 24 nov. 2016.

YUEN, M. F et al. Hepatitis B virus infection. **Nat. Re. Dis. Primers**, v. 4, 2018.

ZEHIR, A. et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. **Nature Medicine**, v. 23, n. 6, p. 703–713, 8 maio 2017.

ZHOU, X. D. et al. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. **Cancer**, v. 91, n. 8, p. 1479 -1486, 15 abr. 2001.

ZHU, A. X. et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. **JAMA**, v. 312, n. 1, p. 57–67, 2 jul. 2014.

ZHU, A. X. et al. SEARCH: A phase iii, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 6, p. 559–566, 20 fev. 2015a.

ZHU, A. X. 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. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 7, p. 859–870, jul. 2015b.

ZHU, A. X. et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. **The Lancet Oncology**, v. 19, n. 7, p. 940–952, 1 jul. 2018.

ZUBROD, C. G. et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. **Journal of Chronic Diseases**, v. 11, n. 1, p. 7–33, 1 jan. 1

Anexo A: Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Referência: “O escore de albumina-bilirrubina (ALBI) no diagnóstico e na progressão clínica e radiológica de pacientes com carcinoma Hepatocelular com indicação de tratamento sistêmico”.

Pesquisador Responsável: Pamela Souza Almeida

Ao Comitê de Ética em Pesquisa:

Vimos por meio deste documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo, em sua coorte retrospectiva, intitulado:

“O escore de albumina-bilirrubina (ALBI) no diagnóstico e na progressão clínica e radiológica de pacientes com carcinoma Hepatocelular com indicação de tratamento sistêmico.”proposto por Pâmela Souza Almeida”

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: i) por ser um estudo observacional descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; ii) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; iii) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e iv) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos. O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Salvador, 05 de Julho de 2021

Pâmela Souza Almeida

Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

É importante que você leia com atenção as informações abaixo.

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “O escore de albumina-bilirrubina (ALBI) no diagnóstico e na progressão clínica e radiológica de pacientes com carcinoma Hepatocelular com indicação de tratamento sistêmico. A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

Sua participação no estudo é voluntária e você está livre para retirar-se do mesmo a qualquer momento.

Estudo: “O escore de albumina-bilirrubina (ALBI) no diagnóstico e na progressão clínica e radiológica de pacientes com carcinoma Hepatocelular com indicação de tratamento sistêmico”.

Instituição: Clínica AMO

Endereço: Rua João Gomes, 225, Rio Vermelho, Salvador - BA

Telefone: (71) 3311- 6500

Investigador Responsável: PAMELA SOUZA ALMEIDA (71) 99346-4444

Explicação do estudo a ser realizado:

Para realização dessa pesquisa você deverá apresentar diagnóstico de câncer de fígado (Hepatocarcinoma) e ter indicação de terapia sistêmica (Sorafenibe, Lenvatinibe, Atezolizumabe e Bevacizumabe). O estudo não propõe nenhuma intervenção terapêutica; a escolha do seu tratamento é indicado pelo seu médico (hepatologista/oncologista) assistente.

No estudo serão avaliados seus exames laboratoriais; já rotineiramente solicitados pelo médico assistente e colhidos em sangue periférico; contendo: albumina, tempo de protrombina, bilirrubina e dados do exame clínico como avaliação da ascite e encefalopatia ao diagnóstico, durante as avaliações no tratamento e na progressão da doença. Esses exames laboratoriais estarão registrados em seu prontuário.

Possíveis riscos e benefícios:

Toda pesquisa com seres humanos envolve algum tipo de risco. Nesse estudo, os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa inclui o risco potencial em relação à confidencialidade dos dados. Para minimizá-lo, as informações obtidas serão de acesso exclusivo aos pesquisadores que assinarem o Termo de Compromisso de Utilização de Dados e as informações preenchidas serão utilizadas única e exclusivamente para fins científicos, preservando, integralmente, o anonimato do participante.

Ao participar desse estudo você poderá contribuir para avaliação de um escore para função hepática; ainda pouco utilizado; o escore será correlacionado aos desfechos de sobrevida e prognósticos dos pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a terapia sistêmica na nossa realidade da Bahia/Brasil; além de divulgar esse escore para que possa ser mais utilizado entre os especialistas.

Contato para informações:

Durante todo período da pesquisa você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato, com algum pesquisador ou com o **pesquisador na Clínica AMO. Endereço:** Rua João Gomes, 225, Rio Vermelho, Salvador - BA **Telefone: (71) 3311- 6500**

Horário de funcionamento: segunda à quinta-feira das 07 às 17hs e sexta-feira das 07 às 16hs

Participação Voluntária:

A participação do paciente neste estudo é **voluntária**. A decisão de não participar ou de se retirar do estudo depois do mesmo já ter iniciado, não ocasionará nenhum problema.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Fundação Baiana de Cardiologia vinculado ao Instituto Ética na Clínica AMO e sua realização está de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde - resolução 466/12, a qual assegura proteção aos voluntários envolvidos em pesquisas biomédicas.

