



**CURSO DE MEDICINA**

**ALEXANDRE JOSÉ DE SANTANA MORAES**

**COMPARAÇÃO ENTRE O USO DE SORAFENIBE E OUTRAS DROGAS  
SISTÊMICAS PARA PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA  
HEPATOCELULAR AVANÇADO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR**

**2024**

**Alexandre José de Santana Moraes**

**COMPARAÇÃO ENTRE O USO DE SORAFENIBE E OUTRAS DROGAS  
SISTÊMICAS PARA PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA  
HEPATOCELULAR AVANÇADO: 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 parcial para aprovação no 4º ano do curso de Medicina.

Orientadora: Daniela Rosa Magalhães Gotardo

**Salvador**

**2024**

## RESUMO

**Introdução:** O carcinoma hepatocelular (CHC) ocupa a quarta posição de maior índice de mortalidade entre todos os tipos de câncer, além de ser considerado o sexto tipo mais comum de neoplasia maligna, este tipo de câncer é o desfecho de pior prognóstico para pacientes portadores de cirrose hepática, principal fator de risco dessa neoplasia, os tratamentos atuais para essa neoplasia consistem em ablação, ressecção, transplante hepático, quimioembolização transarterial e tratamento sistêmico medicamentoso. Este último ainda é tratamento paliativo para pacientes com CHC avançado, tendo o Sorafenibe como a principal droga, mas novos medicamentos estão sendo estudados. Assim, avaliar a eficácia dessas novas substâncias é importante para melhor qualidade de vida desses pacientes. **Objetivo:** Comparar a resposta terapêutica de outras drogas sistêmicas com o uso de Sorafenibe em pacientes portadores de CHC avançado. **Metodologia:** O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura, baseada pelo protocolo PRISMA. Foi realizada uma busca de dados nas plataformas PUBMED/MEDLINE e CENTRAL, por meio da elaboração de descritores booleanos relacionados com o tema da pesquisa. Os estudos foram avaliados por dois revisores independentes. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados publicados entre 2018 até abril de 2023. Foram excluídos relatos de caso, estudos observacionais, guidelines, revisões sistemáticas, scoping review, cartas a editor, análises de custo-benefício, estudo em animais experimentais e estudos duplicados. A qualidade dos artigos foi avaliada por meio da Cochrane Risk Of Bias Tool 2.0 e da Consolidated Standards of Reporting Trials. **Resultados:** Os estudos selecionados reuniram uma amostra de 2.685 pacientes com média de idade de 58,50 anos. As drogas comparadas ao Sorafenibe (1.158 pacientes) foram Atezolizumab + Bevacizumab (336 pacientes), Levantinibe (478 pacientes), Donafenibe (334 pacientes) e Sintilimab + Bevacizumab (380 pacientes), estas drogas apresentaram melhores valores de Sobrevida Global Média e Sobrevida Livre de Progressão em comparação ao Sorafenibe. Por outro lado Sorafenibe demonstrou menor percentil de Eventos Adversos Graves. Atezolizumab + Bevacizumab foi destacado pelos valores de Taxa de Resposta Objetiva Confirmada e Taxa de Controle de Doença frente ao Sorafenibe, 27,2% e 73,6% contra 11,9% e 55,3% respectivamente. **Conclusão:** A combinação medicamentosa Atezolizumab + Bevacizumab demonstrou superioridade comparada ao uso de Sorafenibe em relação a Sobrevida Livre de Progressão, Taxas de Resposta Objetiva Confirmada e Taxa de Controle de doença. Como também, a medicação Levantinibe demonstrou não inferioridade em comparação com Sorafenibe seguindo esses mesmos critérios.

**Palavras-chave:** Carcinoma Hepatocelular Avançado. Tratamento sistêmico. Sorafenibe. Atezolizumab + Bevacizumab.

## ABSTRACT

**Background:** Hepatocellular carcinoma (HCC) ranks as the fourth highest in mortality rates among all cancer types and is considered the sixth most common type of malignant neoplasm. This cancer is the outcome with the worst prognosis for patients with hepatic cirrhosis, the main risk factor for this neoplasm. Current treatments for this neoplasm include ablation, resection, liver transplantation, transarterial chemoembolization, and systemic drug treatment. The latter remains a palliative treatment for patients with advanced HCC, with Sorafenib being the primary drug, but new medications are being researched. Thus, assessing the efficacy of these new substances is important for improving the quality of life of these patients.

**Objective:** To compare the therapeutic response of other systemic drugs with the use of Sorafenib in patients with advanced HCC. **Methodology:** This study is a systematic review of the literature, based on the PRISMA protocol. A data search was conducted on the PUBMED/MEDLINE and CENTRAL platforms, using Boolean descriptors related to the research theme. The studies were evaluated by two independent reviewers. Included were randomized clinical trials published between 2018 and April 2023. Excluded were case reports, observational studies, guidelines, systematic reviews, scoping reviews, letters to the editor, cost-benefit analyses, experimental animal studies, and duplicate studies. The quality of the articles was assessed using the Cochrane Risk Of Bias Tool 2.0 and the Consolidated Standards of Reporting Trials. **Results:** The selected studies compiled a sample of 2,685 patients with an average age of 58.50 years. The drugs compared to Sorafenib (1,158 patients) were Atezolizumab + Bevacizumab (336 patients), Lenvatinib (478 patients), Donafenib (334 patients), and Sintilimab + Bevacizumab (380 patients), these drugs showed better values for Median Overall Survival and Progression-Free Survival compared to Sorafenib. On the other hand, Sorafenib demonstrated a lower percentile of Serious Adverse Events. Atezolizumab + Bevacizumab was highlighted for its values of Confirmed Objective Response Rate and Disease Control Rate against Sorafenib, 27.2% and 73.6% versus 11.9% and 55.3% respectively. **Conclusion:** The drug combination Atezolizumab + Bevacizumab demonstrated superiority compared to the use of Sorafenib in terms of Progression-Free Survival, Confirmed Objective Response Rates, and Disease Control Rate. Additionally, Lenvatinib demonstrated non-inferiority compared with Sorafenib following the same criteria.

**Keywords:** Advanced Hepatocellular Carcinoma, Systemic Treatment, Sorafenib, Atezolizumab + Bevacizumab.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>7</b>
2.1	Geral.....	7
2.2	Específicos.....	7
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>15</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>32</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>35</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>36</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Há 30 anos, doenças crônicas de origem infecciosa como tuberculose, infecção por HIV e hepatite C possuíam altas taxas de mortalidade, no entanto, com o avanço da ciência médica e o advento de melhores terapias medicamentosas sistêmicas, essa realidade conseguiu ser modificada, pois tais doenças foram controladas e algumas até mesmo alcançando a cura.<sup>1-3</sup> Entretanto, no panorama atual, outras patologias crônicas ocupam esse lugar, como um principal exemplo: o câncer.<sup>4</sup> Nesse contexto, o carcinoma hepatocelular (CHC) situa-se em uma condição de destaque entre essas afecções oncológicas, pois ocupa a quarta posição de maior índice de mortalidade entre todos os tipos de câncer.<sup>5</sup> Além disso, de acordo com a *International Agency for Research on Cancer*, o CHC é considerado o sexto tipo mais comum de neoplasia maligna na atualidade, em 2020 por exemplo, 905 677 novos casos foram diagnosticados.<sup>6</sup>

Desta forma, este tipo de câncer é o desfecho de pior prognóstico para pacientes portadores de cirrose hepática, uma vez que é a principal causa de morte e a complicação mais usual para esse perfil de paciente.<sup>7</sup> Quando pensamos na epidemiologia mundial, o leste asiático e o continente africano lideram com os maiores índices de incidência e mortalidade<sup>5</sup>, por outro lado, o Brasil fica atrás de muitos países, obtendo, assim, uma incidência média de 3,5% ao ano em pacientes com cirrose.<sup>8,9</sup>

Diante disso, o principal motivo que interfere nesses dados epidemiológicos é a ocorrência dos fatores de risco para CHC nessas localidades, destarte, são considerados como os principais as seguintes condições: cirrose hepática, infecção por vírus da hepatite B (HBV) e/ ou vírus da hepatite C (HCV), esteatohepatite não alcoólica (NASH), esteatose alcoólica associada ao abuso de álcool, hepatites autoimunes, injúria hepática por indução medicamentosa e exposição à aflatoxina.<sup>10,11</sup>

Nesse cenário, entendendo a relevância dessa patologia, as condutas terapêuticas são de extrema importância para promover melhores prognósticos e até mesmo a cura dos pacientes portadores de CHC. Desta maneira, as atuais modalidades terapêuticas existentes são: ablação, ressecção, transplante hepático, quimioembolização transarterial e tratamento sistêmico medicamentoso.<sup>12</sup> Este último ainda é utilizado somente como tratamento paliativo, evidenciando o medicamento Sorafenibe, um inibidor de quinase, como a principal droga de escolha para pacientes com CHC avançado.<sup>13</sup> Porém novos estudos estão sendo publicados e em andamento para o aperfeiçoamento da terapia sistêmica.<sup>14,15</sup>

Por isso, identificando a importância dessa temática e de como tratamentos mais eficientes e efetivos podem contribuir com melhores desfechos aos pacientes portadores de CHC, associando, também, à carência de informações atuais, baixo estado da arte sobre o tema e histórico de como tratamentos medicamentosos sistêmicos foram e são fundamentais para a mudança de curso de diversas patologias, o presente trabalho detém como justificativa a abordagem científica atual sobre a eficácia de novas terapias sistêmicas em comparação à utilização do Sorafenibe a fim de contribuir com a comunidade médica, com o meio científico e principalmente com os pacientes portadores de CHC.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Comparar a resposta terapêutica de outras drogas sistêmicas com o uso de Sorafenibe em pacientes portadores de CHC avançado.

