



AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA DE PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS COM SORAFENIBE NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Pinto TAM, Nourani CL, Saito H, Lourenço GJ, Carvalheira JBC, Boin IFSF, Lima CSP.

Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das neoplasias malignas mais comuns em todo mundo. Dentre os tumores primários de fígado o CHC é o mais comum,¹ com uma taxa de incidência global anual de 1 milhão de casos². O CHC mata cerca de 9700 pessoas anualmente no Brasil.¹

O quadro clínico de CHC é muito variado, porém possui a hepatomegalia e ascite como os sinais clínicos mais frequentes. Como principal fator predisponente está a cirrose hepática. Cerca de 50% dos pacientes com CHC apresentam cirrose hepática, associada ao alcoolismo ou hepatite crônica. Os vírus da hepatite B e C são os principais causadores da hepatite crônica².

Devido à alta agressividade, o CHC normalmente já se encontra avançado quando o diagnóstico é realizado. A tomografia computadorizada, a ressonância nuclear magnética, laparoscopia e a dosagem de alfa feto proteína (produzida pelo tumor) são os principais meios de diagnóstico².

A ressecção cirúrgica é o tratamento mais indicado, porém não trata a cirrose hepática; para um tratamento de ambas as patologias o transplante é a única terapêutica possível². O CHC é altamente resistente a terapias sistêmicas convencionais, a única terapêutica sistêmica com efeitos consistentes no CHC é a administração de sorafenibe, um inibidor multikinase que bloqueia a proliferação celular³. Até onde atinge nosso conhecimento, não são elucidadas as taxas de resposta e de sobrevida de pacientes com CHC tratados com sorafenibe no Brasil, a principal terapêutica sistêmica.

Objetivos

Este estudo teve como objetivos avaliar a sobrevida e os fatores clinicopatológicos que alteram a sobrevida de pacientes com CHC tratados com sorafenibe no Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Casuística/ Métodos

Foram avaliados 182 pacientes com CHC tratados com sorafenibe e atendidos nos Ambulatórios de Oncologia Clínica do HC da UNICAMP no período de julho de 2010 a março de 2020. As características clinicopatológicas dos pacientes foram obtidas através da análise de prontuários médicos.

O significado estatístico das diferenças entre grupos foi calculado por meio do teste da probabilidade exata de Fisher ou qui-quadrado e regressão logística múltipla. Calculou-se a sobrevida global (SG) a partir da data do diagnóstico até a data do óbito por qualquer causa ou a data do último seguimento usando-se curvas de probabilidades estimadas de Kaplan-Meier e as diferenças pelo teste do *log-rank*.

O impacto dos aspectos clinicopatológicos na sobrevida dos pacientes foi avaliado por análises univariada e multivariada de Cox; fatores com $p < 0,15$ foram aceitos para análise multivariada. Fatores com valores de $P < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados

Verificamos que a mediana de idade de nossos pacientes foi 60 anos e com maioria do sexo masculino (81,3%). Cerca de dois terços dos pacientes eram etilistas ou ex-etilistas e tinha hepatite C, metade do número de pacientes era tabagista ou ex-tabagista e cerca de um terço dos pacientes era portador de diabetes mellitus do tipo 2 (DM2). A quase totalidade dos pacientes foi classificado como Child Pugh A ou B. A mediana da relação neutrófilos/linfócitos considerada foi 3,18 e a mediana da relação linfócitos/monócitos considerada foi de 4,25. A mediana da dosagem sérica da alfafetoproteína foi 157,3 ng/mL. Todos os pacientes receberam sorafenibe com doses e reduções de doses padronizadas e toxicidades de grau 3 ao agente foram identificadas em 35 (19,2%) pacientes.

A mediana de observação dos pacientes no estudo foi de 20 meses. Aos 20 meses de observação, 50,5% dos pacientes estavam vivos e 49,5% dos pacientes haviam evoluído para o óbito; ao término do estudo (28/05/2020), 18 pacientes (9,9%) estavam vivos e 164 (90,1%) estavam mortos (**Figura 1**).