Confiabilidade:

Toda informação obtida de sua participação neste estudo será tratada de forma estritamente confidencial, ficando sua identidade mantida em sigilo, sendo de conhecimento apenas dos investigadores do estudo.

Eu, afirmo que foram esclarecidas todas as dúvidas em relação ao Estudo e concordo voluntariamente em participar do mesmo.

.....
NOME DO PACIENTE

.....
ASSINATURA DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

...../...../.....
DATA

Impressão
Digital

.....
NOME DO PESQUISADOR

.....
ASSINATURA DO PESQUISADOR

...../...../.....
DATA

.....
NOME DO TESTEMUNHA IMPARCIAL

.....
ASSINATURA DO TESTEMUNHA IMPARCIAL

...../...../.....
DATA

Pâmela Souza Almeida

Anexo C: Variáveis a serem analisadas e correlacionas

Variáveis	Classificação e conceito
Idade	Variável quantitativa contínua
Sexo	Variável qualitativa nominal (Masculino/Feminino)
Causa da doença hepática subjacente	Variável qualitativa nominal (Álcool/ Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) /Hepatite B/Hepatite C/Outras.
Tratamento anterior para CHC	Variável qualitativa nominal (TACE/Radiofrequência/Alcoolização/hepatectomia/Transplante.
Presença de disseminação extra- hepática-	Variável qualitativa nominal Sim/Não
Presença de trombose da veia porta-	Variável qualitativa nominal
Status Performance	Variável qualitativa ordinal ECOG 0-1-2-3-4
Tempo de protrombina ou Razão Normalizada Internacional (INR)	Variável quantitativa contínua Exame que mede a capacidade do sangue de coagular. Valor de referência: 10 e 14 segundos . INR: entre 0,8 e 1.
Albumina mg/dl	Variável Quantitativa contínua
Bilirrubina	Variável Quantitativa contínua
Ascite	Variável qualitativa nominal Ausente/Discreta/Tensa
Encefalopatia	Variável qualitativa nominal Ausente/ I-II/ II-IV

Classificação da Clínica Barcelona para Câncer de Fígado (BCLC)-	Var iáv el qua lita tiva no mi nal Est ádi o 0 / A- C/ D
Progressão Clínica-	Piora da função hepática, ou surgimento de sintomas e queda do status performance.
Progressão radiológica-	Aumento do tamanho das lesões ou do número de lesões hepáticas ou distância de acordo com os critérios de RECIST.
Sobrevida livre de progressão	Período após um tratamento que não conseguiu eliminar a doença durante o qual o câncer permanece estável, não progride.
Sobrevida Global	Indica a porcentagem de pacientes que estão vivos em um determinado período de tempo após o diagnóstico ou início do tratamento.

Anexo D - Ficha de coleta de dados**1. Nome**-----**2. Prontuário**-----**3. Sexo** F---- M-----**4. Data de Nascimento**-----**5. ECOG**- 0---- 1----- 2--- 3--- 4----**6. Causa da hepatopatia-**

Álcool ---- HCV----- HBC----- Auto imune----- NASH-----

7. Tratamentos anteriores para carcinoma Hepatocelular-

Cirurgia --- TACE ----- radiofrequência----- Alcoolização-----

DADOS DA NEOPLASIA -CARCINOMA HEPATOCELULAR:

1. Localização-----

2. Estadiamento----- (Presença de disseminação extra-hepática - S----- N-----
(Onde?))

3. Presença de trombose da veia porta— S----- N-----

4. Alfafetoproteína--- Normal ----- Alterado--- Valor-----

5. Cálculo de Child Pugh :

- Tempo de Protrombina ou Razão Normalizada Internacional (INR)-----

- Albumina-----

- Bilirrubina-----

- Ascite-----

- Encefalopatia-----

- VALOR-----Classificação-----

6. Cálculo do escore ALBI

- Albumina ----- e Bilirrubina----- Escore-----

7. Anotações de Exames-----

8. Intervalo de Sobrevida Livre de Progressão-----

9. Tempo de sobrevida desde o diagnóstico-----

DADOS DO TRATAMENTO

1. Toxicidades a terapia (Quais e Grau):- -----

2. Resposta ao tratamento:

- Resposta Clínica Completa-----
- Resposta Clínica Incompleta-----

3. Número de linhas utilizadas e quais? -----

DADOS DA ANATOMIA PATOLÓGICA SE PRESENTE:-----

