

**LEONARDO GOMES DA FONSECA**

**O papel prognóstico de variáveis clínicas e marcadores de resposta inflamatória sistêmica em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a terapia sistêmica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Flair José Carrilho

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo**

**2023**

**LEONARDO GOMES DA FONSECA**

**O papel prognóstico de variáveis clínicas e marcadores de resposta inflamatória sistêmica em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a terapia sistêmica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Flair José Carrilho

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo**

**2023**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fonseca, Leonardo Gomes da

O papel prognóstico de variáveis clínicas e marcadores de resposta inflamatória sistêmica em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a terapia sistêmica / Leonardo Gomes da Fonseca. -- São Paulo, 2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.  
Orientador: Flair José Carrilho.

Descritores: 1.Neoplasias hepáticas 2.Inflamação  
3.Protocolos antineoplásicos 4.Cirrose hepática  
5.Prognóstico 6.Imunidade

USP/FM/DBD-006/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, pelas oportunidades profissionais e de crescimento pessoal, além da sua generosidade e sabedoria como professor e fonte de inspiração.

Aos amigos e colegas do grupo de tumores gastrointestinais do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, liderados pelo Dr. Jorge Sabbaga e Prof. Dr. Paulo Hoff, pela oportunidade enriquecedora do trabalho e aprendizado diários.

Ao grupo multidisciplinar *São Paulo Clinicas Liver Cancer Group* pelas discussões e busca em oferecer o melhor tratamento aos pacientes.

Aos amigos do *Barcelona Clinic Liver Cancer Group* liderado pelo Prof. Jordi Bruix e Maria Reig pelo período de aprendizado e amizade.

À minha família pelo constante e importante suporte.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Epidemiologia e Fatores de Risco .....	3
1.2 Patogênese .....	4
1.3 Rastreamento, Apresentação Clínica e Diagnóstico .....	7
1.4 Estadiamento e Manejo Terapêutico .....	9
1.5 Tratamento Sistêmico do Carcinoma Hepatocelular .....	11
1.6 Fatores Prognósticos em CHC Avançado: O Papel dos Marcadores de Inflamação Sistêmica.....	14
1.7 Justificativa.....	16
2 OBJETIVOS.....	17
3 MÉTODOS .....	19
3.1 Casuística .....	21
3.2 Critérios de Seleção dos Pacientes .....	21
3.2.1 Critérios de inclusão.....	21
3.2.2 Critérios de exclusão.....	22
3.3 Protocolo Local para Tratamento Sistêmico de CHC.....	22
3.4 Obtenção de Dados .....	23
3.4.1 Dados clínicos.....	23
3.4.2 Dados laboratoriais .....	23
3.4.3 Índices de inflamação sistêmica .....	24
3.5 Análise de Sobrevida .....	25
3.6 Análise Estatística .....	25
4 RESULTADOS .....	27
4.1 Casuística .....	28
4.2 Características dos Pacientes .....	29
4.3 Desfechos e Fatores Prognósticos .....	31
4.4 Sobrevida em Função de Variáveis Evolutivas no Primeiro Mês de Tratamento.....	35
4.4.1 Razão neutrófilo-linfócito no primeiro mês de tratamento... 35	
4.4.2 Razão plaqueta-linfócito no primeiro mês de tratamento.... 37	
4.5 Subgrupos Prognósticos em Função do Estádio BCLC.....	39
5 DISCUSSÃO.....	42
6 CONCLUSÕES.....	51

7 ANEXO.....	54
8 REFERÊNCIAS .....	67
APÊNDICES.....	85

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD	- <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
AFP	- Alfa-fetoproteína
BCLC	- Grupo de câncer de fígado de Barcelona ( <i>Barcelona Clinic liver cancer</i> )
CAAE	- Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CAPPesq	- Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa
CHC	- Carcinoma hepatocelular
CID	- Codigo internacional de doenças
EASL	- <i>European Association for the Study of the Liver</i>
ECOG	- Grupo de Cooperação do Leste em Oncologia ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HR	- Razão de riscos ( <i>Hazard ratio</i> )
IC	- Intervalo de confiança
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IIQ	- Intervalo interquartil
MAP	- Proteína ativada por mitógeno ( <i>mitogen-activated protein</i> )
MHC	- Complexo de histocompatibilidade maior ( <i>major histocompatibility complex</i> )
PDGFR	- Receptor do fator de crescimento derivado de plaqueta ( <i>platelet-derived growth factor receptor</i> )
PS	- Estado funcional ( <i>performance status</i> )
RNL	- Razão neutrófilo-linfócito
RPL	- Razão plaqueta-linfócito
TACE	- Quimioembolização transarterial ( <i>transarterial cheomembolization</i> )
TERT	- Transcriptase reversa da telomerase ( <i>telomerase reverse transcriptase</i> )
VEGFR	- Receptor do fator de crescimento do endotélio vascular ( <i>vascular endothelial growth factor recpetor</i> )



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Algoritmo de estadiamento e manejo baseado nos critérios de *Barcelona Clinic Liver Cancer* ..... 9
- Figura 2 - Fluxograma de pacientes avaliados e incluídos no estudo ..... 29

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos 373 pacientes incluídos.....	30
Tabela 2 - Análises univariadas (teste de log rank) e análise multivariada das variáveis clínicas e laboratoriais .....	33
Tabela 3 - Sobrevida dos subgrupos em função da evolução da relação neutrófilo-linfócito inicialmente e no primeiro mês de tratamento.....	36
Tabela 4 - Sobrevida dos subgrupos em função da evolução da relação plaqueta-linfócito inicialmente e no primeiro mês de tratamento.....	38
Tabela 5 - Sobrevida por subgrupos de acordo com a evolução da razão neutrófilo-linfócito no início e primeiro mês do tratamento nos estádios BCLC-B e BCLC-C.....	40
Tabela 6 - Sobrevida por subgrupos de acordo com a evolução da razão plaqueta-linfócito no início e primeiro mês do tratamento nos estádios BCLC-B e BCLC-C.....	41

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Curvas de sobrevida em função do estágio BCLC ..... 34
- Gráfico 2 - Curvas de sobrevida em função da razão neutrófilo-linfócito ..... 34
- Gráfico 3 - Curvas de sobrevida em função da razão plaqueta-linfócito ..... 35
- Gráfico 4 - Curvas de sobrevida em função da evolução da razão neutrófilo-linfócito ao início e ao primeiro mês de tratamento..... 37
- Gráfico 5 - Curvas de sobrevida em função da evolução da razão plaqueta-linfócito ao início e ao primeiro mês de tratamento..... 39

## RESUMO

Fonseca LG. *O papel prognóstico de variáveis clínicas e marcadores de resposta inflamatória sistêmica em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a terapia sistêmica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução:** a busca de marcadores prognósticos em carcinoma hepatocelular (CHC) é importante para a tomada de decisões clínicas e para o desenvolvimento de novas terapias. Além das variáveis já estabelecidas, como função hepática e extensão tumoral, a inflamação sistêmica pode ter impacto nos desfechos de pacientes com CHC. Marcadores e índices inflamatórios, como a razão neutrófilo-linfócito (RNL) e a razão plaqueta-linfócito (RPL), podem correlacionar-se à resposta terapêutica e distinguir subgrupos prognósticos. Nosso objetivo é avaliar o papel prognóstico de características clínicas e laboratoriais em pacientes com CHC tratados com terapia sistêmica e o comportamento evolutivo de índices inflamatórios no primeiro mês de tratamento. **Métodos:** estudo retrospectivo e observacional que incluiu pacientes diagnosticados com CHC tratados com terapia sistêmica. Foram coletados e analisados dados clínicos e laboratoriais. Os subgrupos foram definidos a partir da mediana das variáveis em “baixo” ou “elevado”. Os desfechos de sobrevida foram estimados pelo método de Kaplan-Meier e comparados por log-rank. As razões de risco (*hazard ratio* [HR]) e intervalo de confiança (IC) de 95% foram estimados utilizando modelos de regressão Cox. Índices C de Harrell foram utilizados para avaliar a acurácia prognóstica dos modelos. **Resultados:** foram incluídos 373 pacientes, sendo a maioria do sexo masculino (75,6%), Child-Pugh A (83,1%) e BCLC-C (74%). A sobrevida mediana global foi de 9,7 meses (IC 95%: 8,7-10,8 meses). Os seguintes fatores mostraram-se independentemente associados a melhor prognóstico: Child-Pugh A ( $p=0,011$ ), *performance status* 0 ( $p<0,001$ ),

ausência de ascite ( $p < 0,001$ ) e RNL ao início do tratamento  $< 2,6$  ( $p < 0,001$ ). A RPL ao início do tratamento não atingiu significância estatística em modelo multivariado ( $p = 0,137$ ). Os pacientes que mantiveram RNL baixa no início e ao final do 1º mês de tratamento (subgrupo referência) apresentaram sobrevida mediana significativamente superior (18,6 meses, IC 95%: 15,4-22,0) em comparação ao subgrupo que manteve RNL elevada no início e no 1º mês de tratamento (4,2 meses, IC 95%: 3,6-5,9), com HR=3,8 (IC 95%: 2,9-5,0). Os pacientes com RNL baixa ao início e elevada no 1º mês de tratamento apresentaram prognóstico pior em comparação ao subgrupo referência (HR=1,4; IC 95%: 1,2-2,0), enquanto o subgrupo com RNL elevada no início e baixo no 1º mês apresentou sobrevida semelhante ao subgrupo referência (HR=1,2 IC 95%: 0,8-1,6). A evolução dos índices RNL e RPL no 1º mês de tratamento apresentou acurácia prognóstica superior aos mesmos índices medidos somente ao início do tratamento e foram capazes identificar subgrupos prognósticos dentro dos estádios BCLC-B e BCLC-C. **Conclusão:** a variação evolutiva de índices de inflamação sistêmica RNL e RPL tem papel prognóstico em pacientes com CHC sob terapia sistêmica. Este achado reforça o papel da inflamação sistêmica como determinante de desfechos clínicos em CHC e sugere a influência de mecanismos moduladores do sistema imunológico durante o curso do tratamento sistêmico.

Descritores: Neoplasias hepáticas; Inflamação; Protocolos antineoplásicos; Cirrose hepática; Prognóstico; Imunidade.

## ABSTRACT

Fonseca LG. *Prognostic role of clinical variables and markers of systemic inflammation in patients with hepatocellular carcinoma treated with systemic treatment* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

**Introduction:** the search for prognostic markers in hepatocellular carcinoma (HCC) is important for clinical decision making and for the development of novel therapies. In addition to the already established variables, such as liver function and tumor extent, systemic inflammation can impact outcomes of patients with HCC. Inflammatory markers and indexes, such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), can correlate with therapeutic response and identify prognostic subgroups. Our objective is to evaluate the prognostic role of clinical and laboratory characteristics in patients with HCC treated with systemic therapy and the evolutionary changes of these variables within the first month of treatment.

**Methods:** retrospective and observational study that included patients diagnosed with HCC treated with systemic therapy. Clinical and laboratory data were collected and analyzed. Subgroups were defined according to the median values in “low” and “high”. Survival endpoints were estimated using the Kaplan-Meier method and compared using log-rank. Hazard ratios (HR) and 95% confidence interval (CI) were estimated using Cox regression models. C Harrells’s indexes were used to evaluate the prognostic accuracy of the models. **Results:** a total of 373 patients were included, most of them were male (75.6%), Child-Pugh A (83.1%) and BCLC-C (74%). The median overall survival was 9.7 months (95% CI: 8.7-10.8 months). The following factors were independently associated with a better prognosis: Child-Pugh A ( $p=0.011$ ), *performance status* 0 ( $p<0.001$ ), absence of ascites ( $p<0.001$ ) and baseline NLR  $< 2.6$  ( $p<0.001$ ). Baseline PLR did not achieve statistical

significance in multivariate model ( $p=0.137$ ). Patients who maintained low NLR at baseline and at the 1<sup>st</sup> month of treatment (reference group) had significantly longer median survival (18.6 months, 95% CI: 15.4-22.0) compared to the group that maintained high NLR at baseline and at the 1<sup>st</sup> month of treatment (4.2 months, 95% CI: 3.6-5.9), with a HR=3.80 (95% CI: 2.89-4.96). Patients with low baseline NLR and high NLR at the 1<sup>st</sup> month had worse prognosis compared to the reference group (HR=1.4 95% CI: 1.2-2.0), whereas the subgroup with high baseline NLR and low NLR at the 1<sup>st</sup> month showed similar survival to the reference subgroup (HR=1.2 95% CI: 0.8-1.6). The evolution of NLR and PLR within the 1<sup>st</sup> month of treatment presented better prognostic accuracy compared to these indexes measured only at baseline and were able to identify prognostic subgroups through the BCLC-B and BCLC-C stages. **Conclusion:** evolutionary variation in the inflammatory indexes NLR and PLR has a prognostic role in patients with HCC under systemic therapy. This finding reinforces the importance of systemic inflammation as a determinant of clinical outcomes in HCC and suggests the influence of immunomodulatory mechanisms during the course of systemic treatment.

Descriptors: Liver neoplasms; Inflammation; Antineoplastic protocols; Liver cirrhosis; Prognosis; Immunity.

# **1 INTRODUÇÃO**



As neoplasias primárias do fígado correspondem à terceira causa de morte por câncer e à sexta neoplasia mais incidente no mundo<sup>1</sup>. Dentre as neoplasias primárias do fígado, o tipo mais frequente é o carcinoma hepatocelular (CHC), seguido do colangiocarcinoma intra-hepático. A incidência de CHC é crescente e estima-se que o número de mortes em decorrência desta neoplasia aumentará 55% entre 2020 e 2040, com 1,4 milhão de novos casos e 1,3 milhão de mortes em 2040<sup>2,3</sup>. O CHC é mais prevalente entre homens, com uma proporção aproximada de 2:1, e apresenta um pico de incidência ao redor de 70 anos de idade<sup>4</sup>.

A alta letalidade do CHC está relacionada ao fato de que 90% dos pacientes são portadores de doença hepática crônica e podem apresentar complicações da hepatopatia concomitantemente ao curso clínico da neoplasia. Além disso, uma proporção significativa dos pacientes é diagnosticada em estádios avançados, sem a possibilidade de receber modalidades de tratamentos curativos como cirurgia, ablação percutânea ou transplante hepático<sup>4-6</sup>.

Por se tratar de um relevante problema de saúde pública, estratégias de prevenção e rastreamento têm sido estudadas e implementadas. Ainda assim, a taxa de sobrevida aos 5 anos de pacientes com CHC é inferior a 20%, o que reflete a complexidade desta enfermidade<sup>7-9</sup>.

## 1.1 Epidemiologia e Fatores de Risco

O CHC ocorre majoritariamente em pacientes portadores de hepatopatia crônica e cirrose, tendo como principais etiologias as infecções crônicas pelos vírus das hepatites B e C, hepatopatia alcoólica e doença hepática gordurosa não-alcoólica<sup>4-6</sup>. Além destes, outros fatores de risco menos frequentes são: exposição à aflatoxina, deficiência de alfa-1 antitripsina, hemocromatose, hepatite autoimune e esquistossomose. Um terço dos pacientes com cirrose pode desenvolver CHC ao longo da vida, com um risco anual de 1% a 8%<sup>10</sup>.

Há uma clara heterogeneidade na distribuição geográfica global desta neoplasia. A maioria dos casos se concentra na África sub-Saariana e no oeste da Ásia. Nestas regiões, a infecção pelo vírus da hepatite B é prevalente e está associada a cerca de 60% dos casos de CHC<sup>11</sup>. Um impacto significativo na redução de mortes por CHC através de programas de vacinação contra vírus da hepatite B foi reportado em áreas endêmicas para este fator de risco, por exemplo em Taiwan<sup>12</sup>.

No Japão e em países ocidentais, sobretudo Europa e Estados Unidos, a infecção pelo vírus da hepatite C é o principal fator de risco. Entretanto, é esperado que o impacto da infecção pelo vírus da hepatite C diminua progressivamente nos próximos anos<sup>13</sup>. Isto se deve principalmente à eficácia e segurança de fármacos antivirais incorporados recentemente, os quais induzem altas taxas de respostas virológicas sustentadas e reduzem o risco de desenvolvimento de CHC<sup>14</sup>.

Uma notável transição na distribuição dos fatores de risco relacionados a CHC vem sendo observada em países ocidentais na última década,

conforme um levantamento dedicado a avaliar as etiologias associadas ao CHC em pacientes transplantados entre 2002 e 2016. Segundo este estudo, a prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C manteve-se estável, houve uma redução no impacto do vírus da hepatite B e, notadamente, houve um aumento no impacto da doença hepática gordurosa não alcoólica<sup>15</sup>. Este cenário projeta uma relevância maior desta etiologia nos próximos anos e a necessidade de se implementar estratégias de prevenção e redução de fatores de risco associado à síndrome metabólica, como obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia e sedentarismo.

Na América Latina e no Brasil, o cenário é semelhante a outros países ocidentais, com um predomínio de infecção pelo vírus da hepatite C, seguido de álcool e infecção pelo vírus da hepatite B. À semelhança dos Estados Unidos, reporta-se incremento de doença hepática gordurosa como causa de hepatopatia relacionada ao CHC<sup>16,17</sup>.

## 1.2 Patogênese

A sequência de inflamação crônica, fibrose, regeneração hepatocelular e cirrose ocorre em concomitância a eventos genéticos e epigenéticos que levam a formação de lesões pré-malignas e nódulos displásicos, os quais podem acumular alterações adicionais de transformação e invasividade que caracterizam o CHC<sup>18</sup>.

Dentre as mutações somáticas relacionadas à carcinogênese do CHC, a mais prevalente ocorre no gene promotor de *telomerase reverse transcriptase* (TERT) em 60% dos casos<sup>14</sup>. Outras mutações frequentemente

relacionadas ao CHC ocorrem nos genes CTNNB1 (30%) e AXIN1 (10%), relacionados com a via Wnt-Beta-catenina. Além destes, mutações em TP53 (em 25% dos casos) e em genes associados à remodelação da cromatina (ARID1A e ARID2) também são encontradas<sup>18-20</sup>.

Baseado no perfil molecular, os CHCs podem ser classificados em subtipos proliferativo e não-proliferativo<sup>21</sup>. O subtipo proliferativo é comumente visto em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B e apresenta características histológicas, clínicas e genéticas de maior agressividade, como baixa diferenciação celular, alfa-fetoproteína (AFP) sérica elevada e maior frequência de mutações em TP53. Já o subtipo não-proliferativo é marcado por mutações em genes relacionados a via Wnt-Beta-catenina, apresenta heterogeneidade clínica e associação com infecção pelo vírus da hepatite C e doença hepática alcoólica<sup>21</sup>.

A carcinogênese do CHC é favorecida por elementos relacionados ao microambiente tumoral, sobretudo a angiogênese e inflamação.

A angiogênese mediada pelo tumor é estimulada por fatores de crescimento, como o fator do crescimento do endotélio vascular, resultando em aumento da densidade vascular do tumor. A hiperexpressão de fatores de crescimento relacionados à angiogênese tem correlação prognóstica em CHC e o uso de fármacos anti-angiogênicos dirigidos à inibição das vias de sinalização promotoras da angiogênese é uma estratégia terapêutica benéfica no cenário de doença avançada<sup>22</sup>.

O microambiente inflamatório do CHC vem sendo crescentemente estudado como um determinante importante no prognóstico e um potencial alvo para o desenvolvimento de terapias dirigidas.

O fígado se caracteriza fisiologicamente por um microambiente de imunotolerância adaptativa, devido ao elevado influxo de antígenos provenientes da circulação êntero-portal, o que induziria respostas inflamatórias e dano hepatocitário na ausência de mecanismos reguladores da resposta inflamatória. As células endoteliais sinusoidas expressam altos níveis de moléculas imunossupressoras como PD-L1 e baixos níveis de moléculas coestimuladoras como CD80<sup>23,24</sup>. As células de Kupfer, por sua vez, são responsáveis pela produção de citocinas inibitórias, como interleucina-10 e prostaglandinas<sup>25,26</sup>. As células dendríticas do fígado apresentam baixa expressão de complexo de histocompatibilidade maior (*major histocompatibility complex* [MHC]) de classe II e de moléculas coestimulatórias<sup>27</sup>. Em condições fisiológicas, estes processos impedem reações imunes exacerbadas mediadas por linfócitos T CD8+ e T CD4+. Além disso, alguns destes mecanismos podem contribuir para a evasão imune de células tumorais e facilitar a progressão do CHC<sup>28</sup>.