Observamos taxas de SG similares em pacientes estratificados por idade (**Figura 3A**), etilismo (**Figura 3B**), tabagismo (**Figura 3C**), obesidade (**Figura 3D**), status do vírus da hepatite B (**Figura 3E**), status do vírus da hepatite C (**Figura 3F**), relação neutrófilos/linfócitos (**Figura 3G**), relação linfócitos/monócitos (**Figura 3H**) e nível sérico de alfafetoproteína (**Figura 3I**) (estimativas de Kaplan Meier). Em contraste, observamos distintas taxas de SG em pacientes estratificados por DM2 (**Figura 2A**), toxicidade grau 3 (**Figura 2B**) e Child Pugh (**Figura 2C**). Pacientes com DM2, os que não apresentaram toxicidades grau 3 ao sorafenibe e os com Child Pugh B ou C apresentaram menores taxas de SG e tiveram chances 1,39; 1,63 e 1,73 vezes maiores de evoluir para o óbito do que os demais pacientes, respectivamente, em análise univariada de Cox. Já os pacientes com alfafetoproteína maior do que 157,3 ng/mL e com Child Pugh B ou C tiveram chances 1,51 e 1,85 vezes maiores de evoluir para o óbito do que os pacientes com alfafetoproteína menor do que 157,3 ng/mL e com Child Pugh A, respectivamente, em análise multivariada de Cox (**Tabela 1**).

Conclusões

Concluimos que DM2, toxicidades de grau 3 ao sorafenibe e Child Pugh constituíram fatores prognósticos, enquanto que Child Pugh e dosagem sérica de alfafetoproteína constituíram fatores prognósticos independentes em nossos pacientes com CHC tratados com sorafenibe.

Bibliografia

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer- INCA, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-figado>>. Acesso em: 6 de abr. de 2019.
2. Kasper DL. et al. Medicina interna de Harrison. 19ed. Porto Alegre: editora AMGH, 2017.
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008. 359(4):378-390

Tabela 1. Aspectos clinicopatológicos na sobrevida global de 182 pacientes com carcinoma hepatocelular tratados com sorafenibe no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

Variável	N total/ N evento (óbito)	Sobrevida global			
		Análise univariada		Análise multivariada	
		HR (IC 95%)	Valor de P	HR (IC 95%)	Valor de P
Idade (em anos)					
≤ 60	94/85	Referência	0,79	NA	NA
> 60	88/79	1,04 (0,76-1,41)			
Hepatite B					
Negativo	169/151	Referência	0,83	NA	NA
Positivo	13/13	1,06 (0,60-1,88)			
Hepatite C					
Negativo	75/69	Referência	0,67	NA	NA
Positivo	107/95	1,06 (0,78-1,46)			
Etilista					
Não	74/65	Referência	0,18	NA	NA
Sim ou ex	108/99	1,23 (0,90-1,69)			
Tabagista					
Não	91/84	Referência	0,10	Referência 1,32 (0,92-1,90)	0,12
Sim ou ex	91/80	1,29 (0,95-1,76)			
Diabetes mellitus					
Não	122/108	Referência	0,04	Referência 1,35 (0,91-1,98)	0,12
Sim	60/56	1,39 (1,01-1,93)			
Toxicidade grau 3					
Sim	147/137	Referência	0,02	Referência 1,47 (0,94-2,29)	0,08
Não	35/27	1,63 (1,08-2,47)			
Obesidade					
Não	149/131	Referência	0,37	NA	NA
Sim	33/33	1,18 (0,81-1,74)			
AFP (ng/ml)*					
≤ 157	85/78	Referência	0,08	1,51 (1,06-2,15) Referência	0,02
> 157	86/79	1,31 (0,96-1,80)			
Neutrófilos/linfócitos*					
≤ 3,18	115/102	Referência	0,10	Referência 1,41 (0,95-2,10)	0,08
> 3,18	39/37	1,36 (0,93-1,99)			
Linfócitos/monócitos*					
≤ 4,25	63/57	1,53 (0,85-2,76)	0,15	NA	NA
> 4,25	20/14	Referência			
Estágio de Child-Pugh*					
A	151/134	Referência	0,009	Referência 1,85 (1,13-3,03)	0,01
B ou C	29/28	1,73 (1,14-2,63)			

HR: *hazard ratio*. IC: intervalo de confiança. NA: variável não inserida na análise multivariada de Cox. AFP: alfafetoproteína. * O número total de indivíduos é diferente do número total do estudo (n= 182) pois não foi possível obter informações consistentes sobre a variável. Valores de $P < 0,05$ estão apresentados em negrito após a análise multivariada de Cox

