



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**THALITA FAHEL VILAS BÔAS AZEVÊDO**

**REGORAFENIBE VERSUS NIVOLUMABE NO TRATAMENTO DO CARCINOMA  
HEPATOCELULAR REFRACTÁRIO À TERAPIA COM SORAFENIBE: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**SALVADOR**

**2023**

**THALITA FAHEL VILAS BÔAS AZEVÊDO**

**REGORAFENIBE VERSUS NIVOLUMABE NO TRATAMENTO DO CARCINOMA  
HEPATOCELULAR REFRATÁRIO À TERAPIA COM SORAFENIBE: 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 quarto ano do curso.

Orientadora: Maria Conceição Galvão Sampaio

Coorientadora: Larrie Rabelo Laporte

**SALVADOR**

**2023**

Dedico este trabalho a minha avó Zildeth. Espero que tudo o que eu faça seja uma nova e orgulhosa descoberta de quem é sua neta. Tenho certeza de que a senhora estaria e está torcendo por mim em mais essa etapa vencida.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a minha amada família. Gratidão, em especial, a meus pais Tirzah e Raimundo e a minha irmã Taylis que, da maneira mais altruísta possível, não medem esforços em se fazerem presentes para me apoiar. A medicina é um sonho que eu vivo com e por vocês. Mãe, muito obrigada por nos priorizar e abdicar de sonhos e conquistas de sua vida para que alcançássemos os nossos. Palavras falham em reconhecer a gratidão que eu tenho por te ter comigo, acreditando mais no meu potencial do que eu mesma, você é minha companheira. A meu pai por ser pai e amigo ao mesmo tempo, com seu jeito leve e descontraído de ser, encontro porto-seguro para atracar minhas angústias e preocupações, esperando que você haja como a maré e as leve para longe, deixando só risadas. Obrigada por ser o "leigo cobaia" do meu TCC e realmente se debruçar para me ajudar em algo que você não faz a mínima ideia do que se trata ou sequer entende. Taylis, obrigada por ser a lucidez em meio a essa jornada e ser a lanterna que me guia para a minha melhor versão. Agradeço, ainda, a minha avó Conceição e a meu avô Dermeval, símbolos de determinação e que me incentivaram a ir em busca dos meus sonhos.

A minha orientadora, Dra. Maria Conceição Galvão Sampaio, que me conduziu ao longa da construção desse trabalho, mas permitiu que eu tivesse a autonomia e o desenvolvimento do raciocínio crítico que são os verdadeiros propósitos do TCC. A senhora acompanhou os altos e baixos da construção da minha tese e confiou em mim para tomar certas decisões. A isso, sou imensamente grata. Se eu já a admirava antes da orientação, hoje me inspiro muito mais para me tornar a profissional que tanto almejo. Ademais, a minha coorientadora, Dra. Larrie Rabelo Laporte, que, além de amiga, concordou em selar mais essa parceria. Você é um exemplo para mim e sua lealdade, humildade e força de vontade são cativantes. Muito obrigada por, em meio à rotina acelerada que estamos inseridos, disponibilizar suas sugestões, explicações e me tranquilizar ao longo do processo.

À professora Alcina, minha tutora em metodologia da pesquisa, que, por quase dois anos completos me acompanhou na jornada do trabalho de conclusão, oferecendo sua mão, sabedoria e experiência para me guiar ao meu maior potencial.

A Dr. Rodrigo e Dra. Márcia Felipe, duas das minhas maiores referências na medicina. Desde o primeiro contato, me acolheram como verdadeiros mentores, me apresentaram a uma das especialidades médicas mais fascinantes e fazem questão de impactar positivamente a trajetória acadêmica de quem passa por eles. Me sinto extremamente honrada de ser "pupila" de vocês e podem ter certeza que meu futuro na medicina já tem a marca dos Felipe carimbada. Muito obrigada por tudo e pelo o que virá.

Aos meus amigos, que se fizeram essenciais ao longo de todo esse processo sendo apoio, escuta, abraço, motivação e realismo diariamente. Impossível nomear todos a quem sou grata, mas reforço esse sentimento especialmente a Felipe, Maria Clara, Tiliansa e Arisa. Vocês transformaram minha vida para melhor e não podia me imaginar nessa jornada sem vocês.

Por fim, à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública por se fazer lar há quase quatro anos e possibilitar a realização desse trabalho de conclusão de curso.

*"Medicine is a science of uncertainty and an art of probability." (William Osler)*

## RESUMO

**Introdução:** O sorafenibe foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento sistêmico de primeira linha do carcinoma hepatocelular (CHC), contudo há registros de pacientes que progrediram durante o tratamento ou que eram intolerantes à droga. Esse cenário propiciou a investigação por novas opções de terapia sistêmica. Apesar de comprovada a eficácia do regorafenibe e do nivolumabe isoladamente comparados a placebo como terapias de segunda linha pós-sorafenibe em pacientes com CHC avançado, a comparação dessas drogas nesse cenário ainda é controversa. **Objetivo:** Comparar a eficácia da terapia com regorafenibe e com nivolumabe no tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular avançado após insucesso da terapia com sorafenibe. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática cujas buscas bibliográficas foram realizadas nas bases eletrônicas MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library e LILACS. Os desfechos de interesse incluíram: sobrevida global, tempo de progressão, responsividade tumoral, taxa de resposta objetiva e taxa de controle de doença. O processo de seleção dos estudos seguiu o protocolo PRISMA e a aplicação dos critérios de elegibilidade. **Resultados:** De um total de 700 resultados iniciais nas bases de dados, apenas três artigos foram incluídos. Todos consistiam em coortes retrospectivas e foram submetidos à ferramenta STROBE, pontuando acima de 85%. Houve maior prevalência de indivíduos de idade avançada, do sexo masculino, com CHC secundário à infecção por hepatite B e classificados como Child-Pugh A e BCLC C. Não houve diferença significativa entre os grupos para os desfechos sobrevida global e tempo de progressão. Para o desfecho taxa de resposta objetiva, os três estudos reportaram superioridade do nivolumabe, entretanto, com diferença estatisticamente significativa em apenas dois deles. A taxa de controle de doença divergiu nos resultados: apesar de não haver diferença significativa em nenhum dos estudos, dois reportaram maior benefício para esse desfecho no grupo nivolumabe e um se colocou favorável ao grupo regorafenibe. **Conclusão:** Os resultados sugerem melhora na sobrevida e no tempo de progressão da doença similares entre as drogas, porém com diferença favorável ao nivolumabe no desfecho taxa de resposta objetiva. A taxa de controle de doença foi mais favorável a cada droga a depender do estudo. Esses achados são promissores para definição da droga de segunda linha mais eficaz pós-sorafenibe no CHC e a tendência é a de que a escolha seja individualizada enquanto novos estudos prospectivos, robustos, controlados e randomizados sejam realizados.