A relação do sistema imune com o CHC foi explorada em estudos recentes, com a caracterização de diferentes subgrupos que podem ter impacto prognóstico e preditivo de resposta ao tratamento. Cerca de 35% dos casos de CHC apresenta elevada infiltração linfocítica, atividade citotóxica mediada por células T e hiperativação de vias relacionadas a interferon, caracterizando um microambiente pro-inflamatório (subgrupo imune-ativo). Por outro lado, em outros casos se observa um microambiente imunossupressor, com hiperexpressão de moléculas como CTLA-4, TIGIT, PD-L1 e LAG3, presença de células T reguladoras e menor atividade citotóxica medidas por células T (subgrupo imune-excluído)<sup>29-31</sup>.

### 1.3 Rastreamento, Apresentação Clínica e Diagnóstico

Os pacientes com CHC podem apresentar-se inicialmente assintomáticos (como em casos diagnosticados em programas de rastreamento) ou já a partir de sintomas sugestivos de doença avançada. Os sintomas podem variar de acordo com o grau de disseminação e envolvimento tumoral, como por exemplo dor abdominal, emagrecimento, dispneia, dor óssea, entre outros. Sinais e sintomas de hepatopatia crônica como ascite, telangectasias, eritema palmar, icterícia, circulação colateral abdominal, hemorragia digestiva alta varicosa, encefalopatia hepática, entre outros, podem ser observados em pacientes em fase de descompensação da hepatopatia.

O rastreamento de indivíduos assintomáticos tem o objetivo de reduzir a mortalidade por meio da detecção precoce. Diversos estudos não-controlados sugerem que o rastreamento do CHC resulta em uma maior proporção de diagnósticos precoces, maior aplicação de modalidades curativas e melhor prognóstico<sup>32</sup>. Um estudo chinês com mais de 18.000 participantes randomizou pacientes com hepatopatia crônica por infecção pelo vírus da hepatite B para realizar rastreamento com ultrassonografia e AFP sérica a cada 6 meses ou apenas seguimento. A mortalidade por CHC foi reduzida significativamente no grupo rastreamento (83,2 *versus* 131,5 por 100.000). Apesar de este estudo não ter sido reproduzido em nível global, a aplicação de métodos de rastreamento em pacientes com cirrose é bastante difundida na prática clínica. A seleção de indivíduos candidatos a rastreamento é determinada pelo risco de desenvolver CHC, expectativa de

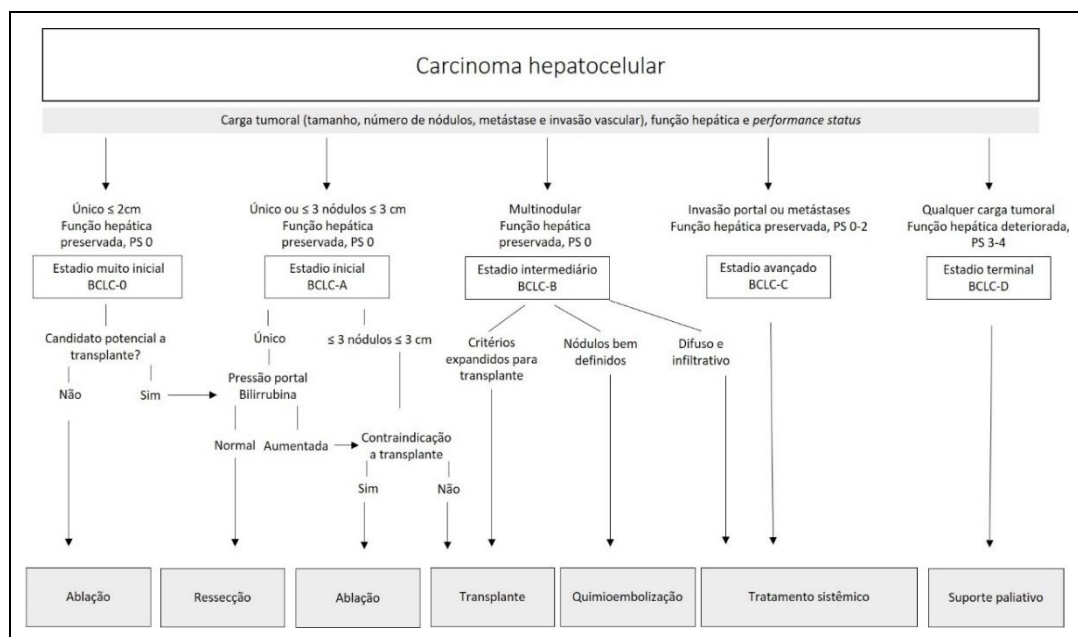
vida e condições de estrutura de saúde local. Estudos de custo-eficácia sugerem que o rastreamento deve ser aplicado quando o risco de CHC é  $\geq 1,5\%$  ao ano, independente da etiologia da hepatopatia<sup>33</sup>. Isto engloba todos os pacientes com cirrose que tenham condições clínicas para receber tratamento oncológico, além de alguns subgrupos sem cirrose com infecção crônica pelo vírus da hepatite B. A ultrassonografia é o método de escolha para rastreamento por apresentar custo favorável e ampla disponibilidade<sup>34</sup>.

Em pacientes com cirrose, o CHC pode ser diagnosticado com boa acurácia a partir do uso de técnicas de imagem trifásicas, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada. As lesões malignas desenvolvem suprimento sanguíneo proveniente da artéria hepática, diferentemente do parênquima hepático não-tumoral cujo suprimento é predominantemente do sistema portal. Por este motivo, o CHC apresenta hipercaptação de contraste endovenoso na fase arterial e lavado nas fases venosa e tardia dos exames. Este padrão radiológico tem sensibilidade de 66% a 82% e especificidade  $\geq 90\%$  em nódulos hepáticos maiores que 1 cm na presença de cirrose. Na ausência de cirrose ou quando o padrão radiológico não corresponde ao descrito, deve-se proceder com a biópsia para confirmação histológica<sup>4,6</sup>.

## 1.4 Estadiamento e Manejo Terapêutico

Considerando que a maioria dos pacientes com CHC tem hepatopatia associada, o estadiamento deve avaliar não somente a extensão do acometimento neoplásico, mas também a função hepática.

O algoritmo do grupo *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) foi amplamente validado e é o mais utilizado. Sua publicação original foi em 1999 e ao longo dos anos o algoritmo incorporou alterações baseadas em dados publicados que modificaram os conceitos no manejo do CHC. O algoritmo se baseia em variáveis prognósticas relacionadas à função hepática, carga tumoral e *performance status* (PS) segundo a escala do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (Apêndice A)<sup>35,36</sup>. Em função de cada variável, o algoritmo propõe cinco estádios e direciona o manejo terapêutico indicado para cada estádio. Sua última atualização ocorreu no ano de 2022<sup>36</sup> (Figura 1, Apêndice B).



BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*; PS: *performance status*.

**Figura 1 - Algoritmo de estadiamento e manejo baseado nos critérios de *Barcelona Clinic Liver Cancer***



Os estadios muito inicial (BCLC-0) e inicial (BCLC-A) correspondem aos pacientes com lesões únicas ou até três nódulos de até três centímetros, ausência de invasão vascular e função hepática preservada. A estes pacientes, deve-se considerar tratamentos com intuito curativo como ressecção cirúrgica, transplante hepático ou ablação percutânea.

Os pacientes com estadio intermediário (BCLC-B) são os que apresentam tumores multifocais intra-hepáticos, com função hepática preservada. Estes pacientes são candidatos a tratamentos intra-arteriais, como a quimioembolização trans-arterial (*transarterial chemoembolization* [TACE]). Em pacientes com acometimento multilobar, difuso ou com lesões infiltrativas, o tratamento sistêmico deve ser considerado.

O estadio avançado (BCLC-C) é representado por pacientes com função hepática preservada e com uma ou mais das seguintes características: acometimento extra-hepático, invasão vascular ou acometimento leve da funcionalidade (PS 0-2). Para este grupo, recomenda-se tratamento sistêmico com intuito de promover aumento de sobrevida e melhora da qualidade de vida.

Finalmente, o estadio final (BCLC-D) caracteriza-se por disfunção hepática ou comprometimento significativo da funcionalidade (PS 3-4). Este grupo apresenta prognóstico desfavorável e as terapias disponíveis têm baixa capacidade de modificar a história natural da doença. Dessa maneira, o manejo adequado deste grupo baseia-se em cuidados paliativos exclusivos com objetivo de minimizar sintomas relacionados a doença.

### 1.5 Tratamento Sistêmico do Carcinoma Hepatocelular

Até 2008, nenhuma terapia sistêmica havia comprovado benefício clínico em pacientes com CHC não passíveis de tratamentos com intuito curativo. Estudos prospectivos que avaliaram o papel da quimioterapia convencional, principalmente doxorrubicina ou combinações de agentes platinantes, resultaram em toxicidades significativas, sem uma clara demonstração de eficácia<sup>37,38</sup>.

No início dos anos 2000, houve avanços no conhecimento dos mecanismos moleculares que dirigem a hepatocarcinogênese, como a hiperativação de vias de sinalização intracelular das *mitogen activated protein* (MAP) quinases, que induzem angiogênese, proliferação e crescimento celular<sup>39,40</sup>. Este conhecimento impulsionou o desenvolvimento de drogas-alvo moleculares inibidoras de receptores e mediadores destas vias de sinalização, as quais foram testadas em estudos clínicos com pacientes com CHC avançado.

O sorafenibe, um inibidor tirosina-quinase contra o receptor do fator de crescimento do endotélio vascular (*vascular endothelial growth factor receptor* [VEGFR]), receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor receptor* [PDGFR]), KIT e RAF, foi o primeiro agente sistêmico a demonstrar aumento de sobrevida global em pacientes com CHC avançado. O estudo *SHARP*, em população predominantemente ocidental, mostrou redução do risco de morte de 31% em comparação a placebo, com sobrevida mediana de 10,7 *versus* 7,9 meses<sup>41</sup>. Este resultado também foi reproduzido no estudo *Asia-Pacific* com desenho semelhante em população

asiática<sup>42</sup>. Baseado nestes estudos, o sorafenibe tornou-se a primeira terapia sistêmica aprovada para CHC. É importante destacar que esta droga aumentou a sobrevida sem produzir redução significativa de carga tumoral, com uma taxa de resposta radiológica de 2% a 3%<sup>41,42</sup>. Além disso, alguns eventos adversos como fadiga, reação mão-pé, diarreia e hipertensão arterial, indicam a necessidade de seguimento clínico rigoroso durante o tratamento com este fármaco.

Em 2016, o regorafenibe (um inibidor de tirosina-quinases contra VEGFR1-3, PDGFR, KIT RET e RAF) mostrou aumento significativo de sobrevida em pacientes com CHC avançado após progressão com uso de sorafenibe, com sobrevida mediana de 10,6 meses no braço regorafenibe *versus* 7,8 meses para placebo<sup>43</sup>. Uma análise exploratória deste estudo mostrou que a sequência sorafenibe-regorafenibe atingiu sobrevida mediana de 26 meses, o que reflete um significativo avanço no tratamento de pacientes com CHC avançado<sup>44</sup>.

Entre 2017 e 2019, outros três fármacos mostraram benefício no contexto de CHC avançado em estudos prospectivos randomizados. O lenvatinibe, outro inibidor de tirosina-quinases, mostrou-se não-inferior ao sorafenibe em primeira linha e foi incorporado como opção neste cenário<sup>45</sup>. O cabozantinibe, inibidor tirosina-quinase contra VEGFR e MET, aumentou a sobrevida de pacientes com CHC avançado pós-progressão ao sorafenibe e tornou-se uma opção em segunda-linha<sup>46</sup>. Por último, o ramucirumabe, um anticorpo monoclonal contra VEGFR-2, se associou a melhor sobrevida em pacientes com AFP  $\geq$  400 ng/mL<sup>47</sup>.

A partir de 2020, os agentes imunoterápicos também foram incorporados no manejo do CHC avançado. O uso de anticorpos monoclonais inibidores de sinapses imunológicas PD-1/PD-L1 promoveu melhores desfechos em pacientes com outros tumores sólidos, como melanoma e carcinoma de pulmão, e foram testados em outras neoplasias, como o CHC.

O estudo de fase III IMBRAVE150 incluiu pacientes com CHC avançado para receberem, em braço experimental, a combinação de atezolizumabe (um inibidor PD-L1) com bevacizumabe (um inibidor de VEGF) ou sorafenibe, em braço controle. O estudo demonstrou um aumento significativo em sobrevida global, com sobrevida mediana de 19,2 meses para o braço experimental e 13,4 meses no braço controle<sup>48,49</sup>. Em 2022, uma outra combinação de agentes imunoterápicos demonstrou benefício em sobrevida global em estudo fase III com pacientes com CHC avançado. Neste estudo, os pacientes que receberam a combinação de durvalumabe (um inibidor PD-L1) com tremelimumabe (um inibidor CTLA-4) apresentaram melhor sobrevida mediana (16,4 meses) em comparação aos pacientes que receberam sorafenibe (13,8 meses)<sup>50</sup>. Desta maneira, as combinações de agentes imunoterápicos tornaram-se a terapia associada a melhores desfechos na primeira linha de pacientes com CHC avançado.

### **1.6 Fatores Prognósticos em CHC Avançado: O Papel dos Marcadores de Inflamação Sistêmica**

Visto que o tratamento para o CHC avançado melhorou significativamente, a identificação de fatores prognósticos é importante para a seleção do tratamento, tomada de decisões clínicas e para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Algumas características clínicas basais estão relacionadas a pior prognóstico em pacientes com CHC em tratamento sistêmico, como a presença de invasão macrovascular e AFP sérica elevada. Por outro lado, etiologia associada ao vírus da hepatite C (em comparação a outras etiologias) e ausência de doença extra-hepática estão relacionados a melhor prognóstico<sup>51</sup>.

Evidências sugerem que a inflamação sistêmica associada ao câncer e a resposta inflamatória a antígenos tumorais são determinantes no prognóstico e na eficácia do tratamento oncológico<sup>52-54</sup>. Dentro deste contexto, alguns marcadores de resposta inflamatória sistêmica são ferramentas práticas e potenciais indicadores prognósticos. Estudos mostraram que a contagem absoluta de células imunes (linfócitos e neutrófilos), razão neutrófilo-linfócito (RNL), razão plaquetas-linfócitos (RPL), albumina sérica e proteína C reativa podem ter papel prognóstico em diversos tumores sólidos, incluindo CHC<sup>51,55-62</sup>.

O papel dos neutrófilos na carcinogênese tem sido explorada em diversos aspectos. Os neutrófilos podem causar dano oxidativo ao DNA e promover a hiperexpressão da proteína Snail, induzindo a transição epitélio-mesênquima<sup>63,64</sup>. Além disso, os neutrófilos podem inibir a imunidade anti-

tumoral através da hiperexpressão de moléculas imunossupressoras como PD-L1 e podem inibir o reconhecimento de células tumorais por linfócitos citotóxicos<sup>65-67</sup>.

Os linfócitos, por sua vez, são importantes no processo de imunovigilância e ação citotóxica antitumoral promovida pelos linfócitos TCD8+, quando ativados. A presença de linfócitos TCD8+ infiltrantes no microambiente tumoral está associada a melhor prognóstico e resposta terapêutica<sup>68,69</sup>. A presença de linfócitos infiltrantes parece ter correlação com linfocitose em sangue periférico. Em estudo com 234 pacientes com CHC que foram submetidos a ressecção curativa, observou-se que a RNL medida antes do procedimento foi mais elevada nos pacientes que não apresentaram linfócitos infiltrantes tumorais na peça cirúrgica<sup>70</sup>. Em outro estudo, RNL elevada esteve associada a maior infiltração neutrofílica no tumor e baixa infiltração por linfócitos T em pacientes com gliomas de alto grau submetidos a tratamento cirúrgico<sup>71</sup>.

As plaquetas podem induzir angiogênese tumoral e a transição epitélio-mesênquima através da secreção de fatores de crescimento como o VEGF. Além disso, as plaquetas podem preservar células tumorais circulantes contra forças de cisalhamento e facilitar o processo de metastatização<sup>72</sup>.

A RNL é um parâmetro facilmente reprodutível, embora não haja um valor de corte para normalidade estabelecido na literatura. A maioria dos estudos que avaliam o papel da RNL utiliza valores entre 2 e 5<sup>73</sup>. Em coortes de pacientes oncológicos, incluindo pacientes com CHC, valores elevados de RNL tem associação com pior sobrevida<sup>51,55-62,73</sup>. Analogamente, valores elevados de RPL

foram relacionados com pior prognóstico<sup>74-77</sup>. Estudo prévio do grupo do presente estudo com 105 pacientes com CHC submetidos a tratamento sistêmico com RNL elevada antes do início do tratamento sistêmico tinham sobrevida mediana de 5,2 meses, enquanto os pacientes com RNL baixa tinham sobrevida mediana de 10,0 meses<sup>78</sup>. Este conjunto de achados sugere uma associação entre inflamação local no microambiente tumoral, contagem de células inflamatórias em sangue periférico, índices de inflamação sistêmica e prognóstico em pacientes com CHC.

### **1.7 Justificativa**

A determinação de fatores prognósticos é importante para o manejo clínico dos pacientes e para o melhor entendimento dos mecanismos patogênicos do CHC. Variáveis clínico-laboratoriais e marcadores de inflamação sistêmica podem indicar subgrupos de pacientes com diferentes desfechos. As séries que reportaram o papel prognóstico da RNL e RPL como marcadores de inflamação sistêmica consideram apenas os valores basais, enquanto as mudanças evolutivas nestes índices ao longo do tratamento podem aumentar a sua acurácia e utilidade clínica, além de fornecer evidências de mecanismos adaptativos da resposta inflamatória sistêmica como determinante prognóstico de pacientes com CHC avançado em tratamento sistêmico.

## **2 OBJETIVOS**



a) Caracterizar a população de pacientes com CHC que receberam tratamento sistêmico no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

b) Avaliar os desfechos de sobrevida e o impacto prognóstico de variáveis clínicas e laboratoriais ao início do tratamento, incluindo RNL e RPL.

c) Avaliar o impacto prognóstico dos marcadores de inflamação sistêmica RNL e RPL ao início do tratamento e evolutivamente ao final do primeiro mês de tratamento.

d) Definir subgrupos prognósticos, integrando os achados deste estudo às variáveis prognósticas já estabelecidas pelo sistema de estadiamento BCLC.

## **3 MÉTODOS**

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo e unicêntrico, o qual foi regido de acordo com princípios básicos do código de Ética Médica originados na Declaração de Helsinque sendo, portanto, rigorosamente respeitada a confidencialidade das informações obtidas. Todos os dados necessários para a realização deste estudo estavam disponíveis em registros de prontuários médicos do ICESP-HCFMUSP. Os pesquisadores envolvidos no projeto não têm conflitos de interesse relacionados à pesquisa.

O projeto foi aprovado no comitê de ética do HCFMUSP pelo parecer 3.807.496 e está registrado na Plataforma Brasil sob o número CAAE 26973419.1.0000.0065. Devido à natureza retrospectiva do trabalho, foi aprovada dispensa de obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

Foram incluídos os pacientes que iniciaram tratamento sistêmico para CHC no período entre setembro de 2009 e maio de 2021. A última atualização dos dados de seguimento ocorreu em dezembro de 2021.

### **3.1 Casuística**

Os pacientes foram selecionados através de busca em registros institucionais de pacientes encaminhados para avaliação ambulatorial pela especialidade de Oncologia Clínica com Código Internacional de Doenças (CID) C22 (neoplasia maligna do fígado e vias biliares), C22.0 (carcinoma de células hepáticas), C22.7 (outros carcinomas especificados do fígado) e C22.9 (neoplasia maligna do fígado não especificada) e com diagnóstico de CHC baseado em critérios radiológicos e/ou histológicos. O diagnóstico de CHC foi baseado nos critérios da Associação Europeia para Estudos do Fígado (*European Association for the Study of the Liver [EASL]*) e da Associação Americana para Estudo do Fígado (*American Association for the Study of Liver Diseases [AASLD]*)<sup>4,6</sup>. Foram incluídos os pacientes que realizaram tratamento sistêmico no ICESP-HCFMUSP.

### **3.2 Critérios de Seleção dos Pacientes**

Para inclusão neste estudo, o paciente deveria preencher todos os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão.

#### **3.2.1 Critérios de inclusão**

- Pacientes com diagnóstico de CHC confirmado por critérios radiológicos ou histológicos.
- Pacientes que receberam tratamento sistêmico segundo protocolo institucional<sup>79</sup>.

### 3.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes que não apresentavam diagnóstico confirmado de CHC ou que apresentavam diagnóstico de CHC variante fibrolamelar.
- Pacientes que receberam tratamento diferente do proposto em protocolo institucional.
- Pacientes que apresentavam informações insuficientes ou dados incompletos em registros de prontuário médicos.
- Pacientes que apresentavam evidência de infecção ativa ou uso de corticosteroides ao início do tratamento foram excluídos, devido à potencial influência em dados laboratoriais e nas análises propostas neste estudo.

### 3.3 Protocolo Local para Tratamento Sistêmico de CHC

Segundo o protocolo institucional, o tratamento sistêmico de escolha para CHC é sorafenibe na dose de 800 mg/dia, divididos em duas doses orais de 400 mg a cada 12 horas<sup>78</sup>. Rotineiramente, os pacientes são avaliados antes do início do tratamento através de visita médica, exame físico, exames laboratoriais e exames de imagem. A indicação de tratamento sistêmico consiste em pacientes em estágio BCLC-C e BCLC-B ou A que apresentam contraindicações ou refratariedade às terapias locorregionais com intuito curativo.

Após início do tratamento, os pacientes são monitorados multidisciplinarmente com visitas e coletas de exames laboratoriais mensais e com avaliação de resposta por exame de imagem a cada 2 a 3 meses. O

tratamento é continuado até que o paciente apresente progressão de doença clínica ou radiológica, eventos adversos limitantes ou benefício máximo. Decisões sobre necessidade de ajuste de dose, seguimento, descontinuação do tratamento e uso de tratamentos subsequentes podem variar de acordo com decisão individualizada do médico assistente. Os pacientes foram seguidos até morte ou último registro no prontuário. O banco de dados foi atualizado pela última vez em 22 de dezembro de 2021.

### **3.4 Obtenção de Dados**

#### **3.4.1 Dados clínicos**

Os dados clínicos foram coletados retrospectivamente de registros de prontuário médico por um único pesquisador. As variáveis clínicas coletadas foram: idade, sexo, nível de funcionalidade segundo escala ECOG-PS<sup>35</sup>, hepatopatia, presença de ascite, presença de encefalopatia hepática, estágio BCLC<sup>36</sup> e tratamentos prévios para o CHC. Os dados clínicos obtidos referem-se ao momento da indicação do tratamento sistêmico.

#### **3.4.2 Dados laboratoriais**

Foram obtidas as seguintes variáveis laboratoriais: contagem sérica de neutrófilos, contagem sérica de linfócitos, contagem sérica de plaquetas, nível sérico de bilirrubinas totais, dosagem sérica de alfa-fetoproteína, nível sérico de albumina e tempo de protrombina. Baseado nos dados clínicos e laboratoriais, foi definido o escore Child-Pugh<sup>79</sup>.

Os parâmetros laboratoriais foram avaliados antes do início do tratamento (até 7 dias antes do início do tratamento) e após 28 dias de início do tratamento ( $\pm 7$  dias).

### **3.4.3 Índices de inflamação sistêmica**

Os marcadores de inflamação sistêmica foram definidos a partir de dados laboratoriais. A RNL foi definida como a contagem absoluta de neutrófilos dividida pela contagem absoluta de linfócitos. A RPL foi definida pela contagem absoluta de plaquetas dividida pela contagem absoluta de linfócitos.

Os pacientes foram divididos em subgrupos em função da mediana dos valores obtidos. Por exemplo, no caso da RNL, os pacientes foram agrupados em “RNL elevada”, se o resultado for maior ou igual a mediana ou “RNL baixa”, se o resultado for menor que a mediana encontrada. Analogamente, o mesmo foi definido para a RPL. Os demais parâmetros laboratoriais contínuos (contagem de neutrófilos, linfócitos, plaquetas, albumina sérica alfa-feto proteína sérica e bilirrubina sérica) também foram dicotomizados em grupos “elevado” ou “baixo” em função da mediana dos valores.

Para a análise evolutiva dos parâmetros no início do tratamento e ao final do primeiro mês do tratamento (“início - 1º mês”), classificamos os grupos em: “baixo-baixo”, “baixo-elevado”, “elevado-baixo” e “elevado-elevado”.

### 3.5 Análise de Sobrevida

Para o cálculo de sobrevida, considerou-se a data de início do tratamento sistêmico como o início do seguimento, o óbito como evento e a data de óbito como fim do seguimento para os pacientes que haviam falecido. Foram censurados os pacientes que continuavam vivos ou que haviam perdido seguimento na data da última atualização dos dados (22 de dezembro de 2021).

A confirmação de óbito foi obtida pelo registro em prontuário médico ou por contato telefônico com familiares. A perda de seguimento foi definida como ausência de confirmação de óbito em prontuário e que não se conseguiu contato após o último registro em prontuário médico.

### 3.6 Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram expressas como mediana e intervalo interquartil (IIQ 25<sup>o</sup>-75<sup>o</sup> percentis). As variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e porcentagens (%).

As comparações entre os grupos para variáveis quantitativas ou ordinais foram realizadas pelo teste U de Mann-Whitney. O teste exato de Fisher foi usado para comparar as variáveis categóricas.

As variáveis de tempo até o evento foram descritas pelo método de Kaplan-Meier com mediana e seu intervalo de confiança (IC) de 95%. As curvas de sobrevida foram expressas em gráficos com curvas de Kaplan-Meier. As funções de sobrevida dos subgrupos foram comparadas com o teste log-rank em análise univariada.



Foi aplicado um modelo de risco proporcional de Cox utilizando as variáveis com significância estatística na análise univariada e foram estimadas as razões de risco (*Hazard Ratio* [HR]) e IC de 95% destas variáveis em modelo multivariado. A capacidade prognóstica dos modelos foi avaliada pelo índice de concordância C de Harrell, no qual um maior índice C indica uma maior acurácia e concordância entre os desfechos previsto e esperado<sup>80</sup>.

Foram consideradas significativas as associações com nível de significância menor que 0,05. As análises foram realizadas com o software Stata versão 15.1 (StataCorp, College Station, Texas).

A planilha que deu origem aos resultados encontra-se no Anexo B.

## **4 RESULTADOS**

#### **4.1 Casuística**

Foram avaliados 446 pacientes encaminhados para o serviço de Oncologia Clínica do ICESP com o diagnóstico classificado como CID10 C22, C22.0, C22.7 ou C22.9. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 373 pacientes foram considerados elegíveis. Foram excluídos deste estudo 48 pacientes que apresentavam outras neoplasias (39 pacientes com carcinoma de vias biliares, seis pacientes com carcinoma hepatocelular variante fibrolamelar, dois pacientes com angiossarcoma hepático e um paciente com hemangioendotelioma epitelióide), além de 16 pacientes que não receberam tratamento conforme protocolo institucional (11 pacientes foram incluídos em estudos clínicos e cinco pacientes receberam tratamentos diferentes do protocolo institucional) e nove pacientes com dados insuficientes em registros de prontuários médicos (Figura 2).

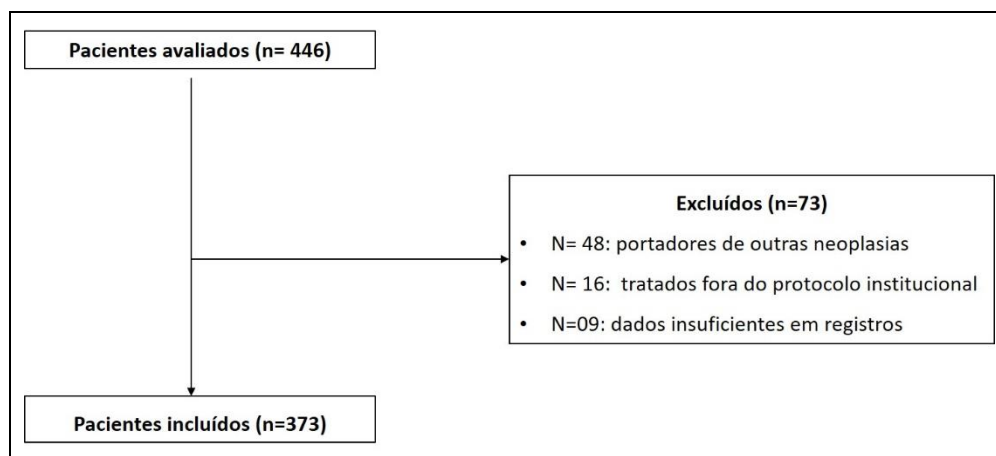


Figura 2 - Fluxograma de pacientes avaliados e incluídos no estudo

## 4.2 Características dos Pacientes

As características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes estão descritas na Tabela 1. A mediana de idade foi de 62,2 anos (IIQ: 55,1-68,9), 282 (75,6%) eram do sexo masculino e as etiologias predominantes foram: infecção crônica pelo vírus da hepatite C (n=153; 41%), doença hepática alcóolica (n=52, 13,9%), infecção crônica pelo vírus da hepatite B (n=50; 13,4%) e doença hepática gordurosa (n=35; 9,4%). A maioria dos pacientes apresentava função hepática preservada Child-Pugh A (n=310; 83,1%), ECOG-PS 0 (n= 196; 52,6%) e estágio BCLC-C (n=276; 74%). Cento e setenta e três (46,4%) pacientes receberam tratamento sistêmico como primeiro tratamento para o CHC, enquanto 200 (53,6%) pacientes haviam recebido outras formas de tratamento para CHC previamente. A duração mediana de tratamento com sorafenibe foi de 4,2 meses (IIQ: 2,3-7,9).

**Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos 373 pacientes incluídos**

Características	
Idade anos, mediana (IIQ)	62,2 (55,1 - 68,9)
Sexo	
Masculino, n (%)	282 (75,6%)
Feminino, n (%)	91 (24,4%)
Etiologia	
Sem hepatopatia, n (%)	10 (2,7%)
Hepatite B, n (%)	50 (13,4%)
Hepatite C, n (%)	153 (41%)
Álcool, n (%)	52 (13,9%)
Doença hepática gordurosa, n (%)	35 (9,4%)
Hepatite C + Álcool, n (%)	34 (9,1%)
Outros	39 (10,5%)
Tratamentos prévios	
Transplante, n (%)	21 (5,6%)
Cirurgia, n (%)	46 (12,3%)
Ablação percutânea, n (%)	33 (8,9%)
Quimioembolização transarterial, n (%)	164 (44%)
Sem tratamento prévio	173 (46,4%)
Classificação Child-Pugh	
A	310 (83,1%)
B	63 (16,9%)
Estadio BCLC	
A	3 (0,8%)
B	94 (25,2%)
C	276 (74%)
Invasão macrovascular	157 (42,1%)
Metástases extra-hepáticas	155 (41,5%)
Performance status	
0 - 1, n (%)	333 (89,2%)
≥2, n (%)	40 (10,8%)
Neutrófilos /mm <sup>3</sup> , mediana (IIQ)	3455 (2300-4695)
Linfócitos /mm <sup>3</sup> , mediana (IIQ)	1200 (900 - 1725)
Plaquetas, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> , mediana (IIQ)	141 (84 - 214)
Albumina g/dL, mediana (IIQ)	3,7 (3,4 - 4,2)
Bilirrubina mg/dL, mediana (IIQ)	0,95 (0,63 - 1,50)
Alfa-fetoproteína ng/mL, mediana (IIQ)	209 (17 - 4291)
Ascite, n (%)	39 (10,5%)
Relação neutrófilo/linfócito, mediana (IIQ)	2,6 (1,9 - 4,0)
Status na última atualização	
Vivo, n (%)	29 (7,7%)
Falecido, n (%)	333 (89,3%)
Perda de seguimento, n (%)	11 (2,9%)

IIQ: intervalo interquartil; BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*

### 4.3 Desfechos e Fatores Prognósticos

No momento da análise final, 333 (89,3%) pacientes já haviam falecido, 29 (7,7%) estavam vivos e 11 (2,9%) haviam perdido seguimento. A sobrevida mediana da coorte total foi de 9,7 meses (IC95%: 8,7-10,8 meses). Considerando somente os pacientes com ECOG-PS 0 e Child-Pugh A (n=182), a sobrevida mediana foi de 19,6 meses (IC95%: 15,7-21,9).

Em análise univariada, as seguintes variáveis clínicas foram associadas a melhor sobrevida: Child-Pugh A *versus* Child-Pugh B ( $p<0,01$ ), estágio BCLC-B *versus* BCLC-C ( $p=0,015$ ), ausência *versus* presença de invasão macrovascular ( $p<0,001$ ), ECOG-PS 0 *versus*  $\geq 1$  ( $p<0,001$ ), e ausência *versus* presença de ascite ( $p<0,001$ ).

Em relação às variáveis laboratoriais ao início do tratamento, a mediana da contagem de neutrófilos foi de 3455/mm<sup>3</sup> (IIQ: 2300-4650), a mediana de linfócitos foi 1200/mm<sup>3</sup> (IIQ: 900-1725) e a mediana de da RNL foi 2,6 (IIQ: 1,9-2,4). Ao final do primeiro mês de tratamento, a mediana da contagem de neutrófilos foi de 3500/mm<sup>3</sup> (IIQ: 2450-4900), a mediana de linfócitos foi 1200/mm<sup>3</sup> (IIQ: 800-1700) e a mediana de da RNL foi 2,8 (IIQ: 1,9-4,3). Os pacientes com RNL baixa ao início do tratamento ( $<2,6$ ) tiveram sobrevida superior (15,9 meses, IC 95% 12,6-18,9) em comparação aos pacientes com RNL elevada (5,9 meses, IC 95%: 4,4-7,4; log rank  $p<0,001$ ). Similarmente, os pacientes com contagem de linfócitos elevada ( $\geq 1200/\text{mm}^3$ ), tiveram melhor sobrevida (11,9 meses, IC 95%: 10,6-16,9) em comparação aos pacientes com baixa contagem de linfócitos (7,7 meses, IC 95%: 5,3-8,8; log rank  $p<0,001$ ). Não houve diferença de sobrevida mediana em função de

contagem de neutrófilos elevada ( $\geq 3455/\text{mm}^3$ ) ou baixa (8,7 meses, IC 95%: 9,4-13,1 *versus* 10,8 meses IC 95%: 9,4-13,1; log rank  $p=0,32$ ). Também não houve diferença significativa na mediana de sobrevida em pacientes com contagem de plaquetas elevada ( $\geq 141000/\text{mm}^3$ ) ou baixa (9,4 meses, IC 95%: 8,0-11,5 *versus* 10,1 meses, IC 95%: 8,5-11,2; log rank  $p=0,33$ ).

A mediana da RPL foi de 106,7 (IIQ: 75-169,3) ao início do tratamento e 103,4 (IIQ: 69,3-169,9) ao final do primeiro mês de tratamento. Os pacientes que apresentavam RPL elevada ao início do tratamento ( $\geq 106,7$ ) tiveram sobrevida mediana inferior (7,6 meses, IC95%: 6,0-8,8 meses) aos pacientes com RPL baixa (12,1 meses, IC95%: 10,6-15,7; log rank  $p=0,0002$ ).

Em análise multivariada com um modelo contendo as variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada (Child-Pugh, estágio BCLC, invasão macrovascular, ascite, ECOG-PS, contagem de linfócitos, RNL e RPL), as seguintes variáveis mostraram-se independentemente associadas a melhor prognóstico: Child-Pugh A ( $p=0,011$ ), invasão vascular ( $p=0,030$ ), ECOG-PS 0 ( $p<0,001$ ), ascite ( $p<0,001$ ) e RNL  $< 2,6$  ( $p<0,001$ ). As análises uni e multivariadas estão mostradas na Tabela 2. Os Gráficos 1, 2 e 3 mostram as curvas de sobrevida dos pacientes em função do estágio BCLC, RNL e RPL.

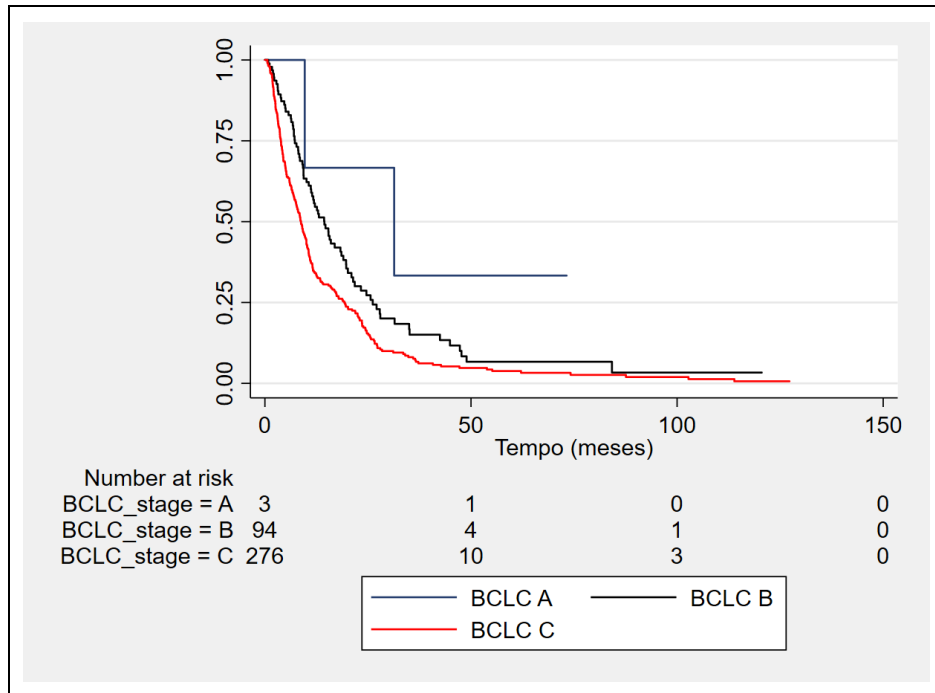
**Tabela 2 - Análises univariadas (teste de log rank) e análise multivariada das variáveis clínicas e laboratoriais**

Subgrupos	n	Mediana, meses (IC95%)	p valor (log rank)	Análise multivariada HR (IC 95%)
Classificação Child-Pugh			<0,001	0,011 0,7 (0,59 - 0,84)
A	310	11,2 (10,2 - 12,8)		
B	63	3,8 (3,2 - 4,5)		
Estadio BCLC			0,0015	0,001 0,71 (0,60 - 0,80)
A	3	31,4 (9,7-não atingido)		
B	94	14,4 (11,1 - 18,6)		
C	276	8,8 (7,5 - 10,1)		
Invasão vascular			<0,001	0,030 1,3 (1,0 - 1,7)
Sim	157	7,2 (5,9 - 8,6)		
Não	216	12,4 (10,6 - 15,7)		
Performance status			<0,001	<0,001 0,52 (0,41 - 0,79)
0	196	18,8 (14,4 - 21,2)		
1-2	177	5,1 (4,6 - 6,4)		
Neutrófilos			0,32	
Baixo	186	10,8 (9,4 - 13,1)		
Elevado	187	8,7 (7,1 - 10,1)		
Linfócitos			<0,001	0,128 1,22 (0,94 - 1,35)
Baixo	194	7,7 (5,3 - 8,8)		
Elevado	179	11,9 (10,6 - 16,9)		
Ascite			<0,001	<0,001 0,74 (0,56 - 0,89)
Não	334	10,7 (9,7 - 11,9)		
Sim	39	3,5 (2,4 - 4,2)		
Razão neutrófilo-linfócito			<0,001	<0,001 2,04 (1,64 - 2,55)
Elevado	185	5,9 (4,4 - 7,4)		
Baixo	188	15,9 (12,6 - 18,9)		
Razão plaqueta-linfócito			0,0002	0,137 1,27 (0,98-1,61)
Elevado	185	7,6 (6,0 - 8,8)		
Baixo	188	12,1 (10,6 - 15,7)		

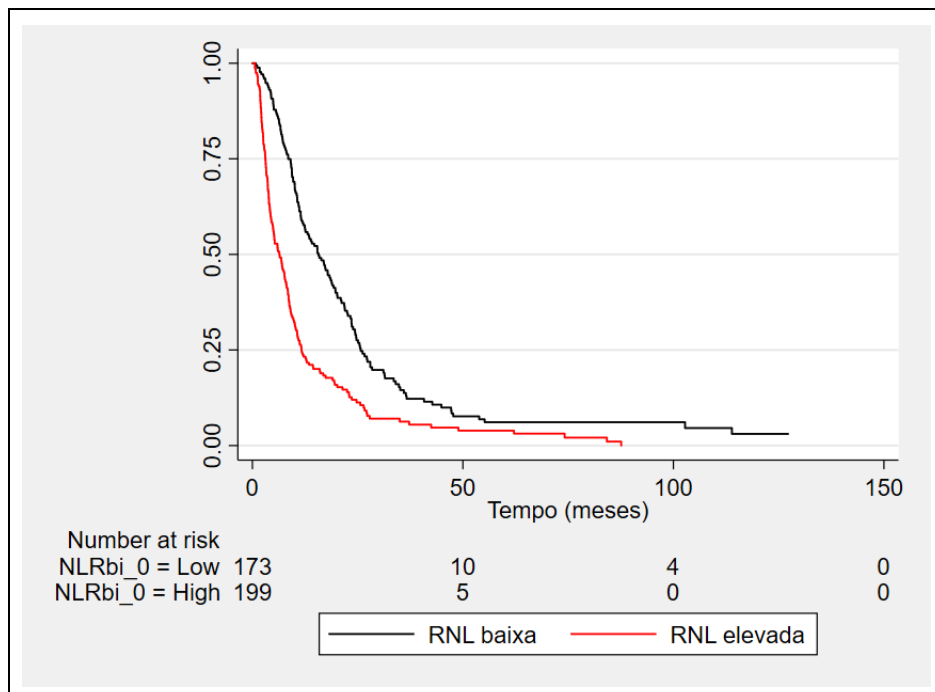
HR: Hazard ratio; BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*; ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; IC: Intervalo de confiança.

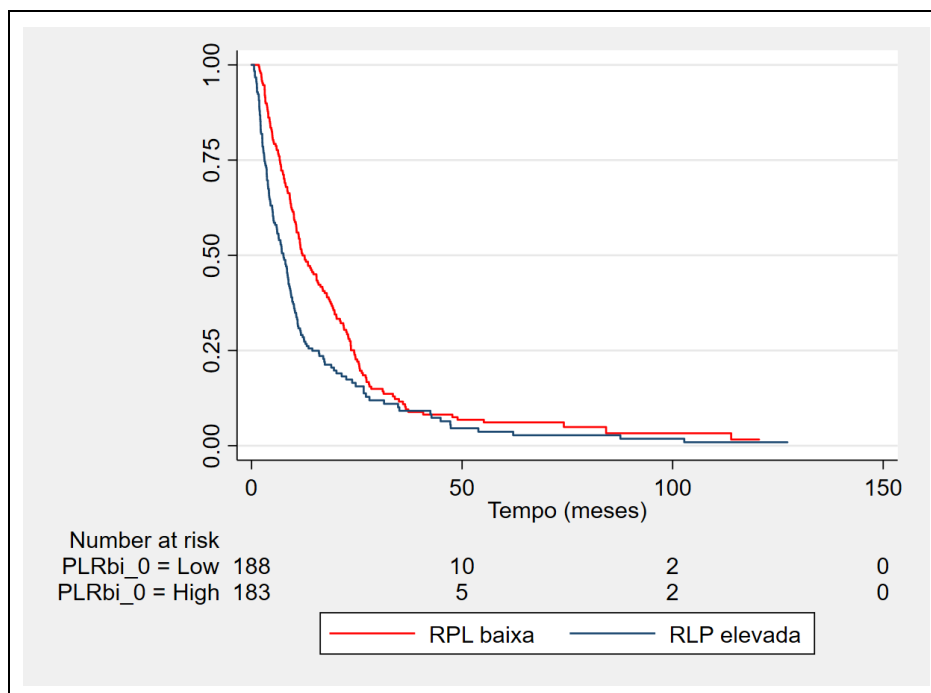


**Gráfico 1 - Curvas de sobrevida em função do estágio BCLC**



**Gráfico 2 - Curvas de sobrevida em função da razão neutrófilo-linfócito**



**Gráfico 3 - Curvas de sobrevida em função da razão plaqueta-linfócito**

#### 4.4 Sobrevida em Função de Variáveis Evolutivas no Primeiro Mês de Tratamento

##### 4.4.1 Razão neutrófilo-linfócito no primeiro mês de tratamento

Os pacientes foram divididos em função da evolução da RNL no primeiro mês de tratamento sistêmico em grupos: os que apresentavam a RNL baixa antes do início do tratamento e a mantiveram baixa após 1 mês de tratamento (baixa-baixa) apresentaram sobrevida mediana (n=124; sobrevida mediana=18,6 meses, IC 95% 15,4-22,0) significativamente superior em comparação ao grupo que manteve RNL elevada no início e após 1 mês de tratamento (n=137; sobrevida mediana=4,2 meses, IC 95% 3,6-5,9), com HR 3,8 (IC 95% 2,9-4,9) e  $p < 0,0001$ . Os desfechos dos demais subgrupos desta análise (baixa-elevada e elevada-baixa) estão representados na Tabela 3 e Gráfico 4. Foi realizada a medida do índice C de Harrell para avaliar a

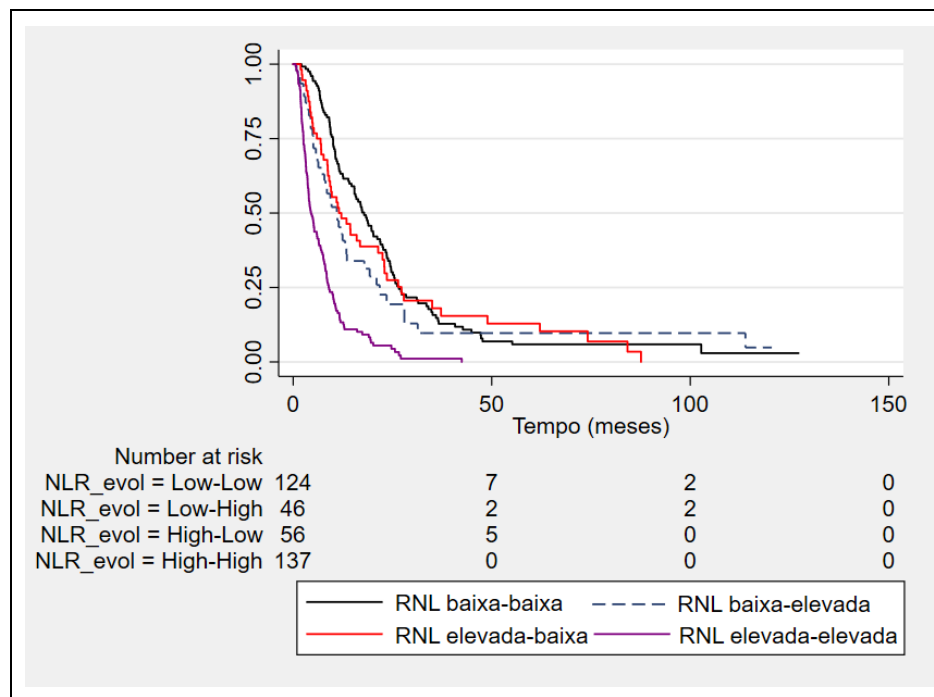
capacidade prognóstica das medidas da evolução da RNL no primeiro mês em comparação com a medida da RNL somente ao início do tratamento. A evolução da RNL no primeiro mês de tratamento apresentou índice C de Harrell =0,67 (IC 95% 0,64-0,70). A capacidade prognóstica da evolução da RNL durante o primeiro mês foi superior à capacidade prognóstica da variável RNL medida somente no início do tratamento (índice C de Harrell =0,62, IC 95% 0,59-0,64), com um coeficiente entre os índices de 0,05 (IC 95% 0,03-0,06) e valor  $p < 0,0001$ .

**Tabela 3 - Sobrevida dos subgrupos em função da evolução da relação neutrófilo-linfócito inicialmente e no primeiro mês de tratamento**

Razão neutrófilo-linfócito Subgrupo (início-1 mês)	n	Sobrevida	IC95%	HR (IC 95%)
Baixo-baixo	124	18,6 meses	15,4 - 22	Referência
Baixo-elevado	46	11,1 meses	6,3 - 13,4	1,40 (1,01 - 1,98)
Elevado-baixo	56	10,9 meses	7,7 - 16	1,15 (0,80 - 1,64)
Elevado-elevado	137	4,2 meses	3,6 - 5,9	3,8 (2,9 - 4,9)

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard ratio

**Gráfico 4 - Curvas de sobrevida em função da evolução da razão neutrófilo-linfócito ao início e ao primeiro mês de tratamento**



#### 4.4.2 Razão plaqueta-linfócito no primeiro mês de tratamento

Analogamente, os pacientes foram divididos em função da evolução da RPL no primeiro mês de tratamento sistêmico em grupos: os que apresentavam a RPL baixa antes do início do tratamento e a mantiveram baixa após 1 mês de tratamento (baixa-baixa) apresentaram sobrevida mediana (n=145; sobrevida mediana=14,1 meses, IC 95%: 10,7-18,3) significativamente superior em comparação ao grupo que manteve RPL elevada no início e após 1 mês de tratamento (n=149; sobrevida mediana=6,5 meses, IC 95%: 5,0-8,4), com HR 1,8 (IC 95%: 1,4-2,3) e  $p < 0,0001$ . Os desfechos dos demais subgrupos desta análise (baixa-elevada e elevada-baixa) estão representados na Tabela 4 e Gráfico 5. Foi realizada a medida do índice C de Harrell para avaliar a capacidade prognóstica das medidas da

evolução da RPL no primeiro mês em comparação à medida da RPL ao início do tratamento. A evolução da RPL no primeiro mês de tratamento apresentou índice C de Harrell =0,60, IC 95% 0,57-0,63. A capacidade prognóstica da evolução da RPL durante o primeiro mês foi superior à capacidade prognóstica da variável RPL medida somente no início do tratamento (índice C de Harrell=0,57, IC 95% 0,55-0,60), com um coeficiente entre os índices de 0,02 (IC 95% 0,01-0,03) e valor  $p=0,001$ .

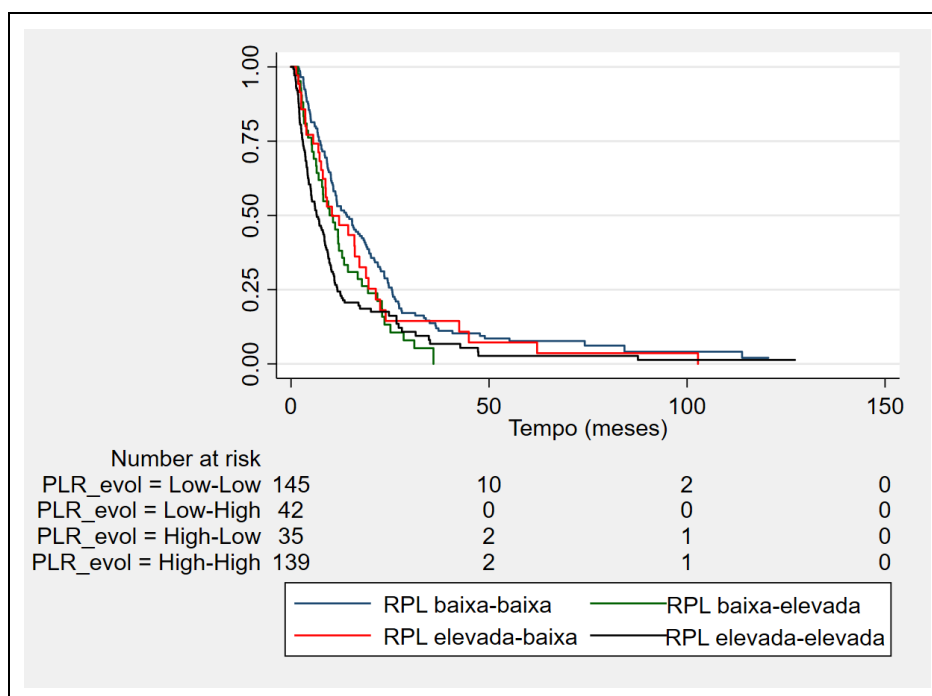
A evolução da RNL no primeiro mês de tratamento apresentou melhor acurácia em comparação com a evolução da RPL no primeiro mês de tratamento, com um coeficiente do índice C de Harell de 0,07 (IC95% 0,03-0,10),  $p<0,0001$ .

**Tabela 4 - Sobrevida dos subgrupos em função da evolução da relação plaqueta-linfócito inicialmente e no primeiro mês de tratamento**

Razão plaqueta-linfócito Subgrupo (início-1 mês)	n	Sobrevida	IC95%	HR (95%CI)
Baixo-baixo	145	14,1 meses	10,7 - 18,3	Referência
Baixo-elevado	42	10,6 meses	6,5 - 13,4	1,4 (1,1 - 2,0)
Elevado-baixo	35	12,1 meses	7,6 - 18,9	1,0 (0,7 - 1,5)
Elevado-elevado	139	6,5 meses	5,0 - 8,4	1,7 (1,3 - 2,1)

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard ratio

**Gráfico 5 - Curvas de sobrevida em função da evolução da razão plaqueta-linfócito ao início e ao primeiro mês de tratamento**



#### 4.5 Subgrupos Prognósticos em Função do Estádio BCLC

Foram realizadas análises dos subgrupos baseados nas variáveis evolutivas RNL e RPL no primeiro mês de tratamento em função dos estádios BCLC.

Em relação aos subgrupos baseados na RNL, é possível observar que há diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos RNL baixa-baixa e elevada-elevada, tanto nos pacientes classificados no estágio BCLC-B quanto no estágio BCLC-C (Tabela 5).

**Tabela 5 - Sobrevida por subgrupos de acordo com a evolução da razão neutrófilo-linfócito no início e primeiro mês do tratamento nos estadios BCLC-B e BCLC-C**

	Razão neutrófilo-linfócito (início -1º mês)	n	Sobrevida mediana (IC95%)	HR (IC95%)
Estadio BCLC B	baixa-baixa	39	18,3 meses (11,5 - 23,3)	Referência
	baixa-elevada	16	9,4 meses (3,9 - 21,8)	1,37 (0,71 - 2,65)
	elevada-baixa	15	21,4 meses (11,2 - 48,9)	0,84 (0,43 - 1,64)
	elevada-elevada	23	8,4 meses (4,7 - 12,6)	2,21 (1,26 - 3,89)
Estadio BCLC C	baixa-baixa	83	17,4 meses (12,5 - 22,5)	Referência
	baixa-elevada	29	11 meses (6,1 - 13,5)	1,44 (0,91 - 2,27)
	elevada-baixa	41	9,3 meses (6,9 - 16,8)	1,28 (0,86 - 1,89)
	elevada-elevada	114	3,9 meses (3,6 - 5,2)	4,17 (3,03 - 5,73)

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard ratio; BCLC: Grupo de câncer de fígado de Barcelona

Em relação aos subgrupos baseados na RPL, é possível observar que há diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos RPL “baixa-baixa” e “elevada-elevada” somente entre os pacientes BCLC-C. Entre os pacientes BCLC-B, houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre os grupos RPL “baixa-baixa” e “baixa-elevada” (Tabela 6).

**Tabela 6 - Sobrevida por subgrupos de acordo com a evolução da razão plaqueta-linfócito no início e primeiro mês do tratamento nos estadios BCLC-B e BCLC-C**

	Razão plaqueta-linfócito (início -1º mês)	n	Sobrevida mediana (IC95%)	HR (IC95%)
Estadio BCLC B	baixa-baixa	49	18,3 meses (11,5 - 21,0)	Referência
	baixa-elevada	13	9,4 meses (3,3 - 12,9)	2,5 (1,3 - 4,9)
	elevada-baixa	8	16,0 meses (7,2 - 42,7)	1,0 (0,5 - 2,3)
	elevada-elevada	21	9,4 (2,8 - 35,1)	1,5 (0,9 - 2,8)
Estadio BCLC C	baixa-baixa	94	11,5 meses (9,5 - 15,9)	Referência
	baixa-elevada	29	10,6 meses (5,3 - 17,9)	1,2 (0,8 - 1,8)
	elevada-baixa	27	8,8 meses (3,9 - 17,3)	1,2 (0,8 - 1,9)
	elevada-elevada	117	6,1 meses (4,5 - 8,2)	1,6 (1,2 - 2,2)

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard ratio; BCLC: Grupo de câncer de fígado de Barcelona



## **5 DISCUSSÃO**

Este estudo ressalta que características clínicas (como estágio BCLC, função hepática e *performance status*), além de marcadores de inflamação sistêmica (como a RNL e RPL), têm relevância prognóstica nos pacientes com CHC em tratamento sistêmico. Além disso, a evolução precoce destes marcadores de inflamação sistêmica durante o primeiro mês de tratamento é capaz de identificar subgrupos prognósticos de maneira mais acurada do que os seus valores basais, sugerindo que a resposta inflamatória sistêmica durante o tratamento tem impacto na sobrevida dos pacientes. Finalmente, estes marcadores são capazes de refinar a classificação BCLC por identificar subgrupos com diferentes desfechos dentro dos estádios BCLC-B e BCLC-C.

Os pacientes com CHC avançado ou intermediário refratários a tratamentos locorregionais apresentam sobrevida limitada, com uma história natural inferior a 6 meses. O uso de terapias sistêmicas foi capaz de aumentar significativamente a sobrevida destes pacientes. Desde 2008, drogas-alvo inibidores de tirosina-quinase, como o sorafenibe, lenvatinibe, regorafenibe e cabozantinibe, foram incorporadas nos algoritmos de tratamento, levando a sobrevidas medianas de 10 a 15 meses nos estudos clínicos<sup>81</sup>. Mais recentemente, a classe dos imunoterápicos inibidores de *checkpoints* imunológicos trouxeram benefício significativo mostrando sobrevidas medianas que ultrapassam 20 meses<sup>48</sup>. Baseado em dados robustos de

estudos fase III, as combinações baseadas em imunoterapia se consolidaram como o tratamento-padrão em primeira linha<sup>48</sup>. Este novo panorama de tratamento reforça que mecanismos imunes e a modulação da inflamação sistêmica são alvos terapêuticos importantes no CHC.

O câncer é uma doença sistêmica e tanto a resposta inflamatória promovida pelo tumor quanto a capacidade de evasão da destruição imune são considerados pontos-chave da carcinogênese<sup>82</sup>. O entendimento da imunologia tumoral não abrange somente a interação de células imunes no microambiente tumoral, mas também as alterações na hematopoese e na ativação de linfócitos em órgãos linfoides, estabelecendo uma relação entre resposta inflamatória sistêmica e local<sup>83-85</sup>.

Estudos em humanos e modelos animais evidenciam alterações na hematopoese induzidas pelo câncer, sobretudo pela expansão de células progenitoras que se diferenciarão em linhagens monocíticas e granulocíticas, resultando no aumento da produção de neutrófilos e monócitos imaturos. Essas células podem assumir função imunossupressora no microambiente tumoral, facilitando a progressão tumoral por reduzir a ação citotóxica de células imunes com atividade antitumoral<sup>86,87</sup>. Esse processo parece estar relacionado com fatores de crescimento produzidos ou estimulados pelo tumor, como o fator estimulador de colônias granulocitárias, fator de necrose tumoral, interleucina-17 e interleucina 8<sup>88-90</sup>.

Outro papel dos neutrófilos na carcinogênese provém de estudo com células tumorais circulantes agrupadas com neutrófilos em pacientes com câncer de mama e modelos animais. Em células tumorais agrupadas com

neutrófilos, foi identificado perfil gênico relacionado a ativação do ciclo celular e maior capacidade de metastatização<sup>91</sup>.

Os linfócitos são importantes na atividade imunológica antitumoral, sobretudo pela ação de linfócitos TCD8+ com atividade citotóxica contra células tumorais. As células tumorais são capazes de liberar antígenos tumorais ou neoantígenos, que levarão à ativação de linfócitos T por meio de células apresentadoras de antígenos em órgãos linfoides, como os linfonodos. Finalmente, os linfócitos TCD8+ ativados infiltrarão o tecido tumoral e promoverão atividade citotóxica antitumoral. Estes processos são regulados por sinapses imunológicas, como a interação PD1/PD-L1 entre células tumorais e linfócitos<sup>92</sup>. A infiltração de linfócitos TCD8+ no tecido tumoral está relacionada a melhor prognóstico em pacientes com tumores sólidos, incluindo CHC<sup>93,94</sup>.

A contagem periférica de linfócitos também parece sofrer impacto pelos efeitos sistêmicos dos processos de carcinogênese. Linfopenia é descrita em diversas neoplasias, como câncer de mama, sarcomas e linfomas, e está associado a pior prognóstico<sup>95</sup>. Além disso, linfócitos T circulantes em pacientes oncológicos parecem ter um menor repertório de receptores de células T, o que sugere que estes linfócitos teriam menor capacidade de reconhecimento de antígenos tumorais e, conseqüentemente, menor capacidade citotóxica antitumoral<sup>96,97</sup>.

Também já foi descrita expansão de populações de linfócitos com atividade imunossupressora como células reguladoras TCD4+, tanto em sangue periférico quanto em tumor em pacientes oncológicos, com

semelhança fenotípica entre linfócitos reguladores circulantes e em tecido tumoral, sugerindo que tais células são derivadas de órgãos linfoides e da circulação periférica<sup>98,99</sup>.

Uma meta-análise robusta com mais de 40000 pacientes identificou que pacientes com diversos tumores sólidos, incluindo CHC, com contagem elevada de neutrófilos, baixa de linfócitos e, conseqüentemente, com uma RNL elevada tinham pior prognóstico<sup>73</sup>. Estudo prévio com 105 pacientes com CHC avançado também corroborou que pacientes com RNL elevada tinham pior sobrevida em comparação com pacientes que apresentavam RNL baixa<sup>62</sup>. Tal achado também foi reportado por outros grupos que avaliaram pacientes com CHC antes do início de tratamento sistêmico<sup>51,55-62</sup>.

No presente estudo, foram validados tais achados em uma coorte de 373 pacientes com CHC tratados em um período de 13 anos no ICESP-HCFMUSP. A RNL ao início do tratamento teve relevância prognóstica de maneira independente de outros fatores de risco, com uma diferença de sobrevida mediana de 15,9 *versus* 5,9 meses em paciente com RNL baixa e elevada, respectivamente. Além disso, o papel prognóstico da RNL foi independente da contagem isolada de neutrófilos e linfócitos em análise multivariada, mostrando que a RNL parece retratar de forma mais clara os mecanismos de inflamação sistêmica associados à progressão tumoral, resposta terapêutica e desfechos clínicos.

O papel prognóstico da RPL também foi investigado. Entretanto, ao aplicar análise multivariada contendo a variável da contagem de linfócitos e RNL, não houve diferença estatisticamente significativa de sobrevida entre os

grupos com RPL elevada ou baixa ao início do tratamento. Isto sugere que a capacidade prognóstica da RPL pode ser atribuída a contagem linfocitária, que é o denominador do índice. Contrariamente, a RNL manteve-se independentemente relacionada a prognóstico em análise multivariada. Além disso, o índice c de Harrell foi inferior para a RPL em comparação a RNL. Em conjunto, estes achados sugerem que a RNL teve melhor desempenho na identificação de subgrupos prognósticos em comparação a RPL no presente estudo.

As mudanças dinâmicas dos marcadores inflamatórios, como a RNL e RPL, ao longo do tratamento podem sugerir alterações evolutivas nos mecanismos de inflamação sistêmica e ação imune antitumoral. Em pacientes com carcinoma de esôfago localizado tratados com ressecção cirúrgica, os pacientes que apresentavam RNL persistentemente elevada antes e após a cirurgia tiveram pior sobrevida global e sobrevida livre de recorrência em comparação com aqueles que tiveram decréscimo da RNL após a cirurgia, segundo demonstrado em estudo retrospectivo com 330 pacientes<sup>100</sup>. Em outro estudo com 105 paciente com CHC em estádios iniciais submetidos a transplante hepático, um aumento na RPL pós-transplante foi relacionado a menor sobrevida livre de recorrência<sup>101</sup>. Ainda não há dados sobre alterações evolutivas de índices inflamatórios em pacientes com CHC avançado sob tratamento sistêmico e correlação prognóstica. Portanto, o presente estudo traz uma informação ainda não explorada e que merece validação em estudos posteriores.

Os tratamentos sistêmicos baseados em inibidores tirosina-quinase

têm o objetivo primário de impedir mecanismos chaves na carcinogênese, como sobrevivência, proliferação celular e angiogênese. Entretanto, crescentes evidências sugerem que alguns agentes podem remodelar a resposta inflamatória e mecanismos imunes antitumorais.

A população do presente estudo foi tratada com sorafenibe, que é um inibidor tirosina-quinase direcionado a bloquear mecanismos de angiogênese e proliferação celular por meio da inibição de VEGFR, BRAF, c-Kit e PDGFR<sup>39</sup>.

O efeito de fármacos antiangiogênicos visa reduzir a formação de neovasos no microambiente tumoral, levando a uma redução da pressão intratumoral e normalização vascular (ao contrário da neoformação desordenada do microambiente tumoral). Esse processo melhora a penetração e distribuição do fármaco, além de permitir o tráfico de células imunes no tumor<sup>102</sup>. Além disso, o sorafenibe demonstrou aumentar a produção de citocinas e quimiocinas associadas ao recrutamento de células T, como interleucina-15, CCL4, CCL5 e CXCL9 em células de leucemia e em estudos com pacientes com melanoma<sup>103,104</sup>. Essa propriedade farmacológica pode facilitar a penetração de linfócitos TCD8+ citotóxicos e aumentar a atividade antitumoral do sistema imunológico. Adicionalmente, o sorafenibe causou diminuição da contagem de células T reguladoras imunossupressoras no microambiente tumoral de modelos animais de CHC, sugerindo um efeito imunomodulador do fármaco<sup>105</sup>. Efeitos semelhantes foram descritos em modelos animais com outros fármacos da mesma classe utilizados para o tratamento de CHC, como lenvatinibe, regorafenibe e cabozantinibe<sup>106,107</sup>.

O achado mais relevante do presente estudo é que as medidas evolutivas RNL no primeiro mês de tratamento são capazes de definir subgrupos prognósticos. Os pacientes que mantinham a RNL baixa no início do tratamento e ao final do primeiro mês apresentaram sobrevida mediana de 18,6 meses, significativamente superior ao subgrupo com RNL elevada ao início e ao final do tratamento, que foi de 4,2 meses. Interessantemente, o subgrupo que apresentou RNL elevada no início e baixa ao final do primeiro mês teve sobrevida mediana de 10,9 meses, que foi superior ao grupo com RNL “elevada-elevada” e sem diferença estatística em relação ao grupo “baixa-baixa”, mostrando que a modificação da RNL no primeiro mês do tratamento sinalizou uma modificação em termos prognósticos, tornando este grupo com prognóstico semelhante ao grupo com a RNL baixa no início e ao fim do primeiro mês. Além disso, o subgrupo que teve a RNL baixa inicialmente e elevada ao final do primeiro mês (baixa-elevada) teve sobrevida mediana de 11,1 meses, com diferença significativa em relação ao grupo baixa-baixa, denotando uma alteração prognóstica contrária no primeiro mês do tratamento.

Em conjunto, estes achados sugerem que modificações na contagem de células imunes circulantes podem ser exploradas como um preditor precoce de sobrevida global. Com isso, gera-se a hipótese de que uma interação precoce entre o tumor, o tratamento e a resposta inflamatória sistêmica tem relevância prognóstica e pode ser utilizada no desenho de estratégias terapêuticas e para ajustes de intensificação ou manutenção do tratamento com o objetivo de obter melhores desfechos.



Por fim, pode-se ressaltar algumas limitações do presente estudo. Trata-se de estudo de natureza retrospectiva, o que pode impactar na perda de dados de registros de prontuários e de seguimento dos pacientes. A contagem de células imunes circulantes pode sofrer alterações por eventos não claramente reportados em registros médicos como uso de medicamentos, infecções e procedimentos. Além disso, a contagem absoluta de células circulantes, apesar de um método de fácil obtenção, não reflete os subtipos celulares, como por exemplo, linfócitos reguladores e efetores. Consideramos importante a validação destes achados em outras coortes, bem como um estudo futuro do impacto de tratamentos imunoterápicos nos índices de resposta inflamatória sistêmica.

## **6 CONCLUSÕES**

a) A população de pacientes com CHC tratados com terapia sistêmica do ICESP-HCFMUSP apresenta características clínico-demográficas compatíveis com a epidemiologia ocidental. Além disso, a população de pacientes que receberam tratamento sistêmico se assemelha aos pacientes incluídos nos estudos clínicos, com predominância de estágio avançado e intermediário (BCLC-B e BCLC-C), com função hepática preservada (Child-Pugh A) e com baixa carga de sintomas e funcionalidade favorável (ECOG-PS 0 ou 1).

b) A sobrevida dos pacientes com CHC que receberam tratamento sistêmico é compatível com o observado nos estudos clínicos randomizados pivotais que avaliaram o uso de sorafenibe, sendo superior nos pacientes que apresentam boa funcionalidade e função hepática preservada. A função hepática segundo a classificação Child-Pugh e a funcionalidade de acordo com classificação ECOG performance status mostraram importância prognóstica na população incluída neste estudo. Além disso, o índice inflamatório representado pela RNL elevada ao início do tratamento foi associado a pior prognóstico.

c) A evolução dos índices RNL e RPL durante o primeiro mês de tratamento foi capaz de identificar subgrupos prognósticos, sendo que os subgrupos que apresentaram RNL ou RPL baixa no início e ao fim do primeiro

mês de tratamento tiveram prognóstico significativamente melhor em comparação aos subgrupos que apresentam estes índices elevados no início e ao fim do primeiro mês de tratamento. A evolução da RNL no primeiro mês de tratamento teve melhor acurácia prognóstica.

d) A evolução da RNL e da RPL durante o primeiro mês de tratamento é capaz de definir subgrupos com diferentes desfechos nos estádios BCLC-B e BCLC-C, mostrando que este achado pode adicionar acurácia prognóstica na classificação atual do CHC baseada no algoritmo BCLC.

**7 ANEXO**

## Anexo A - Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANÇADO TRATADOS NO INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO

**Pesquisador:** Flair Jose Carrilho

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 26973419.1.0000.0065

**Instituição Proponente:** FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.807.496

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto com o objetivo de caracterizar a população de pacientes com carcinoma hepatocelular avançado

#### Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos deste estudo são:

- 2.1. Descrever características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com CHC tratados no serviço de oncologia clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).
- 2.2. Avaliar dados de eficácia e segurança do sorafenibe em subgrupos de pacientes: Child-Pugh B; paciente com idade superior a 60 anos; diferentes etiologias de hepatopatia e diferentes estadiamentos.
- 2.3 Avaliar potenciais indicadores prognósticos nos pacientes com CHC tratados com sorafenibe.
- 2.4 Avaliar a sobrevida de paciente pós-progressão ao sorafenibe e os determinantes do prognóstico no momento da progressão.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de estudo retrospectivo que não incorre em risco aos pacientes uma vez que esses já foram submetidos ao tratamento. Esse estudo tem benefícios em potencial caso identifique um subgrupo de pacientes que se beneficie do sorafenibe.

**Endereço:** DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
**Bairro:** PACAEMBU **CEP:** 01.246-003  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3893-4401 **E-mail:** oep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.807.496

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de pesquisa com objetivo de obtenção de doutorado. O estudo está bem desenhado para responder as perguntas a que se propõe.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Trata-se de estudo retrospectivo, sendo dispensado o TCLE.

Os demais documentos estão de acordo com a legislação vigente

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Recomendo a aprovação desse estudo e submeto minha recomendação ao colegiado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_1490147.pdf	13/12/2019 15:20:44		Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_NP1123.pdf	13/12/2019 15:20:10	Flair Jose Carrilho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	13/12/2019 12:18:14	Flair Jose Carrilho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Form_Comite__FMUSP.pdf	13/12/2019 12:16:02	Flair Jose Carrilho	Aceito
Outros	TeseDout_NP.pdf	13/12/2019 12:15:22	Flair Jose Carrilho	Aceito
Outros	TeseDout_CEP.pdf	13/12/2019 12:14:24	Flair Jose Carrilho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	VIA_PI.pdf	13/12/2019 12:08:35	Flair Jose Carrilho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	1123_VIAPI_EMENDA.pdf	13/12/2019 12:08:25	Flair Jose Carrilho	Aceito
Orçamento	ZeroCusto.pdf	13/12/2019 12:07:40	Flair Jose Carrilho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispTCLE.pdf	13/12/2019 12:07:26	Flair Jose Carrilho	Aceito

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
 Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.807.496

**Situação do Parecer:**  
Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**  
Não

SAO PAULO, 23 de Janeiro de 2020

---

**Assinado por:**  
**Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira**  
**(Coordenador(a))**

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br



## Anexo B - Base de dados da população estudada

ID	Start	Child Pugh	BCLC stage	Vascular inv	ECOG	Neutro_0	Linfo_0	Plat_0	Ascites_0	Neutro_1	Linfo_1	Plat_1	Deceased	Status	Last registry
1	05/04/2011	A5	C	Yes	0	2700	1000	356000	No	2300	1100	380000	Yes	Death	24/07/2011
2	23/08/2016	A5	C	Yes	1	1960	960	95000	No	2400	1400	141000	Yes	Death	25/10/2016
3	03/12/2012	B7	C	Yes	1	2100	600	79000	No	3700	700	63000		Lost to follow up	02/05/2013
4	19/12/2018	B7	B	No	1	3800	1100	62000	Yes	3600	400	76000	Yes	Death	27/03/2019
5	19/05/2011	A5	C	No	0	2300	1200	208000	No	3300	1400	269000	No	Alive	31/10/2021
6	20/07/2010	B8	C	Yes	1	3800	2400	253000	Yes	12400	600	144000		Lost to follow up	28/03/2013
7	08/08/2015	B7	C	Yes	2	3340	980	176000	Yes	4170	1160	199000	Yes	Death	13/10/2015
8	23/06/2011	A5	C	No	0	2300	900	100000	No	1700	700	97000	Yes	Death	01/04/2012
9	29/05/2020	A5	B	No	0	3220	1340	378000	No	2740	1980	409000	No	Alive	05/07/2021
10	09/03/2012	A6	C	Yes	1	4500	700	188000	Yes	5000	800	185000		Lost to follow up	13/08/2012
11	28/12/2017	A5	C	Yes	0	1210	2120	105000	No	1480	1730	111000	Yes	Death	12/11/2018
12	26/01/2015	A6	C	No	0	6860	790	150000	No	7250	930	136000	Yes	Death	24/03/2015
13	18/05/2012	A5	C	No	0	6500	1100	256000	No	6100	900	205000		Lost to follow up	19/08/2013
14	26/12/2011	A6	C	Yes	0	4200	1400	303000	No	1800	1500	203000	Yes	Death	09/09/2012
15	26/09/2018	A5	C	No	1	1670	640	51000	No	1700	610	89000	Yes	Death	03/09/2020
16	22/05/2017	A5	B	Yes	0	84000	2180	128000	Yes	3180	1280	83000	Yes	Death	19/12/2017
17	23/08/2013	A6	C	Yes	0	1720	1330	71000	No	2510	1760	68000	Yes	Death	20/05/2015
18	30/07/2020	A5	C	No	0	2900	2190	220000	No	2930	2910	209000	No	Alive	17/06/2021
19	20/04/2014	A5	B	No	0	1930	1130	70000	No	2190	1340	65000	Yes	Death	23/07/2014
20	08/10/2013	A6	C	No	1	2230	920	111000	No	4820	1700	155000		Lost to follow up	20/06/2014
21	07/06/2018	B7	C	No	0	1410	680	50000	No	1340	790	43000	Yes	Death	13/09/2019
22	16/07/2014	B7	C	Yes	1	1730	960	85000	Yes	2810	1120	102000	Yes	Death	21/11/2014
23	15/02/2016	A6	B	No	1	1900	1100	183000	No	3360	720	146000	Yes	Death	22/11/2016
24	24/12/2016	B7	C	No	1	4560	1700	245000	Yes	6660	1630	263000	Yes	Death	07/04/2017
25	03/07/2012	A5	B	No	0	5400	4900	455000	No	5200	6200	399000	No	Alive	10/01/2019
26	03/06/2020	B7	B	No	0	2400	960	133000	No	1670	740	132000	Yes	Death	29/10/2020
27	28/12/2010	A6	C	No	0	4500	1800	172000	No	5000	1300	231000	Yes	Death	20/03/2011
28	06/09/2019	A5	C	Yes	2	5210	1130	153000	No	3100	1300	119000	Yes	Death	24/05/2020
29	05/02/2013	B7	C	Yes	1	2200	800	214000	No	2300	700	151000	Yes	Death	08/04/2013
30	18/09/2015	A5	C	No	0	4100	2100	266000	No	5500	2580	290000	Yes	Death	04/08/2019
31	09/05/2018	A6	C	No	0	2450	360	53000	No	4400	500	92000	Yes	Death	17/06/2018
32	28/04/2018	A5	C	Yes	1	1940	1200	191000	No	3510	1400	214000	Yes	Death	25/02/2019
33	08/11/2018	A6	C	Yes	1	1810	1610	78000	No	2190	1910	65000	Yes	Death	04/09/2019
34	06/06/2019	A5	C	Yes	1	4800	1100	77000	No	4560	1200	99000	Yes	Death	15/08/2019
35	19/09/2019	A5	C	Yes	0	4260	1910	165000	No	5000	2200	129000	Yes	Death	16/11/2020
36	27/02/2017	A5	B	No	0	4000	1620	227000	No	6920	890	814000	Yes	Death	24/03/2017
37	10/06/2020	A6	C	Yes	1	4560	2600	469000	No	3550	2450	380000	No	Alive	28/10/2021
38	30/01/2016	A5	C	Yes	0	2900	900	96000	No	2250	960	110000	Yes	Death	18/06/2017

Continua

Continuação

ID	Start	Child Pugh	BCLC stage	Vascular inv	ECOG	Neutro_0	Linfo_0	Plat_0	Ascites_0	Neutro_1	Linfo_1	Plat_1	Deceased	Status	Last registry
39	04/02/2014	A6	C	No	1	4930	1830	106000	No	3160	1400	90000	Yes	Death	09/03/2020
40	12/04/2013	A5	B	No	0	3100	2400	158000	No	3760	1770	158000	Yes	Death	14/01/2014
41	05/04/2011	A6	C	Yes	1	1400	300	87000	No	1000	400	60000	Yes	Death	31/05/2011
42	22/08/2014	B7	C	No	2	9100	1570	270000	No	5000	1300	329000	Yes	Death	10/12/2014
43	24/06/2016	B7	B	No	1	1400	1380	81000	No	1500	400	89000	Yes	Death	13/12/2016
44	23/06/2020	A5	C	No	0	2300	1300	357000	No	1900	1300	367000	No	Alive	28/10/2021
45	02/07/2015	B8	C	Yes	2	2900	700	210000	Yes	2600	600	166000	Yes	Death	06/10/2015
46	08/01/2020	A5	C	Yes	0	5200	2600	240000	No	7000	2400	167000	Yes	Death	17/12/2020
47	06/12/2013	A5	C	Yes	0	2500	800	127000	No	3000	700	236000	Yes	Death	26/10/2014
48	01/01/2010	A5	B	No	0	2900	1700	73000	No	4200	1800	89000	Yes	Death	09/04/2011
49	01/05/2018	A5	C	No	0	2400	1900	123000	No	2100	1700	78000	Yes	Death	29/04/2021
50	26/04/2018	A5	C	Yes	1	2430	1890	123000	No	1970	2190	115000	Yes	Death	29/04/2021
51	28/03/2016	A6	C	No	1	5400	1200	224000	No	4300	1000	266000	Yes	Death	19/06/2016
52	16/05/2019	A5	B	No	1	1970	1660	64000	No	2800	1460	71000	Yes	Death	30/07/2020
53	19/10/2012	A5	C	Yes	0	3800	2800	125000	No	4300	3300	115000	Yes	Death	30/09/2013
54	14/04/2016	A5	C	No	0	1280	1070	180000	No	1160	1290	134000	Yes	Death	22/02/2019
55	12/03/2017	B7	C	No	0	2700	430	88000	No	2600	500	108000	Yes	Death	20/05/2019
56	18/09/2013	A5	C	Yes	0	4300	1600	180000	No	5300	940	229000	Yes	Death	22/02/2015
57	12/05/2013	A5	C	Yes	0	3700	1520	240000	No	6100	2200	298000	Yes	Death	03/05/2014
58	20/06/2011	A6	C	Yes	0	2700	1500	106000	No	1900	1200	130000	Yes	Death	09/01/2014
59	12/10/2015	A5	B	No	0	1860	1090	193000	No	2920	1210	119000	Yes	Death	20/06/2019
60	20/07/2017	B7	C	Yes	1	1800	1600	89000	No	1700	1200	103000	Yes	Death	14/01/2018
61	06/12/2017	A5	B	No	0	1700	400	56000	No	3500	1200	55000	Yes	Death	02/06/2021
62	08/07/2020	A6	C	No	1	4000	930	82000	No	3450	820	64000	Yes	Death	06/05/2021
63	16/03/2012	A5	C	Yes	1	2400	170	102000	No	2500	170	95000	Yes	Death	10/09/2012
64	22/03/2019	A6	B	No	0	3040	800	58000	No	2520	960	55000	No	Alive	26/07/2021
65	20/08/2012	A6	B	No	0	3500	1900	142000	No	3500	1900	142000	Yes	Death	19/03/2013
66	29/01/2019	A6	C	Yes	1	4900	800	230000	No				Yes	Death	29/04/2019
67	15/04/2019	A6	B	No	0	1060	2290	75000	No	900	2000	82000	No	Alive	03/09/2021
68	02/12/2017	A5	C	No	0	3380	1780	162000	No	3240	1990	223000	Yes	Death	03/04/2020
69	12/04/2016	A6	B	No	1	2740	780	153000	No	3200	1200	102000	Yes	Death	05/08/2017
70	02/03/2016	A6	C	Yes	1	1270	1990	86000	No	2100	2210	79000	Yes	Death	29/07/2016
71	21/04/2011	A5	C	No	0				No	2300	3000	147000	Yes	Death	30/11/2012
72	18/12/2017	A6	C	Yes	1	3620	2020	248000	No					Lost to follow up	03/05/2018
73	22/08/2016	A5	C	Yes	2	2380	970	121000	No	1410	590	117000	Yes	Death	01/09/2017
74	24/01/2020	A5	C	Yes	1	1970	700	46000	No	3690	1000	42000	Yes	Death	25/12/2020
75	26/01/2012	A6	C	Yes	0	3600	1000	115000	Yes	2900	1300	113000	Yes	Death	21/05/2012
76	06/06/2020	A5	C	No	1	2490	820	64000	No	2450	910	98000	Yes	Death	09/11/2020
77	27/03/2017	A5	B	No	0	760	1180	76000	No	1380	1140	100000	Yes	Death	05/04/2019
78	26/04/2012	B9	C	No	1	2600	800	65000	Yes	5000	800	84000	Yes	Death	21/06/2012
79	28/01/2010	A5	C	No	1	4200	1500	168000	No	3700	1100	155000	Yes	Death	16/02/2011
80	03/05/2018	A6	C	Yes	1	3200	920	152000	No	2760	790	106000	Yes	Death	12/09/2018

Continua

Continuação

ID	Start	Child Pugh	BCLC stage	Vascular inv	ECOG	Neutro_0	Linfo_0	Plat_0	Ascites_0	Neutro_1	Linfo_1	Plat_1	Deceased	Status	Last registry
81	25/11/2011	B8	C	No	1	6200	1600	555000	No	9200	1000	511000	Yes	Death	19/12/2011
82	18/10/2012	A6	C	No	1	3400	700	128000	No	2100	700	41000	Yes	Death	13/02/2014
83	22/05/2015	A5	C	No	0	2988	1230	320000	No	5130	930	163000		Lost to follow up	18/08/2016
84	13/09/2012	B7	C	No	1	3000	1500	96000	No	4200	1000	119000	Yes	Death	22/03/2013
85	15/01/2014	B8	C	Yes	0	10190	1270	172000	Yes	2900	800	170000	Yes	Death	21/05/2014
86	22/02/2013	A5	C	No	0	3600	900	136000	No	3400	1800	206000	Yes	Death	16/01/2014
87	20/05/2016	A5	C	No	1	9300	800	248000	No	38980	500	2490000	Yes	Death	22/07/2016
88	27/07/2020	A5	C	No	3	7800	1200	352000	No	10800	1300	484000	Yes	Death	20/09/2020
89	06/08/2019	A6	C	No	1	3500	1320	192000	No	2740	1550	125000	Yes	Death	04/05/2020
90	31/10/2013	A5	C	No	1	5440	2280	513000	No				Yes	Death	22/12/2013
91	25/11/2011	A5	C	No	0	2200	2700	219000	No	1300	2500	122000	Yes	Death	01/04/2015
92	02/05/2016	A6	C	Yes	1	2200	800	122000	Yes	3900	900	82000	Yes	Death	08/03/2017
93	09/05/2016	A5	C	Yes	0	3430	2090	223000	No	5240	2040	244000	Yes	Death	19/11/2016
94	21/07/2017	A6	C	Yes	1	1900	600	51000	Yes	1000	1100	47000	Yes	Death	16/12/2017
95	01/04/2012	A5	C	Yes	1	3500	1700	124000	No	5400	1200	119000	Yes	Death	09/08/2021
96	10/05/2012	B9	C	Yes	0	3600	2300	132000	No	3800	1600	145000	Yes	Death	21/03/2013
97	07/03/2017	B7	C	No	2	11610	820	177000	No	4960	980	145000	Yes	Death	04/08/2017
98	20/10/2009	A5	B	No	0	1300	3000	153000	No	3800	2800	234000	Yes	Death	20/09/2013
99	08/09/2015	A5	C	No	0	2900	1200	164000	No	3000	1100	164000	Yes	Death	01/12/2017
100	21/07/2011	A5	C	Yes	0	2500	1100	17000	No	2900	1200	14000	Yes	Death	04/02/2013
101	01/02/2016	B8	C	Yes	2	3700	1000	235000	Yes	5400	1500	258000	Yes	Death	27/06/2016
102	12/01/2017	A5	C	Yes	1	2190	1310	129000	No	2820	870	229000	Yes	Death	30/03/2017
103	15/10/2014	A5	B	No	0	5200	1800	144000	No	7900	900	135000	Yes	Death	06/11/2015
104	16/10/2019	A5	C	Yes	0	3340	1690	145000	No	2350	1320	103000	No	Alive	27/08/2021
105	09/06/2016	A5	C	No	0	1270	480	52000	No	1770	480	49000	Yes	Death	17/01/2018
106	05/01/2017	A5	B	No	0	3940	1690	153000	No	3080	1150	113000	No	Alive	26/07/2021
107	18/12/2019	A5	B	No	1	3450	710	214000	No	4220	720	230000	Yes	Death	24/02/2020
108	12/08/2016	A6	C	No	1	2790	1630	225000	No	6000	1400	317000	Yes	Death	14/04/2017
109	25/11/2016	B7	C	Yes	1	3200	600	42000	Yes	2800	500	52000	Yes	Death	06/02/2017
110	02/08/2020	A6	B	No	0	1800	430	58000	No	2600	1000	54000	Yes	Death	09/10/2021
111	07/05/2015	A5	C	No	0	1800	270	258000	No	1400	1100	258000	Yes	Death	17/04/2016
112	21/08/2020	A5	B	No	0	2300	1200	272000	No	3100	1400	412000	No	Alive	08/11/2021
113	01/08/2010	A5	C	Yes	0	1500	700	57000	No	2900	1300	61000	Yes	Death	28/10/2012
114	13/10/2010	B9	C	No	2	5300	1700	890000	Yes	8000	1300	853000	Yes	Death	15/11/2010
115	20/01/2014	A6	B	No	1	2600	700	152000	Yes	2200	660	169000	Yes	Death	31/07/2014
116	09/11/2016	B7	C	Yes	2	1900	1000	54000	Yes	3600	1500	64000	Yes	Death	23/03/2017
117	01/09/2020	A5	C	No	1	5000	1200	570000	No	15000	500	232000	Yes	Death	26/10/2020
118	01/03/2012	A5	C	No	0	5600	3200	396000	No	8100	4200	376000	Yes	Death	16/02/2014
119	19/12/2013	B9	C	No	0	1780	1460	68000	No	2200	1000	42000	Yes	Death	12/07/2014
120	22/12/2017	A5	C	No	0	1450	400	62000	No	1580	600	91000	Yes	Death	26/04/2018
121	09/06/2015	A5	C	No	0	10000	3400	511000	No	10200	2850	597000	Yes	Death	22/04/2016
122	24/07/2019	A5	C	Yes	1	3000	1760	110000	No	2480	1550	74000	Yes	Death	04/03/2020

Continua

Continuação

ID	Start	Child Pugh	BCLC stage	Vascular inv	ECOG	Neutro_0	Linfo_0	Plat_0	Ascites_0	Neutro_1	Linfo_1	Plat_1	Deceased	Status	Last registry
123	05/06/2017	A5	C	No	0	5520	860	169000	No	4900	1100	199000	Yes	Death	08/03/2018
124	15/07/2016	A5	C	No	1	5050	2140	266000	No	8900	600	193000	Yes	Death	10/06/2017
125	05/03/2013	A5	C	No	1	6700	1100	674000	No	4400	600	442000	Yes	Death	08/08/2013
126	30/09/2016	A6	C	No	1	4500	930	74000	No	4500	1100	92000	Yes	Death	19/01/2017
127	08/11/2012	B8	C	No	1	6800	1800	148000	No	4700	1400	115000	Yes	Death	10/02/2013
128	01/06/2016	B7	C	Yes	0	5000	940	94000	No	3200	500	84000	Yes	Death	22/01/2017
129	01/04/2015	A5	B	No	0	2200	950	73000	No	2000	770	73000	Yes	Death	09/10/2016
130	01/08/2013	A5	B	No	0	5000	2600	82000	No	2550	1500	75000	Yes	Death	15/03/2015
131	01/09/2010	A6	B	No	1	6000	1100	83000	No	2900	600	76000	Yes	Death	01/05/2011
132	01/04/2017	A5	C	Yes	1	3230	2800	235000	No	4240	3330	292000	Yes	Death	12/12/2017
133	01/08/2019	A5	C	No	2	5270	1900	161000	No	5400	1430	197000	Yes	Death	06/03/2021
134	27/09/2019	A5	C	No	1	6900	900	286000	No	5740	790	351000	Yes	Death	12/01/2020
135	01/06/2020	A5	B	No	0	6000	1700	240000	No	3500	1700	185000	No	Alive	21/09/2021
136	27/11/2014	A5	B	No	0	3200	1150	67000	No	4500	1400	64000	Yes	Death	20/06/2016
137	09/10/2014	B7	C	Yes	2	2050	350	69000	Yes	1650	400	57000	Yes	Death	04/02/2015
138	29/03/2012	A5	C	Yes	0	3300	900	93000	No	2800	1000	103000	Yes	Death	31/05/2014
139	05/10/2017	A6	B	No	1	4730	1000	81000	No	4580	730	48000	Yes	Death	04/08/2018
140	14/08/2015	A5	B	No	0	2060	1440	141000	No	4900	1230	207000	Yes	Death	13/07/2016
141	18/07/2013	B7	C	No	0	6900	1400	257000	No	1700	1300	78000	Yes	Death	10/02/2014
142	19/03/2011	A5	C	No	0	3200	1300	92000	No	3200	700	93000	Yes	Death	06/09/2012
143	01/05/2018	A5	C	No	1	3600	500	140000	No	5200	400	100000	Yes	Death	12/01/2019
144	10/10/2014	A6	B	No	0	1440	870	51000	No	3230	960	47000	Yes	Death	27/01/2017
145	15/10/2012	A5	C	No	0	5100	1500	194000	No	6800	1200	250000	Yes	Death	10/07/2013
146	05/08/2010	A5	C	No	0	5400	600	339000	No	2100	1300	145000	Yes	Death	15/10/2017
147	11/08/2016	A5	B	No	1	1600	300	99000	No	3000	900	143000	Yes	Death	19/04/2017
148	19/09/2014	A6	C	Yes	2	3300	500	74000	No	3700	600	98000	Yes	Death	10/11/2014
149	28/05/2015	A5	C	No	0	3220	1900	105000	No	2700	2600	98000	Yes	Death	05/05/2017
150	21/03/2012	B7	C	Yes	2	10000	1500	334000	Yes	6900	1200	301000	Yes	Death	05/05/2012
151	14/04/2018	A6	C	No	0	4030	3900	285000	No	4400	1100	277000	Yes	Death	21/05/2019
152	23/04/2018	A5	C	Yes	2	5300	1300	214000	No	8500	1600	320	Yes	Death	10/08/2018
153	27/11/2015	A5	B	No	0	2770	1230	146000	No	2470	1170	129000	Yes	Death	16/10/2019
154	01/10/2014	A5	C	No	1	2890	3000	171000	No	3000	2200	21000	Yes	Death	17/08/2015
155	09/03/2020	A5	B	No	0	2050	970	65000	No	1300	430	46000	No	Alive	28/10/2021
156	26/12/2012	A5	C	No	0	3500	1200	53000	No	2200	1100	52000	Yes	Death	17/01/2016
157	20/07/2010	A5	B	No	0	3500	1300	114000	No	2600	1700	102000	Yes	Death	27/07/2014
158	26/02/2015	A5	C	Yes	1	3800	1680	479000	No	4000	1900	518000	Yes	Death	26/01/2016
159	15/09/2013	A5	B	No	0	1730	600	64000	No	1700	600	46000	Yes	Death	24/10/2015
160	18/10/2016	A5	B	No	1	1910	690	42000	No	2000	770	30000	Yes	Death	20/09/2017
161	06/08/2020	B8	C	Yes	2	1900	800	64000	No	2600	700	70000	Yes	Death	16/12/2020
162	05/04/2014	A5	B	No	0	4260	1900	171000	No	4700	2400	214000	Yes	Death	29/05/2016
163	19/11/2013	A5	C	No	0	4230	2110	101000	No	5700	1700	70000	Yes	Death	26/10/2015
164	26/06/2015	A6	C	Yes	0	1700	2500	138000	No	2800	2500	90000	Yes	Death	15/10/2016

Continua

Continuação

ID	Start	Child Pugh	BCLC stage	Vascular inv	ECOG	Neutro_0	Linfo_0	Plat_0	Ascites_0	Neutro_1	Linfo_1	Plat_1	Deceased	Status	Last registry
165	25/10/2019	A6	B	No	1	10730	740	388000	No	9880	680	305000	Yes	Death	23/12/2019
166	15/05/2015	A6	C	Yes	1	4700	1100	217000	No	4300	1300	151000	Yes	Death	28/12/2015
167	01/04/2015	B8	C	Yes	2	1500	600	67000	No	2600	700	67000	Yes	Death	18/07/2015
168	29/08/2012	A5	C	No	0	4200	3100	169000	No	2800	2900	201000	Yes	Death	10/07/2014
169	18/05/2017	A5	C	No	1	3600	1140	193000	No	6150	1330	252000	Yes	Death	05/01/2018
170	15/07/2019	A5	C	Yes	0	6260	1850	216000	No	5250	1810	163000	Yes	Death	03/04/2020
171	22/05/2020	A5	B	No	0	1100	700	36000	No	2200	770	38000	No	Alive	29/10/2021
172	18/06/2013	A5	B	No	0	3900	1490	117000	No	5100	2000	154000	Yes	Death	02/10/2015
173	04/02/2014	A6	C	Yes	1	3700	800	11700	No	4400	700	88000	Yes	Death	13/07/2014
174	25/04/2013	A5	C	Yes	0	3900	1000	188000	No	2200	900	83000	Yes	Death	02/06/2018
175	29/10/2011	A5	B	No	0	2200	900	137000	No	2100	1000	78000	Yes	Death	01/06/2012
176	14/02/2018	A5	C	Yes	1	4800	780	251000	Yes	6200	800	181000	Yes	Death	17/04/2018
177	20/09/2010	B7	C	Yes	1	4400	1100	10000	No	3700	700	89000	Yes	Death	17/01/2011
178	28/02/2012	A5	B	No	0	4700	1600	168000	No	3500	1600	93000	Yes	Death	28/01/2019
179	05/04/2018	A6	C	Yes	1	6900	1500	188000	No					Lost to follow up	11/04/2018
180	01/04/2020	A5	B	No	0	3000	1130	105000	No	2300	1140	121000	Yes	Death	06/06/2021
181	25/11/2014	B7	C	No	2	3600	1000	126000	No	7000	1700	160000	Yes	Death	29/01/2015
182	15/04/2013	A5	C	No	0	2800	1100	214000	No	1100	320	93000	Yes	Death	23/04/2014
183	30/09/2011	B7	C	Yes	2	2950	900	10000	No	2100	800	109000	Yes	Death	02/01/2012
184	25/02/2016	A6	C	Yes	0	3800	1500	105000	No	3700	1500	70000	Yes	Death	23/12/2016
185	02/10/2013	A5	B	No	0	2300	1000	49000	No	2900	1000	39000	Yes	Death	24/06/2015
186	04/06/2020	A5	C	Yes	0	4940	2380	407000	No	4200	2400	181000	Yes	Death	31/01/2021
187	25/07/2017	A5	C	Yes	1	2790	1240	160000	No	3530	1030	175000	Yes	Death	24/12/2017
188	29/01/2018	A5	C	Yes	1	4100	1200	160000	No				Yes	Death	16/02/2018
189	29/05/2015	A6	C	Yes	1	3030	900	73000	No	3400	1100	89000	Yes	Death	04/09/2015
190	18/11/2015	A6	B	No	1	1710	700	74000	Yes	3200	800	57000	Yes	Death	17/04/2016
191	01/10/2014	B7	C	Yes	1	4800	1500	191000	No	4900	1550	198000	Yes	Death	01/01/2015
192	22/06/2018	B8	C	Yes	2	6600	1000	298000	Yes	5700	800	397000	Yes	Death	25/08/2018
193	06/08/2010	A5	C	Yes	0	1700	1700	153000	No	1900	1500	107000	Yes	Death	06/08/2012
194	16/12/2012	A6	C	Yes	1	3200	800	106000	No	3500	700	100000	Yes	Death	17/03/2013
195	24/09/2011	B7	C	No	1	2800	900	101000	Yes	3000	900	99000	Yes	Death	18/12/2011
196	08/09/2013	A5	B	No	0	3600	1400	124000	No	2730	1500	103000	Yes	Death	16/06/2014
197	14/07/2014	A5	B	No	0	1900	800	71000	No	1700	400	50000	Yes	Death	28/04/2016
198	15/07/2020	A5	C	Yes	0	3300	900	148000	No	2600	1020	126000	Yes	Death	20/04/2021
199	23/07/2019	A6	C	No	1	2240	1140	24000	No	2680	1600	33000	Yes	Death	25/11/2020
200	01/12/2011	A5	C	Yes	0	3000	1000	154000	No	3100	1600	189000	Yes	Death	13/04/2012
201	01/09/2013	A5	C	No	0	4180	2500	217000	No	3500	2100	221000	Yes	Death	24/09/2015
202	04/12/2017	A5	C	Yes	0	5300	1770	94000	No	4220	1460	143000	Yes	Death	19/08/2018
203	14/10/2019	A5	B	No	0	3600	2610	159000	No	2460	2280	178000	Yes	Death	05/03/2021
204	21/05/2020	A5	C	No	0	4690	3000	291000	No	6900	3200	295000	Yes	Death	03/06/2021
205	14/02/2012	A6	C	Yes	1	7700	1000	669000	No	3800	1100	520000	Yes	Death	18/07/2012
206	10/12/2019	B7	B	No	0	4180	1500	76000	No	3410	1090	75000	Yes	Death	03/04/2020

Continua

Continuação

ID	Start	Child Pugh	BCLC stage	Vascular inv	ECOG	Neutro_0	Linfo_0	Plat_0	Ascites_0	Neutro_1	Linfo_1	Plat_1	Deceased	Status	Last registry
207	02/01/2017	A5	C	Yes	1	2770	840	135000	No	4140	880	111000	Yes	Death	03/06/2017
208	23/02/2016	A5	C	No	0	3800	1300	117000	No	4000	1900	191000	No	Alive	18/08/2021
209	20/11/2013	B7	C	Yes	2	3200	500	204000	Yes	5200	640	243000	Yes	Death	04/02/2014
210	11/06/2016	A6	C	No	1	2400	870	92000	No	1770	1134	74000	Yes	Death	24/03/2017
211	09/03/2013	A6	C	Yes	2	3000	900	155000	No	13000	2000	255000	Yes	Death	26/05/2013
212	14/12/2016	A5	C	Yes	0	2520	2310	201000	No	2860	2470	175000	Yes	Death	12/08/2018
213	16/05/2018	A5	C	Yes	1	2090	1060	146000	No	2230	1580	101000	Yes	Death	16/10/2019
214	15/10/2019	A5	B	Yes	0	3460	1310	75000	No	3260	1040	49000	Yes	Death	28/10/2020
215	14/03/2012	A5	C	Yes	1	3400	800	85000	No	2400	700	77000	Yes	Death	09/10/2012
216	15/08/2018	A5	C	Yes	1	3350	1100	94000	No	1310	1270	84000	Yes	Death	02/04/2019
217	14/05/2012	A5	C	Yes	0	2300	900	160000	No	2000	1200	89000	Yes	Death	22/10/2020
218	09/11/2011	A5	B	No	0	2900	1200	29000	No	2700	1100	50000	Yes	Death	13/02/2013
219	13/12/2018	A6	C	Yes	2	3730	880	186000	No	8400	900	197000	Yes	Death	31/12/2018
220	14/05/2020	B7	B	No	1	3840	3130	115000	No	2190	2050	92000	Yes	Death	11/02/2021
221	14/11/2014	A5	C	Yes	0	4280	2490	226000	No	5400	3600	271000	Yes	Death	31/08/2017
222	18/11/2019	A5	C	Yes	0	1720	1160	59000	No	2300	1000	29000	No	Alive	19/08/2020
223	27/11/2009	A5	C	No	0	3700	1700	290000	No				Yes	Death	01/05/2014
224	08/10/2012	A5	C	No	1	3700	1400	134000	No	6700	1800	192000	Yes	Death	14/02/2013
225	28/05/2018	A5	B	No	1	2620	1070	67000	No	3600	1030	71000	Yes	Death	07/02/2019
226	03/01/2010	A5	C	No	0	2300	1900	149000	No	3600	2500	155000	Yes	Death	16/07/2014
227	08/03/2012	A5	C	Yes	0	2900	1800	191000	No	300	1600	158000	Yes	Death	05/12/2012
228	01/09/2017	A5	B	No	0	4460	1990	282000	No	3170	2050	213000	Yes	Death	02/04/2020
229	03/07/2013	B7	C	Yes	2	4510	1430	46000	No	2410	700	43000	Yes	Death	07/10/2013
230	05/04/2019	A6	C	Yes	1	4180	1160	155000	No	4600	1600	145000	Yes	Death	30/05/2019
231	29/11/2018	B7	C	Yes	2	7690	1070	122000	Yes	4200	600	56000	Yes	Death	07/01/2019
232	08/03/2019	A6	C	Yes	0	1970	720	65000	No	4100	400	29000	Yes	Death	23/01/2020
233	03/09/2013	A5	C	Yes	0	3500	1970	108000	No	4000	2160	127000	Yes	Death	25/10/2014
234	01/02/2018	A6	B	No	1	2640	1000	98000	No	5130	870	80000		Lost to follow up	15/08/2018
235	14/10/2010	A5	C	No	0	2300	1100	159000	No	8800	1200	182000	Yes	Death	31/01/2013
236	03/06/2014	A5	C	No	0	4000	3200	357000	No	3050	2300	341000	Yes	Death	10/08/2016
237	10/11/2018	A5	C	Yes	1	8160	2360	301000	No	6730	2070	338000	Yes	Death	13/09/2019
238	05/07/2016	A5	B	No	0	2300	1300	117000	No	2400	1000	110000	Yes	Death	13/04/2017
239	30/05/2013	A5	B	No	0	6800	1300	48000	No	6200	850	490000	Yes	Death	22/05/2014
240	10/11/2014	B8	B	No	0	8500	1300	55000	No	3500	1200	54000	Yes	Death	31/01/2017
241	06/09/2012	A5	C	Yes	0	1800	1100	113000	No	2900	800	127000	Yes	Death	04/09/2013
242	07/04/2020	A6	C	No	0	4800	1200	225000	No	6500	1700	330000	Yes	Death	16/12/2020
243	22/08/2013	A6	C	Yes	0	1600	930	122000	No	4200	800	110000	Yes	Death	24/03/2014
244	23/01/2018	A6	C	Yes	0	5700	1310	130000	No	3580	1800	187000	Yes	Death	11/11/2018
245	06/12/2017	A6	C	Yes	1	880	1400	63000	No	1090	1020	51000	Yes	Death	24/06/2018
246	25/02/2019	A5	C	No	0	8550	1920	253000	No	4600	1940	255000	No	Alive	29/12/2020
247	03/01/2014	A5	C	No	0	4040	2160	142000	No	4790	2720	135000	Yes	Death	14/02/2016
248	03/01/2016	A5	A	No	0	3400	1400	138000	No	5800	1800	127000	Yes	Death	01/08/2018

Continua

Continuação

ID	Start	Child Pugh	BCLC stage	Vascular inv	ECOG	Neutro_0	Linfo_0	Plat_0	Ascites_0	Neutro_1	Linfo_1	Plat_1	Deceased	Status	Last registry
249	22/08/2012	A6	C	No	0	3000	800	56000	No	4100	700	56000	Yes	Death	06/08/2013
250	18/01/2012	A5	C	No	0	3500	700	155000	No	2000	700	109000	Yes	Death	14/09/2013
251	01/12/2014	A5	C	No	0	4800	2200	150000	No	2800	2100	175000	Yes	Death	14/11/2015
252	01/06/2017	B7	C	Yes	1	1300	300	63000	Yes	1530	550	66000	Yes	Death	19/02/2018
253	29/05/2020	B7	B	No	0	4200	2510	125000	No	1900	1200	114000	Yes	Death	08/05/2021
254	11/09/2012	A5	B	No	0	1600	1400	51000	No	1900	1400	50000	Yes	Death	26/04/2014
255	25/05/2017	A5	C	No	0	3310	1730	237000	No	4920	1380	231000	Yes	Death	05/07/2018
256	09/09/2013	B7	B	No	1	1700	630	57000	No	2100	550	47000	Yes	Death	28/01/2014
257	01/09/2012	A6	B	No	0	4000	1500	165000	No	3700	1800	138000	Yes	Death	05/06/2014
258	15/06/2018	A6	C	Yes	2	3400	2470	152000	No	3180	1900	138000	Yes	Death	01/01/2019
259	08/05/2019	A5	C	No	0	6000	2400	602000	No	8200	2600	808000	Yes	Death	22/02/2020
260	24/08/2018	B7	C	Yes	1	6400	590	125000	Yes	8400	960	143000	Yes	Death	10/12/2018
261	03/06/2019	A5	C	Yes	1	3120	850	137000	No	3470	460	243000	Yes	Death	06/08/2019
262	27/07/2010	A5	C	No	0	6000	1000	107000	No	3700	800	118000	Yes	Death	19/05/2011
263	05/09/2012	A5	C	No	0	3600	1200	126000	No	3200	1600	3200	Yes	Death	13/10/2013
264	30/07/2019	A5	C	No	1	5290	1800	275000	No	7920	1150	321000	Yes	Death	10/08/2021
265	10/12/2016	A6	C	Yes	1	5500	1200	171000	No	6200	1710	181000	Yes	Death	05/04/2017
266	06/08/2012	A5	B	No	0	2400	1100	62000	No	2700	1200	69000	Yes	Death	24/03/2013
267	19/01/2017	B7	C	Yes	1	18170	3190	343000	Yes				Yes	Death	07/02/2017
268	16/10/2014	A6	C	No	1	4240	2480	477000	No	4180	1200	514000	Yes	Death	17/04/2015
269	22/04/2020	A5	B	No	0	2200	550	56000	No	1800	430	56000	Yes	Death	22/12/2020
270	26/01/2016	A6	C	Yes	0	2200	1600	85000	No	2270	1870	84000	Yes	Death	13/11/2017
271	23/05/2014	B7	C	Yes	0	3000	1100	114000	Yes	3000	820	67000	Yes	Death	18/02/2015
272	05/03/2010	A6	C	No	1	4600	1500	116000	No	3700	1200	86000	Yes	Death	01/07/2010
273	10/01/2014	B7	C	No	1	4870	1030	192000	No	4920	920	171000	Yes	Death	14/05/2014
274	28/06/2013	A5	C	Yes	0	3930	1720	10000	No	3170	1730	107000	Yes	Death	31/03/2014
275	31/03/2020	A6	C	Yes	1	2700	600	79000	No	3200	500	69000	Yes	Death	06/05/2020
276	28/01/2011	A5	B	No	0	2200	600	84000	No	1000	700	48000	Yes	Death	27/01/2012
277	01/01/2019	A5	C	Yes	0	1760	850	192000	No	1960	800	142000	Yes	Death	25/11/2019
278	03/06/2011	A5	C	No	0	3400	3200	352000	No	3900	1700	410000	Yes	Death	31/03/2012
279	24/04/2014	A6	C	Yes	2	4200	1000	82000	Yes	4500	1080	88000	Yes	Death	21/06/2014
280	02/05/2015	B7	C	Yes	1	5300	1800	168000	No	4300	2800	178000	Yes	Death	28/10/2015
281	01/12/2016	B8	C	Yes	2	3500	1000	178000	No	4830	990	224000	Yes	Death	29/01/2017
282	19/10/2011	A6	C	No	2	3900	1100	305000	No	2900	800	278000	Yes	Death	18/04/2012
283	01/03/2012	A5	C	Yes	1	4300	1200	157000	No	3100	1000	164000	Yes	Death	26/06/2012
284	09/06/2020	B8	C	Yes	0	2800	1300	66000	No	3770	680	59000	Yes	Death	31/01/2021
285	01/02/2018	A5	C	No	0	5900	2000	259000	No	6300	2500	148000	Yes	Death	08/12/2019
286	22/02/2016	A5	C	Yes	0	1100	2200	190000	No	2700	2200	197000	Yes	Death	26/12/2016
287	18/12/2012	A5	C	Yes	1	3900	1000	86000	No	3050	1000	74000	Yes	Death	28/02/2013
288	06/03/2013	A6	B	No	1	3300	3100	160000	No	2400	3000	184000	Yes	Death	11/09/2013
289	18/04/2016	A5	C	No	0	2000	700	62000	No	4000	1500	63000	Yes	Death	15/07/2018
290	29/09/2013	B7	C	Yes	1	5400	600	84000	No	5100	450	58000	Yes	Death	06/11/2013

Continua

Continuação

ID	Start	Child Pugh	BCLC stage	Vascular inv	ECOG	Neutro_0	Linfo_0	Plat_0	Ascites_0	Neutro_1	Linfo_1	Plat_1	Deceased	Status	Last registry
291	05/05/2010	A5	C	No	1	5000	1200	235000	No	5000	1400	266000	Yes	Death	01/01/2011
292	05/10/2011	A5	C	No	0	5000	1900	198000	No	3600	1300	143000	Yes	Death	23/08/2013
293	18/03/2020	A5	B	No	0	4200	1300	101000	No	2600	1500	75000	No	Alive	05/10/2021
294	28/04/2015	A5	C	Yes	0	2200	900	86000	No	4200	1800	97000	Yes	Death	30/04/2017
295	14/03/2016	A6	C	No	1	2500	1000	55000	No	2900	900	57000	Yes	Death	08/08/2016
296	08/01/2015	A5	C	Yes	0	2000	950	84000	No	2600	1200	97000	Yes	Death	27/06/2016
297	01/06/2015	A6	C	Yes	0	2940	1310	1350000	No	1970	1280	169000	Yes	Death	04/12/2018
298	06/11/2018	A5	B	No	0	1400	880	66000	No	1690	790	58000	Yes	Death	20/02/2020
299	23/08/2016	A5	C	No	0	3710	2220	231000	No	2540	3180	172000	No	Alive	20/08/2021
300	25/06/2020	A6	C	Yes	1	4800	1200	247000	No	5400	1300	376000	Yes	Death	02/10/2020
301	20/09/2019	A5	B	No	0	3590	1410	206000	No	3180	1470	205000	No	Alive	19/08/2021
302	08/01/2016	A5	B	No	1	5460	2550	257000	No	5390	2320	224000	Yes	Death	11/07/2017
303	15/12/2011	A5	B	No	0	2600	900	80000	No	2900	1200	67000	Yes	Death	30/10/2014
304	10/05/2010	A6	C	No	2	1600	400	61000	No	6200	600	58000	Yes	Death	26/07/2010
305	11/09/2009	A6	C	No	0	4200	1800	158000	No	4000	2500	135000	Yes	Death	18/10/2011
306	16/04/2015	A6	C	Yes	1	1900	800	112000	No	2400	900	112000	Yes	Death	08/09/2016
307	29/11/2019	A5	C	No	0	3820	1880	130000	No	4460	1540	157000	No	Alive	27/08/2021
308	02/01/2013	A5	C	No	0	3400	1200	121000	No	2200	1100	142000	Yes	Death	23/11/2014
309	02/08/2010	B8	C	Yes	2	2300	600	90000	Yes	2700	700	122000	Yes	Death	17/10/2010
310	28/05/2012	A5	A	No	1	1700	1400	210000	No	5100	2000	230000	Yes	Death	14/03/2013
311	20/06/2017	A5	B	No	0	3580	2110	190000	No	3920	1620	120000	Yes	Death	14/02/2019
312	19/12/2011	A6	C	Yes	2	3900	300	114000	No	3900	800	96000	Yes	Death	26/01/2012
313	06/10/2012	A5	C	No	0	6000	2700	131000	No	3600	1700	128000	Yes	Death	08/11/2014
314	07/09/2009	A6	B	No	0	4500	400	73000	No				Yes	Death	23/07/2010
315	01/03/2011	A6	C	Yes	2	3600	900	368000	No	6200	1300	359000	Yes	Death	14/07/2011
316	13/06/2017	A5	C	Yes	1	3930	1600	164000	No	3840	1660	165000	Yes	Death	24/06/2019
317	07/11/2011	A5	C	Yes	0	1690	1200	120000	No	2900	1450	60000	Yes	Death	13/10/2013
318	05/03/2010	A6	C	No	2	1300	1300	88000	No	3200	800	70000	Yes	Death	06/06/2010
319	22/02/2010	A6	C	Yes	1	3900	800	355000	No	10900	900	523000	Yes	Death	22/05/2010
320	05/03/2018	A5	C	Yes	1	4600	900	160000	No	3730	750	140000	Yes	Death	14/09/2018
321	04/01/2020	B7	C	Yes	0	8200	1650	263000	No	4200	1650	215000	No	Alive	06/10/2021
322	18/11/2010	A6	C	No	2	2700	1900	223000	No	3800	2000	154000	Yes	Death	05/05/2011
323	06/11/2011	A6	B	No	0	840	720	51000	No	2400	810	52000	No	Alive	30/09/2021
324	31/07/2014	A6	C	Yes	1	22000	1240	282000	No	7390	990	271000	Yes	Death	17/10/2014
325	01/11/2019	A6	B	No	0	1370	1600	146000	No	1230	1610	90000	No	Alive	27/03/2020
326	25/09/2015	A5	C	No	1	4100	1200	261000	No	3570	1580	224000	Yes	Death	31/01/2016
327	01/12/2017	A5	C	No	1	6300	1350	274000	No	3620	1260	238000	Yes	Death	14/06/2018
328	10/09/2015	A5	A	No	0	3700	2300	77000	No	4300	2740	88000	No	Alive	14/09/2021
329	09/04/2020	B8	C	Yes	1	4400	1150	72000	Yes	3090	1600	98000	Yes	Death	31/08/2020
330	30/12/2011	A6	C	Yes	1	4900	600	68000	No	2300	700	59000	Yes	Death	14/08/2012
331	15/01/2015	A6	B	No	1	2980	1260	129000	No	3200	700	172000	Yes	Death	08/03/2015
332	01/01/2010	A5	C	Yes	0	4400	800	468000	No	5600	1000	452000	Yes	Death	04/08/2010

Continua



ID	Start	Child Pugh	BCLC stage	Vascular inv	ECOG	Neutro_0	Linfo_0	Plat_0	Ascites_0	Neutro_1	Linfo_1	Plat_1	Deceased	Status	Conclusão
															Last registry
333	01/05/2010	A5	C	No	0	1400	600	45000	No	1200	500	60000	Yes	Death	14/04/2013
334	04/08/2017	A5	C	Yes	1	2500	700	141000	No	2300	700	112000	Yes	Death	10/01/2018
335	08/12/2011	A5	C	No	0	3000	1200	233000	No	4100	2200	154000	Yes	Death	28/06/2013
336	01/11/2014	A5	C	Yes	0	2400	1460	123000	No	1830	780	150000	Yes	Death	15/09/2015
337	24/05/2018	A5	C	No	2	5700	1400	129000	No	4610	2840	128000	Yes	Death	01/09/2018
338	14/04/2017	A5	C	Yes	0	6090	1540	247000	No	5210	1870	259000	Yes	Death	12/11/2017
339	18/11/2011	A5	C	No	0	1900	3000	60000	No	1600	2500	38000	Yes	Death	23/09/2013
340	13/11/2017	B7	C	Yes	1	1050	1440	128000	Yes	2070	2070	183000	Yes	Death	06/03/2018
341	16/09/2018	A5	B	No	1	6000	1110	201000	No	13100	1200	338000	Yes	Death	10/04/2019
342	17/09/2010	B8	C	No	2	3800	700	148000	Yes	1800	100	76000	Yes	Death	07/11/2010
343	05/09/2011	A5	B	No	0	2200	2500	76000	No	3600	1900		Yes	Death	04/08/2013
344	19/08/2016	A5	C	No	0	4900	1000	104000	No	4790	1690	128000	Yes	Death	29/03/2017
345	17/01/2019	A5	C	No	1	6830	1850	402000	Yes					Lost to follow up	01/04/2019
346	02/10/2019	A6	C	Yes	0	4390	1690	147000	No	7150	1660	126000	Yes	Death	02/05/2021
347	18/09/2015	A5	B	No	0	2510	2170	213000	No	3260	2180	187000	Yes	Death	08/04/2016
348	27/09/2010	A5	C	No	2	7000	2500	143000	No	3600	2600	165000	Yes	Death	05/12/2010
349	13/07/2020	A5	B	No	0	1100	600	79000	No	1300	960	22000	No	Alive	24/09/2021
350	26/08/2019	A5	C	Yes	0	4930	1560	317000	No	7200	1470	395000	No	Alive	21/08/2021
351	17/05/2019	A5	B	No	1	1640	780	76000	No	3460	1020	100000	Yes	Death	13/09/2019
352	08/02/2018	A5	C	No	1	5370	1810	177000	No	6200	2000	187000	Yes	Death	28/05/2018
353	04/03/2015	B7	B	No	2	6480	580	197000	Yes	5670	670	184000	Yes	Death	27/05/2015
354	29/11/2012	A5	B	No	0	2400	2300		No	6000	2600		Yes	Death	05/07/2013
355	08/08/2012	A5	C	Yes	0	4400	2000	171000	No	5500	2500	202000	Yes	Death	12/05/2015
356	01/06/2011	A5	C	Yes	1	4900	2100	193000	No	5900	1800	163000	Yes	Death	12/10/2011
357	16/08/2018	A6	C	No	2	6800	600	82000	No	10700	1600	60000	Yes	Death	01/11/2018
358	19/03/2018	A5	C	No	1	4150	1250	188000	No	4700	1080	202000	Yes	Death	04/03/2019
359	30/08/2020	A5	C	Yes	0	4680	1440	232000	No	3300	1930	155000	No	Alive	21/09/2021
360	02/12/2015	A6	C	Yes	1	1650	500	67000	No	2400	600	63000	Yes	Death	11/08/2016
361	31/01/2011	B8	B	No	1	1600	1000	127000	Yes	7300	700	104000	Yes	Death	06/03/2011
362	01/11/2014	A5	B	No	0	3140	960	216000	No	10500	1400	387000	Yes	Death	19/10/2015
363	15/02/2013	A5	B	No	0	2700	1700	226000	No	4200	1500	279000	Yes	Death	04/01/2016
364	09/10/2018	A5	C	Yes	1	5350	2890	216000	No	5560	2740	279000	Yes	Death	29/07/2020
365	28/08/2015	A5	C	No	0	1670	1980	33000	No	1000	1400	26000	Yes	Death	30/01/2017
366	26/03/2019	A5	C	Yes	1	5540	550	202000	No	4000	550	128000	Yes	Death	27/07/2019
367	25/09/2018	A5	B	Yes	1	5350	1210	313000	No	4130	1680	309000	Yes	Death	29/11/2018
368	13/01/2020	A5	B	No	0	2000	800	94000	No	2700	550	82000	Yes	Death	09/02/2021
369	07/12/2019	B7	C	No	1	5900	1890	244000	Yes	9300	500	91000	Yes	Death	31/12/2019
370	16/09/2019	A5	B	No	1	5260	1800	133000	No	4310	640	129000	Yes	Death	18/12/2019
371	06/05/2020	A5	B	No	0	7420	1160	207000	No	8040	910	133000	No	Alive	20/09/2021
372	29/05/2017	A5	C	Yes	1	2480	360	87000	No	2470	500	65000		Lost to follow up	06/11/2017
373	01/10/2014	A5	C	Yes	0	4690	750	155000	No	5480	810	268000	Yes	Death	30/03/2015

## **8 REFERÊNCIAS**

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cancer today [internet]. 2019 [citado em 2019 dez 14]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home>).
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):2011-30.
3. Runggay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol.* 2022;77(6):1598-606.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
5. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky EP, Roayaie S et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Prim.* 2021;7(1):1-28.
6. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018;67(1):358-80.

7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
8. Brar G, Greten TF, Graubard BI, McNeel TS, Petrick JL, McGlynn KA, et al. Hepatocellular Carcinoma Survival by Etiology: A SEER-Medicare Database Analysis. *Hepatol Commun.* 2020;4(10):1541-51.
9. Zheng R, Qu C, Zhang S, Zeng H, Sun K, Gu X, et al. Liver cancer incidence and mortality in China: Temporal trends and projections to 2030. *Chinese J Cancer Res.* 2018;30(6):571-9.
10. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(8):938-45, 945.e1-4.
11. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683-691.
12. Chang M-H, You S-L, Chen C-J, Liu CJ, Lai MW, Wu T et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology.* 2016;151(3):472-80.e1.
13. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142(6).

14. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-Term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. *Hepatology*. 2020;71(1):44-55.
15. Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for liver transplantation. *Liver Transplant*. 2018;24(2):166-70.
16. Debes JD, Chan AJ, Balderramo D, Kikuchi L, Gonzalez Ballerga E, Prieto JE et al. Hepatocellular carcinoma in South America: Evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver Int*. 2018;38(1):136-43.
17. Piñero F, Pages J, Marciano S, Fernández N, Silva J, Anders M et al. Fatty liver disease, an emerging etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina. *World J Hepatol*. 2018;10(1):41.
18. Torrecilla S, Sia D, Harrington AN, Zhang Z, Cabellos L, Cornella H et al. Trunk mutational events present minimal intra- and inter-tumoral heterogeneity in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017;67(6):1222-31.
19. Llovet JM, Pinyol R, Kelley RK, El-Khoueiry A, Reeves HL, Wang XW et al. Molecular pathogenesis and systemic therapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Cancer*. 2022;3(4):386-401.
20. Ally A, Balasundaram M, Carlsen R, Chuah E, Clarke A, Dhalla N et al. Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma. *Cell*. 2017;169(7):1327-41.e23.

21. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med.* 2017;23(6):703-13.
22. Morse MA, Sun W, Kim R, He AR, Abada PB, Mynderse M et al. The role of angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2019;25(3):912-20.
23. Carambia A, Frenzel C, Bruns OT, Schwinge D, Reimer R, Hohenberg H et al. Inhibition of inflammatory CD4 T cell activity by murine liver sinusoidal endothelial cells. *J Hepatol.* 2013;58(1):112-8.
24. Shetty S, Lalor PF, Adams DH. Liver sinusoidal endothelial cells - gatekeepers of hepatic immunity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(9):555-67.
25. Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(11):753-66.
26. Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol.* 2013;3(2):785-97.
27. Dou L, Ono Y, Chen YF, Thomson AW, Chen XP. Hepatic dendritic cells, the tolerogenic liver environment, and liver disease. *Semin Liver Dis.* 2018;38(2):170-80.
28. Buonaguro L, Mauriello A, Cavalluzzo B, Petrizzo A, Tagliamonte M. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol.* 2019;18(2):291-7.

29. Langhans B, Nischalke HD, Krämer B, Dold L, Lutz P, Mohr R et al. Role of regulatory T cells and checkpoint inhibition in hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2019;68(12):2055-66.
30. Zheng C, Zheng L, Yoo JK, Guo H, Zhang Y, Guo X et al. Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing. *Cell.* 2017;169(7):1342-56.e16.
31. Moeini A, Torrecilla S, Tovar V, Montironi C, Andreu-Oller C, Peix J et al. An immune gene expression signature associated with development of human hepatocellular carcinoma identifies mice that respond to chemopreventive agents. *Gastroenterology.* 2019;157(5):1383-97.e11.
32. Sia D, Jiao Y, Martinez-Quetglas I, Kuchuk O, Villacorta-Martin C, Castro de Moura M et al. Identification of an immune-specific class of hepatocellular carcinoma, based on molecular features. *Gastroenterology.* 2017;153(3):812-26.
33. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med.* 1996;101(4):422-34.
34. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(1):37-47.

35. Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
36. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-93.
37. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(20):1532-8.
38. Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer*. 1988;62(3):479-83.
39. Fonseca LG, Reig M, Briux J. Tyrosine kinase inhibitors and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2020;24(4):719-37.
40. Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(3):971-9.
41. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.



42. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34.
43. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56-66.
44. Finn RS, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol.* 2018;69(2):353-8.
45. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-1173.
46. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryou BY et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(1):54-63.

47. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):282-96.
48. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76(4):862-3.
49. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894-905.
50. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kiley RK, Furuse J et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid.* 2022;1(8).
51. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol.* 2017;67(5):999-1008.
52. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell.* 2010;140(6):883-99.

53. Vesely MD, Schreiber RD. Cancer immunoediting: Antigen, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1284(1):1-5.
54. Koebel CM, Vermi W, Swann JB, Zerafa N, Rodig SJ, Old LJ et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature.* 2007;450(7171):903-7.
55. Galun D, Bogdanovic A, Djokic Kovac J, Bulajic P, Loncar Z, Zuvella M. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative-intent surgery for hepatocellular carcinoma: experience from a developing country. *Cancer Manag Res.* 2018;10:977-88.
56. Zheng J, Cai J, Li H, Zeng K, He L, Fu H et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as prognostic predictors for hepatocellular carcinoma patients with various treatments: a meta-analysis and systematic review. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(3):967-81.
57. Tan W, Sun W, Li X, Zhao L, Wang C, Zang A et al. Preablation neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent prognostic factor in locally advanced hepatocellular carcinoma patients following radiofrequency ablation. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(1):84-9.
58. Liu C, Li L, Lu W, Du H, Yan LN, Wen TF et al. A novel combined systemic inflammation-based score can predict survival of intermediate-to-advanced hepatocellular carcinoma patients undergoing transarterial chemoembolization. *BMC Cancer.* 2018;18(1):216.

59. Li X, Chen Z-H, Ma X-K, Chen J, Wu DH, Lin Q et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio acts as a prognostic factor for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol.* 2014;35(11):11057-63.
60. Zheng YB, Zhao W, Liu B, Lu LG, He X, Huang JW et al. The blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2013;14(9):5527-31.
61. Luen SJ, Savas P, Fox SB, Salgado R, Loi S. Tumour-infiltrating lymphocytes and the emerging role of immunotherapy in breast cancer. *Pathology.* 2017;49(2):141-55.
62. da Fonseca LG, Barroso-Sousa R, Bento A da SA, Bento Ada S, Blanco BP, Valente GL et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio affects survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Med Oncol.* 2014;31(11):1-6.
63. Faget J, Groeneveld S, Boivin G, Sankar M, Zangger N, Garcia M et al. Neutrophils and snail orchestrate the establishment of a pro-tumor microenvironment in lung cancer. *Cell Rep.* 2017;21(11):3190-204.
64. Knaapen AM, Seiler F, Schilderman PAEL, Nehls P, Bruch J, Schins RP et al. Neutrophils cause oxidative DNA damage in alveolar epithelial cells. *Free Radic Biol Med.* 1999;27(1-2):234-40.

- 
65. Wang TT, Zhao YL, Peng LS, Chen N, Chen W, Lv YP et al. Tumour-activated neutrophils in gastric cancer foster immune suppression and disease progression through GM-CSF-PD-L1 pathway. *Gut*. 2017;66(11):1900-11.
  66. He G, Zhang H, Zhou J, Wang B, Chen Y, Kong Y et al. Peritumoural neutrophils negatively regulate adaptive immunity via the PD-L1/PD-1 signalling pathway in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2015;34:141.
  67. Hedrick CC, Malanchi I. Neutrophils in cancer: heterogeneous and multifaceted. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(3):173-87.
  68. Oliveira G, Stromhaug K, Klaeger S, et Kula T, Frederick DT, Le PM al. Phenotype, specificity and avidity of antitumour CD8 + T cells in melanoma. *Nature*. 2021;596(7870):119-25.
  69. Asrir A, Tardiveau C, Coudert J, Blanchard L, Bellard E, Veerman K, Bettini S, Lafouresse F, Vina E et al. Tumor-associated high endothelial venules mediate lymphocyte entry into tumors and predict response to PD-1 plus CTLA-4 combination immunotherapy. *Cancer Cell*. 2022;40(3):318-34.e9.
  70. Ha SY, Choi S, Park S, Kim JM, Choi GS, Joh JW et al. Prognostic effect of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio is related with tumor necrosis and tumor-infiltrating lymphocytes in hepatocellular carcinoma. *Virchows Arch*. 2020;477(6):807-16.

71. Han S, Liu Y, Li Q, Li Z, Hou H, Wu A. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with neutrophil and T-cell infiltration and predicts clinical outcome in patients with glioblastoma. *BMC Cancer*. 2015;15:617.
72. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):125-9.
73. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju124.
74. Lin W-F, Zhong M-F, Zhang Y-R, Wang H, Zhao HT, Cheng BB et al. Prognostic Role of Platelet-to-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma with different bclc stages: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:5670949.
75. Huszno J, Kolosza Z, Mrochem-Kwarciak J, Rutkowski T, Skladowski K. The role of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and platelets in the prognosis of metastatic renal cell carcinoma. *Oncology*. 2019;97(1):7-17.
76. Zhao Z, Zhao X, Lu J, Xue J, Liu P, Mao H. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(4):849-57.

77. Hu G, Wang S, Wang S, Huang L. Elevated baseline circulating platelet-to-lymphocyte ratio and survival in initial stage IV gastric cancer patients: A meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(4): e0265897.
78. Hoff PM, Diz M del P, eds. *Manual de condutas em oncologia*. 3ª ed. Sao Paulo: Atheneu; 2018.
79. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
80. Longato E, Vettoretti M, Di Camillo B. A practical perspective on the concordance index for the evaluation and selection of prognostic time-to-event models. *J Biomed Inform*. 2020;108:103496.
81. Reig M, da Fonseca LG, Faivre S. New trials and results in systemic treatment of HCC. *J Hepatol*. 2018;69(2):525-33.
82. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31-46.
83. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev*. 2018;32(19-20):1267-84.
84. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012;21(3):309-22.

85. Masopust D, Schenkel JM. The integration of T cell migration, differentiation and function. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(5):309-20.
86. Wu WC, Sun HW, Chen HT, Liang J, Yu XJ, Wu C et al. Circulating hematopoietic stem and progenitor cells are myeloid-biased in cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(11):4221-6.
87. Almand B, Clark JI, Nikitina E, an Beynen J, English NR, Knight S et al. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. *J Immunol*. 2001;166(1):678-89.
88. Dominguez C, McCampbell KK, David JM, Palena C. Neutralization of IL-8 decreases tumor PMN-MDSCs and reduces mesenchymalization of claudin-low triple-negative breast cancer. *JCI insight*. 2017;2(21):e94296.
89. Coffelt SB, Kersten K, Doornebal CW, Weiden J, Vrijland K, Hau CS et al. IL-17-producing  $\gamma\delta$  T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2015;522(7556):345-8.
90. Sio A, Chehal MK, Tsai K, Fan X, Roberts ME, Nelson BH et al. Dysregulated hematopoiesis caused by mammary cancer is associated with epigenetic changes and hox gene expression in hematopoietic cells. *Cancer Res*. 2013;73(19):5892-904.
91. Szczerba BM, Castro-Giner F, Vetter M, Krol I, Gkoutela S, Landin J et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle



- progression. *Nature*. 2019;566(7745):553-7.
92. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
  93. Zheng X, Jin W, Wang S, Ding H. Progression on the roles and mechanisms of tumor-infiltrating T lymphocytes in patients with hepatocellular carcinoma. *Front Immunol*. 2021;12:729705.
  94. Kumar S, Singh SK, Rana B, Rana A. Tumor-infiltrating CD8 + T cell antitumor efficacy and exhaustion: molecular insights. *Drug Discov Today*. 2021;26(4):951-67.
  95. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res*. 2009;69(13):5383-91.
  96. Manuel M, Trédan O, Bachelot T, Clapisson G, Courtier A, Parmentier et al. Lymphopenia combined with low TCR diversity (divpenia) predicts poor overall survival in metastatic breast cancer patients. *Oncoimmunology*. 2012;1(4):432-40.
  97. Charles J, Mouret S, Challende I, Leccia MT, De Fraipont F, Perez S et al. T-cell receptor diversity as a prognostic biomarker in melanoma patients. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020;33(4):612-24.
  98. Wang L, Simons DL, Lu X, Tu TY, Solomon S, Wang R et al. Connecting blood and intratumoral T reg cell activity in predicting future relapse in

- breast cancer. *Nat Immunol.* 2019;20(9):1220-30.
99. Wolf AM, Wolf D, Steurer M, Gastl G, Gunsilius E, Grubeck-Loebenstein B. Increase of regulatory T cells in the peripheral blood of cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2003;9(2):606-12.
100. Al Lawati Y, Cools-Lartigue J, Ramirez-GarciaLuna JL, Molina-Franjola JC, Pham D, Skothos E et al. Dynamic Alteration of neutrophil-to-lymphocyte ratio over treatment trajectory is associated with survival in esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(11):4413-9.
101. Caram LJ, Calderon F, Masino E, Ardiles V, Mauro E, Haddad L et al. Do changes in inflammatory markers predict hepatocellular carcinoma recurrence and survival after liver transplantation? *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2022;26(1):40-46.
102. Tartour E, Pere H, Maillere B, Terme M, Merillon N, Taieb J et al. Angiogenesis and immunity: A bidirectional link potentially relevant for the monitoring of antiangiogenic therapy and the development of novel therapeutic combination with immunotherapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30(1):83-95.
103. Romero AI, Chaput N, Poirier-Colame V, Rusakiewicz S, Jacquelot N, Chaba K et al. Regulation of CD4(+)NKG2D(+) Th1 cells in patients with metastatic melanoma treated with sorafenib: role of IL-15R $\alpha$  and NKG2D triggering. *Cancer Res.* 2014;74(1):68-80.
104. Mathew NR, Baumgartner F, Braun L, O'Sullivan D, Thomas S,

- Waterhouse M et al. Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells. *Nat Med.* 2018;24(3):282-91.
105. Zhou SL, Zhou ZJ, Hu ZQ, Huang XW, Wang Z, Chen EB et al. Tumor-associated neutrophils recruit macrophages and T-regulatory cells to promote progression of hepatocellular carcinoma and resistance to sorafenib. *Gastroenterology.* 2016;150(7):1646-58.e17.
106. Patnaik A, Swanson KD, Csizmadia E, Solanki A, Landon-Brace N, Gehring MP et al. Cabozantinib Eradicates Advanced Murine Prostate Cancer by Activating Antitumor Innate Immunity. *Cancer Discov.* 2017;7(7):750-65.
107. Lin YY, Tan CT, Chen CW, Ou DL, Cheng AL, Hsu C. Immunomodulatory Effects of Current Targeted Therapies on Hepatocellular Carcinoma: Implication for the Future of Immunotherapy. *Semin Liver Dis.* 2018;38(4):379-88.

## **APÊNDICES**

**Apêndice A - Escala de desempenho ECOG**

<b>Escala de desempenho ECOG – <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i></b>	
0	Atividade normal, sem restrições
1	Limitado para atividades intensas, consegue trabalhar e se movimentar
2	Realiza cuidados pessoais mas é incapaz de trabalhar, fora do leito por mais de 50% do tempo
3	Realizar apenas cuidados pessoais básicos, restrito ao leito por mais de 50% do tempo
4	Incapaz de realizar cuidados próprios, restrito ao leito

FONTE: Adaptado de Oken *et al.* <sup>35</sup>

**Apêndice B - Estadiamento *Barcelona Clinic Liver Cancer***

Estadio	Carga tumoral	Função hepática	Performance status
0 (muito inicial)	< 2cm	preservada	0
A (inicial)	Nódulo único >2 cm ou ≤3 nódulos, cada um ≤3cm	preservada	0
B (intermediário)	Multinodular	preservada	0
C (avançado)	Invasão macrovascular e/ou metástases	preservada	1 - 2
D (terminal)	qualquer	não preservada	3 - 4

FONTE: Adaptado de Reig *et al.* <sup>36</sup>.