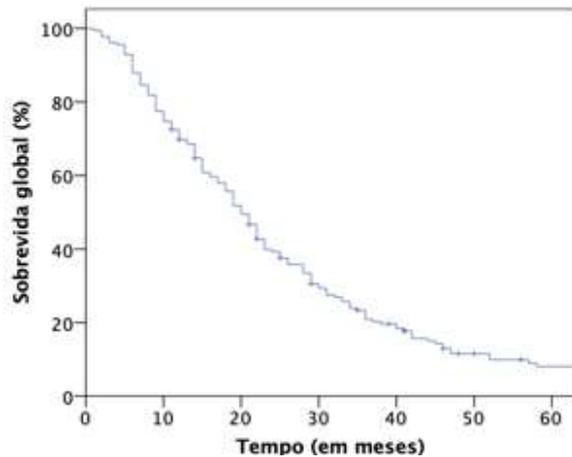
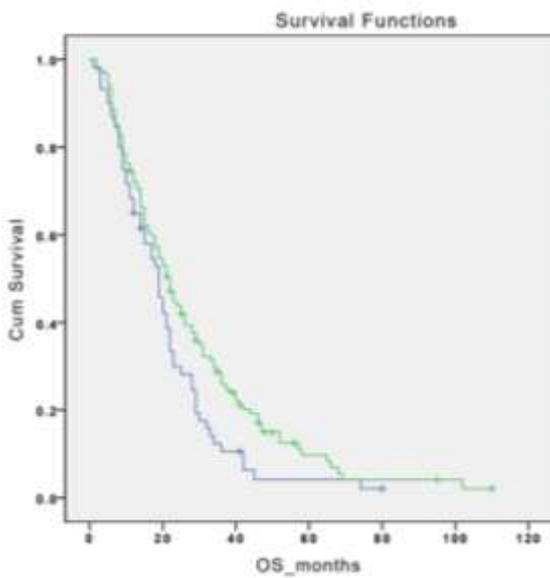
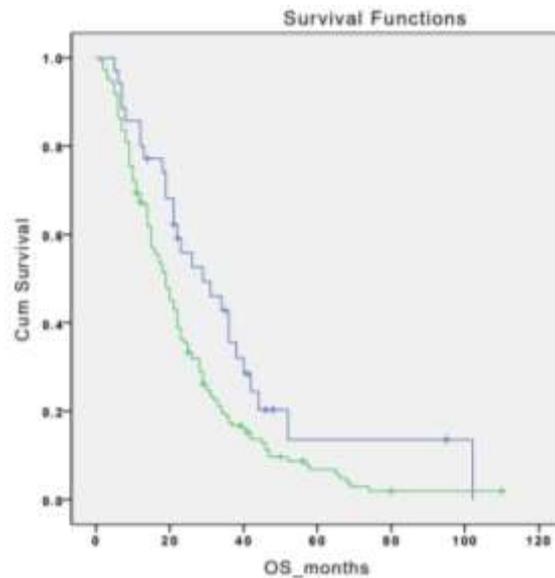


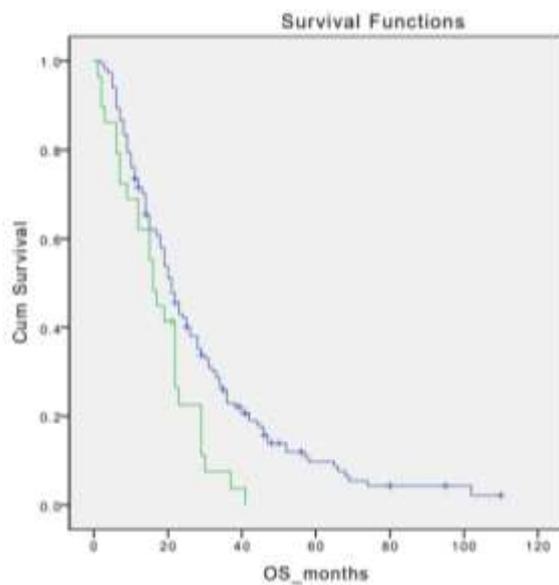
Figura 1. Sobrevida global de 182 pacientes com carcinoma hepatocelular tratados com sorafenibe no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas no período de julho de 2010 a março de 2020



A



B



C

Figura 2. Curvas de Kaplan Meier para sobrevida global de 182 pacientes com carcinoma hepatocelular tratados com sorafenibe no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas estratificados por apresentar ou não apresentar diabetes do tipo 2 (**A**) e toxicidade grau 3 ao sorafenibe (**B**) e de acordo com o Child Pugh (**C**)