**Palavras-chave:** Carcinoma Hepatocelular. Regorafenibe. Nivolumabe. Sorafenibe.

## ABSTRACT

**Introduction:** Sorafenib was the first drug approved for first-line systemic treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). However, there have been reports of patients progressing during treatment or being intolerant to the drug. This scenario prompted the investigation of new systemic therapy options. Although the efficacy of regorafenib and nivolumab as single agents compared to placebo in second-line therapy post-sorafenib in patients with advanced HCC has been proven, the comparison of these drugs in this setting is still controversial. **Objective:** To compare the efficacy of regorafenib and nivolumab therapy in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma after the failure of sorafenib therapy. **Methods:** This is a systematic review in which literature searches were conducted in the electronic databases MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library, and LILACS. The outcomes of interest included overall survival, time to progression, tumor response, objective response rate, and disease control rate. The study selection process followed the PRISMA protocol and the application of eligibility criteria. **Results:** Out of a total of 700 initial results in the databases, only three articles met the inclusion criteria. All three articles were retrospective cohorts, assessed against the STROBE guidelines, scoring above 85%. The study population had a higher prevalence of elderly individuals, males, HCC secondary to hepatitis B infection, and patients classified as Child-Pugh A and BCLC C. There were no significant differences between the groups in terms of overall survival and time to progression. Concerning the objective response rate, all three studies reported nivolumab's superiority, with statistically significant differences observed in only two of them. Results regarding the disease control rate varied; although no significant differences were found in any of the studies, two studies favored nivolumab, while one favored regorafenib for this outcome. **Conclusion:** The results indicate comparable improvements in overall survival and time to progression between the two drugs, but nivolumab shows a statistically favorable outcome in terms of objective response rate. The disease control rate varied across studies. These findings hold promise for the determination of the most effective second-line therapy post-sorafenib in HCC, suggesting a trend towards individualized treatment selection, pending the conduct of new prospective, robust, controlled, and randomized trials.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma. Regorafenib. Nivolumab. Sorafenib.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Algoritmo de classificação, prognóstico e fluxo de conduta segundo os Critérios de Barcelona (BCLC) para Estadiamento do Carcinoma Hepatocelular .....	19
Figura 2 – Fluxograma PRISMA para seleção dos artigos .....	27
Figura 3 – Diagrama do Checklist STROBE .....	28

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais dos estudos .....	29
Tabela 2 – Características clínicas da amostra .....	31
Tabela 3 – Características oncológicas da amostra .....	34
Tabela 4 – Desfechos clínicos e oncológicos .....	36
Tabela 5 – Responsividade tumoral nos estudos segundo o mRECIST .....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer Staging for Hepatocellular Carcinoma
CHC	Carcinoma hepatocelular
CI	Intervalo de confiança
CR	Resposta completa
DCB	Durable clinical benefit
DP	Desvio padrão
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
Embase	Excerpta Medica Database
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HR	Hazard ratio
IgG4	Imunoglobulina G4
IIQ	Intervalo interquartil
INR	International normalized ratio
IPTW	Ponderação inversa da probabilidade de tratamento
iRECIST	Immune Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
IV	Via intravenosa
JNCI	Journal of the National Cancer Institute
kg	Quilograma
LILACS	Latin American and Caribbean Health Sciences Literature
LI-RADS	Liver Imaging Reporting And Data System
$m_d$	Mediana
$m_e$	Média
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MeSH	Medical Subject Headings
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ng	Nanograma
NR	Não reportado
NV	Grupo Nivolumabe
OMS	Organização Mundial da Saúde
PD	Progressão da doença
PD-1	Receptor de morte celular programada 1
PR	Resposta parcial
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
PS-ECOG	Escala de Performance do ECOG
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RESORCE	Regorafenib for Patients With Hepatocellular Carcinoma Who Progressed on Sorafenib Treatment
RG	Grupo Regorafenibe
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SD	Doença estável
SOR	Sorafenibe
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
TC	Tomografia Computadorizada
VO	Via oral
vs.	Versus

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Percentual
®	Marca registrada
=	Igual
≅	Aproximado
>	Maior que
<	Menor que
≥	Maior ou igual que
≤	Menor ou igual que
±	Mais ou menos
+	Adição
n	Amostra ou número
p	p-valor

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	16
	2.1 Geral .....	16
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	17
	3.1 Definição e epidemiologia .....	17
	3.2 Diagnóstico .....	17
	3.3 Classificação e prognóstico .....	18
	3.4 Estadiamento .....	18
	3.5 Avaliação radiológica e análise da responsividade tumoral ao tratamento	19
	3.6 Sorafenibe .....	21
	3.7 Regorafenibe .....	22
	3.8 Nivolumabe .....	22
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	23
	4.1 Desenho do estudo .....	23
	4.2 Estratégia de Busca .....	23
	4.3 Critérios de elegibilidade .....	24
	4.3.1 Critérios de inclusão .....	24
	4.3.2 Critérios de exclusão .....	24
	4.4 Identificação e seleção de estudos .....	24
	4.5 Extração de dados e aspectos de interesse .....	25
	4.6 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados .....	25
	4.7 Aspectos éticos .....	26
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	27
	5.1 Seleção dos estudos .....	27
	5.2 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos .....	27
	5.3 Características gerais dos estudos .....	29
	5.4 Características clínicas da população dos estudos .....	30
	5.5 Características oncológicas do CHC da população dos estudos .....	33
	5.6 Desfechos clínicos e oncológicos dos estudos incluídos .....	35
	5.6.1 Sobrevida global .....	35
	5.6.2 Responsividade tumoral .....	35

5.6.3	Tempo de progressão .....	35
5.6.4	Taxa de resposta objetiva .....	37
5.6.5	Taxa de controle da doença .....	37
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	38
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	47
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	48
	<b>APÊNDICE A</b> .....	58
	<b>APÊNDICE B</b> .....	59
	<b>ANEXO A</b> .....	60
	<b>ANEXO B</b> .....	63

## 1 INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a quinta neoplasia mais comum mundialmente<sup>1</sup> e o mais prevalente dos tumores hepáticos primários, apresentando cerca de 840,000 novos casos por ano<sup>2</sup>. As populações de alto risco incluem indivíduos expostos a qualquer etiologia que gere lesão hepática crônica, a exemplo de infecções crônicas pelos vírus da hepatite B e C, doença alcoólica do fígado e doença gordurosa hepática metabólica<sup>3</sup>.

O grande desafio em torno do manejo do CHC é que, apesar de existirem estratégias de rastreio para populações de risco, muitos pacientes acabam sendo diagnosticados em estágios mais avançados da doença, o que impacta em um prognóstico ruim<sup>1</sup> e na escolha da conduta mais adequada<sup>4</sup>. Nesse sentido, pacientes com tumores irresssecáveis ou inaptos a outras técnicas locorregionais potencialmente eficazes – como ablação por radiofrequência e quimioembolização transarterial – limitam-se às modalidades de terapia sistêmica<sup>1,4</sup>.

A avaliação do prognóstico pode ser feita a partir do escore Child-Pugh ou pelos Critérios de Barcelona para Estadiamento do CHC (BCLC)<sup>5-7</sup>. Os indivíduos com estágios intermediário e avançado são, respectivamente, classificados como BCLC B e C<sup>7</sup>. São nesses pacientes que dúvidas clínicas em relação à conduta surgem.

O sorafenibe foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento sistêmico de primeira linha do CHC e é um inibidor oral da multiquinase<sup>1</sup>. Desde 2007, com a publicação do estudo SHARP, é o padrão-ouro para CHC avançados, pois demonstrou sobrevida significativamente maior quando comparado ao grupo controle<sup>1,4,8</sup>. Porém, há registros de pacientes cujo CHC progrediu durante tratamento com sorafenibe ou que eram intolerantes à droga<sup>2</sup>. Esse cenário propiciou a investigação por novas drogas.

O RESORCE *trial* foi um estudo que testou a eficácia do regorafenibe, um outro inibidor oral da multiquinase, versus placebo, demonstrando aumento significativo da taxa de sobrevida por efeito da droga em pacientes com CHC previamente tratados com sorafenibe<sup>9</sup>.

Aprovado em 2017, alguns meses após liberação do regorafenibe, o nivolumabe, um anticorpo monoclonal inibidor do receptor de morte celular programada 1 (PD-1)<sup>2,4</sup>, também se mostrou promissor para o tratamento de segunda linha do CHC avançado no CheckMate 040 *trial* ao demonstrar efeitos duradouros e aumento de sobrevida em pacientes com falha terapêutica prévia com o sorafenibe<sup>1,4,10</sup>.

Portanto, apesar de várias fontes de pesquisa já terem demonstrado a eficácia do regorafenibe e do nivolumabe isoladamente comparados a placebo em cenários controlados, a droga de escolha ainda é uma questão não muito bem esclarecida entre os membros da comunidade médica. Por isso, há a necessidade de se realizar uma revisão sistemática dos novos estudos que vêm investigando a performance dessas drogas e comparando-as diretamente como terapias de segunda linha pós-sorafenibe em pacientes com CHC avançado. Desse modo, condutas médicas poderão ser melhor orientadas e mais opções terapêuticas poderão se tornar disponíveis e adequadamente indicadas a esses pacientes.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Geral**

Comparar a eficácia da terapia com regorafenibe e com nivolumabe no tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular avançado após terapia com sorafenibe.

### **3 REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1 Definição e epidemiologia**

O carcinoma hepatocelular, também reconhecido pelas nomenclaturas de hepatocarcinoma ou hepatoma e pela sigla CHC, é a quinta neoplasia mais comum mundialmente<sup>1</sup> e o mais prevalente dos tumores hepáticos primários, apresentando cerca de 840,000 novos casos por ano<sup>2</sup>. Atualmente, ocupa o segundo lugar dentre as causas mais recorrentes de mortalidade por câncer no mundo de acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>3,4</sup>.

De modo geral, carcinomas hepatocelulares são mais prevalentes em homens do que em mulheres em uma proporção que varia de 2:1 a 4:1 a depender da região. Além disso, vale ressaltar que existe uma tendência de o CHC ser diagnosticado mais tardiamente em indivíduos do sexo feminino em comparação ao masculino<sup>3</sup>.

#### **3.2 Diagnóstico**

O grande desafio em torno do manejo do CHC é que, apesar de existirem estratégias de rastreio para populações de risco, muitos pacientes acabam sendo diagnosticados em estágios mais avançados da doença, o que impacta em um prognóstico ruim<sup>1</sup> e na escolha da conduta mais adequada. Quanto mais avançado for o grau de detecção de um CHC, menores são as possibilidades elegíveis de tratamento<sup>4</sup>. Pacientes com tumores irressecáveis ou inaptos a outras técnicas locorregionais potencialmente eficazes – como ablação por radiofrequência e quimioembolização transarterial – limitam-se às modalidades de terapia sistêmica<sup>1,4</sup>.

As populações de alto risco para carcinoma hepatocelular incluem indivíduos expostos a qualquer etiologia que gere lesão hepática crônica. Sendo assim, podemos incluir cirróticos, asiáticos, infectados crônicos pelos vírus da hepatite B e C, portadores de doenças das vias biliares, hemocromatose, esteatohepatite alcoólica e doença gordurosa não alcoólica do fígado e deficientes de alfa-1 antitripsina<sup>3</sup>.

O algoritmo da Associação Americana para Estudo das Doenças do Fígado (AASLD ou *American Association for the Study of Liver Diseases*) recomenda que, em casos de ultrassonografia abdominal de rastreamento positiva para lesões  $\geq 10$  mm com ou sem a dosagem de alfafetoproteína  $\geq 20$  ng/mL, os pacientes devem ser encaminhados para testes radiológicos diagnósticos, como a tomografia computadorizada multifásica ou a ressonância magnética. A partir dessas imagens, as lesões serão categorizadas pelo escore LI-RADS (*Liver Imaging Reporting And Data System*)<sup>3</sup>.

### 3.3 Classificação e prognóstico

O escore de Child-Pugh, também conhecido como sistema de Child-Pugh-Turcotte, foi originalmente proposto pelos autores que o nomeiam em 1964 e, atualmente, é uma classificação tradicionalmente utilizada para avaliar a função hepática e prever desfechos em pacientes portadores de hepatopatias, incluindo a cirrose<sup>5,11</sup>.

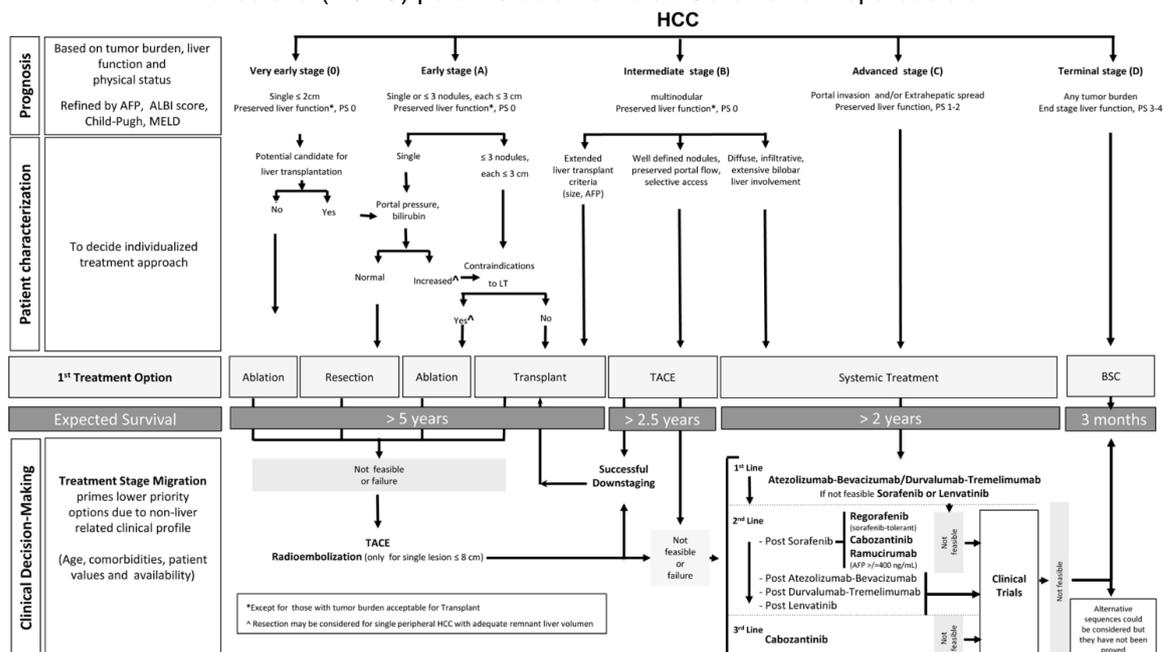
As variáveis analisadas no escore incluem: bilirrubina total, albumina sérica, INR, ascite e encefalopatia hepática<sup>5,6</sup>. O paciente pode pontuar de um a três pontos em cada uma dessas variáveis a depender do valor ou da presença delas. Child-Pugh classe A representa o somatório de 5 a 6 pontos, indicando função hepática satisfatória. Child-Pugh B, por sua vez, é uma classe cuja soma de pontos está entre 7 e 9 e o paciente apresenta função hepática moderadamente afetada pela doença. Child-Pugh C, por conseguinte, prediz o pior prognóstico ao paciente, uma vez que traduz função hepática gravemente comprometida através de uma soma superior a 10 pontos no escore<sup>6</sup>.

### 3.4 Estadiamento

O estadiamento do CHC é avaliado pelos Critérios de Barcelona (BCLC)<sup>7</sup>, o qual segue um sistema que remete ao escore de Child-Pugh em termos de classificação. Resumidamente, pelo algoritmo, pacientes BCLC 0 e BCLC A se apresentam com tumores em estágio muito precoce ou precoce, respectivamente, e esses tumores são fortes candidatos a técnicas locorregionais de tratamento do CHC. Seguindo em nível decrescente de prognóstico, indivíduos BCLC B possuem tumores em estágio intermediário e, particularmente, são um desafio na definição de conduta, devendo-se

haver individualização dos casos ao optar por terapias locais ou sistêmicas. Em seguida, pacientes oncológicos BCLC C têm CHC avançados e, dessa forma, possuem indicação formal direta para tratamento quimioterápico. Por fim, indivíduos BCLC D são pacientes em estágio terminal e devem ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar de cuidados paliativos<sup>7</sup>.

Figura 1 – Algoritmo de classificação, prognóstico e fluxo de conduta segundo os Critérios de Barcelona (BCLC) para Estadiamento do Carcinoma Hepatocelular



Fonte: Reig et al.<sup>7</sup>

### 3.5 Avaliação radiológica e análise da responsividade tumoral ao tratamento

Na oncologia, a eficácia de um tratamento, ainda que mais associada à busca do aumento da sobrevida, também pode ser avaliada a partir da responsividade tumoral<sup>12</sup>. Para se acessar os padrões de resposta das neoplasias, em 2000, foi criada a classificação RECIST (Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos ou *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), a qual simplificou os critérios previamente propostos pela OMS e passou a definir categorias que contemplassem as alterações das lesões tumorais ao longo de uma intervenção como indicador de resposta a partir de exames de imagem – tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética<sup>12-14</sup>. Em 2009, uma versão atualizada foi lançada: o RECIST 1.1<sup>15</sup>. A limitação desses critérios é que, até essa versão, não avaliavam de forma acurada

os efeitos a terapias com agentes não citotóxicos, não sendo bem aplicável, por exemplo, às drogas com alvos moleculares<sup>12,16</sup>.

Para o carcinoma hepatocelular, foi relatada baixa correlação entre os desfechos de diferentes modalidades terapêuticas e a ferramenta convencional de avaliação da resposta tumoral<sup>8,17</sup>. Duas grandes particularidades envolvendo o CHC são a ausência de diminuição do tumor frente a terapias efetivas e a sobreposição de câncer e cirrose<sup>12,13</sup>. Em relação à dimensão das lesões, o debate foi influenciado pela proposta da EASL (Associação Europeia para Estudo do Fígado ou *European Association for the Study of the Liver*) de incorporação do conceito de tumor viável aos critérios quando aplicados ao CHC<sup>18</sup>. Essa inclusão da análise da área tumoral viável no RECIST seria fundamental para superar essa limitação dos critérios e adequadamente avaliar lesões em que o tratamento induz necroses intratumorais, reduzindo a carga tumoral sem necessariamente haver redução de suas dimensões<sup>12,18,19</sup>. No tocante à cirrose, a coexistência com a neoplasia ocorre em mais de 80% dos casos, o que leva a complexidades específicas nos estudos radiológicos, além de manifestações extra-hepáticas da doença hepática crônica<sup>13,20</sup>.

Tendo em vista esse cenário, as diretrizes da AASLD-JNCI (*American Association for the Study of Liver Diseases-Journal of the National Cancer Institute*) de 2010 consagraram atualizações e mudanças formais no método, que passou a ser denominado Critérios Modificados de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (mRECIST) para o CHC<sup>13,21</sup>.

A resposta global de um paciente é o produto da combinação da avaliação de três tipos de lesão: lesões-alvo, lesões não-alvo e novas lesões<sup>13</sup>. De modo geral, o método categoriza os padrões de responsividade tumoral em resposta completa, resposta parcial, progressão da doença e doença estável para lesões-alvo<sup>12</sup>. Uma quinta categoria de lesões não avaliáveis ainda pode ser usada<sup>13</sup>. A adaptação do RECIST convencional para o mRECIST gerou alterações nas métricas dessas respostas<sup>12,21</sup>. (Apêndice A)

Atualmente, o mRECIST já se difundiu como uma ferramenta formalmente recomendada para a prática clínica<sup>13,22</sup>. No contexto do carcinoma hepatocelular, é a

métrica padrão para avaliar a resposta de tumores em estágio precoce e intermediário, mas sua aplicação na doença avançada ainda não é totalmente definida<sup>13</sup>. Esses critérios estão em constante atualização e adaptação, principalmente considerando o advento de novas modalidades de terapias contra o câncer<sup>23-26</sup>.

### **3.6 Sorafenibe**

O sorafenibe foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento sistêmico de primeira linha do CHC. Consiste em um inibidor oral da multiquinase, comercializado como Nexavar®. É uma droga que tem como alvo diversos receptores proteicos, como os associados ao fator de crescimento do endotélio vascular e ao receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas, a fim de bloquear a angiogênese, algumas vias de sinalização celular (Raf-1 e B-Raf) e a proliferação tumoral a partir da inibição da atividade de proteínas quinase das vias de sinalização Ras/Raf/MEK/ERK<sup>1</sup>.

Desde 2007, com a publicação do estudo SHARP, um ensaio clínico randomizado e duplo-cego<sup>1</sup>, é o padrão-ouro para CHC avançados, uma vez que demonstrou sobrevida significativamente maior quando comparado ao grupo controle (placebo)<sup>4,8</sup>. Os resultados desse estudo foram reproduzidos e validados em outras pesquisas<sup>27</sup>.

Com o passar dos anos, contudo, notou-se que o impacto do sorafenibe na sobrevida não é tão expressivo como antes se imaginava<sup>2</sup>. Sendo assim, novas drogas começaram a ser desenvolvidas na tentativa de se identificar novas alternativas para terapias sistêmicas para o CHC. Com o avanço de pesquisas, o lenvatinibe, outro inibidor oral da multiquinase, foi desenvolvido recentemente e não se mostrou inferior ao sorafenibe em desfechos como sobrevida no tratamento do CHC<sup>4</sup>. No entanto, apesar de se tornar outra opção terapêutica de primeira linha, o sorafenibe ainda continua sendo a droga mais difundida e acessível nos serviços de saúde.

Entretanto, sob a mesma lógica, ao longo do tempo, ainda foram reportados pacientes cujo CHC progrediu durante tratamento com sorafenibe ou que eram intolerantes à droga<sup>2</sup>. Esse cenário instigou ainda mais a comunidade científica a desenvolver e investigar novas drogas para continuação do tratamento do CHC avançado.

### 3.7 Regorafenibe

O regorafenibe, comercializado sob a marca Stivarga®, é um inibidor oral da multiquinase aprovado como terapia sistêmica de segunda linha para o CHC em abril de 2017 pela *Food and Drug Administration* (FDA). Consiste em uma droga que age com um mecanismo de ação triplo que inibe a angiogênese, a oncogênese, o desenvolvimento de metástases e a imunidade tumoral<sup>4,28</sup>. O RESORCE *trial* foi um ensaio clínico randomizado e duplo-cego que testou a eficácia do regorafenibe versus placebo, demonstrando aumento significativo da taxa de sobrevida por efeito da droga em pacientes com CHC previamente tratados com sorafenibe<sup>9</sup>.

### 3.8 Nivolumabe

Os avanços no desenvolvimento e no teste de imunoterapias com inibidores do checkpoint imunológico vêm inovando bastante o paradigma do manejo de neoplasias malignas, incluindo o CHC<sup>1</sup>.

O nivolumabe ou Opdivo® é um anticorpo monoclonal humano da imunoglobulina G4 (IgG4) inibidor do receptor de morte celular programada 1 (PD-1) que provoca a interrupção da transmissão de sinalizações no checkpoint imunológico<sup>2,4</sup>. Aprovado pelo FDA, também em 2017, alguns meses após liberação do regorafenibe, em setembro, essa droga também se mostrou promissora para o tratamento de segunda linha do CHC avançado no CheckMate 040 *trial* ao demonstrar efeitos duradouros, com taxa de controle de doença por volta dos 64%, e aumento da taxa de sobrevida a longo prazo em pacientes que apresentaram falha terapêutica com o sorafenibe previamente<sup>1,4,10</sup>.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Desenho do estudo

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática. O protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* – PRISMA (Anexo A) foi utilizado como guia para a escrita e condução das análises<sup>29</sup>.

### 4.2 Estratégia de Busca

No período compreendido entre março e abril de 2023, as buscas bibliográficas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Embase (<https://www.embase.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>) e LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – (<https://lilacs.bvsalud.org/>) através da combinação e contração de descritores do *Medical Subject Headings* (MeSH *Terms*). A revisão alcançou publicações escritas nos seguintes idiomas: inglês, espanhol e português.

Os termos empregados na estratégia de busca relacionam-se à população de interesse do estudo, assim como às intervenções que se deseja analisar, sendo combinados na seguinte fórmula: (“hepatocellular carcinoma” OR hcc OR “liver cancer” OR “advanced hepatocellular carcinoma”) AND (regorafenib OR stivarga) AND (nivolumab OR opdivo) AND (sorafenib OR nexavar OR “post-sorafenib” OR “sorafenib failure”) [MeSH *Terms*].

As referências dos artigos identificados pela estratégia de busca foram exploradas manualmente a fim de serem adicionadas ao trabalho e à revisão de literatura, bem como outras modalidades de identificação manual de estudos.

As buscas bibliográficas alcançaram artigos indexados nas determinadas bases eletrônicas até o dia 13 de abril de 2023. Nenhum tipo de filtro de ano de publicação/indexação, território ou desenho de estudo foi selecionado no momento das buscas bibliográficas em nenhuma das bases de dados. Sendo assim, quaisquer

possíveis limitações ou divergências dos resultados com os objetivos dessa revisão foram identificadas manualmente e descartadas no processo de triagem dos estudos.

### **4.3 Critérios de elegibilidade**

#### **4.3.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos estudos observacionais realizados em seres humanos com idade acima de 18 anos encontrados nas bases de dados eletrônicas e publicados, na íntegra, em inglês, espanhol ou português. Os estudos compararam regorafenibe e nivolumabe como drogas de segunda linha pós-terapia com sorafenibe em pacientes com CHC avançado não elegíveis para demais modalidades de tratamento que não a sistêmica.

#### **4.3.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos os estudos que avaliaram os desfechos da terapia com regorafenibe e com nivolumabe em pacientes com outras patologias que não o carcinoma hepatocelular ou demais neoplasias simultâneas e que revisaram os efeitos dessas intervenções associadas a outras intervenções prévias que não a terapia com sorafenibe frustrada.

### **4.4 Identificação e seleção de estudos**

Seguindo o protocolo PRISMA<sup>29</sup> (Anexo A), como primeiro passo para a seleção dos estudos, no período compreendido entre os meses de março e maio de 2023, os autores fizeram a leitura do título e dos resumos de cada estudo pré-selecionado através da estratégia de busca adotada nas bases de dados eletrônicas a fim de identificar somente os trabalhos que abordem a temática e, aparentemente, preencham adequadamente os critérios de elegibilidade.

Em seguida, foi realizada a leitura dos trabalhos selecionados na íntegra, de modo a garantir a conformidade aos critérios de inclusão e exclusão da presente revisão sistemática.

Possíveis divergências entre os autores ao longo do processo de identificação e seleção dos estudos levariam ao acionamento de uma terceira pessoa, o que não se fez necessário.

#### **4.5 Extração de dados e aspectos de interesse**

Os dados obtidos pelos trabalhos selecionados foram retirados e sintetizados em um formulário de coleta pré-estabelecido. As características gerais de interesse dos estudos incluíram: título, autor principal, ano de publicação, origem geográfica, desenho do estudo, duração do estudo e número de participantes (Tabela 1). Características de base da população dos estudos, como idade, sexo, classificação Child-Pugh, duração da terapia prévia e intolerância ao sorafenibe, intervalo entre tratamento com sorafenibe e intervenção de segunda linha, etiologia do CHC, estágio BCLC, extensão tumoral e padrão de invasão tumoral também foram registradas (Tabelas 2 e 3).

As variáveis e desfechos clínicos considerados incluíram: sobrevida global, responsividade tumoral, tempo de progressão, taxa de resposta objetiva e taxa de controle de doença. Estes são desfechos comumente avaliados na oncologia<sup>30</sup> e suas definições foram coincidentes ao serem reportadas nos estudos. A sobrevida global é o intervalo entre o início da intervenção e o óbito. A responsividade tumoral, nessa revisão, é descrita em consonância aos critérios radiológicos mRECIST. O tempo de progressão do tumor trata-se do intervalo desde o início da intervenção até a progressão da doença sob parâmetros clínicos ou radiológicos. A taxa de resposta objetiva é a proporção de pacientes que apresentou algum grau de resposta à intervenção, seja ela parcial ou completa, enquanto a taxa de controle de doença refere-se à porcentagem de pacientes cujos tumores não progrediram com a intervenção; portanto, com respostas completa, parcial ou estável ao tratamento<sup>30</sup>.

#### **4.6 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados**

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados e incluídos na revisão sistemática foi mediada pela ferramenta *Strengthening the reporting of*

*observational studies in epidemiology* – STROBE<sup>31</sup> para estudos observacionais (Anexo B). As diretrizes da STROBE disponibilizam um checklist a fim de certificar se houve planejamento para conduzir um estudo observacional, mas não se trata de um instrumento desenvolvido para avaliar a qualidade da pesquisa observacional, e sim de sua metodologia, de modo a encorajar a produção científica de forma ética e transparente<sup>31</sup>. As notas podem variar de 1 a 22 pontos a partir dos itens presentes no checklist<sup>32</sup>. Os estudos analisados com pontuação menor que 80% na avaliação pela ferramenta foram excluídos da revisão sistemática.

#### **4.7 Aspectos éticos**

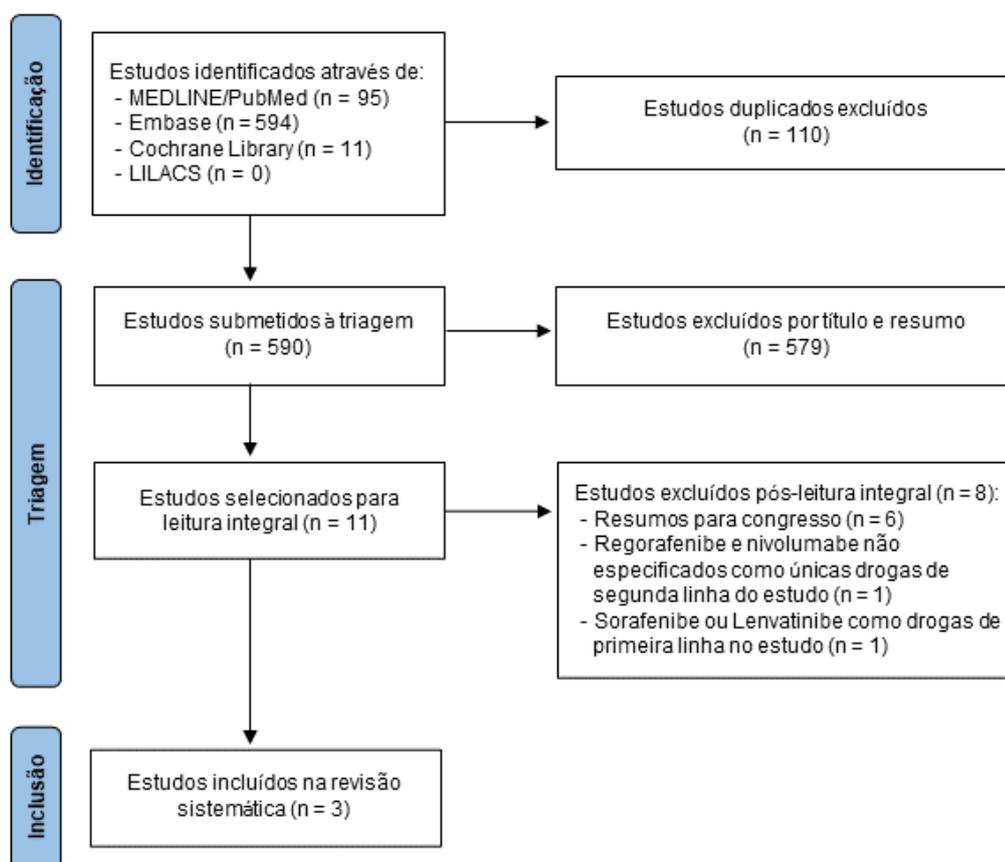
Em consonância à Resolução 466/12 do Ministério da Saúde do Brasil<sup>33</sup>, a apreciação e posterior aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa é dispensada devido ao fato do presente estudo se tratar de uma revisão sistemática da literatura.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Seleção dos estudos

A busca bibliográfica nas bases MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library e LILACS, inicialmente, apresentou 700 resultados, os quais foram exportados para o software e gerenciador de referências Zotero (<https://www.zotero.org/> versão 6.0.15). Os artigos duplicados foram manualmente conferidos e removidos, de modo que 590 artigos passaram pelo processo de triagem por título e resumo. Desses, apenas 11 foram selecionados para leitura integral a fim de avaliar a conformidade aos critérios de elegibilidade da presente revisão, sendo que 8 foram excluídos por não cumprirem alguns desses requisitos. Portanto, ao final do processo de seleção, três artigos foram incluídos nessa revisão sistemática. (Figura 2)

Figura 2 – Fluxograma PRISMA para seleção dos artigos



Fonte: Fluxograma PRISMA<sup>29</sup> adaptado pelo autor

## 5.2 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Após a pré-seleção dos três artigos, cada um deles foi submetido à avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta STROBE<sup>31</sup> (Anexo B), obtendo uma nota entre 1 e 22 a partir dos itens do checklist<sup>32</sup>. Foi desenvolvido um sistema de pontuação em que o artigo poderia receber 0, 0.5 ou 1 pontos por item caso o respeitasse de forma nula, parcial ou total, respectivamente, devendo pontuar, pelo menos, 80% ou 17.6 pontos. Todos os artigos incluídos apresentaram pontuação maior que 85% no STROBE. (Figura 3)

Figura 3 – Diagrama do Checklist STROBE

		Choi 2020	Kuo 2021	Lee 2020
Itens do checklist STROBE	1	Amarelo	Amarelo	Amarelo
	2	Verde	Verde	Verde
	3	Verde	Verde	Verde
	4	Verde	Verde	Verde
	5	Verde	Verde	Verde
	6	Verde	Verde	Amarelo
	7	Verde	Verde	Verde
	8	Verde	Verde	Verde
	9	Verde	Vermelho	Verde
	10	Verde	Verde	Verde
	11	Verde	Verde	Verde
	12	Amarelo	Amarelo	Amarelo
	13	Amarelo	Verde	Verde
	14	Amarelo	Amarelo	Verde
	15	Verde	Verde	Verde
	16	Verde	Amarelo	Amarelo
	17	Verde	Verde	Verde
	18	Verde	Verde	Verde
	19	Verde	Verde	Verde
	20	Verde	Verde	Verde
	21	Verde	Verde	Verde
	22	Vermelho	Verde	Verde
Total		19	19	20

Legenda: Verde = 1 ponto; Amarelo = 0.5 pontos; Vermelho = 0 pontos.

Fonte: próprio autor

### 5.3 Características gerais dos estudos

Dentre os estudos incluídos nessa revisão sistemática, percebeu-se uma concentração das pesquisas no leste asiático: Coreia do Sul<sup>2,4</sup> e Taiwan<sup>1</sup>. Todos os artigos consistiam em coortes retrospectivas e a amostra total de pacientes nessa revisão foi de 512, sendo 296 sujeitos pertencentes ao grupo que recebeu regorafenibe e 216 pertencentes ao grupo tratado com nivolumabe. Em relação às intervenções, os pacientes do grupo regorafenibe receberam 160 miligramas diárias da droga, administradas via oral, nas três primeiras semanas de cada ciclo de quatro semanas. Lee et al.<sup>2</sup> ainda citam que a dosagem de regorafenibe poderia sofrer ajuste de 40 miligramas ou interrupção de até 14 dias em casos de toxicidade. Em contraponto, os pacientes do grupo nivolumabe foram tratados com a droga a cada duas semanas, via intravenosa, com dose calculada de três miligramas por quilograma de cada indivíduo. (Tabela 1)

Tabela 1 – Características gerais dos estudos

Autor, Ano	Local	Desenho de estudo	Período da pesquisa	Amostra	Intervenções	Avaliação STROBE % (n/22)
Choi, 2020	Asan Medical Center (Coreia do Sul)	Coorte retrospectiva	Jul/2017 a Fev/2019	n = 272 RG (n = 136) NV (n = 136)	RG: 160 mg/dia; NV: 3 mg/kg	≅ 86% (19/22)
Kuo, 2021	Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital (Taiwan)	Coorte retrospectiva	Jul/2016 a Dez/2019	n = 90 RG (n = 58) NV (n = 32)	RG: 160 mg/dia, VO; NV: 3 mg/kg	≅ 86% (19/22)
Lee, 2020	Seoul National University Hospital (Coreia do Sul)	Coorte retrospectiva	Jul/2015 a Out/2018	n = 150 RG (n = 102) NV (n = 48)	RG: 160 mg/dia; NV: 3 mg/kg, IV	≅ 91% (20/22)

Legenda: RG = grupo regorafenibe; NV = grupo nivolumabe; mg = miligramas; kg = quilogramas; VO = via oral; IV = via intravenosa

Fonte: próprio autor

#### 5.4 Características clínicas da população dos estudos

Sabe-se que o prognóstico de pacientes com carcinoma hepatocelular depende de uma série de fatores, inclusive da reserva de função hepática e da extensão tumoral<sup>2</sup>. Portanto, as amostras dessa revisão sistemática foram submetidas a critérios de elegibilidade de seus respectivos estudos, de modo a contemplar características de base, clínicas e laboratoriais dos sujeitos da pesquisa.

De maneira geral, foram incluídos pacientes maiores de 18 anos; com CHC irressecável em estágio intermediário ou avançado; tratados com regorafenibe ou nivolumabe após terapia de primeira linha com sorafenibe; e com clínica compatível ao estadiamento BCLC B ou C e ao escore Child-Pugh até a classe B. Foram excluídos das amostras pacientes previamente submetidos a outras terapias sistêmicas ou imunoterapias que não ou além do sorafenibe; com histórico impreciso em relação à terapia prévia com sorafenibe; com perda de seguimento após início das intervenções; com presença de outras neoplasias malignas simultâneas ao CHC; com histórico de transplante hepático; ou com escore Child-Pugh classe C. (Apêndice B)

Após selecionados para compor a amostra de cada um dos estudos dessa revisão sistemática, foram reportadas algumas características desses indivíduos a fim de se ter maior conhecimento acerca da população em análise. Sendo assim, foram coletadas características de interesse das amostras. (Tabela 2) Vale ressaltar que, em todos os estudos, o follow-up dos pacientes foi realizado com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) a cada dois a três meses.

No tocante à faixa etária, a média mínima de idade identificada no grupo regorafenibe foi de 57.1<sup>4</sup> e a máxima foi de 63.4<sup>1</sup> anos. Ainda que reportada em outra medida, a idade mediana do mesmo grupo no artigo Lee et al.<sup>2</sup> foi de 62 anos. Em relação ao grupo nivolumabe, a idade média mínima coletada foi de 57.6<sup>4</sup> e a máxima de 62.2<sup>1</sup> anos, sendo a mediana dessa variável 61 anos em Lee et al.<sup>2</sup>. A maioria dos pacientes dessa revisão sistemática pertence ao sexo masculino: no total, 425 homens (83%) em contraste a 87 (17%) mulheres. (Tabela 2)

Tabela 2 – Características clínicas da amostra

	Choi, 2020		Kuo, 2021		Lee, 2020	
	RG (n = 136)	NV (n = 136)	RG (n = 58)	NV (n = 32)	RG (n = 102)	NV (n = 48)
<b>Idade, anos</b>	57.1 ± 9.8	57.6 ± 10.0	63.4 ± 10.7	62.2 ± 10.1	62 (56-71)	61 (54-67)
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	118 (86.8)	118 (86.8)	44 (75.9)	23 (71.9)	83 (81.4)	39 (81.2)
<b>Child-Pugh, n (%)</b>						
<b>A</b>	89 (65.4)	92 (67.6)	56 (96.6)	25 (78.1)	98 (96.1)	39 (81.3)
<b>B</b>	47 (34.6)	44 (32.4)	2 (3.4)	7 (21.9)	4 (3.9)	9 (18.8)
<b>Duração do SOR, meses</b>	2.9 (1.2-6.5)	1.4 (0.5-3.5)	2.75 ± 1.86	4.90 ± 2.89	3.0 (2.3-6.2)	2.5 (1.4-3.1)
<b>Intolerância ao SOR, n (%)</b>	NR	NR	NR	NR	6 (5.9)	7 (14.6)
<b>Intervalo entre SOR e intervenção, meses</b>	NR	NR	NR	NR	0.9 (0.0-4.6)	1.8 (0.3-5.8)

Notas: \*Valores apresentados em  $m_e \pm DP$  ou  $m_d$  (IIQ). \*\*Em Lee et al.<sup>2</sup>, a duração do tratamento com SOR foi avaliada apenas em pacientes que apresentaram progressão do CHC após essa terapia (n = 136).

Legenda: SOR = sorafenibe; RG = grupo regorafenibe; NV = grupo nivolumabe;  $m_e$  = média; DP = desvio padrão;  $m_d$  = mediana; IIQ = intervalo interquartil.

Fonte: próprio autor

A duração do tratamento prévio com sorafenibe em cada um dos grupos intervenção foi uma variável reportada por 100% dos artigos. Dois deles forneceram essa informação em mediana, sendo 2.9 meses no grupo regorafenibe versus 1.4 meses no grupo nivolumabe em Choi et al.<sup>4</sup> e 3 meses no grupo regorafenibe versus 2.5 meses no grupo nivolumabe em Lee et al.<sup>2</sup>. