



Manejo dos pacientes portadores de carcinoma hepatocelular durante a pandemia de COVID-19

A COVID-19 (do inglês, Coronavirus Disease 2019), doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (do inglês, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), foi descrita pela primeira vez em Dezembro de 2019 na China.¹ Desde então o número de casos da doença aumentou de forma exponencial em todo o mundo, sendo considerada pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS)², totalizando quase 8 milhões de pessoas infectadas em 188 países com mais de 432.000 óbitos.³ No Brasil, o primeiro caso foi diagnosticado em 26 de fevereiro de 2020, com aumento significativo do número de casos desde então, acumulando 614.941 casos e 34.021 óbitos confirmados, representando um enorme desafio para o nosso sistema de saúde.⁴

Pacientes idosos, portadores de doenças crônicas e oncológicas são considerados populações com risco aumentado de infecção e/ou com curso mais grave pela COVID-19.^{5,6} Existem dados recentes que sugerem que pacientes com doença hepática crônica, principalmente aqueles com cirrose hepática em estágios mais avançados, apresentam pior prognóstico quando acometidos pela COVID-19, como também aumento do risco de descompensação da cirrose hepática.⁷ No caso do carcinoma hepatocelular (CHC), os pacientes são, em geral, idosos, com hepatopatia crônica e outras comorbidades, como hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, obesidade, entre outras.⁸

Sabemos que os pacientes oncológicos são mais suscetíveis à infecção, devido à imunossupressão causada pela própria doença e pelos tratamentos



realizados, como quimioterapia ou cirurgia.⁹⁻¹¹ Portanto, podem apresentar risco mais elevado de infecção por SARS-CoV-2, com pior prognóstico.⁹ Dados sobre a prevalência e o impacto da COVID-19 em pacientes com câncer estão surgindo gradativamente. No primeiro estudo prospectivo realizado na China foram identificados 18 pacientes (1%) com história prévia de câncer, num total de 1.590 pacientes com COVID-19 confirmada.⁹ Nesse estudo, os autores concluíram que os pacientes com câncer apresentaram maior risco de desenvolver uma doença mais grave por SARS-CoV-2, com pior prognóstico (maior chance de admissão em terapia intensiva ou de óbito), em comparação aos pacientes sem câncer.⁹ Em outro estudo retrospectivo, que avaliou 28 pacientes com câncer (dois deles com CHC) admitidos por COVID-19 na China, o recebimento do tratamento oncológico em até 14 dias antes da internação foi associado a maior risco de mortalidade.¹² Esses estudos reforçam a hipótese de que os pacientes com câncer são mais suscetíveis a infecção grave devido à COVID-19, porém a interpretação é limitada pelo pequeno tamanho da amostra e pela heterogeneidade dos tipos e tratamentos de câncer.^{8,13} Certamente mais estudos serão necessários, sobretudo com dados ocidentais e maior representatividade do CHC.⁸

Apesar de inúmeros estudos em andamento, até o presente momento, não dispomos de tratamento eficaz para a COVID-19, assim como perspectiva de vacinas amplamente disponíveis em um futuro próximo.¹⁴ Considerando-se que a pandemia atual requer alocação incomum de recursos de saúde, o atendimento dos pacientes com doença hepática crônica e CHC, que continuam a exigir atenção médica, pode ser afetado de forma negativa.¹⁵ O desafio que os profissionais de saúde enfrentam atualmente é reduzir o risco de contágio pelo SARS-CoV-2, através da utilização da telemedicina e da redução da exposição do paciente ao ambiente hospitalar, mas, por outro lado, manter o atendimento-padrão dos pacientes que necessitam de atenção médica imediata.^{8,15}



Com base nessas primeiras informações, tornou-se necessário considerar mudanças nos protocolos atuais de manejo do paciente com CHC e adequar para a realidade da pandemia e disponibilidade de tratamento de cada região, podendo ser necessário inclusive adiar algumas decisões até que a terapia definitiva possa ser realizada.⁸ Entretanto, a recomendação das principais associações internacionais de estudos de doenças do fígado e tumores hepáticos (AASLD, EASL e ILCA) é prosseguir com os tratamentos do CHC, sempre que possível, mesmo com o atraso devido à pandemia, a fim de evitar a progressão tumoral e impacto na sobrevida do paciente.^{8,15,16} O objetivo deste documento é orientar e auxiliar as decisões de tratamento durante a pandemia pelo COVID-19, considerando-se as diferenças regionais, que podem influenciar essas decisões.