### **2.2 Específicos**

Caracterizar as reações adversas dessas terapias.

Caracterizar a evolução dos pacientes portadores de CHC avançado.



### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 – O carcinoma hepatocelular

O CHC é ocasionado, assim como outros tipos de câncer, por uma disfunção no processo de desenvolvimento, crescimento, proliferação e controle do ciclo celular que pode acometer desde uma célula-tronco hepática até mesmo um hepatócito mais desenvolvido.<sup>16</sup> Assim, o processo inflamatório com seu consequente estresse oxidativo e possíveis alterações na resposta imune do indivíduo, além de alterações genômicas de DNA, alterações na cascata de supressão tumoral e a exposição direta às substâncias carcinogênicas no microambiente celular são os principais mecanismos causais para o acometimento do processo neoplásico.<sup>17</sup>

Dessa maneira, é possível correlacionar esses mecanismos com os fatores de risco do CHC. Diante disso, a cirrose hepática, como principal fator de risco dessa neoplasia, relaciona-se com o todo o processo cirrótico, pois nele há inflamação, há destruição tissular, há proliferação e desenvolvimento celular de regeneração que estão diretamente relacionados como fatores de risco para os mecanismos causais do processo neoplásico<sup>18,19</sup>; a infecção por Hepatite C está vinculada ao processo crônico de inflamação que tal patologia provoca, resultando, portanto, em mudanças do microambiente celular que favorecem o desenvolvimento oncológico.<sup>20</sup> A infecção por Hepatite B possui algumas particularidades, uma vez que além do processo inflamatório associado, o vírus, por ser de DNA, é um agente carcinogênico envolvido de forma direta nas alterações genômicas que provocam o acometimento do câncer<sup>21</sup>; a esteatohepatite não alcoólica possui relação causal com o estresse oxidativo, estresse metabólico, processo inflamatório e indução do sistema imune que esta afecção pode ocasionar no tecido hepático<sup>22</sup>; o uso do álcool que está diretamente associado ao surgimento da cirrose e ao possuir características carcinogênicas<sup>11</sup>; por fim a exposição à aflatoxina, metabólico da espécie fúngica *Aspergillus sp*<sup>23</sup>, o qual também possui fatores carcinogênicos, além do risco para a formação da síndrome cirrótica.

Dentro desse cenário, é indubitável afirmar que a cirrose possui uma prevalência extremamente alta no CHC tendo em vista que todos os fatores de risco podem ocasionar a cirrose e de maneira autossuficiente possui fisiopatologia favorável ao quadro oncológico. Entretanto, é válido mencionar que alguns fatores de risco podem promover o aparecimento do CHC sem cirrose associada, como a NASH e a infecção pelo vírus da hepatite B.<sup>24</sup>

### 3.2 – Classificação do CHC e manejo

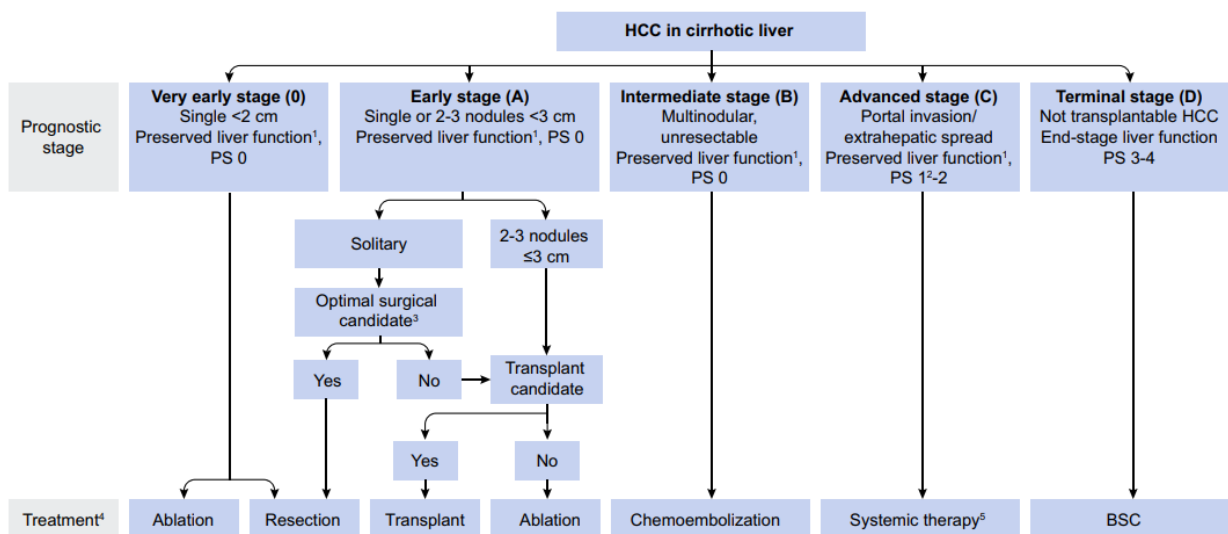
Em meio a essas condições, é possível identificar uma característica peculiar do CHC em relação aos outros tipos de câncer, já que em mais de 90% dos casos ele estará relacionado com prejuízo da função hepática provocado pela cirrose.<sup>19</sup> Nesse cenário, de uma forma diferente da maioria das patologias oncológicas, o tumor do CHC não predomina a utilização do sistema TNM como forma de estadiamento, além de muitas vezes não existir necessidade de estudo anatomopatológico, uma vez que seu diagnóstico pode ser fornecido unicamente pela presença de imagem radiológica dinâmica típica do CHC após a realização de um rastreamento realizado com ultrassonografia e o marcador tumoral alfa fetoproteína.<sup>25</sup> Vale mencionar que os exames dinâmicos de imagem consistem em ressonância magnética e tomografia com contraste. Além disso, nesse cenário, o estadiamento e manejo do paciente portador de CHC também está diretamente relacionado com a capacidade funcional hepática.<sup>26</sup>

Sendo assim, o sistema de estadiamento *Barcelona Clinical Liver Cancer* (BCLC) é o principal critério utilizado para avaliar a extensão e progressão do CHC a fim de estabelecer os melhores manejos para cada nível.<sup>26</sup> Destarte, o BCLC caracteriza o carcinoma hepatocelular nos seguintes estágios:

- Estágio 0 (muito precoce): presença de tumor único  $\leq 2$ cm e paciente com Child-Pugh A

- Estágio A (inicial): presença de tumor único ou até 3 nódulos com dimensões  $\leq$  3cm e paciente com Child-Pugh A ou B.
- Estágio B (intermediário): presença multinodular e paciente com Child-Pugh A ou B;
- Estágio C (avançado): presença de pelo menos um dos seguintes critérios: invasão vascular ou disseminação extra-hepática, além de paciente Child-Pugh A ou B;
- Estágio D (terminal): presença de qualquer forma tumoral e paciente com Child-Pugh C.

A BCLC contempla nos seus estágios a avaliação da disfunção hepática decorrente da cirrose. Para isso, o outro critério utilizado é a Classificação Child-Pugh, a qual estratifica a cirrose do paciente em nível A (função hepática preservada), B (função hepática moderadamente prejudicada) e C (disfunção hepática avançada) considerando os seguintes aspectos: Nível de Bilirrubina sérica, Nível de albumina sérica, Tempo de protrombina, Presença de ascite, Encefalopatia hepática. Assim, é possível realizar o manejo para o tratamento do paciente portador de CHC com base no seguinte algoritmo formulado pela *European Association for the Study of the Liver* (EASL) utilizando os critérios de Barcelona: <sup>13</sup>



**Figura 01** - Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018 Jul;69(1):182–236. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)30215-0/fulltext#secst180](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)30215-0/fulltext#secst180)

É válido mencionar que nesse algoritmo a “função hepática preservada” corresponde a Child-Pugh A e B enquanto “função hepática em estágio terminal” corresponde à Child-Pugh C. Ademais, a ablação, ressecção e transplante são consideradas terapias curativas, promovendo, assim, uma taxa de sobrevida maior do que 6 anos, por outro lado, quimioembolização e terapia sistêmica são considerados tratamentos paliativos, oferecendo uma taxa entre 19 a 30 meses de sobrevida. Por fim, com base no fluxograma, é possível identificar o perfil de pacientes estudado nesse presente trabalho, o qual corresponde ao Estágio Avançado (C), como também a modalidade terapêutica abordada que consiste na terapia sistêmica.<sup>9,13,27</sup>

### **3.2 – Sorafenibe**

O Sorafenibe é a droga mais utilizada como primeira linha na terapia sistêmica atualmente. Nesse cenário, esse fármaco foi aprovado em 2007 pela agência federal norte americana *Food and Drug Administration (FDA)*<sup>28</sup> e passou uma década como única opção terapêutica de tratamento paliativo para o CHC.<sup>29</sup> Ao tratar do cenário brasileiro, tal substância é aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), entretanto a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) ainda não foi aprovada mesmo com duas deliberações sobre essa temática na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC).<sup>9</sup> O Sorafenibe age como um inibidor de vários receptores quinases que interferem na manutenção da atividade e proliferação das células tumorais. Sendo assim, os principais alvos de inibição do Sorafenibe consistem nos receptores: Receptor de Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGFR), Receptor do Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGFR), Receptor KIT e Receptor RAF.<sup>30</sup>

O VEGFR é um receptor presente nas células endoteliais dos vasos sanguíneos que desempenha uma função fundamental na angiogênese, isto é, na formação de novos vasos sanguíneos. Dessa maneira, contextualizando com o desenvolvimento do CHC, a sua inibição contribui para que o tumor não consiga aumentar o seu

crescimento, visto que o CHC é extremamente vascularizado e necessita do aporte sanguíneo para a sua manutenção e expansão.<sup>31</sup> O PDGFR consiste em um receptor situado nas células tumorais e em células do estroma, tais como fibroblastos e células da musculatura lisa, destarte, a sinalização através da ativação desse receptor é essencial para o processo de proliferação tumoral, migração e angiogênese, desse jeito, a sua inibição consequentemente dificulta a manutenção da atividade e crescimento do CHC.<sup>29</sup> KIT é um receptor que está intimamente associado ao processo de regulação do crescimento e diferenciação celular, assim, a sua ativação anormal é um importante fator para o progresso neoplásico, portanto inibir essa atividade é uma estratégia terapêutica nesse cenário.<sup>30</sup> O receptor de tirosina quinase RAF faz parte da via de sinalização por Proteína Quinase Ativada por Mitógeno (MAPK), esta via está relacionada com o controle da proliferação, diferenciação, envelhecimento e morte celular, de modo semelhante com a interação dos outros receptores, o fato do Sorafenibe agir nessa via contribui para o tratamento paliativo do CHC.<sup>32</sup>

Vale destacar que o Sorafenibe é um medicamento oral e a sua a posologia consiste em 400 mg, uso diário, duas vezes ao dia. Em relação à tolerabilidade, o medicamento costuma ser bem tolerado pelos pacientes, apresentando, assim, como principais efeitos adversos a diarreia, síndrome palmo-plantar e fadiga.<sup>33</sup>

### **3.3 – Outras drogas sistêmicas**

Após o lançamento do Sorafenibe e o seu longo período como única droga de escolha, diversos fármacos foram sendo estudados, desenvolvidos e aos poucos sendo lançados como nova possibilidade de terapia sistêmica, entre eles, existe a combinação de Atezolizumab e Bevacizumab. Assim, essa combinação oferece um mecanismo de ação diferente do Sorafenibe, visto que tais fármacos são anticorpos que fazem ligações com receptores importantes para o processo da manutenção de atividade neoplásica.<sup>34,35</sup>

Diante disso, o Atezolizumab é um anticorpo monoclonal o qual interage com a proteína de morte programada ligante 1 (PD-L1). Tal proteína faz ligação com os receptores PD-1 e B7-1 que são responsáveis pela inibição da atividade das células T. Nesse sentido, o Atezolizumab ao inibir essa ligação consegue aumentar a resposta imunológica adaptativa contra as células tumorais.<sup>36,37</sup> O Bevacizumab, por sua vez, é um anticorpo monoclonal que interage com o ligante do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) prejudicando, assim, a angiogênese a qual favorece o desenvolvimento tumoral.<sup>38</sup> Vale ressaltar que ambas as substâncias isoladamente já são aprovadas e indicadas para a utilização em outras neoplasias, tais como o câncer de pulmão, de bexiga, de mama e colorretal. Além disso, é importante mencionar que a apresentação dessas drogas consiste em solução e o uso é por via intravenosa. Como efeitos adversos, os pacientes podem apresentar hipertensão, fadiga, proteinúria e diarreia.<sup>35</sup>

O Lenvatinibe é um inibidor de múltiplos receptores de tirosina quinase, demonstrando propriedades antiangiogênicas potentes, e é utilizado no tratamento de várias neoplasias, tanto como monoterapia quanto em combinação com outras terapias. Este medicamento atua inibindo a atividade das quinases dos receptores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), os receptores VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3. Além disso, o Lenvatinib também inibe outras RTKs envolvidas na angiogênese patológica, crescimento tumoral e progressão do câncer, incluindo os receptores do fator de crescimento de fibroblastos (FGF) FGFR1, 2, 3 e 4; o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas alfa (PDGFR $\alpha$ ), KIT e RET. A apresentação do Lenvatinib é em cápsulas orais disponíveis em várias dosagens. Como efeitos adversos principais, a medicação apresenta hipertensão, diarreia, fadiga ou astenia, diminuição do apetite, perda de peso corporal, náusea, estomatite, síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar e proteinúria.<sup>39,40</sup>

Donafenibe é um inibidor multiquinase oral de moléculas pequenas, sendo um derivado deuterado do sorafenib. Ele atua inibindo múltiplas quinases receptoras, incluindo o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e as quinases RAF. A

dosagem recomendada de Donafenib é de 200 mg contraindicado em pacientes com sangramento ativo, úlceras pépticas ativas, hipertensão não controlada ou comprometimento hepático grave. Apresenta como principais efeitos colaterais elevação de transaminases, hipocalcemia e toxicidade cutânea.<sup>41</sup>

Sintilimab é um anticorpo monoclonal IgG4 totalmente humano que se liga ao receptor PD-1. Ao bloquear a interação de PD-L1 com seus ligantes, o Sintilimab ajuda a restaurar a resposta antitumoral das células T endógenas. Os efeitos colaterais comuns do Sintilimab incluem febre, disfunção tireoidiana, elevação das enzimas hepáticas e inflamação pulmonar.<sup>42,43</sup>

Por fim, analisar e comparar a eficácia dessas novas drogas em relação ao tradicional uso do Sorafenibe representa a descoberta de um possível avanço na conduta de um câncer com extrema prevalência e alto índice de mortalidade. Ademais, a busca pelo aprimoramento e progresso é uma característica inerente do pensamento científico a qual todos os profissionais de saúde, no papel de representantes da ciência, precisam preservar e defender.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 - Desenho de estudo**

O estudo em questão é uma Revisão Sistemática da literatura, sem metanálise, classificado como secundário ao tratar da originalidade dos dados clínicos.

### **4.2 - Estratégia de busca**

As bases de dados utilizadas para a obtenção dos artigos foram a PUBMED/MEDLINE e CENTRAL, por meio da combinação de descritores, incluindo termos do *Medical Subject Headings* (MeSH), dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e contrações dos descritores, utilizando os booleanos “or” e “and”. Diante disso, baseando-se na estratégia PICO, os termos foram associados por meio de operadores booleanos obtendo a seguinte fórmula: ("carcinoma, hepatocellular"[MeSH] OR ("carcinoma" AND "hepatocellular") OR "hepatocellular carcinoma" OR ("hepatocelular" AND "carcinoma")) AND ("sorafenib"[MeSH] OR "sorafenib" OR "sorafenib s"). Além disso, os filtros de busca por tempo e desenho de estudo também foram utilizados.

### **4.3 - Critérios de elegibilidade**

Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados publicados em inglês entre 2018 e abril de 2023, os quais avaliam outras terapias sistêmicas medicamentosas em comparação ao uso de Sorafenibe em pacientes portadores de CHC avançado.



Por outro lado, os critérios de exclusão utilizados foram: relatos de caso, estudos observacionais, *guidelines*, revisões sistemáticas, *scoping review*, cartas a editor, análises de custo-benefício, estudo em animais experimentais e estudos duplicados.

#### **4.4 - Identificação e seleção dos estudos**

A pré-seleção dos artigos foi realizada por dois autores independentes através da leitura do título e do resumo de cada publicação, identificando, assim, quais preenchiam os critérios de elegibilidade mencionados. Em seguida, foi realizada a leitura completa dos artigos pré-selecionados com o objetivo de preservar os critérios da revisão sistemática. Vale destacar que as divergências existentes entre os autores sobre a decisão de incluir estudos foram sanadas por meio da consulta com um terceiro avaliador experiente.

#### **4.5 - Extração de dados**

Os dados extraídos dos estudos consistem em: os autores, anos de publicação, em qual revista científica foram publicados, os tipos de estudos, os tamanhos de suas amostras, além dos métodos e critérios analisados. Ao tratar das variáveis, o presente estudo, em congruência com a sua proposta de análise, também realizou a extração de dados relacionados a taxa de sobrevida, evolução dos pacientes e as reações adversas das terapias medicamentosas.

#### **4.6 - Avaliação da Qualidade Metodológica e Risco de Viés**

Utilizando-se o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>44</sup>, o trabalho em questão adotou o *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials 2* (Rob 2)<sup>45</sup> a fim de avaliar o risco de viés dos estudos selecionados, ademais o *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)<sup>45</sup>

foi o instrumento utilizado para a avaliação de qualidade metodológica dos artigos, no qual foi realizado um checklist com 37 itens, assim quando o item era integralmente atendido foi atribuído um ponto (1,0), parcialmente, meio ponto (0,5) e quando não atendia, zero ponto (0,0), identificados, no Quadro 1, nas cores verde, amarela e vermelha respectivamente. Em seguida, dois revisores independentes, de forma individual e sem comunicação, realizaram as análises de cada artigo nos cinco domínios propostos pelo instrumento: vieses do processo de randomização, vieses devido a desvios das intervenções pretendidas, vieses devido a dados faltantes dos desfechos, vieses na aferição dos desfechos e vieses na seleção dos resultados reportados.

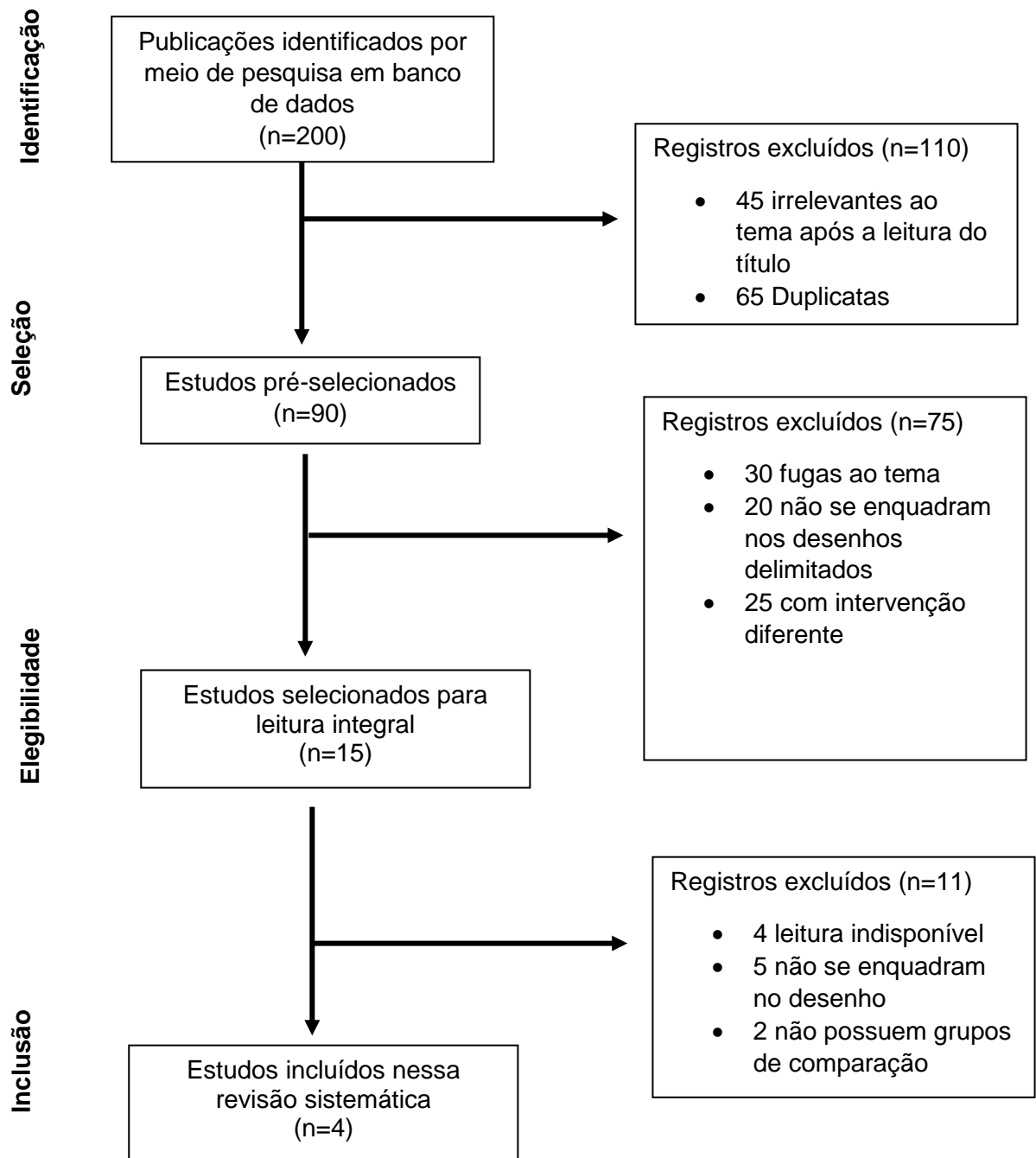
#### **4.7 Situação Ética da revisão**

Tratando-se de uma Revisão Sistemática da literatura, onde não há identificação dos indivíduos da pesquisa, não será necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. No entanto, este projeto está inscrito no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) com a seguinte Identificação: CRD42024525009.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Identificação e seleção dos estudos

Após a aplicação da estratégia de busca com a aplicação dos filtros de pesquisa foram encontrados 122 artigos na plataforma PubMed e 78 na plataforma Central, somando um total de 200 estudos. Todos esses tiveram seus títulos lidos, com a exclusão subsequente de 65 por serem duplicatas e de 45 artigos por não apresentarem relação alguma com o tema dessa revisão. Os 90 artigos restantes tiveram seus abstracts lidos, sendo excluídos desse montante 30 estudos por não possuírem o tema relacionado ao analisado pela presente revisão; 20 estavam fora do desenho de estudo pré-determinado e 25 por apresentarem outra intervenção diferente da analisada por essa revisão. Finalmente, foram selecionados 15 artigos para leitura completa, sendo que desses foram excluídos 4 por não ter a leitura disponível na íntegra; 5 estudos por analisarem técnicas diferentes das que essa revisão busca analisar e 2 estudos por não apresentarem grupos de comparação. Os 4 estudos restantes foram incluídos nessa revisão sistemática conforme o protocolo *PRISMA* realizado em 18 de setembro de 2023 (Figura 2). Após a aplicação do checklist *CONSORT* (Figura 3) para avaliação de qualidade metodológica, todos os estudos permaneceram na revisão, pois apresentaram pontuação acima de 70%, ponto de corte estabelecido pelos autores, as pontuações dos ensaios clínicos estão descritas no Quadro 1.






**Figura 2.** Fluxograma *PRISMA*

Item	Nº	Orientação
<b>Título e Resumo</b>		
	1a	Identificar no título como um estudo clínico randomizado
	1b	Resumo estruturado de um desenho de estudo, métodos, resultados e conclusões
<b>Introdução</b>		
Fundamentação e objetivos	2a	Fundamentação científica e explicação do raciocínio
	2b	Objetivos específicos ou hipóteses
<b>Métodos</b>		
Desenho do estudo	3a	Descrição do estudo clínico (como paralelo, factorial) incluindo a taxa de alocação
	3b	Alterações importantes nos métodos após ter iniciado o estudo clínico (como critérios de elegibilidade), com as razões
Participantes	4a	Crítérios de elegibilidade para participantes
	4b	Informações e locais de onde foram coletados os dados
Intervenções	6	As intervenções de cada grupo com detalhes suficientes que permitam a replicação, incluindo como e quando eles foram realmente administrados
Desfechos	6a	Medidas completamente pré-especificadas definidas de desfechos primários e secundários, incluindo como e quando elas foram avaliadas
	6b	Quaisquer alterações nos desfechos após o estudo clínico ter sido iniciado, com as razões
Tamanho da amostra	7a	Como foi determinado o tamanho da amostra
	7b	Quando aplicável, deve haver uma explicação de qualquer análise de interim e diretrizes de encerramento
<b>Randomização</b>		
Geração de sequência	8a	Método utilizado para geração de sequência randomizada de alocação
	8b	Tipos de randomização, detalhes de qualquer restrição (tais como randomização por blocos e tamanho do bloco)
Mecanismo de alocação	9	Mecanismo utilizado para implementar a sequência de alocação randomizada (como recipientes numerados sequencialmente), descrevendo os passos seguidos para a ocultação da sequência até as intervenções serem atribuídas
Implementação	10	Quem gerou a sequência de alocação randomizada, quem inscreveu os participantes e quem atribuiu as intervenções aos participantes
Cegamento	11a	Se realizado, quem foi cegado após as intervenções serem atribuídas (exemplo: participantes, cuidadores, assessores de resultado) e como
	11b	Se realizado, quem foi cegado após as intervenções serem atribuídas (exemplo: participantes, cuidadores, assessores de resultado) e como
Métodos estatísticos	12a	Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos para desfechos primários e secundários
	12b	Métodos para análises adicionais, como análises de subgrupo e análises ajustadas
<b>Resultados</b>		
Fluxo de participantes (é fortemente recomendado a utilização de um diagrama)	13a	Para cada grupo, o número de participantes que foram randomicamente atribuídos, que receberam o tratamento pretendido e que foram analisados para o desfecho primário
	13b	Para cada grupo, perdas e exclusões após a randomização, junto com as razões
Recrutamento	14a	Definição das datas de recrutamento e períodos de acompanhamento
	14b	Dizer os motivos de o estudo ter sido finalizado ou interrompido
Dados de base	15	Tabela apresentando os dados de base demográficos e características clínicas de cada grupo
Números analisados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluídos em cada análise e se a análise foi realizada pela atribuição original dos grupos
Desfechos e estimativa	17a	Para cada desfecho primário e secundário, resultados de cada grupo e o tamanho efetivo estimado e sua precisão (como intervalo de confiança de 95%)
	17b	Para desfechos binários, é recomendada a apresentação de ambos os tamanhos de efeito, absolutos e relativos
Análises auxiliares	18	Resultados de quaisquer análises realizadas, incluindo análises de subgrupos e análises ajustadas, distinguindo-se as pré-especificadas das exploratórias
Danos	19	Todos os danos ou efeitos indesejados em cada grupo
<b>Discussão</b>		
Limitações	20	Limitações do estudo clínico, abordando as fontes dos potenciais vieses, imprecisão, e, se relevante, relevância das análises
Generalização	21	Generalização (validade externa, aplicabilidade) dos achados do estudo clínico
Interpretação	22	Interpretação consistente dos resultados, balanço dos benefícios e danos, considerando outras evidências relevantes
<b>Outras informações</b>		
Registro	23	Número de inscrição e nome do estudo clínico registrado
Protocolo	24	Onde o protocolo completo do estudo clínico pode ser acessado, se disponível
Fomento	25	Fontes de financiamento e outros apoios (como abastecimento de drogas), papel dos financiadores

Figura 3. Checklist CONSORT 2010 em português

**QUADRO 1. Qualidade metodológica dos estudos**

Critérios CONSORT	Item	Finn RS et al. <sup>14</sup>	Kudo M et al. <sup>41</sup>	Qin S, et al. <sup>42</sup>	Ren Z. et al. <sup>43</sup>
Título e resumo	1A				
	1B				
Introdução	2A				
	2B				
Métodos	3A				
	3B				
	4A				
	4B				
	5				
	6A				
	6B				
	7A				
	7B				
	Randomização	8A			
8B					
9					
10					
11A					
11B					
12A					
12B					
Resultados	13A				
	13B				
	14A				
	14B				
	15				
	16				
	17A				
	17B				
	18				
	19				
Discussão	20				
	21				
	22				
Outras informações	23				
	24				
	25				
Pontuação final		75,70%	72,97%	71,62%	77,02%

 Item integralmente atingido
  Item parcialmente atingido
  Item não atingido

## 5.2 Características dos estudos analisados

Os 4 estudos selecionados foram publicados entre os anos de 2018 e 2023, além disso seus desenhos metodológicos consistiam em ensaios clínicos randomizados.

No estudo de Finn RS, et al. publicado em 2020 foram analisados 501 participantes no mundo inteiro. A pesquisa avaliou características relevantes para o CHC, incluindo idade, sexo, região geográfica, classificação funcional, dosagem de alfafetoproteína, presença de invasões vasculares, varizes e causa do CHC. A avaliação terapêutica foi a combinação de atezolizumab e bevacizumab com Sorafenibe. Em Kudo M, et al. (2018) foram analisados 954 participantes de forma global. As características avaliadas foram idade, sexo, região geográfica, raça, peso corporal, classificação funcional, dosagem de alfafetoproteína, presença de invasões vasculares, varizes, causa do CHC e terapia prévia. A comparação terapêutica foi entre Lenvatinibe e Sorafenibe. O Qin S, et al. (2021) analisou 665 participantes na China. As características foram idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), classificação funcional, dosagem de alfafetoproteína, presença de invasões vasculares, varizes, causa subjacente do CHC, tempo desde o diagnóstico do CHC e a presença de lesões alvo. A comparação terapêutica foi entre Donafenibe e Sorafenibe. No estudo Ren Z, et al. (2021) foram analisados 565 participantes na China. A pesquisa avaliou as seguintes características: idade, sexo, classificação funcional, dosagem de alfafetoproteína, presença de invasões vasculares, infecção por HCV, infecção por HBV e histórico de terapia prévia. A análise comparativa terapêutica concentrou-se na combinação de Sintilimabe e Bevacizumab contra Sorafenibe.

**QUADRO 2. Características gerais dos estudos**

AUTOR	ANO	LOCAL DO ESTUDO	JORNAL DE PUBLICAÇÃO	AMOSTRA	ABORDAGEM OUTRA DROGA	ABORDAGEM SORAFENIBE	CARACTERÍSTICAS AVALIADAS	DROGAS COMPARADAS
Finn RS, et al. <sup>14</sup>	2020	Global	New England Journal of medicine	501	336	165	Idade, sexo, região geográfica, classificação funcional, dosagem alfafetoproteína, presença de invasões vasculares, varizes, causa do CHC.	Combinação de atezolizumab + bevacizumab com Sorafenibe
Kudo M, et al. <sup>46</sup>	2018	Global	The Lancet	954	478	476	Idade, sexo, região geográfica, raça, peso corporal, classificação funcional, dosagem alfafetoproteína, presença de invasões vasculares, varizes, causa do CHC, terapia prévia.	Lenvatinibe com Sorafenibe



**QUADRO 2. Características gerais dos estudos(continuação)**

<b>AUTOR</b>	<b>ANO</b>	<b>LOCAL DO ESTUDO</b>	<b>JORNAL DE PUBLICAÇÃO</b>	<b>AMOSTRA</b>	<b>ABORDAGEM ALTERNATIVA</b>	<b>ABORDAGEM SORAFENIBE</b>	<b>CARACTERÍSTICAS AVALIADAS</b>	<b>DROGAS COMPARADAS</b>
Qin S, et al. <sup>47</sup>	2021	China	Journal of Clinical Oncology	665	334	332	Idade, sexo, IMC, classificação funcional, dosagem alfafetoproteína, presença de invasões vasculares, varizes, causa do CHC, tempo de diagnóstico do CHC, presença de lesões alvo.	Donafenibe com Sorafenibe
Ren Z, et al. <sup>48</sup>	2021	China	The Lancet	565	380	185	Idade, sexo, classificação funcional, dosagem de alfafetoproteína, presença de invasões vasculares, infecção por HCV, infecção por HBV, terapia prévia.	Combinação de Sintilimabe + Bevacizumab com Sorafenibe

Os estudos selecionados reuniram uma amostra de 2.685 pacientes, com média de idade de 58,50 anos, sendo 2.297 (85,54%) do sexo masculino. Importante mencionar que em todos os estudos avaliados as drogas sistêmicas alternativas foram comparadas com o uso do Sorafenibe, sendo assim, 336 pacientes utilizaram a combinação de Atezolizumab + Bevacizumab sendo 1.200 mg de atezolizumab + 15 mg/kg de bevacizumab a cada 3 semanas de forma intravenosa; 478 utilizaram Lenvatinibe 12 mg/dia se > 60kg ou 8mg/dia se < 60kg via oral; 334 usaram Donafenibe, 200 mg 2x ao dia via oral; 380 foram medicados com a combinação de Sintilimab + Bevacizumab biosimilar sendo 200 mg de Sintilimab + 15mg/Kg de bevacizumab biossimilar de forma intravenosa a cada 3 semanas, os outros 1.158 pacientes foram o caso controle com o uso do Sorafenibe de 400mg, 2x ao dia, via oral. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes variou em cada estudo, dessa maneira Finn RS, et al (2020) apresentou 8,6 meses de tempo médio, Kudo M, et al. (2018) com 27,5 meses, Qin S, et al. (2021) possuiu 25 meses e Ren Z, et al. (2021) foi de 15,8 meses.

### **5.3 Sobrevida Global Média**

O ensaio clínico com a utilização de Atezolizumab + Bevacizumab refere que não foi possível calcular a sobrevida global média em meses, diferentemente do grupo com uso de Sorafenibe o qual ficou com uma média de 13,2 meses, 95% de intervalo de confiança (IC95%) entre 10,4 – não foi possível avaliar (NA), por outro lado esse mesmo estudo evidenciou taxa estimada de sobrevida global entre os dois grupos, sendo assim, nos primeiros 6 meses com uso das medicações, o grupo com atezolizumab + bevacizumab apresentou 84,8% (IC95%) de (80,9 – 88,7) de taxa estimada de sobrevida global, Enquanto o grupo Sorafenibe apresentou 72,2% (IC95%) de (65,1 - 79,4), aos 12 meses o grupo com a combinação apresentou 67,2% (IC95%) de (61,3 - 73,1), e Sorafenibe apresentou 54,6% (IC95%) de (45,2 - 64,0). Ao falar do trabalho com Levantinibe, a sobrevida média global com essa droga foi de 13,6 meses (IC95%) de (12,1 - 14,9), enquanto no grupo com Sorafenibe o resultado foi de 12,3 meses (IC95%) de (10,4 - 13,9). Nesse estudo, a

superioridade da sobrevida global do Levantinibe em relação ao Sorafenibe não foi alcançada. O estudo com Donafenibe apresentou duração média de sobrevida global de 12,1 meses (IC95%) de (10,3 - 13,4) e 10,3 meses (IC95%) de (9,2 - 12) com Donafenibe e Sorafenibe, respectivamente. Por fim, o estudo com Sintilimab + Bevacizumab revelou os seguintes resultados: a sobrevida média global em meses não foi possível ser alcançada no grupo com essa combinação. No entanto, no grupo Sorafenibe foi encontrado 10,4 meses (IC95%) de (8,5 - NA). Por outro aspecto, o estudo refere que Sintilimab + Bevacizumab bioequivalente prolongou significativamente a sobrevida global, com um Hazard Ratio estratificado de 0,57 (IC95%) de (0,43 - 0,75);  $p < 0,0001$ ).

#### **5.4 Sobrevida livre de progressão**

Finn RS, et al. (2020), no grupo com Atezolizumab + Bevacizumab, apresentou uma média de sobrevida livre de progressão de 6,8 meses (IC95%) de (5,7 - 8,3), contra 4,3 meses (IC95%) de (4,0 - 5,6) do grupo com Sorafenibe. Já o estudo de Kudo M, et al. (2018) evidenciou 7,4 meses (IC95%) de (6,9 - 8,8) e 3,7 meses (IC95%) de (3,6 - 4,6) em relação ao uso de Levantinibe e Sorafenibe, respectivamente. Qin S, et al. (2021) resultou no grupo com Donafenibe uma média de 3,7 meses (IC95%) de (3,0 - 3,7), enquanto no grupo com Sorafenibe obteve 3,6 meses (IC95%) de (2,4 - 3,7). Finalmente, Ren Z, et al. (2021) apresentou no grupo Sintilimab + Bevacizumab uma média de 4,6 meses (IC95%) de (4,1 - 5,7) e no grupo com Sorafenibe, uma média de 2,8 meses (IC95%) de (2,7 - 3,2).

#### **5.5 Taxa de resposta objetiva confirmada (RECIST 1.1)**

A taxa de resposta objetiva confirmada no grupo com Atezolizumab + Bevacizumab foi de 27,3% (IC95%) de (22,5 - 32,5), e no grupo com Sorafenibe foi de 11,9% (IC95%) de (7,4 - 18,0) no estudo de Finn RS, et al. (2020). Levantinibe apresentou uma taxa de 18,8% (IC95%) de (15,3 - 22,3) contra 6,5% (IC95%) de (4,3 - 8,7) do grupo com Sorafenibe no estudo de Kudo M, et al. (2018). Donafenibe evidenciou

uma taxa de 4,6%, enquanto Sorafenibe apresentou 2,7% com o  $p=0,2448$  no estudo de Qin S, et al. (2021). Já Ren Z, et al. (2021) trouxe no grupo com Sintilimab + Bevacizumab uma taxa de 21% (IC95%) de (17 – 25) e 4% (IC95%) de (2 – 8) no grupo com Sorafenibe, sendo  $p < 0,0001$ .

### **5.5 Taxa de controle da doença (RECIST 1.1)**

As taxas de controle da doença encontradas em Finn RS, et al. (2020) foram de 73,6% com Atezolizumab + Bevacizumab e 55,3% com Sorafenibe. Kudo M, et al. (2018) evidenciou 72,8% (IC95%) de (68,8 – 76,8) utilizando Levantinibe, enquanto Sorafenibe apresentou 59,0% (IC95%) de (54,6 – 63,5). Qin S, et al. (2021) mostrou, no grupo com Donafenibe, uma taxa de 30,8%, e 28,7% com Sorafenibe. Ren Z, et al. (2021) demonstrou 72% (IC95%) de (67 – 77) no grupo Sintilimab + Bevacizumab e 64% (IC95%) de (56 – 71) no grupo com Sorafenibe.

### **5.6 Eventos adversos mais frequentes**

Primeiramente é válido mencionar que em todos os estudos tanto nos grupos com as medicações alternativas como também nos grupos com o uso de Sorafenibe 98% ou mais dos pacientes apresentaram algum tipo de evento adverso. Assim, os eventos adversos mais frequentes nos respectivos estudos foram: Finn RS, et al. (2020) referiu hipertensão, fadiga, proteinúria e aumento de aspartato aminotransferase (AST) no grupo com atezolizumab + bevacizumab e diarreia, eritrodisestesia palmo-plantar, hipertensão e diminuição do apetite no grupo com Sorafenibe; o estudo Kudo M, et al. (2018) trouxe hipertensão, diarreia, diminuição do peso e diminuição do apetite no grupo com Levantinibe enquanto eritrodisestesia palmo-plantar, diarreia, hipertensão e diminuição do apetite foram os efeitos adversos mais prevalentes no grupo com Sorafenibe; Qin S, et al. (2021) apresentou eritrodisestesia palmo-plantar, diarreia, diminuição da contagem de plaqueta e hipertensão nos pacientes com uso de Donafenibe e eritrodisestesia palmo-plantar, diarreia, alopecia e hipertensão nos pacientes com uso de Sorafenibe; por sua vez o

Ren Z, et al. (2021) evidenciou proteinúria, aumento de AST, diminuição da contagem de plaquetas e aumento da alanina aminotransferase (ALT) no grupo com o uso de sintilimab + bevacizumab biossimilar, no grupo com Sorafenibe os eventos adversos mais frequentes foram eritrodisestesia palmo-plantar, diarreia, aumento de AST e aumento da bilirrubina sérica.

### **5.7 Eventos adversos graves**

Os eventos adversos graves também foram presentes nesses ensaios clínicos. Dessa forma, o trabalho com Atezolizumab + Bevacizumab demonstrou que 125 (38%) pacientes que utilizaram essa combinação apresentaram evento adverso grave enquanto no grupo com Sorafenibe foram 48 (30,8%). Levantinibe apresentou 205 (43%) pacientes em contraste com 144 (30%) do Sorafenibe. Donafenibe possuiu evento adverso grave em 55 (17%) pacientes e 67 (20%) no grupo com Sorafenibe. Sintilimab + Bevacizumab resultou em 123 (32%) pacientes e o grupo com o Sorafenibe possuiu 36 (19%).

QUADRO 3. Resultado dos estudos

AUTOR		IDADE MÉDIA (ANOS)	SEXO (M/F)	FOLLOW UP (MESES)	SOBREVIDA GLOBAL MÉDIA (MESES)	SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (MESES)
Finn RS, et al. <sup>14</sup>	Atezolizumab +bevacizumab	64 (56–71)	277 / 60	8,6	NA	6,8 (5,7–8,3)
	Sorafenibe	66 (59–71)	137 / 28		13,2 (10,4 - NA)	4,3 (4,0–5,6)
	HR; Valor de p				0,58 (95% IC, 0,42–0,79); p< 0,001	0,59 (0,47–0,76); p<0,001
Kudo M, et al. <sup>46</sup>	Levantinibe	63 (20–88)	405/73	27,5	13,6 (12,1–14,9)	7,4 (6,9–8,8)
	Sorafenibe	62 (22–88)	401/75		12,3 (10,4–13,9)	3,7 (3,6–4,6)
	HR; Valor de p				0,92 (95% IC 0,79–1,06); NA	0,66 (0,57–0,77); p<0,0001
Qin S, et al. <sup>47</sup>	Donafenibe	53 (46-62)	281/47	25	12,1 (10,3 -13,4)	3,7 (3,0-3,7)
	Sorafenibe	53 (46-61)	291/40		10,3 (9,2- 12,0)	3,6 (2,4-3,7)
	HR; Valor de p	p = .5906	p = .4217		0,831 (0,699-0,988); p=.0245	0,909 (0,763- 1,082); p =.0570
Ren Z, et al. <sup>48</sup>	Sintilimab + Bevacizumab biossimilar	53 (21–82)	334/46	15,8	NA (NA-NA)	4,6 (4,1–5,7)
	Sorafenibe	54 (28–77)	171/20		10,4 (8,5–NA)	2,8 (2,7–3,2)
	HR; Valor de p				0,57 (95% IC, 0,43–0,75); p <0.0001	0,56 (0,46–0,70); p<0.0001

HR= Hazard Ratio; NA = Não foi possível avaliar; IC = Intervalo de confiança

QUADRO 3. Resultado dos estudos (continuação)

AUTOR	TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA CONFIRMADA (RECIST 1.1)	TAXA DE CONTROLE DA DOENÇA (RECIST 1.1)	EVENTOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES	EVENTOS ADVERSOS GRAVES	
Finn RS, et al. <sup>14</sup>	Atezolizumab + bevacizumab	27,3% (22,5 – 32,5)	73,6%	hipertensão (29,8%), fadiga (20,4%), proteinúria (20,1%) aumento de AST (19,5%)	125 (38%)
	Sorafenibe	11,9% (7,4 – 18,0)	55,3%	diarreia (49,4%), eritrodiestesia palmo-plantar (48,1%), hipertensão (24,4%), diminuição do apetite (24,4%)	48 (30,8%)
	HR; Valor de p	p <0-001			
Kudo M, et al. <sup>46</sup>	Levantinibe	18,8% (15,3 – 22,3)	72,8% (68,8 – 76,8)	hipertensão (42%), diarreia (39%), diminuição do apetite (34%) diminuição do peso (31%)	205 (43%)
	Sorafenibe	6,5% (4,3 – 8,7)	59,0% (54,6 – 63,5)	eritrodiestesia palmo-plantar (52%), diarreia (46%), hipertensão (30%) diminuição do apetite (27%)	144 (30%)
	HR; Valor de p	OR = 3,34 (2,17–5,14); p <0-0001			
Qin S, et al. <sup>47</sup>	Donafenibe	4,60%	30,80%	eritrodiestesia palmo-plantar (50%) diarreia (30%), diminuição de plaqueta (28%) hipertensão (26%)	55 (17%)
	Sorafenibe	2,70%	28,70%	eritrodiestesia palmo-plantar (67%), diarreia (47%), alopecia (33%) hipertensão (28%)	67 (20%)
	HR; Valor de p	p = .2448	p = .5532		p = .2307
Ren Z. et al. <sup>48</sup>	Sintilimab + Bevacizumab biossimilar	21% (17 – 25)	72% (67 – 77)	proteinúria (37%), aumento de AST (34%), diminuição de plaquetas (33%) aumento de ALT (25%)	123 (32%)
	Sorafenibe	4% (2 – 8)	64% (56 – 71)	eritrodiestesia palmo-plantar (43%), diarreia (39%), aumento de AST (35%) aumento de bilirrubina sérica (32%)	36 (19%)
	HR; Valor de p	p <0-0001			

HR= Hazard Ratio; OR = Odds Ratio; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase

### 5.8 Análise da qualidade dos artigos

Os estudos seleccionados para essa revisão consistiam em ensaios clínicos randomizados. Dessa maneira, eles foram analisados com o auxílio da ferramenta Rob 2 a fim de avaliar o nível de viés de cada ensaio, assim as suas respectivas pontuações estão demonstradas no Quadro 4.

**QUADRO 4. Risco de vieses dos estudos**

AUTOR	RANDOMIZAÇÃO	DESVIOS DAS INTERVENÇÕES PRETENDIDAS	DADOS FALTANTES DOS DESFECHOS	MEDIDAS DOS DESFECHOS	SELEÇÃO DO RESULTADO REPORTADO	AValiação GLOBAL
Finn RS, et al. <sup>14</sup>	+	!	+	+	+	+
Kudo M, et al. <sup>46</sup>	+	+	+	+	+	+
Qin S, et al. <sup>47</sup>	+	+	+	!	+	!
Ren Z, et al. <sup>48</sup>	+	+	+	+	!	!
+ -> baixo risco de viés		! -> Algumas preocupações				



## 6 DISCUSSÃO

O uso de drogas sistêmicas em pacientes portadores de Carcinoma Hepatocelular Avançado possui relevância clínica e científica tendo em vista os dados epidemiológicos expressivos desse tipo de câncer na sociedade atual<sup>4</sup>, além disso o impacto que esses tratamentos promovem aos pacientes possui acentuada repercussão em suas vidas mesmo que ainda estejam em um nível paliativo e não curativo. Sendo assim, esta revisão demonstrou estudos que apresentaram amostras predominantemente de homens com faixa etária de meia idade as quais correspondem com a expectativa de perfil clínico esperada desses pacientes devido à forte associação do CHC com os seus fatores de riscos, como a cirrose hepática<sup>18,19</sup>.

Em relação ao aspecto de reposta terapêutica das outras drogas sistêmicas frente ao Sorafenibe, foi possível identificar dados significantes em relação aos critérios de Sobrevida Global, Sobrevida Livre de Progressão, Taxa de Resposta Objetiva Confirmada e Taxa de Controle de Doença. Assim, em relação ao primeiro aspecto, é possível destacar que as drogas alternativas quando comparadas ao grupo controle com uso de Sorafenibe obtiveram maiores médias em meses, excetuando os trabalhos Ren Z, et al. (2021)<sup>48</sup>, e Finn RS, et al (2020)<sup>14</sup>, os quais não foram possíveis de avaliar esse dado, entretanto é válido mencionar que existe uma publicação de atualização de análise do estudo com Atezolizumab + Bevacizumab<sup>49</sup>, o qual resultou uma média de 19,2 meses para o grupo com a combinação e 13,4 meses no grupo com Sorafenibe. Em relação à Sobrevida Livre de Progressão, as drogas combinadas e o Levantinibe obtiveram melhores resultados em relação ao Sorafenibe, enquanto o Donafenibe não obteve diferença expressiva nesse quesito. Em continuidade, a Taxa de Resposta Objetiva confirmada e a Taxa de Controle da Doença também foram requisitos em que as drogas alternativas se demonstraram superiores ao Sorafenibe, nesse quesito, chama atenção os dados obtidos pelo trabalho Finn RS, et al (2020)<sup>14</sup>, já que apresentou 27,3% de Taxa de Resposta Objetiva Confirmada e 73,6% de Taxa de Controle, contrastando com os 11,9% e 55,3% respectivamente do grupo controle.

Outro aspecto analisado consiste no acometimento de efeitos colaterais, visto que esse critério é bastante importante para considerar o uso de qualquer tratamento, principalmente cenário por tratar-se de uma conduta paliativa, a qual a sobrevida com qualidade de vida merece ser priorizada para esses pacientes. Sendo assim, o estudo de Finn RS, et al (2020)<sup>14</sup> mais uma vez se destaca, pois, embora Atezolizumab + Bevacizumab tenha tido uma maior prevalência de eventos adversos graves quando comparado ao Sorafenibe, isto é, 38% contra 30,8%, os pacientes toleraram melhor o uso da combinação de drogas em comparação ao Sorafenibe devido a quantidade reduzida de eventos adversos mais frequentes de uma forma geral, sendo assim, os eventos adversos mais frequentes no braço de Atezolizumab + Bevacizumab foram hipertensão, fadiga, proteinúria e aumento de AST. Ainda sobre esse critério, é relevante frisar que o Sorafenibe apresentou taxas menores de eventos adversos graves em todos os estudos, com exceção do Qin S, et al (2021)<sup>47</sup> o qual Donafenibe apresentou 17% contra 20% do grupo controle, entretanto, mesmo com prevalências menores de eventos adversos graves, os pacientes com Sorafenibe apresentam consideráveis taxas de eventos adversos mais frequentes, sendo diarreia e eritrodiestesia palmo-plantar como os mais prevalentes.

Em relação às limitações dos estudos, os estudos Qin S, et al. (2021)<sup>47</sup> e Ren Z et al. (2021)<sup>48</sup> apresentam uma restrição geográfica do local de pesquisa, uma vez que ambos foram feitos somente na China. Por outro lado, Finn RS, et al. (2020)<sup>14</sup> e Kudo M, et al. (2018)<sup>46</sup> apresentam ensaios mais consistentes nesse sentido, pois trabalham com amostra global. Ainda sobre limitação, é importante frisar que o estudo Finn RS, et al. (2020)<sup>14</sup> apresentou o menor Follow Up, 8,6 meses, enquanto os outros trabalhos obtiveram maiores tempos de seguimento, destacando Kudo M, et al. (2018)<sup>46</sup> com 27,5 meses.

Sendo assim, mesmo com algumas limitações, os estudos apresentados obtiveram dados que demonstram superioridade ou não inferioridade em relação ao uso de Sorafenibe, principalmente Finn RS, et al. (2020)<sup>14</sup> e Kudo M, et al. (2018)<sup>46</sup> por terem sido estudos consistentes, globais e com avaliação global de baixo risco de

viés. Desse modo, os resultados encontrados nessa presente revisão estão em conformidade com os achados de outras revisões sistemáticas e meta-análises na literatura científica atual.<sup>50-53</sup> Nesse sentido, a combinação de Atezolizumab + Bevacizumab se sobressai por ter demonstrado superioridade frente ao Sorafenibe tanto no aspecto de resposta terapêutica como também maior tolerabilidade dos usuários. Uma possível explicação dessa superioridade resulta no mecanismo de ação das drogas combinadas em relação ao Sorafenibe, enquanto este é uma monoterapia baseada somente na inibição de receptores quinases,<sup>30,33</sup> a combinação de Atezolizumab + Bevacizumab atua em duas frentes: na ativação da resposta imunológica contra as células neoplásicas e na inibição da angiogênese,<sup>34</sup> além disso alguns dados pré-clínicos indicam que o bevacizumabe não é apenas antiangiogênico, mas também atua na imunomodulação, reduzindo, assim, a imunossupressão mediada pelo VEGF e melhorando a imunidade contra o câncer.<sup>54</sup> Nesse sentido, mesmo demonstrando superioridade, é importante frisar que a utilização de Atezolizumab + Bevacizumab consiste na administração endovenosa diferente do Sorafenibe que é pela via oral, além disso, pacientes que possuem doenças autoimunes associadas podem ter contraindicação para o uso da droga combinada, assim a individualização é fortemente relevante.

## 7 CONCLUSÃO

A primeira linha de tratamento sistêmico para pacientes portadores de Carcinoma Hepatocelular Avançado pode ter opções superiores ao tradicional uso do Sorafenibe, como a combinação de Atezolizumab + Bevacizumab, além de opções não inferiores ao Sorafenibe, como o Levantibe, vale ressaltar a importância da individualização para cada paciente ao considerar vias de uso e comorbidades. Dessa forma, a presente revisão sistemática em concomitância com a literatura atual disponível corroboram para essa conclusão com base em dados apresentados de resposta terapêutica desses medicamentos, tais como Sobrevida Global Média, Sobrevida Livre de progressão, Taxa de Resposta Objetiva Confirmada e Taxa de Controle de Doenças, além disso, a tolerabilidade dos usuários ao uso dos medicamentos também foi avaliada pelo dados relacionados aos Eventos Adversos Mais Frequentes e a porcentagem de acometimento dos Eventos Adversos Graves.

Por fim, embora os tratamentos sistêmicos medicamentosos ainda estejam em um nível paliativo, o desenvolvimento e evolução de estudos desse cenário tornam-se importantes a fim de alcançar cada vez mais maiores resultados até atingir um nível, porventura, curativo.

## REFERÊNCIAS

1. Reis CA, Moreira SE, Marques CM. Mortality for AIDS in Brazil: An Exploratory Study of its Temporal Evolution A mortalidade por aids no Brasil: um estudo exploratório de sua evolução temporal [Internet]. Vol. 16, Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília. [cited 2023 Mar 17]. Available from: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742007000300006](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742007000300006)
2. Shyr ZA, Cheng YS, Lo DC, Zheng W. Drug combination therapy for emerging viral diseases. Drug Discov Today [Internet]. 2021 Oct [cited 2023 Mar 27];26(10):2367–76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8139175/>
3. Unaid. Fact Sheet 2022 - Global HIV Statistics [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 4]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
4. 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 4 [cited 2023 Mar 21];71(3):209–49. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
5. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. Clin Liver Dis. 2015 May;19(2):223–38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712629/>
6. 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 4 [cited 2023 Apr 19];71(3):209–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
7. Okuda H. Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 Mar 31];21(1):161–73. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521691806000795?via%3Dihub>
8. M - Paranagua-Vezozzo DC MCCA KLMEAV et al. Incidence Of Hepatocellular Carcinoma In Cirrhotic Patients In Sao Paulo, Brazil. Hepatology [Internet]. 2006 [cited 2023 Apr 30]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24927609/>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do carcinoma hepatocelular no adulto [Internet]. [acesso em 15 mar. 2023] Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2022/20220520\\_relatorio\\_ddt\\_chc\\_cp\\_31.pdf](https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2022/20220520_relatorio_ddt_chc_cp_31.pdf)

10. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Gonçalves CS, de Mattos AA. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics* [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Apr 22];65(12):1285–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020338/>
11. Vianna BL, Muncinelli JFG, Garcia RE, Tomasich FDS. CARCINOMA HEPATOCELULAR – UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. *Revista Médica da UFPR* [Internet]. 2015 Dec 9 [cited 2023 Apr 15];2(4):178. Available from: [https://revistas.ufpr.br/revmedicaufpr/article/view/44264/pdf\\_17](https://revistas.ufpr.br/revmedicaufpr/article/view/44264/pdf_17)
12. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* [Internet]. 2018 Jan 19 [cited 2023 May 1];67(1):358–80. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29086>
13. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Jul [cited 2023 Apr 2];69(1):182–236. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)30215-0/fulltext#secst180](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)30215-0/fulltext#secst180)
14. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2023 May 4];382(20):1894–905. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1915745>
15. Zhang L, Sun J, Wang K, Zhao H, Zhang X, Ren Z. First- and Second-Line Treatments for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma in China: A Systematic Review. *Current Oncology* [Internet]. 2022 Sep 30 [cited 2023 Apr 24];29(10):7305–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9600684/>
16. Kumar V. Cap. 6 - Neoplasias. In: *Robbins Patologia Básica* [Internet]. 10th ed. 2018 [acesso em 6 abr. 2023]. p. 188–235. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151895>
17. Schneller D, Angel P. Cellular Origin of Hepatocellular Carcinoma. In: *Hepatocellular Carcinoma* [Internet]. Codon Publications; 2019 [cited 2023 Apr 19]. p. 1–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549196/>
18. Brasileiro GF. Cap. 23 - Fígado e Vias biliares. In: *Bogliolo-Patologia* [Internet]. 10th ed. 2021 [acesso em 09 mar. 2023]. p. 787–849. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738378/>
19. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma [Internet]. Vol. 7, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research; 2021 [cited 2023 Mar 27]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-00240-3>

20. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Oct [cited 2023 May 1];153(4):996-1005.e1. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)35797-9/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)35797-9/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
21. Jiang Y, Han Q, Zhao H, Zhang J. The Mechanisms of HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma* [Internet]. 2021 May [cited 2023 Apr 17];Volume 8:435–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8147889/>
22. Pinter M, Pinato DJ, Ramadori P, Heikenwalder M. NASH and Hepatocellular Carcinoma: Immunology and Immunotherapy. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Apr 18];29(3):513–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9890137/>
23. Lindsay J. Chronic Sequelae of Foodborne Disease. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 1997 Dec [cited 2023 Apr 11];3(4):443–52. Available from: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/3/4/97-0405\\_article#:~:text=A%20number%20of%20chronic%20sequelae,malabsorptive%20disorders%20\(incapacitating%20diarrhea\).](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/3/4/97-0405_article#:~:text=A%20number%20of%20chronic%20sequelae,malabsorptive%20disorders%20(incapacitating%20diarrhea).)
24. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 Oct [cited 2023 Apr 12];48(7):696–703. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7495494/>
25. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul 1;69(1):182–236. [Internet]. Available from: [https://www.journal-ofhepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)30215-0/fulltext#secst180](https://www.journal-ofhepatology.eu/article/S0168-8278(18)30215-0/fulltext#secst180)
26. 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* [Internet]. 2022 Mar [cited 2023 Apr 24];76(3):681–93. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)02223-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)02223-6/fulltext)
27. Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, Schwartz M, Meyer T, Galle PR, et al. Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. *Hepatology* [Internet]. 2021 Jan 9 [cited 2023 Apr 21];73(S1):158–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430997/>
28. Lang L. FDA Approves Sorafenib for Patients With Inoperable Liver Cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 Feb [cited 2023 May 1];134(2):379. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(07\)02275-5/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(07)02275-5/fulltext)

29. Xie B, Wang DH, Spechler SJ. Sorafenib for Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2012 May 27 [cited 2023 Apr 30];57(5):1122–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3596114/>
30. Keating GM, Santoro A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs* [Internet]. 2009 [cited 2023 Apr 14];69(2):223–40. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200969020-00006>
31. Höpfner M, Schuppan D, Scherübl H. Growth factor receptors and related signalling pathways as targets for novel treatment strategies of hepatocellular cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2008 [cited 2023 Apr 9];14(1):1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2673371/>
32. Leicht DT, Balan V, Kaplun A, Singh-Gupta V, Kaplun L, Dobson M, et al. Raf kinases: Function, regulation and role in human cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* [Internet]. 2007 Aug [cited 2023 May 5];1773(8):1196–212. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1986673/>
33. Keating GM. Sorafenib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Target Oncol* [Internet]. 2017 Apr 15 [cited 2023 May 14];12(2):243–53. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11523-017-0484-7>
34. Liu X, Lu Y, Qin S. Atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma: mechanism, pharmacokinetics and future treatment strategies. *Future Oncology* [Internet]. 2021 Jun [cited 2023 May 3];17(17):2243–56. Available from: [https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fo-2020-1290?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fo-2020-1290?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org)
35. Casak SJ, Donoghue M, Fashoyin-Aje L, Jiang X, Rodriguez L, Shen YL, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab Plus Bevacizumab for the Treatment of Patients with Advanced Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 May 6];27(7):1836–41. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/7/1836/671918/FDA-Approval-Summary-Atezolizumab-Plus-Bevacizumab>
36. Ai L, Chen J, Yan H, He Q, Luo P, Xu Z, et al. Research Status and Outlook of PD-1/PD-L1 Inhibitors for Cancer Therapy. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2020 Sep [cited 2023 Apr 21];Volume 14:3625–49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7490077/>
37. Kelley RK. Atezolizumab plus Bevacizumab — A Landmark in Liver Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2023 May 2];382(20):1953–5. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2004851>



38. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, et al. Phase II Trial Evaluating the Clinical and Biologic Effects of Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2008 Jun 20 [cited 2023 May 4];26(18):2992–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3635806/>
39. Padda IS, Parmar M. Lenvatinib. [Updated 2023 Jun 3]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 mar 8] Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567768/>
40. Goel A, Singla A. Lenvatinib: A narrative drug review. *Cancer Research, Statistics, and Treatment*. 2021;4(4):709. [Internet] [cited 2024 mar 5] Available from: [https://journals.lww.com/crst/fulltext/2021/10000/lenvatinib\\_\\_a\\_narrative\\_drug\\_review.18.aspx](https://journals.lww.com/crst/fulltext/2021/10000/lenvatinib__a_narrative_drug_review.18.aspx)
41. Keam SJ, Duggan S. Donafenib: First Approval. *Drugs*. 2021 Nov 30;81(16):1915–20. [Internet] [cited 2024 mar 8] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-021-01603-0#citeas>
42. Dai L, Cai X, Mugaanyi J, Liu Y, Mao S, Lu C, et al. Therapeutic effectiveness and safety of sintilimab-dominated triple therapy in unresectable hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2021 Oct 5;11(1):19711. [cited 2024 mar 11] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8492645/>
43. Hoy SM. Sintilimab: First Global Approval. *Drugs*. 2019 Feb 11;79(3):341–6. [Internet] [cited 2024 mar 11] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-019-1066-z>
44. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2023 May 24];4(1):1. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-4-1>
45. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2023 May 19];l4898. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898>
46. 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. *The Lancet*. 2018 Mar;391(10126):1163–73. [Internet] [cited 2024 mar 3] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433850/>
47. Qin S, Bi F, Gu S, Bai Y, Chen Z, Wang Z, et al. Donafenib Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Open-Label, Parallel-Controlled Phase II-III Trial. *Journal of*

- Clinical Oncology. 2021 Sep 20;39(27):3002–11. [Internet] [cited 2024 mar 3] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34185551/>
48. Ren Z, Xu J, Bai Y, Xu A, Cang S, Du C, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2–3 study. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):977–90. [Internet] [cited 2024 mar 5] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34143971/>
  49. 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 Apr;76(4):862–73. [Internet] [cited 2024 mar 11] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34902530/>
  50. Liu W, Quan B, Lu S, Tang B, Li M, Chen R, et al. First-Line Systemic Treatment Strategies for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Front Oncol*. 2021 Dec 24;11. [Internet] [cited 2024 mar 6] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8739799/>
  51. Haber PK, Puigvehí M, Castet F, Lourdusamy V, Montal R, Tabrizian P, et al. Evidence-Based Management of Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials (2002–2020). *Gastroenterology*. 2021 Sep;161(3):879–98. [Internet] [cited 2024 mar 6] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34126063/>
  52. Rizzo A, Ricci AD, Fanizzi A, Massafra R, De Luca R, Brandi G. Immune-Based Combinations versus Sorafenib as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Current Oncology*. 2023 Jan 5;30(1):749–57. [Internet] [cited 2024 mar 7] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36661706/>
  53. Vogel A, Rimassa L, Sun HC, Abou-Alfa GK, El-Khoueiry A, Pinato DJ, et al. Comparative Efficacy of Atezolizumab plus Bevacizumab and Other Treatment Options for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis. *Liver Cancer*. 2021;10(3):240–8. [Internet] [cited 2024 mar 7] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8237801/>
  54. Chen DS, Hurwitz H. Combinations of Bevacizumab With Cancer Immunotherapy. *The Cancer Journal*. 2018 Jul;24(4):193–204. [Internet] [cited 2024 mar 7] Available from: [https://journals.lww.com/journalppo/abstract/2018/07000/combinations\\_of\\_bevacizumab\\_with\\_cancer.7.aspx](https://journals.lww.com/journalppo/abstract/2018/07000/combinations_of_bevacizumab_with_cancer.7.aspx)