

**CURSO DE MEDICINA**

**BÁRBARA ROCHA BEHRENS FREIRE**

**AVALIAR O TRATAMENTO COMBINADO DE QUIMIOEMBOLIZAÇÃO E**

**QUIMIOTERAPIA SISTÊMICA EM PACIENTES COM INDICAÇÃO DE**

**QUIMIOEMBOLIZAÇÃO COMO TRATAMENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR**

**2023**

**Bárbara Rocha Behrens Freire**

**AVALIAR O TRATAMENTO COMBINADO DE QUIMIOEMBOLIZAÇÃO E**

**QUIMIOTERAPIA SISTÊMICA EM PACIENTES COM INDICAÇÃO DE**

**QUIMIOEMBOLIZAÇÃO COMO TRATAMENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito para aprovação no quarto ano de Medicina.

Orientador: Vinicius Nunes

**Salvador**

**2023**

DEDICATÓRIA:

Eu dedico este trabalho a meus pais, Sandra e Paulo, que sempre me apoiaram durante todo o percurso e a meus avós, que sempre estiveram comigo.

AGRADECIMENTOS:

Agradeço a meus pais, Sandra e Paulo por me permitirem viver meu sonho, me incentivarem e me permitirem escolher o caminho que gostaria seguir e, principalmente, sempre me apoiarem no percurso, independente da situação. A meus avós Ruy, Lúcia, Julieta e Mano por sempre estarem comigo me ensinando a ser uma pessoa melhor. Também agradeço a meu orientador, Doutor Vinícius, por todo o apoio e ensinamentos durante o desenvolvimento do trabalho e a professor Juarez, por ter me auxiliado bastante durante o processo de escrita. Além disso, gostaria de agradecer a minha madrinha Simone, que sempre me apoiou e a minhas amigas Beatriz, Lorenza, Gabriela e Lorena, por sempre estarem comigo em todos os momentos, por ouvirem meus desabafos nos momentos mais difíceis, me fazerem rir como ninguém e me acolherem quando mais preciso.

**Resumo**

**Introdução:** O carcinoma hepatocelular (CHC) é o sexto tipo de câncer mais comum no mundo, o terceiro com maior mortalidade mundial e o sexto com maior mortalidade no Brasil. A incidência mundial é variável, mas estima-se que até 2030, mais de um milhão de pessoas morrerão por conta do CHC no mundo. Em torno de 90% dos pacientes com CHC cursam inicialmente com cirrose, e as principais etiologias são Infecção crônica pelo vírus da Hepatite B e da Hepatite C, doença hepática não alcóolica (NASH) e doença hepática alcoólica. Os pacientes com CHC em estágio intermediário apresentam como indicação de tratamento a quimioembolização transarterial (QT), e os pacientes com CHC em estágio avançado, quimioterapia sistêmica (QS), em que a principal droga utilizada é o Sorafenib. **Objetivos:** Analisar a eficácia do tratamento combinado de QT e QS em pacientes com indicação de QT como tratamento de CHC. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática, com busca ativa na literatura, através da definição de uma metodologia sistematizada específica, que seguiu a padronização do protocolo PRISMA. Os artigos selecionados foram Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) dos últimos 15 anos, nos idiomas inglês, português e espanhol, que analisaram o tratamento combinado de QT e QS, comparado ao tratamento com apenas QT, em pacientes com CHC, elegíveis para QT. O risco de viés foi analisado através da ferramenta “RoB2- *Risk of Bias 2*”, e a metodologia foi analisada através da ferramenta CONSORT. **Resultados:** Neste estudo, foram identificados 338 artigos nas bases eletrônicas e, após a análise, permaneceram 08 artigos. Após a aplicação do Rob2 e CONSORT, permaneceram na amostra, 07 ECR para análise. Na avaliação do tratamento combinado de QS e QT, cinco artigos possuíam como QS o uso do Sorafenib, um artigo, o uso do Brivanib e outro, o uso do Bevacizumab. Como desfechos, foram analisados o Tempo de Progressão (TTP), a Sobrevida Global (OS) e a Sobrevida livre de progressão (PFS). Como resultados, quatro artigos não demonstraram aumento do tempo de progressão do tumor nem melhora na sobrevida global dos pacientes em uso de terapia combinada, em relação ao uso apenas de QT. Ademais, um artigo não mostrou melhora da resposta radiológica do tumor, um artigo não mostrou melhora da sobrevida global dos pacientes, mas demonstrou melhora na sobrevida livre de progressão e um artigo demonstrou aumento do tempo de progressão do tumor. Portanto, cinco artigos foram negativos e dois artigos, positivos, para o objetivo desse estudo. **Conclusões:** Observa-se que o tratamento combinado de QS e QT em pacientes com indicação de QT não demonstrou benefício, em relação ao tratamento com apenas QT. Dessa forma, o tratamento combinado não deve ser realizado nesses pacientes, porém, mais estudos devem ser desenvolvidos nessa área, a fim de desenvolver terapias que aumentem a sobrevida de pacientes com CHC.

**Palavras-Chave:** 1. Carcinoma Hepatocelular. 2. Quimioembolização Transarterial. 3. Quimioterapia Sistêmica. 4. Tratamento combinado.

**Abstract**

**Background:** Hepatocarcinoma cellular (HCC) is the sixth most common type of cancer in the world, the third with the highest mortality worldwide and the sixth with highest mortality in Brazil. The worldwide incidence is variable, but estimates that by 2030, more than one million people will die because of this kind of cancer in the world. Around 90% of patients with HCC initially develop cirrhosis, and the principal etiology are chronic hepatitis B and hepatitis C virus infection, Nonalcoholic liver disease (NASH) and Alcoholic liver disease. Patients with HCC in intermediate stage have transarterial chemoembolization (TC) as treatment, and patients with HCC in advanced stage have systemic chemotherapy (SC), whose Sorafenib is the main drug. **Objective:** To analyze the effectiveness of combined treatment with TC and SC in patients with indication of CT as treatment of HCC. **Methodology:** It’s a systematic review, with active source in literature, by the definition of a specific systematized methodology, which followed the PRISMA protocol. The selected articles were Randomized Clinical Trials (RCT) from the last 15 years, in English, Portuguese or Spanish, which analyzed the combined treatment of TC and CS, comparing them to the treatment with only CT in patients with HCC, eligible for CT. The risk of bias was analyzed by the “RoB2-Risk of Bias 2” and the methodology was analyzed by the CONSORT. **Results:** In this study, 338 articles were identified in electronic basis and, after analysis, 08 articles were selected. After the application of RoB2 and CONSORT, 07 RCT continued in the analysis. In the combined treatment with CT and SC, Sorafenib was used as SC in five articles, Brivanib was used in one article, and

Bevacizumab was used in one article. As the outcomes, were analyzed especially, the Time to Progression (TTP), Overall Survival (OS) and Progression Free Survival (PFS). As results, four article didn’t have TTP and OS improvement in patients that used the combined therapy, if compared to those who used only the CT. Besides, one article didn’t show tumor radiologic response improvement, one article didn’t show OS improvement, but showed PFS improvement and one article demonstrated increase in tumor TTP. Therefore, five articles were negative and two articles, positive to this study objective. **Conclusions:** It’s observed that the combined treatment with CT and SC in patients with indication of CT didn’t have benefits, if compared with the treatment with only CT. So, the combined treatment must be realized in these patients, but, more studies must be developed in this area, to create new therapies, which increase the OS in patients with HCC.

**Keywords:** 1. Hepatocellular Carcinoma. 2. Transarterial Chemoembolization. 3. Systemic Therapy. 4. Combined treatment.

[SUMÁRIO 1. Introdução 7](#_Toc63854)

[2. Objetivos: 8](#_Toc63855)

[2.1 Geral: 8](#_Toc63856)

[3. Revisão de literatura: 8](#_Toc63857)

[4. Metodologia 12](#_Toc63858)

[1. Desenho de estudo 12](#_Toc63859)

[2. Amostra a ser estudada 12](#_Toc63860)

[3. Instrumento de coleta de dados 12](#_Toc63861)

[4. Estratégia de busca 13](#_Toc63862)

[5. Critérios de elegibilidade 13](#_Toc63863)

[6. Variáveis do estudo 13](#_Toc63864)

[7. Etapa de coleta de dados 14](#_Toc63865)

[8. Identificação e seleção dos estudos 14](#_Toc63866)

[9. Risco de viés 14](#_Toc63867)

[10. Avaliação da qualidade metodológica 15](#_Toc63868)

[12. Aspectos éticos 15](#_Toc63869)

[5. Resultados: 15](#_Toc63870)

[6. Discussão: 25](#_Toc63871)

[7. Conclusão: 27](#_Toc63872)

7

**1. Introdução**

O Carcinoma Hepatocelular ou hepatocarcinoma (CHC) é o sexto tipo de câncer primário mais frequente no mundo, o terceiro com maior mortalidade mundial e o sexto, com maior mortalidade no Brasil.1 A incidência mundial desse tipo de tumor é variável, por conta da prevalência de fatores de risco.2 Com base nas projeções anuais, a Organização Mundial de Saúde estima que em 2030, mais de um milhão de pacientes morrerão de câncer hepático no mundo.3 O CHC geralmente ocorre em pacientes com Doença Parenquimatosa Crônica do Fígado, em que 90% dos tumores apresentam inicialmente cirrose, a partir da qual os hepatócitos sofrem cronicamente necrose e regeneração.4 Ademais, as causas principais são infecção pelo Vírus da Hepatite B e da Hepatite C3 e fatores de risco comuns são a exposição a áreas endêmicas de Hepatite B ou Hepatite C, o consumo de álcool (Doença Hepática Alcóolica), alimentação não saudável (Doença Hepática não alcóolica/NASH), associada a síndrome metabólica e obesidade, exposição a aflatoxina do milho e amendoim (substância hepatocarcinogênica), que estão diretamente relacionados com a área geográfica em que vivem, o estilo de vida dos pacientes e o fator socioeconômico.3,5

O CHC geralmente é diagnosticado em estágio mais avançado e o estadiamento é feito de acordo com o *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) *Staging System*, o sistema mais amplamente utilizado e que foi introduzido em 1999 na prática clínica.3 O algoritmo classifica o paciente em um estágio (BCLC 0, BCLC A, BCLC B, BCLC C e BCLC D) e fornece recomendações de tratamentos específicos para cada estágio, que são definidos a partir da avaliação do número e tamanho dos nódulos, presença ou ausência de invasão tumoral macrovascular ou espalhamento extra-hepático, função hepática preservada ou deteriorada (analisada pelo score *Child-Turcotte-Pugh*) e status de performance do paciente (avaliada pela escala ECOG).3

Nos últimos anos, o tratamento de CHC evoluiu de forma considerável e os pacientes podem beneficiar-se de tratamentos que melhoram a sobrevida, independentemente do estágio evolutivo que a doença se apresenta no momento do diagnóstico.2 Os pacientes com CHC em estágio intermediário (BCLC B) apresentam como o tratamento padrão, a Quimioembolização

Transarterial (QT), ao passo que pacientes com CHC em estágio avançado (BCLC C), têm como tratamento indicado, a Quimioterapia Sistêmica (QS). Ambos os tratamentos não são curativos, e visam aumentar a sobrevida dos pacientes nesses estágios de tumor. Apesar desse estadiamento, há algumas exceções quanto ao tratamento de cada estágio, a partir das quais, pacientes BCLC A ou BCLC C também podem beneficiar-se da QT.6

Recentemente, têm sido desenvolvidos estudos sobre a eficácia do tratamento combinado de QT e QS em pacientes com indicação de QT como tratamento de CHC. Esse tratamento combinado seria importante para melhorar a sobrevida, a qualidade de vida dos pacientes e o prognóstico do tumor, à medida que em teoria, seriam mais efetivos do que o tratamento com apenas a QT. A Revisão Sistemática acerca de Ensaios Clínicos Randomizados sobre a comparação entre o tratamento combinado e apenas o tratamento com QT, portanto, é essencial, à medida que o CHC é um tumor comum, agressivo~~,~~ com alta mortalidade e morbidade, geralmente é diagnosticado quando está em um estágio avançado, em que muitas vezes, não há possibilidade de tratamento curativo e a sobrevida dos pacientes é baixa. Dessa forma, esse trabalho é importante para a comunidade científica e sobretudo, os pacientes com CHC com indicação de realização da QT, à medida que poderá mostrar melhora do prognóstico e aumento da expectativa de vida desses pacientes ou poderá alertar a comunidade científica sobre o risco de expor os pacientes a dois tratamentos distintos (QT e QS).

# 2. Objetivos:

### 2.1 Geral:

Analisar a eficácia do tratamento combinado de QT e QS em pacientes com indicação de QT como tratamento de CHC.

# 3. Revisão de literatura:

O CHC é o tumor primário de fígado (desenvolve-se a partir dos hepatócitos) mais comum, sendo o quarto câncer com maior mortalidade mundial,3 que tem como principal fator de risco, a presença de cirrose subjacente5, e ocorre, majoritariamente, nesses pacientes.2 As principais etiologias relacionadas a este tipo de tumor sólido são: infecção crônica pelo vírus da hepatite B e da hepatite C, em que inicialmente o paciente apresenta uma infecção viral aguda e ao longo do tempo, caso não tratado, a infecção pode cronificar, e dessa forma, evoluir para um quadro de cirrose (fator de risco para CHC). Além disso, outras causas importantes são a doença hepática alcóolica, na qual, cronicamente, em uma relação dose-dependente, o paciente pode desenvolver cirrose e posteriormente, evoluir para CHC, e a exposição a aflatoxina, uma micotoxina fúngica presente no amendoim e no milho, que apresenta propriedades hepatocarcinogênicas.5

Atualmente, observa-se uma tendência de risco de desenvolvimento de CHC, relacionada a doença hepática gordurosa não alcóolica (NASH), síndrome metabólica e obesidade, e esperase que essa associação se torne a principal causa de CHC em países do Ocidente nos próximos anos.3 É indicado que os pacientes que apresentem fatores de risco para o desenvolvimento de CHC, realizem o rastreamento a cada 6 meses, visto que o CHC é um tumor comum, com alta mortalidade, tratamento curativo recomendado, a depender do estágio do tumor, e que apresenta população com maior risco bem delimitada.5 O rastreamento é realizado através da Ultrassonografia de abdome (USG), duas vezes ao ano, nesse perfil de paciente com fator de risco bem delimitado (Doença Hepática Crônica),2 e com frequência, o tumor é diagnosticado em estágios nos quais a terapia curativa não é mais viável, o que torna a USG ainda mais importante. O diagnóstico do CHC é dado principalmente através de outros métodos de imagem, como a Tomografia Computadorizada de Abdome contrastada e a Ressonância Magnética de Abdome contrastada, em que o tumor aparece com um padrão de hipervascularização na fase arterial de contraste e “*Wash out*” /hipointensidade nas fases tardias (venosa e portal).5

Os pacientes em estágio muito inicial (BCLC 0) possuem um único nódulo hepático menor ou igual a 2 cm, com função hepática preservada, bom status de desempenho (ECOG 0) e sem metástase ou invasão macrovascular, e nesses pacientes o tratamento curativo é indicado (ressecção hepática ou ablação) e geralmente, há uma sobrevida maior que 5 anos.3 Enfermos em estágio inicial (BCLC A) apresentam um único tumor maior que 2 cm ou no máximo 3 tumores, se todos possuírem diâmetro menor ou igual a 3 cm, com função hepática presente, bom status de desempenho (ECOG 0) e sem a presença de invasão macrovascular ou extrahepática, cuja terapia de indicação é curativa (Transplante, Ressecção ou Ablação)3 e a sobrevida desses pacientes, frequentemente é maior que 5 anos.3

Enfermos com CHC em estágio intermediário (BCLC B), cuja função hepática é mantida, apresentam mais de 3 nódulos ou 2 nódulos, se pelo menos um possui diâmetro maior que 3 cm, além disso, a performance de status do paciente é boa (ECOG 0) e não tem metástase nem invasão macrovascular, apresentam como indicação, o tratamento com a QT.3 Em doentes com estágio avançado (BCLC C), com ou sem invasão macrovascular ou espalhamento extrahepática, que denotam um status de performance menor (ECOG 1-2), porém com função hepática preservada, o tratamento indicado é a (QS), havendo frequentemente uma sobrevida que varia entre 8 e 13 meses, de acordo com o medicamento utilizado.3 Já no estágio BCLC D, em que a função hepática está em estágio final, o status de performance (ECOG) é maior que

2, o tratamento indicado é paliativo e a sobrevida é em torno de 3 meses.3

A QT, cuja sigla em inglês é “TACE” (*Transarterial Chemoembolization*), é um método utilizado para pacientes com CHC em estágio intermediário (BCLC B), a qual pode ser realizada através do método convencional ou do uso de esferas de eluição de drogas, em que nesse último método, observou-se menos efeitos adversos.3 Além disso, há algumas exceções que permitem que a QT seja utilizada em pacientes BCLC A ou BCLC C, a depender do perfil do paciente.6 Nesses casos, em pacientes BCLC A, os tratamentos cirúrgicos curativos ou a ablação não são indicados, seja por conta da idade, de comorbidades específicas que limitam o paciente, disfunção hepática, ou seja por conta da limitação da lista de espera de transplantes, a partir da qual, o paciente é elegível para transplante, mas a TACE é indicada como uma terapia secundária, enquanto o paciente espera, ou como uma terapia para regressão do tumor, o que permitiria o transplante hepático, após a regressão.6 Ademais, em casos de contraindicação de ablação, como em pacientes que apresentam tumores subescapulares ou próximos aos grandes vasos e ao ducto biliar, a TACE também pode ser indicada.6 Nesses casos, estudos têm demonstrados benefícios no uso de QT em pacientes com CHC em estágio inicial. A QT também pode ser indicada em alguns casos específicos de pacientes com CHC avançado (estágio BCLC C). Nessas situações, o paciente apresenta uma trombose tumoral de veia porta segmentar ou subsegmentar, com preservação de função hepática, secundária à presença de vasos colaterais ao redor da veia porta.6

O CHC é um tumor com uma alta vascularização, e a artéria Hepática apresenta ramos que são responsáveis por irrigar esse tumor. O objetivo da QT é alcançar as artérias que realizam a irrigação do tumor, promover a embolização arterial e a assim, a necrose tumoral. Isso é realizado através da inserção de um cateter na artéria femoral do paciente, e a partir disso, o cateter alcança a artéria hepática e ao nível dos ramos arteriais hepáticos que nutrem o tumor, são injetados agentes citotóxicos, os quais promovem a embolização arterial das artérias que alimentam o tumor, com interrupção do suprimento sanguíneo tumoral, e consequente necrose, seguida por isquemia.5 Dessa forma, essa terapia é local, com preservação do tecido não tumoral, visto que o suprimento hepático é realizado, principalmente, pela veia porta e com esse método, há uma isquemia dos ramos da artéria hepática que nutre o tumor.5 Portanto, esse tratamento visa principalmente, reduzir o tamanho tumoral e, dessa forma, promover uma regressão do estágio tumoral, com consequente viabilidade de realização de terapia curativa (Transplante, Ablação ou Ressecção), que no estágio BCLC B não é indicado. Além disso, a sobrevida dos pacientes que realizam esse método geralmente é maior que 2 anos.3

A QS é um tratamento sistêmico, feita através da ingestão via oral ou subcutânea/venosa de drogas que regulam vias moleculares de proliferação e sobrevida de células, além de bloquear sinalizações relacionadas ao desenvolvimento do tumor, como as vias da angiogênese e da telomerase e inibir fatores de crescimento tumoral.5 A principal droga oral utilizada como primeira linha é o Sorafenib, primeira medicação aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA).3 Além do Sorafenib, como primeira linha de tratamento há o Lenvatinib, o qual recebeu autorização da FDA para ser usado. O mecanismo de ação desses dois medicamentos não é completamente desvendado, mas ambos são inibidores de multiquinase. O Sorafenibe age inibindo a sinalização da RAF, da KIT, fator de crescimento endotelial vascular e fator de crescimento derivado de plaquetas, além de promover a apoptose de células tumorais, impedindo a progressão tumoral.7

Portanto, elas atuam inibindo a angiogênese e a proliferação celular e assim, o desenvolvimento tumoral.2,3,7 Ambas as drogas apresentam alguns efeitos adversos, visto que são tratamentos sistêmicos, como Hipertensão, Eritrodisestesia palmar-plantar e perda de peso.3 Outras drogas de segunda linha que não são frequentemente utilizadas, são o Regonafenib, o Cabozentinib e o Ramuciromab e esses tratamentos não são curativo e visam melhorar a sobrevida dos pacientes em até 13 meses. Essas drogas de segunda linha reduzem mortalidade, mas apresentam uma frequência maior de efeitos adversos.3 Além disso, há as drogas sistêmicas imunoterápicas, administradas por via intravenosa e subcutânea, em que as principais terapias atuam através da terapia baseada em anticorpo, com inibidores de checkpoints imunológicos. Os checkpoints são imunorreceptores inibitórios, expressos por células imunes efetoras, como CTLA-4 e PD-1.8 Ademais, eles agem como anticorpos, inibindo as proteínas do ponto de checagem, que não se ligam aos seus ligantes específicos, havendo uma elevação da resposta imune antitumoral.8 Os principais inibidores de checkpoints são o nivolumab (inibe o PD1), pembrolizumab (bloqueia PD-1) e atezolizumab (inibe o PD-L1).8

# 4. Metodologia

## 1. Desenho de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática, com busca ativa na literatura, através da definição de uma metodologia sistematizada específica. O estudo seguiu a padronização do protocolo PRISMA- “The PRISMA 2020 checklist- *Reporting systematic reviews and meta-analyses”,* disponível na plataforma *“equator network”.*9

##  2. Amostra a ser estudada

Foram selecionados artigos, cuja metodologia insere-se em Ensaios Clínicos Randomizados (ECR).

##  3. Instrumento de coleta de dados

Todos os artigos selecionados foram direcionados ao banco de dados da plataforma

“*Mendeley*”, para posterior extração. Os trabalhos selecionados foram destinados a uma planilha na plataforma Excel, organizada através do título do artigo, nome do autor, data de publicação e local do estudo, tempo de seguimento do estudo, tamanho da amostra selecionada, tamanho da amostra do grupo intervenção, tamanho da amostra do grupo placebo e desfecho do trabalho.

##  4. Estratégia de busca

A busca de artigos elegíveis foi realizada através das bases de dados eletrônicas

Pubmed/Medline, *Cochrane Library* e Scielo, através da combinação entre os Descritores em Ciências de Saúde (DECS) e Medical Subject Headings (MeSH). Os termos pesquisados durante a estratégia de busca foram: “*Hepatocellular Carcinoma*”, “CHC”, “*Hepatocellular cancer*”, “*Transarterial chemoembolization*”, “*TACE*”, “*Chemotherapy plus TACE*”, “*Sorafenib plus TACE*”, “*immunotherapy plus TACE*” e “*Radiotherapy*”. Associados a esses termos, foram utilizados os operadores booleanos “AND”, “OR” e “NOT”.

##  5. Critérios de elegibilidade

Foram selecionados artigos, cujos desenhos de estudo tenham sido publicados entre os últimos 15 anos (2008-2022) e escritos nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram analisados ECR com tratamento combinado de QT e QS, comparado ao tratamento com apenas com QT, em pacientes com CHC, elegíveis para realização da QT, independentemente do estágio, em que os tumores não apresentam invasão macrovascular ou extra-hepática. Foram excluídos da pesquisa artigos cuja metodologia é de relatos de caso, séries de caso, revisão sistemática, metanálise, *scoping review* e *letters*. Além disso, foram excluídos, artigos que sejam publicados em revistas predatórias, que não abranjam o tema central da pesquisa.

##  6. Variáveis do estudo

As variáveis extraídas dos estudos foram: nome do primeiro autor, ano de publicação, país, tamanho da amostra, período de seguimento da pesquisa, descrição dos pacientes que participaram da pesquisa de acordo com sexo e idade, número de participantes nos grupos controle e intervenção, tempo de intervenção, condição de doença dos pacientes que participaram (estágio do CHC, se realizou algum tratamento prévio, sinais/sintomas que apresenta). Além disso, a droga que foi utilizada no tratamento sistêmico, via de administração, posologia da medicação, o tipo de método utilizado na QT (convencional ou uso de esferas de eluição de drogas), efeitos colaterais, indesejáveis e não previstos do tratamento combinado ou do tratamento apenas com QT, conclusões e limitações do estudo.

## 7. Etapa de coleta de dados

Os trabalhos foram identificados por um pesquisador que inicialmente identificou a origem da Revista e autores e em seguida, foi realizada a leitura dos títulos dos artigos, para possível exclusão daqueles duplicados.

##  8. Identificação e seleção dos estudos

A identificação e seleção dos estudos utilizados na Revisão Sistemática seguiram as 4 etapas seguintes: 1- As ferramentas dos bancos de dados específicos foram utilizadas separadamente, a fim de identificar e selecionar apenas artigos que incluam de forma correta os critérios de inclusão pré-definidos, e descartar os que contenham os critérios de exclusão; 2- Em seguida, analisou-se os títulos dos artigos selecionados; 3- Posteriormente, os resumos dos artigos foram lidos e avaliados, com o objetivo de selecionar os que preenchem os critérios de inclusão prédeterminados; 4- Por fim, a leitura completa dos artigos pré-selecionados, foi realizada, para avaliar metodologicamente esses trabalhos, e definir a sua seleção ou descarte.

##  9. Risco de viés

Com base na recomendação da plataforma Cochrane, foi feito uso da ferramenta “RoB2- *Risk of Bias 2*”10 (Quadro 1), com o objetivo de analisar em pesquisa crítica os estudos incluídos, e avaliar o possível risco de viés dos artigos. Serão aceitos artigos com até 40% de alto risco de viés.

##  10. Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade da metodologia dos artigos selecionados foi realizada com base no protocolo CONSORT (*Consolidated Standarts of Reporting Trials*).11 A partir dessa análise, foram incluídos na Revisão Sistemática apenas artigos contemplem pelo menos 15 pontos do checklist presente no CONSORT (quadro 2).

 **11. Plano de análise estatística**

Os dados analisados foram descritos no trabalho por meio de quadros e tabelas com as variáveis pré-definidas. Para organização dos dados e criação de quadros e tabelas com esses dados, foi utilizado o programa Microsoft Office Excel 2016.

##  12. Aspectos éticos

Por ser uma Revisão Sistemática, não foi necessário submeter o trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O trabalho foi enviado para submissão à plataforma de revisões sistemáticas PROSPERO com ID.

# 5. Resultados:

Neste estudo, foram identificados 338 artigos nas bases eletrônicas Medline/Pubmed (251), Scielo (02) e Cochrane (85), a partir dos termos da estratégia de busca. Foi realizada a leitura inicialmente do título dos artigos, a partir da qual, permaneceram na seleção 52 artigos e foram excluídos, 286, em que 275 foram excluídos por apresentarem desenhos de estudo fora dos critérios de elegibilidade e 11 duplicados serem estudos duplicados. Posteriormente, foi realizada a leitura do resumo dos artigos, em que 08 artigos permaneceram elegíveis e 44, foram excluídos. Foi realizada, então, a leitura integral de 08 artigos (Fluxograma 1).



Fluxograma 1: Seleção dos artigos. O fluxograma mostra o processo de seleção dos artigos:

Identificação, Avaliação, Análise e Inclusão.

Para avaliação do risco de viés, foi utilizado o “*Risk of Bias 2.0 (Rob 2)*”10 que após ser aplicado, um artigo foi excluído por conta do alto risco de viés, permanecendo na amostra, 07 artigos para análise. Nesse instrumento, um domínio com alto risco de viés (ARV), representado em vermelho, significava 20% de risco de viés (RV), um domínio com algumas preocupações, representado em amarelo, significava 10% de RV, e um domínio com baixo risco de viés (BRV), representado em verde, significava 0% de RV. Dessa forma, os artigos Hoffmann, K- et al.12(2015), Lencioni, R- et al.13(2016), Meyer, T- et al.14(2017) e Pinter, M- et al.15 (2015) apresentaram 20% de RV, Kudo, M- et al.16 (2014) e Kudo, M- et al.17 (2022) apresentaram 30% de RV, Sansonno, M- et al. 18 (2012) obteve 40% de RV e Gish, R- et al.19 (2009) obteve 60% de RV foi excluído do estudo (Quadro 1).

Quadro 1: Aplicação da Ferramenta Rob 2.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Artigos:**  | **Domínio 1**  | **Domínio 2**  | **Domínio 3**  | **Domínio 4**  | **Domínio 5**  |
| Hoffmann, K et al. 12(2015)  | Baixo risco de viés  | Alto risco de viés  | Baixo risco de viés  | Baixo risco de viés  | Baixo risco de viés  |
| Kudo, M  et al.16(2014)  | Baixo risco de viés  | Baixo risco de viés  | Baixo risco de viés  | Alto risco de viés  | Algumas preocupações  |
| Kudo, M et al. 17 (2022)  | Baixo risco de viés  | Algumas preocupações  | Baixo risco de viés  | Alto risco de viés  | Baixo risco de viés  |
| Lencioni, R et al. 13(2016)  | Baixo risco de viés  | Algumas preocupações  | Algumas preocupações  | Baixo risco de viés  | Baixo risco de viés  |
| Meyer, T et al.14 (2017) | Baixo risco de viés  | Algumas preocupações  | Algumas preocupações  | Baixo risco de viés  | Baixo risco de viés  |
| Pinter, M et al. 15 (2015)  | Baixo risco de viés  | Baixo risco de viés  | Baixo risco de viés  | Baixo risco de viés  | Alto risco de viés  |
| Sansonno, D et al.18 (2012)  | Baixo risco de viés  | Alto risco de viés  | Alto risco de viés  | Baixo risco de viés  | Baixo risco de viés  |
| Gish, R et al. 19 (2009)  | Baixo risco de viés  | Algumas preocupações  | Alto risco de viés  | Alto risco de viés  | Algumas preocupações  |

Além disso, a ferramenta CONSORT11foi utilizada para avaliar a metodologia dos artigos, em que foram analisados a presença ou não de 25 itens na metodologia dos artigos. Se o item fosse atendido pelo estudo, era representado pela coloração verde (1 ponto), caso o item tivesse duas proposições, fosse parcialmente atendido, era representado pela coloração amarela (0,5 ponto), (representado pela coloração amarela do quadro 2), e caso não fosse atendido, era representado pela coloração vermelha (zero ponto). A partir da análise, utilizando o CONSORT11, o artigo Hoffmann, K et al.12 (2015) apresentou 23,5 pontos, o artigo Kudo, M et al.16 (2014), 21,5 pontos, Kudo, M et al.17(2022), 20 pontos, Lencioni, R et al. 13(2016), 16,5 pontos, Meyer, T et al.14(2017), 22 pontos, o artigo Pinter, M et al.15(2015) 20 pontos, e Sansonno, M et al.18 (2012), 19,5 pontos. Utilizou-se como ponto de corte para essa revisão, os artigos com pontuação igual ou superior a 20 (80%). No entanto, os artigos de Lencioni, R et al. 13(2016) e Sansonno, M et al.18 (2012), foram incluídos nesta revisão, por serem importantes para as análises pretendidas (Quadro 2).

Quadro 2: Aplicação do Checklist CONSORT11.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Checklist Item  | Hoffmann et al.12(2015)  | Kudo, et al.16(2014)  | Kudo, et al. 17(2022)  | Lencioni, et al. 13(2016)  | Meyer, et al. 14(2017)  | Pinter, et al. 15(2015)  | Sansonno, et al.18(2012)  |
| Item 1  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 2  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 3  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 4  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 5  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 6  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 7  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 8  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 9  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 10  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 11  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 12  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 13  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 14  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 15  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 16  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 17  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 18  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 19  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 20  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 21  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 22  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 23  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 24  |   |   |   |   |   |   |   |
| Item 25  |   |   |   |   |   |   |   |
| Total  | 23,5  | 21,5  | 20  | 16,5  | 22  | 20  | 19,5  |

Com relação ao local em que os estudos foram realizados, cinco ECR foram realizados em apenas um país (Hoffmann, K- et al.12 (2015) na Alemanha, Kudo, M- et al.17 (2022), no Japão, Meyer, T- et al. 14(2017), na Inglaterra, Pinter, M- et al.15 (2015) na Áustria e Sansonno, D- et al.18 (2012), na Itália. Além disso, um estudo foi realizado em treze países diferentes e um estudo foi realizado em doze países (Quadro 1). A média de idade dos participantes dos estudos variou bastante, com a média entre a menor e maior idade dos participantes do artigo Hoffmann, K- et al. 12 (2015) de 56 anos, do Kudo, M- et al. 16 (2014) de 53 anos, do Kudo, M-et al. 17 (2022), do Lencioni, R- et al. 13 (2016) de 64 anos, do Meyer, T- et al. 14 (2017) de 65,5 anos, do Pinter, M- et al. 15 (2015) de 62 anos, e o Sansonno, D- et al. 18 (2012) de 72,8 anos (Quadro 3).

Quadro 3: Características gerais dos estudos selecionados para a Revisão.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Autor (ano)  | Local  | Idade da população estudada  |
| Hoffmann, K et al. 12, (2015)  | Alemanha  | 43-69 anos  |
| Kudo, M et al. 16, (2014)  | Multicêntrico (China, Japão, Coreia, França, Taiwan, EUA, Tailândia, Espanha, Hong Kong, Argentina, Canadá e Itália)  | 21-85 anos  |
| Kudo, M et al. 17, (2022)  | Japão  | 36-86 anos  |
| Lencioni, R et al. 13, (2016)  | EUA, Espanha, Itália, China, Coreia do Sul, Taiwan, França, Inglaterra, Austrália, Bélgica, Canadá, Singapura, Áustria  | 63-64.5 anos  |
| Meyer, T et al. 14, (2017)  | Inglaterra  | 57-74 anos  |
| Pinter, M et al. 15 , (2015)  | Áustria  | 46-78 anos  |
| Sansonno, D et al. 18, (2012)  | Itália  | 66,4-79,2 anos  |

Os critérios de inclusão e exclusão dos ECR variam bastante também, de acordo com o tipo de tratamento sistêmico utilizado nos pacientes, com a função hepática preservada predominando em todos os critérios de inclusão. Ademais, o tamanho da amostra variou, em que a menor foi 40 pacientes, e a maior, 502 pacientes. A duração dos estudos obteve uma média de 5 anos, na qual a menor duração foi de 3 e a maior, 9 anos (Quadro 4).

20

Quadro 4: Características das populações dos estudos

|  |  |
| --- | --- |
| Autor (ano)  | Tamanho Duração do  da estudo  Critérios de inclusão Critérios de exclusão amostra (anos)  |
| Hoffmann, K et al.12, (2015)  | Pacientes > 18 anos, com CHC dentro dos critérios de Milão, classificados pelo mRECIST como sem invasão vascular (IV) ou metástases extrahepáticas (ME), índice de Karnofsky> 80%, função hepática (FH), renal e hematológica adequadas e teste negativo de gravidez  | Terapia sistêmica, anticâncer ou local prévia, eventos trombóticos ou embólicos, evento hemorrágico grau III dentro de 4 semanas alguma doença cardiovascular e pacientes HIV positivo ou com infecção descontrolada  | 50 pacientes  | 2008- 2013 (05 anos)  |
| Kudo, M et al. 16, (2014)  | Homens e mulheres> 18 anos, com CHC irresecável, elegíveis para a primeira TACE, FH Child-Pugh A ou B,score ECOG-OS 0-1, com função hepática adequada.  | Padrão difuso da doença, presença de IV ou ME ascite TACE prévia e tratamento sistêmico prévio para CHC  | 502 pacientes  | 2009-2012 (03 anos)  |
| Kudo, M et al. 17, (2022)  | Pacientes >20 anos, com expectativa de vida >/=12 semanas, com tumor local, sem presença de IV ou ME com no máximo 10 tumores<10 cm, pacientes que realizaram 1 ou 2 TACEs < 6 meses do início do estudo, ECOG 0-1, Score Child-Pugh</=7 e FH preservada  | Terapia sistêmica prévia, tumor maligno prévio ou atual, com doença cardíaca ou infecção, lesões tumorais difusas, ME, IV encefalopatia hepática, ascite, previamente tratados para CHC avançado e doença hepática descontrolada  | 156 pacientes  | 2011-2020 (09 anos)  |
| Lencioni, R et al. 13, (2016)  | CHC irresecável, multinodular, assintomático, sem IM ou ME Child Pugh A e FH compensada, ECOG 0, sem ascite, idade>/= 18 anos, com uma expectativa de vida>/= 12 semanas, adequada função da medula óssea e função hepática e renal compensadas  | CHC difuso, IM, ME, hepatopatia avançada, sangramento GI, encefalopatia ou ascite, contraindicações para embolização, se já teve tratamento local, realizou TACE, foi tratado com um inibidor kinase, ou recebeu anticíclicos ou radioterapia para CHC  | 307 pacientes  | 2009-2013 (04 anos)  |
| Meyer, T et al. 14, (2017)  | CHC de acordo com o critério AASLD, >/= 18 anos, com pelo menos uma lesão medida com o RECIST v1.1, não sendo candidato para ressecção ou transplante, ECOG 0-1, Child-Pugh A, Hb>/= 9 mg/dL, contagem de neutrófilo de pelo menos 1.5X109 células/litro, BT<50, AST ou ALT<5XLSN ou menos, ALP<4XLSN, Cr</= 1.5XLSN, INR</= 1.5XLSN e FE de pelo menos 45%  | ME, embolização prévia, terapia sistêmica ou radioterapia para CHC, contraindicação para embolização, terapia investigacional, grande cirurgia ou sangramento dentro de 4 semanas de entrada, encefalopatia hepática, oclusão de artéria hepática ou de veia porta, IAM dentro de 6 meses  | 313 pacientes  | 2010-2016 (06 anos)  |
| Pinter, M et al. 15 , (2015)  |  CHC em estágio inicial (BCLC A), nódulo único ou multinodular>/= 15 cm de diâmetro, sem contraindicação para TACE, pacientes virgens de tratamento ou com recorrência após ablação local ou ressecção.  | Pacientes com ICC NYHA>/=II ou com cardiomiopatia com FEV<45%, BCLC C ou D, com terapia transarterial, sangramentos de varizes, varizes esofágicas sem ligadura, cirurgia em 4 semanas, uso de anticoagulantes, HAS descontrolado, doença cardiovascular em 6 meses  | 40 pacientes  | 2006-2010 (04 anos)  |

Quadro

 Continuação do quadro 4: Características das populações do estudo

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Sansonno, D et al. 18, (2012)  | CHC estágio BCLC B, anti-HCV e HCV RNA positivos, Child-Pugh A e ECOG 0-1, sem terapia antiangiogênica ou pelo menos 4 semanas desde a terapia sistêmica e/ou a terapia antiviral, sem comprometimento renal, sem infecções, sem uso de anticoagulantes ou sem sangramento, sem DAC instável ou IAM recente  | Qualquer câncer concomitante distinto de CHC, falha renal requerendo diálise, ICC, infecção de Hepatite B ou HIV, abuso de droga ou álcool, arritmia cardíaca ventricular, evento tromboembólico, hemorragia ou sangramento dentro de 4 semanas e cirurgia grande dentro de 8 semanas  | 80 pacientes  | 2007-2011 (04 anos)  |

Na avaliação do tratamento combinado de QS e QT, cinco (71,4%) artigos (Hoffmann, K- et al.12 (2015), Kudo, M- et al.17 (2022), Lencioni, R- et al.13 (2016), Meyer, T- et al.14 (2017) e Sansonno, D- et al.18 (2012), que analisam a QT e a QS com o uso do Sorafenib, um (14,3%) artigo (Kudo, M- et al.16 (2014), que analisa a QT e a QS com o uso do Brivanib e outro (14,3%) artigo (Pinter, M- et al.15 2015) que analisa a QT e a QS, com o uso Bevacizumab (Quadro 6).

22 Quadro 5: Características dos estudos 1.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Autor (ano)  | Tipo de tratamento sistêmico analisado em associação a QT  | Desfechos analisados  | Características da neoplasia  |
| Hoffmann, K et al 12, (2015)  | Sorafenib como terapia neoadjuvante com QT em pacientes com indicação de transplante  | Primário: Tempo de Progressão (TTP). Outros desfechos: Resposta do tumor, Sobrevivência livre de progressão da doença (PFS) e Tempo para Transplante de fígado (TTLT).  | Todos são Carcinomas Hepatocelulares, com indicação de transplante  |
| Kudo, M et al 16, (2014)  | Brivanib como terapia adjuvante com QT em pacientes com CHC  | Primário: Sobrevivência global (OS) Secundário: Tempo para progressão da doença (TTDP), Tempo para avanço extrahepático ou invasão vascular (TTES/VI), taxa de TACE e segurança Exploratórios: Tempo de progressão radiológica (TTP) e resposta objetiva.  |  Todos são Carcinomas Hepatocelulares, elegíveis para TACE  |
| Kudo, M et al 17, (2022)  | Sorafenib em uso combinado com TACE em pacientes com CHC irresecável (TATICS TRIAL)  | Primário: PFS e OS Secundários: Taxa de resposta objetiva de TACE e Segurança  | Todos são Carcinomas Hepatocelulares irresecáveis  |
| Lencioni, R et al 13, (2016)  | Sorafenib em uso combinado com TACE para pacientes com CHC em estágio intermediário (SPACE TRIAL)  | Primário: TTP Secundário: Tempo para avanço extrahepático ou invasão vascular, Sobrevivência global, Taxa de resposta global (ORR), Taxa de controle da doença e Tempo de progressão irresecável  |  Todos são Carcinomas Hepatocelulares em estágio intermediário  |
| Meyer, T et al 14, (2017)  | Sorafenib em uso combinado com TACE em pacientes com CHC irresecável  | Primário: PFS Secundário: Sobrevivência geral , tempo de progressão, controle da resposta e da doença pelo mRECIST  |  Todos são Carcinomas Hepatocelulares irresecáveis  |
| Pinter, M et al 15 , (2015)  | Bevacizumab em associação com TACE em pacientes com CHC  | Primário: Progressão radiológica em 12 meses. Secundário: Segurança e sobrevivência global  | Todos são Carcinomas Hepatocelulares  |
| Sansonno, D et al 18, (2012)  | Sorafenib em associação com TACE para tratamento de pacientes com CHC com HCV positivo e em estágio intermediário do tumor  | Primário: Tempo para progressão Outros: Taxa de eventos adversos e grau de toxicidade  | Todos são Carcinomas Hepatocelulares, que tiveram Hepatite C e em estágio intermediário do tumor  |

Nos estudos, foram analisados pelos autores alguns desfechos, como Tempo de Progressão (TTP), Sobrevida Global (OS) e Sobrevida livre de progressão (PFS) (Quadro 3). As limitações dos estudos foram diversas, mas em três artigos a amostra foi pequena (Hoffmann, K- et al.12 (2015), Pinter, M- et al.15 (2015) e Sansonno, D- et al.18 2012) e em dois artigos, o desenho de estudo foi de fase II (Kudo, M- et al.17 (2022) e Pinter, M- et al.15 2015), e em um dos estudos, o desenho de estudo foi aberto (Kudo, M- et al.17 2022) (Quadro 6).

Com relação aos resultados, quatro artigos (Hoffmann, K- et al.12 (2015), Kudo, M- et al.16 (2014), Lencioni, R- et al.13 (2015) e Meyer, T- et al.14 2017) não mostraram aumento do tempo de progressão do tumor nem melhora na sobrevida global dos pacientes em uso de terapia combinada, em relação ao uso apenas da QT. Além disso, um artigo (Pinter, M- et al.15 2015) não mostrou melhora da resposta radiológica do tumor, um artigo (Kudo, M- et al.17 2022) não mostrou melhora da sobrevida global dos pacientes, mas demonstrou melhora na sobrevida livre de progressão e um artigo (Sansonno, D- et al.18 2012) demonstrou aumento do tempo de progressão do tumor. Portanto, cinco artigos (Hoffmann, K- et al.12 (2015), Kudo, M- et al.16 (2014), Lencioni, R- et al.13 (2015) e Meyer, T- et al.14 (2017) e Pinter, M- et al.15 2015) foram negativos e dois artigos (Kudo, M- et al.17 2022 e Sansonno, D- et al.18 2012), positivos para o objetivo deste estudo, ou seja, a eficácia do tratamento combinado de QT e QS para pacientes com indicação de QT (Quadro 6).

Quadro 6: Características dos estudos 2.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Autor (ano)  | Principais achados  | Limitações do estudo  | Revista publicada  |
| Hoffmann, K et al 12, (2015)  | 14 pacientes tiveram progressão do tumor. O TTP médio foi de 71 dias no GI e 85 dias no GC, a PFS foi comparável nos dois grupos. Além disso, as taxas de resposta objetiva e taxa de controle da doença permaneceram similares nos pacientes que usaram a terapia neoadjuvante. Os autores acreditam que esse estudo não evidencia a indicação do uso de Sorafenib com QT para CHC antes do transplante  | Tamanho da amostra, que pode gerar um erro tipo 2  | BMC CANCER  |
| Kudo, M et al 16, (2014)  | A análise mostrou que não houve melhora nos desfechos primários de OS nos grupos, além disso, o uso de Brivanib melhorou TTES/VI, TTP e taxa de TACE, mas não melhorou TTDP em comparação ao placebo.  | A limitação desse estudo foi a finalização precoce, devido a um número de eventos de mortalidade menor do que o esperado  | HEPATOLOGY  |
| Kudo, M et al 17, (2022)  | A análise mostrou que a sobrevivência livre de progressão da doença foi significativamente maior no grupo intervenção, não houve uma significativa melhora do tratamento combinado em relação ao grupo controle, mas sobrevivência global foi melhor no grupo intervenção  | Foi um estudo aberto, em que os participantes e pesquisadores não foram cegados, além de que esse estudo foi tratado como um estudo Fase II.  | LIVER CANCER  |
| Lencioni, R et al 13, (2016)  | A média de TTP foi similar nos dois grupos, tempo médio para avanço extrahepático ou invasão vascular foi similar e sobrevivência global não foi alcançada. A combinação então não melhorou o TTP  |   | JOURNAL OF HEPATOLOGY  |
| Meyer, T et al 14, (2017)  | Não houve evidência de diferença no PFS nos dois grupos, na sobrevivência global e no tempo de progressão da doença  |   | THE LANCET GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY  |
| Pinter, M et al 15,(2015)  | Não houve melhora na resposta radiológica do tumor ou na sobrevida  | Amostra pequena e o desenho de estudo ser de fase II  | JOURNAL OF VASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY  |
| Sansonno, D et al 18, (2012)  | Houve aumento do Tempo de progressão no grupo intervenção  | Amostra pequena e maior risco de viés pelo Rob2  | THE ONCOLOGIST  |

Legenda: GC: Grupo controle; GI: Grupo Intervenção; TTP: Time to Progression/Tempo para progressão;

25

# 6. Discussão:

Essa Revisão Sistemática foi importante para a comunidade científica, à medida que demonstrou que não houve uma eficácia no tratamento combinado de QT e QS, em comparação com o tratamento com apenas QT em pacientes com indicação de QT como tratamento de CHC, à medida que cinco artigos analisados foram negativos para o objetivo de estudo e apenas dois artigos tiveram resultado positivo. Os dois artigos positivos apresentaram algumas limitações na metodologia, à proporção que um deles apresentou um maior risco de viés (40%) através da análise do ROB2, se comparado aos demais, e o outro artigo era um estudo aberto, sem a presença de duplo cegamento do observador e do paciente, o que aumenta o risco de viés de análise desse artigo. Além disso, a amostra de um desses artigos continha apenas 80 pacientes, o que é uma amostra pequena, e que pode gerar um viés na análise desses pacientes.

Outros fatores limitantes nesse estudo foram que três artigos analisados continham uma amostra menor que 100 pacientes, podendo gerar erro tipo II na análise, mas também, quatro artigos analisados foram estudos exploratórios de fase II, em contraponto aos outros três estudos, os quais são de fase III, e portanto, são mais seguros e robustos que os estudos de fase II. Além disso, as amostras utilizadas pelos ECR foram heterogêneas, visto que a maioria dos pacientes com indicação para uso de QT apresentam CHC em estágio intermediário (BCLC B), como os artigos Kudo, M- et al.16 (2014), Lencioni, R- et al.13(2016) e Sansonno, M- et al. 18 (2012). Porém, pacientes em estágio inicial (BCLC A) e com indicação de transplante hepático, podem se beneficiar da realização de QT antes do transplante, para tentar retardar o avanço do tumor e garantir que o paciente continue na lista de transplante 20, como a amostra utilizada no artigo Hoffmann, K et al.12 (2015). Ademais, no artigo Pinter, M- et al.15 (2015), os pacientes selecionados poderiam apresentar CHC em estágio intermediário (BCLC B) ou inicial (BCLC A) com indicação de QT, e nos artigos Kudo, M- et al.17 (2022), Meyer, T- et al.14(2017), a indicação para o uso de QT, era a presença de CHC irresecável. Concluindo, assim, que os pacientes que participaram dos estudos, apesar de apresentarem indicação para a realização da QT, poderiam apresentar tumores com características diferentes.

A QT age localmente, através da embolização de artérias hepáticas que nutrem o tumor, e assim, geram a necrose tumoral. Dessa forma, há uma hipóxia tumoral, que estimula o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o qual pode causar a revascularização local. Em contrapartida, sabe-se que o sorafenib, principal droga sistêmica utilizada na QS, inibe o fator de crescimento endotelial vascular20. Desse modo, em teoria, o uso combinado de QT e Sorafenib, presente em cinco artigos dessa RS, microscopicamente deveria levar a uma ação anti-tumoral, à medida que o Sorafenib inibiria o VEGF e a revascularização do tumor, causada pela QT. Porém, na prática, esse mecanismo teórico não foi observado, à proporção que, como foi demonstrado nos ECR analisados, o tratamento combinado não apresentou benefícios aos pacientes com CHC, e, como não houve diferença na sobrevida e aumento no tempo de progressão do tumor de pacientes que fizeram uso apenas de QT e de pacientes que usaram a terapia combinada, não se deve expor o paciente com um câncer agressivo e que já é exposto a uma terapia de QT, a uma segunda terapia que não vai trazer benefícios na prática, mas poderia trazer malefícios.

Além disso, sabe-se que o CHC é subdividido em 5 grupos de acordo com a classificação de Barcelona (BCLC 0, BCLC A, BCLC B, BCLC C e BCLC D)3. Dentro dessa divisão, o subgrupo BCLC B engloba tumores heterogêneos, em que em teoria, um paciente pode apresentar 2 nódulos, nos quais um deles possui 4 cm de comprimento ou 10 nódulos, sem invasão intravascular ou metástase extra-hepática, e com função hepática preservada, cujo tratamento será o mesmo. Dentro disso, como não foram observados nesse estudo diferenças na sobrevida e no tempo de progressão do tumor de pacientes que fizeram uso da terapia combinada e de pacientes que usaram apenas QT, espera-se que haja uma maior abertura desse leque de classificação de Barcelona, com novas subdivisões, a partir das quais, a terapia combinada, a partir de estudos mais robustos de fase III e com a metodologia bem desenhada, poderia trazer benefícios em algum desses subgrupos mais específicos, visto que as características dos tumores preconizados pela classificação de Barcelona, mas também presentes nos ECR analisados, foram heterogêneas.

Novas perspectivas têm sido traçadas no âmbito da terapia sistêmica com o uso de imunoterápicos biológicos, à medida que o fígado é tolerante imunobiologicamente e o uso dessas drogas imunoterápicas, estimulam a criação de um ambiente hepático microscópico antitumoral, através do bloqueio da ligação de proteínas que funcionam como pontos de checagem com seus ligantes específicos, e dessa forma, apresentam uma ação contra o desenvolvimento do tumor8. Dessa maneira, acredita-se que o uso de terapias combinadas de imunoterápicos biológicos como QS e QT, pode trazer benefícios aos pacientes com indicação para QT. Portanto, mais estudos devem ser realizados com essa amostra de pacientes, a fim de buscar novas opções de terapias para o CHC e assim, uma maior sobrevida e qualidade de vida aos pacientes acometidos por este tumor.

# 7. Conclusão:

Portanto, observa-se que o tratamento combinado de QT e QS em pacientes com indicação de QT como tratamento de CHC, não demonstrou benefício em relação ao tratamento com QT, à proporção que não foi observada uma margem de diferença entre a sobrevida dos pacientes que fizeram uso dos dois tipos de tratamento. Dessa forma, o tratamento combinado não deve ser realizado nesses pacientes.

Esse trabalho foi importante para a comunidade científica, à medida que, apesar dos fatores limitantes, demonstrou que não se deve realizar a terapia combinada em pacientes com indicação com QT, e deve-se poupar esses pacientes de serem expostos a uma segunda terapia sem necessidade. Dessa maneira, mais estudos devem ser desenvolvidos nessa área, especialmente com terapias sistêmicas utilizando drogas imunoterápicas, para buscar uma maior opção de terapias que possam principalmente, aumentar a sobrevida de pacientes com CHC.

**Referências:**

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. [Internet] 2021 May Cited [2022 may 07];71(3):209–49. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/].

1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Vol. 391, The Lancet. Lancet Publishing Group [Internet]; 2018. Cited [2022 may 07] p. 1301–14. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)300102/fulltext].

1. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. Longo DL, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2019 Apr 11. Cited [2022 may 09];380(15):1450–62. Available from: [http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1713263].

1. Kim E, Viatour P. Hepatocellular carcinoma: old friends and new tricks. Exp Mol Med [Internet]. 2020 Cited [2022 may 09];52:1898–907. Available from: [https://doi.org/10.1038/s12276-020-00527-1].

1. Minha Biblioteca: Clínica Médica, Volume 4: Doenças do Aparelho Digestivo, Nutrição e Doenças Nutricionais [Internet]. [cited 2022 September 29]. Available from: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520447741/pageid/525].

1. Chang Y, Jeong SW, Jang JY, Kim YJ. Molecular Sciences Recent Updates of Transarterial Chemoembolilzation in Hepatocellular Carcinoma. [Internet]. [cited 2022 September 29]. Available from: [www.mdpi.com/journal/ijms].

1. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. Mol Cancer Ther [Internet]. 2008. Cited [2022 september 24];7(10):3129–69. Available from:

[http://aacrjournals.org/mct/article-pdf/7/10/3129/1878679/3129.pdf].

1. Liu Z, Liu X, Liang J, Liu Y, Hou X, Zhang M, et al. Immunotherapy for

Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Future Prospects. [Internet] Cited [2022 september 24] Available from: [www.frontiersin.org].

1. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, The BMJ. BMJ Publishing Group; [Internet] 2021 Cited [2022 October 01]; Available from: [https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71].

1. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol.

[Internet] 2016 Jan 1 Cited [2022 October 02] ;69:225–34. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092286/].

1. Lista de informações CONSORT 2010 para incluir no relatório de um estudo randomizado [Internet]. Cited [2022 October 02] Available from: [www.consortstatement.org].

1. Hoffmann K, Ganten T, Gotthardtp D, Radeleff B, Settmacher U, Kollmar O, et al. Impact of neo-adjuvant Sorafenib treatment on liver transplantation in HCC patients - a prospective, randomized, double-blind, phase III trial. BMC Cancer. [Internet]. 2015 May 11. Cited [2022 October 02];15(1). Available from:

[https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1373-z].

1. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. J Hepatol. [Internet]. 2016 May 1. Cited [2022 October 03];64(5):1090– 8. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26809111/].

1. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. [Internet]. 2017 Aug 1; Cited [2022 October 03]. 2(8):565–75. Available from:

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648803/].

1. Pinter M, Ulbrich G, Sieghart W, Kölblinger C, Reiberger T, Li S, et al. Hepatocellular carcinoma: A phase II randomized controlled double-blind trial of transarterial chemoembolization in combination with biweekly intravenous administration of bevacizumab or a placebo1. Radiology. [Internet]. 2015 Dec 1. Cited [2022 October 03]. 277(3):903–12. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26131911/].

1. Kudo M, Han G, Finn RS, Poon RTP, Blanc JF, Yan L, et al. Brivanib as Adjuvant Therapy to Transarterial Chemoembolization in Patients With Hepatocellular

Carcinoma: A Randomized Phase III Trial. HEPATOLOGY [Internet]. 2014. Cited [2022 October 03]; 60:1697–707. Available from:

[https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.27290].

1. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, et al. Final Results of

TACTICS: A Randomized, Prospective Trial Comparing Transarterial

Chemoembolization Plus Sorafenib to Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer. [Internet]. 2022 Jul 10 Cited [2022 October 03];11(4):354–67. Available from:

[https://karger.com/lic/article/11/4/354/828612/Final-Results-of-TACTICS-ARandomized-Prospective].

1. Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib: A Sequential Therapeutic Scheme for HCV-Related Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. Oncologist. [Internet]. 2012 Mar 1 Cited [2022 October 04]. ;17(3):359– 66. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316921/].

1. Gish RG, Gordon SC, Nelson D, Rustgi V, Rios I. A randomized controlled trial of thymalfasin plus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatol Int. [Internet]. 2009 Cited [2022 Oct 04];3(3):480–9. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19669251/].

1. Chang Y, Jeong SW, Jang JY, Kim YJ. Recent updates of transarterial chemoembolilzation in hepatocellular carcinoma. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; [Internet] 2020. Cited [2023 Sep 20]. p. 1–20. Available from: [https://www.mdpi.com/1422-0067/21/21/8165].