1. Consultas ambulatoriais

Os protocolos atuais^{8,15,16} recomendam consultas ambulatoriais limitadas apenas aos pacientes que necessitam de visita presencial para definição de conduta. Para evitar a exposição dos pacientes ao ambiente hospitalar, é consenso o uso apropriado de telemedicina: receitas, laudos, solicitações e resultados de exames complementares poderão ser enviados por aplicativos de mensagem, plataformas de teleconsulta e/ou e-mail.^{8,15,16} Quando as consultas não puderem ser evitadas, equipamentos de proteção individual devem ser utilizados de acordo com as orientações nacionais, com horários escalonados, respeitando-se a distância de segurança entre pacientes, acompanhantes e profissionais de saúde.^{8,15,16} Deve-se evitar presença de acompanhantes a menos que sua presença seja necessária na tomada de decisões.^{15,16} Além disso, o paciente deve ser orientado a notificar a equipe assistente caso apresente sintomas da COVID-19 e/ou exposição a terceiros com suspeita/confirmação dessa doença.¹⁶

Com relação ao encaminhamento de novos pacientes com lesões hepáticas, os protocolos atuais sugerem a revisão dessas imagens com



radiologistas especializados em uma conferência multidisciplinar virtual antes do agendamento de uma consulta presencial, assim como para discussão do diagnóstico e do tratamento dos demais pacientes que já estão em acompanhamento.^{15,16}

Os exames complementares, sempre que possível, deverão ser realizados em ambiente extra-hospitalar, ou em ambiente hospitalar com fluxo livre da COVID-19.⁸

2. Vigilância de CHC em pacientes hepatopatas crônicos

É recomendado manter a vigilância com ultrassonografia ± alfafetoproteína nos grupos de risco para CHC (cirrose hepática e hepatite B crônica, conforme *guidelines* já estabelecidos), a cada 6 meses ou o mais próximo possível do cronograma, conforme as circunstâncias permitirem, embora um atraso de dois meses seja aceitável.⁸ É fundamental discutir os riscos e benefícios do adiamento da vigilância com o paciente e documentar a discussão.^{8,16}

Em centros com recursos diagnósticos e/ou terapêuticos reduzidos deve-se priorizar a vigilância naqueles pacientes com maior risco de desenvolvimento de CHC como: cirrose hepática avançada, níveis elevados de alfafetoproteína, hepatite B crônica, NASH/diabetes, entre outros.¹⁵ A utilização de escores/modelos de risco também pode ajudar a identificar subgrupos com maior chance de desenvolver esse tumor.⁸

A realização de exames que possam auxiliar no diagnóstico de CHC em pacientes com nódulos suspeitos não deve ser adiada e os mesmos devem ser realizados o quanto antes, visto que o diagnóstico deste tumor em estádios precoces permite a realização de tratamentos com intuito **curativo**. Adiar o diagnóstico pode levar a progressão tumoral e ter impacto na sobrevivência do paciente.



3. Tratamento do CHC na pandemia pelo COVID-19

3.1 Ressecção cirúrgica

A falta de leitos de internação e de leitos de UTI para cuidados pós-operatórios, a redução da capacidade anestésica e da disponibilidade de salas cirúrgicas pela COVID-19, em associação ao risco de infecção por SARS-CoV-2, o que causaria excesso de morbimortalidade, levou os protocolos atuais a recomendar a seleção rigorosa dos pacientes de menor risco de descompensação e sem comorbidades.⁸ Em pacientes com função hepática preservada, ausência de hipertensão portal clinicamente significativa, sem idade avançada e sem comorbidades, que apresentem localização favorável para ressecção cirúrgica, considerar cirurgia como tratamento definitivo, se possível por videolaparoscopia. Nos pacientes com nódulos menores que 3 cm considerar tratamento definitivo com Ablação por Radiofrequência (RFA), visto que o prognóstico é semelhante à ressecção a longo prazo.^{17,18}

Em pacientes com tumores de localização desfavorável, comorbidades e/ou idade avançada considerar a realização de outros tratamentos como “ponte” para cirurgia (como quimioembolização transarterial [TACE] e embolização transarterial [TAE]), terapia sistêmica ou unicamente o monitoramento com imagem.⁸

O controle radiológico deve ser realizado a cada três meses no primeiro ano e a cada seis meses após este período. Pode ser considerado adiamento de no máximo dois meses na realização dos exames de imagem em pacientes após um ano da cirurgia, na ausência de sintomas/queixas sugestivas de progressão tumoral ou disfunção hepática.

3.2 Transplante hepático

No cenário atual da pandemia da COVID-19, podemos selecionar alguns fatores adversos à realização do transplante hepático como primeira escolha



nesses pacientes: a falta de capacidade anestésica, de UTI e leitos de internação para cuidados pós-operatórios, o risco da COVID-19, o que causaria excesso de morbimortalidade em pacientes imunossuprimidos, a infecção por SARS-CoV-2 do doador, a capacidade limitada de avaliação de transplantes e a priorização dos casos de insuficiência hepática aguda.⁸ Além disso, podemos citar ainda uma provável escassez de órgãos inerente ao momento, aumentando assim o tempo de lista e o risco de exclusão por progressão tumoral.

Pode ser necessária a suspensão temporária do transplante hepático com doador vivo eletivo, com o objetivo de proteger tanto o doador potencial, quanto o receptor⁸. Também pode ser considerado postergar o transplante nos pacientes com resposta completa à terapia-ponte que se encontram na lista de transplantes.⁸ No entanto, nos pacientes com tumores viáveis e/ou disfunção hepática significativa o transplante deve ser realizado, sempre que possível. Nos casos em que se optar por postergar o transplante, os riscos devem ser discutidos com o paciente e documentado em prontuário⁸. Diante da possibilidade de redução da oferta de órgãos e aumento do tempo em lista, deve ser realizado, quando possível, tratamento-ponte com terapia locorregional, de acordo com a legislação de cada estado, ou apenas monitoramento com imagem.^{8,18}

3.3 Terapias Ablativas Percutâneas - Ablação por Radiofrequência (RFA) e Injeção Percutânea de Etanol (PEI)

Considerando-se a falta de capacidade anestésica, a falta de leitos de atendimento pós-procedimento (se necessário) e o risco de infecção por SARS-CoV-2, o que causaria excesso de morbimortalidade, devemos priorizar para realização das terapias ablativas percutâneas os pacientes de baixo risco (localização favorável do tumor) e com maior chance de resposta (tumores únicos menores que 3 cm).^{8,18}



Considerar tratamento com PEI a nível ambulatorial em pacientes com tumores únicos menores que 2 cm, idosos ou pacientes com comorbidades que aumentem o risco de infecção grave pela COVID-19.

O controle radiológico deverá ser realizado a cada três meses no primeiro ano e a cada seis meses após um ano. Pode ser considerado adiamento de no máximo dois meses na realização dos exames de imagem em pacientes após um ano da terapia ablativa, na ausência de sintomas/queixas sugestivas de progressão tumoral ou disfunção hepática.

As alternativas a essa modalidade terapêutica devem ser definidas de acordo com os recursos locais, e as opções recomendadas são TA(C)E, terapia sistêmica ou apenas monitoramento com imagem.⁸

3.4 Quimioembolização transarterial e embolização transarterial

Devido à redução da capacidade da radiologia intervencionista, assim como a redução de leitos hospitalares de atendimento após o procedimento (se necessário), a recomendação atual é de selecionar para a TA(C)E os pacientes com menor risco de descompensação no pós-procedimento, assim como avaliar a relação risco-benefício dos pacientes idosos e com comorbidades que têm maior risco de infecção grave por SARS-CoV-2.⁸ Deve-se considerar também a utilização de TAE ou DEB-TACE (se disponível) para reduzir o risco eventos adversos. O uso de escores prognósticos, como o *HAP score*¹⁹ ou a regra dos 7²⁰, pode ser útil na seleção desses pacientes, possibilitando a indicação de terapia sistêmica ou de apenas monitoramento com imagem como alternativa no caso de alguns pacientes.⁸

De acordo com a realidade de cada centro de tratamento de CHC, deverão ser priorizados para receber TACE os pacientes candidatos a transplante hepático (como “ponte” ou tentativa de *downstaging*). Pacientes portadores de tumor multinodular (B2-B4 pela subclassificação do BCLC B)²¹ deverão ser avaliados quanto à possibilidade do início precoce de terapia



sistêmica como migração de tratamento, com reavaliação para TACE em um segundo momento.

Em pacientes sem resposta satisfatória nos exames de imagem de controle após a segunda sessão de TACE, considerar a migração precoce para tratamento sistêmico, a ser definido pela equipe assistente.

O controle radiológico após TA(C)E deve ser realizado a cada 3 meses, podendo ser adiados por no máximo dois meses durante a pandemia, exceto em pacientes com perspectiva de transplante e na ausência de sintomas/queixas sugestivas de progressão tumoral ou disfunção hepática.

3.5 Terapia sistêmica

É consenso que o início da terapia sistêmica não deve ser postergado.^{8,15,16} Os pacientes devem ser atendidos por telemedicina para controle de tratamento e monitorização de eventos adversos e quando necessário, agendada consulta presencial. Os medicamentos devem ser dispensados em intervalos maiores para evitar exposição ao ambiente hospitalar.

Considerando-se a capacidade de atendimento ambulatorial limitada e o aumento do risco de infecção grave devido à COVID-19 em pacientes com CHC avançado, recomenda-se a seleção dos pacientes com maior chance de benefício para iniciar a terapia sistêmica de acordo com o *performance status*, a classificação de Child-Pugh e as comorbidades existentes.⁸

De acordo com a realidade de cada centro no Brasil, recomenda-se a avaliação do início precoce da terapia sistêmica em pacientes portadores de CHC intermediário com tumores multicêntricos (B2-B4 pela subclassificação do BCLC B²¹), como migração de tratamento, de preferência com medicação oral, objetivando-se a redução da exposição ao ambiente hospitalar.



Aos pacientes já em tratamento, recomenda-se manter a medicação na dose já utilizada, sem necessidade de redução. No caso dos pacientes novos, de acordo com a experiência da equipe clínica, pode-se optar pelo início do uso de sorafenibe na metade da dose preconizada (400 mg/dia) nas primeiras oito semanas para postergar o início e a gravidade dos eventos adversos.²² Os aumentos subsequentes de dose deverão ser manejados de acordo com a equipe. Os pacientes devem ser orientados sobre os possíveis eventos adversos e as medidas preventivas/terapêuticas como uso de creme hidratante (uréia 10% 2 - 3 x/dia nas mãos e pés), filtro solar, loperamida e bromoprida se necessário. Além disso, deverão manter rigoroso controle domiciliar da pressão arterial, peso e evacuações.

O controle radiológico desses pacientes deve ser realizado em dois meses, sendo aceitável o adiamento por até dois meses, visto que há benefício na manutenção do sorafenibe nos pacientes que apresentam progressão radiológica e boa tolerância à medicação. Na ausência, ainda, de terapia de terceira linha para os pacientes que fazem uso de regorafenibe, o adiamento do controle radiológico, nesse grupo, também é aceitável. Nos pacientes em uso de outras terapias sistêmicas, manter acompanhamento por imagem de acordo com o protocolo de cada serviço.

No caso de disponibilização de novas opções terapêuticas, existe a justificativa de priorização do uso de medicações com as quais já exista maior experiência por parte da equipe.

Pacientes com metástases ósseas associadas à condições ameaçadoras de vida, como compressão medular, ou que piorem a qualidade de vida, como dor óssea refratária, devem receber radioterapia em caráter emergencial. Deve-se, ainda, considerar a migração para cuidados paliativos como alternativa do tratamento sistêmico nos casos individualizados.⁸



Com relação aos pacientes que participam de estudos clínicos, existe grande dificuldade, neste momento, de manutenção de acompanhamento conforme os protocolos de pesquisa.⁸ É necessária, então, uma discussão com o patrocinador para definir possíveis variações relacionadas ao cronograma de consultas, aos procedimentos do estudo e ao local de tratamento.⁸ Além disso, a opção por inclusão em estudos clínicos pode ser considerada de acordo com a disponibilidade de protocolos, a realidade de cada centro e discussão com o paciente.

4. Planejamento e estratégias no retorno ao atendimento ambulatorial

De acordo com o cenário epidemiológico local, devemos buscar o retorno gradual no acompanhamento dos pacientes com CHC de forma a minimizar o impacto no prognóstico desses pacientes. Neste contexto, devido às limitações sofridas no acesso à saúde nos últimos meses pela pandemia, é natural que ocorra uma demanda represada de pacientes. Estes devem ser alocados por níveis de prioridade, de forma a respeitar a capacidade e realidade de cada centro (de forma presencial ou ainda via telemedicina).

A avaliação de pacientes que necessitem definição de conduta terapêutica, assim como aqueles que apresentem um novo episódio de descompensação hepática, eventos adversos relacionados ao tratamento do CHC ou evidência de progressão tumoral deve ser realizada presencialmente e o mais rápido possível. Por outro lado, os pacientes submetidos a tratamentos cirúrgicos e/ou locorregionais e sem evidência de recidiva tumoral no último controle radiológico poderão ter sua reavaliação clínica, via telemedicina, postergada de acordo com o tempo transcorrido do seu tratamento: os pacientes tratados e sem evidência de recidiva tumoral no último exame de imagem podem ter suas reavaliações adiadas em até 3 meses, principalmente nos pacientes tratados há mais de 1 ano. Pacientes novos em uso de terapia sistêmica deverão realizar as primeiras reavaliações conforme protocolo (via



presencial ou telemedicina). Pacientes em uso de terapia sistêmica com dose estável há algum tempo poderão ser reavaliados, via telemedicina, a cada dois meses.

Pacientes sem evidência de recidiva a tratamentos curativos há mais de 2 anos e com alto risco para formas graves de COVID-19 podem ter suas avaliações radiológicas postergadas em até 6 meses.

5. Manejo do paciente com CHC e COVID-19 ou caso suspeito

Considerando os múltiplos fatores de risco associados a pior prognóstico na infecção pelo SARS-CoV-2 nos pacientes com CHC, os mesmos deverão ser orientados a entrar em contato com a equipe assistente, tão logo desenvolvam sintomas compatíveis com a COVID-19, para determinar a necessidade de internação hospitalar precoce ou manejo em domicílio.

Pacientes com CHC em programação para início de tratamento cirúrgico, locorregional ou sistêmico e que apresentem sintomas suspeitos ou confirmados para a COVID-19, deverão adiar início do tratamento proposto até pelo menos 10 dias após o início dos sintomas, com ausência de febre por pelo menos 3 dias associada a melhora dos sintomas respiratórios.²³ Pacientes em uso de terapia sistêmica deverão ter seu tratamento temporariamente suspenso, devido a ausência de dados sobre os efeitos dos inibidores de tirosina quinase e dos anticorpos monoclonais na infecção pelo SARS-Cov-2, com retomada do tratamento conforme as orientações acima.

O controle radiológico dos pacientes com CHC deverá ser postergado até no mínimo 10 dias após o início dos sintomas.

6. Conclusão

A COVID-19 vem apresentando novos desafios e, com eles, novas oportunidades de aprendizado para os centros de tratamento de câncer em



todo o mundo. O futuro dessa pandemia é incerto, com possível necessidade de períodos intermitentes de isolamento social, portanto, devemos nos preparar para as consequências do impacto no manejo dessa doença aos nossos sistemas de saúde. A situação atual é dinâmica, e as principais recomendações mudam a todo momento de acordo com o surgimento de novos dados e a situação epidemiológica local. Devemos nos unir com o único objetivo de continuar a oferecer os cuidados necessários a esse grupo de pacientes, cujo tratamento não pode ser postergado neste momento tão crítico para a humanidade.

7. ANEXO

Subclassificação BCLC B (Adaptado de *Bolondi et al. Seminars in Liver Disease, 2012*).²¹

B1: CHILD-PUGH A, PS 0, DENTRO DA REGRA DOS SETE (SOMATÓRIO DO NÚMERO DE LESÕES + TAMANHO DA MAIOR LESÃO <7).

B2: CHILD-PUGH A, PS 0, FORA DA REGRA DOS SETE.

B3: CHILD-PUGH B7, PS 0, FORA DA REGRA DOS SETE.

B4: CHILD-PUGH B8-9, PS 0/1, FORA DA REGRA DOS SETE.

8. Referências

1. Guan, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* (2020). doi:10.1056/nejmoa2002032
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. (Accessed:



6th June 2020)

3. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. (Accessed: 14th June 2020)
4. Versão, |. *Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19.* (2020).
5. Bialek, S. *et al.* Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **69**, 343–346 (2020).
6. Team, T. N. C. P. E. R. E. & Team, T. N. C. P. E. R. E. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly, 2020, Vol. 2, Issue 8, Pages 113-122* **2**, 113–122 (2020).
7. Moon, A. M. *et al.* High Mortality Rates for SARS-CoV-2 Infection in Patients with Pre-existing Chronic Liver Disease and Cirrhosis: Preliminary Results from an International Registry. *J. Hepatol.* (2020). doi:10.1016/j.jhep.2020.05.013
8. Meyer, T., Chan, S. & Park, J.-W. *ILCA Guidance for Management of HCC during COVID-19 Pandemic 8 th April 2020.*
9. Liang, W. *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology* **21**, 335–337 (2020).
10. Longbottom, E. R. *et al.* Features of Postoperative Immune Suppression Are Reversible With Interferon Gamma and Independent of Interleukin-6 Pathways. *Ann. Surg.* **264**, 370–7 (2016).
11. Kamboj, M. & Sepkowitz, K. A. Nosocomial infections in patients with cancer. *The Lancet Oncology* **10**, 589–597 (2009).



12. Zhang, L. *et al.* Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann. Oncol.* **0**, (2020).
13. Xia, Y., Jin, R., Zhao, J., Li, W. & Shen, H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *The Lancet Oncology* **21**, e180 (2020).
14. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506 (2020).
15. Boettler, T. *et al.* Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP reports Innov. Hepatol.* **2**, 100113 (2020).
16. Fix, O. K. *et al.* Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology* (2020). doi:10.1002/hep.31281
17. Forner, A., Reig, M. & Bruix, J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* **391**, 1301–1314 (2018).
18. Barry, A. *et al.* Management of primary hepatic malignancies during the COVID-19 pandemic: recommendations for risk mitigation from a multidisciplinary perspective. *lancet. Gastroenterol. Hepatol.* **1253**, 1–11 (2020).
19. Kadalayil, L. *et al.* A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **24**, 2565–70 (2013).
20. Kudo, M. *et al.* Lenvatinib as an initial treatment in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria and child–pugh a liver function: A proof-of-concept study. *Cancers (Basel)*. **11**, (2019).



21. Bolondi, L. *et al.* Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin. Liver Dis.* **32**, 348–59 (2012).
22. Reiss, K. A. *et al.* Starting dose of sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: A retrospective, multi-institutional study. *J. Clin. Oncol.* **35**, 3575–3581 (2017).
23. Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with COVID-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance) | CDC. 2020 Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>. (Accessed: 6th June 2020)