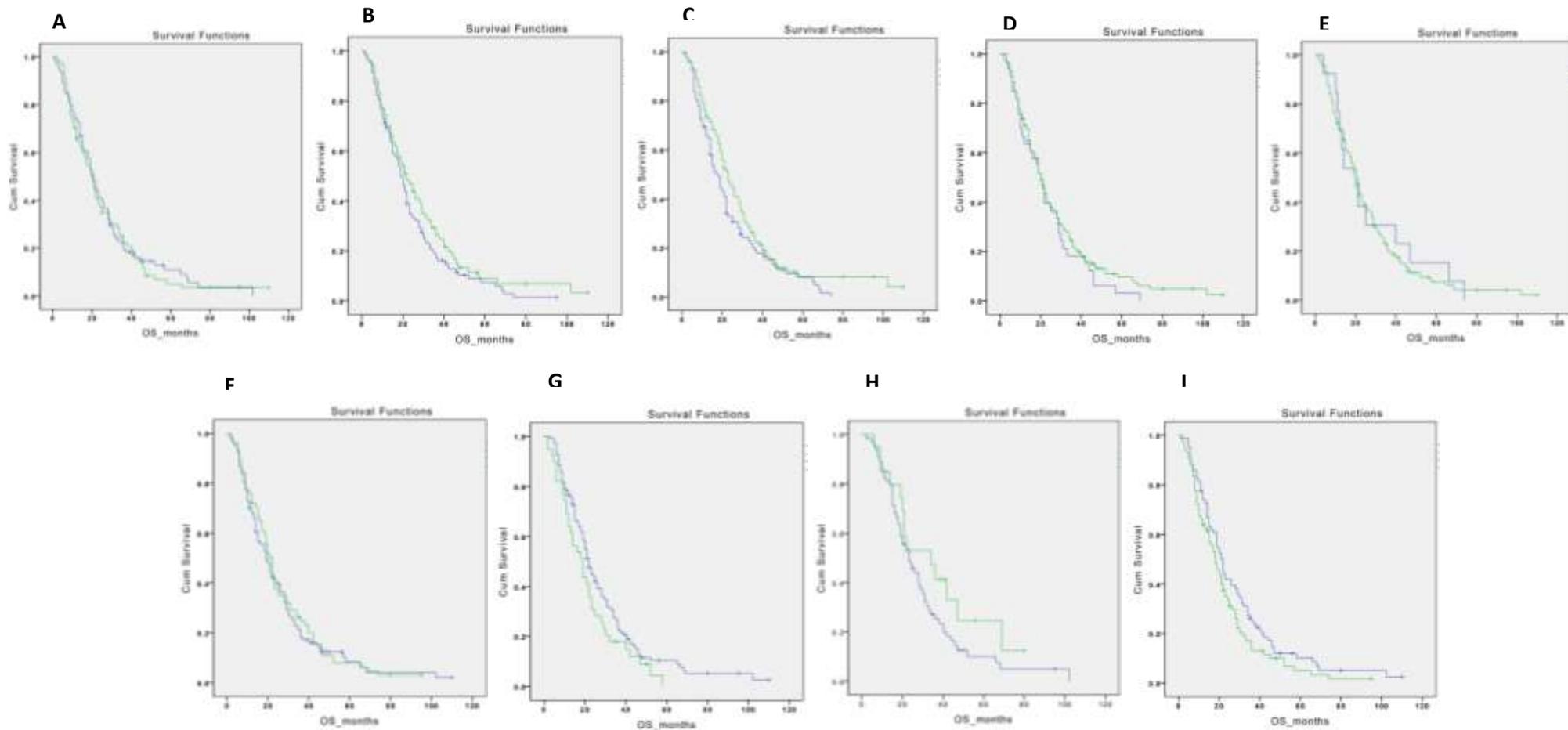


Figura 3. Curvas de Kaplan Meier para sobrevida global de 182 pacientes com carcinoma hepatocelular tratados com sorafenibe no Hospital de Clinicas da Universidade Estadual de Campinas estratificados por idade (A), etilismo (B), tabagismo (C), obesidade (D), status do vírus da hepatite B (E), status do vírus da hepatite C (F), relação neutrófilos/linfócitos (G), relação linfócitos/monócitos (H) e nível sérico de alfafetoproteína (I).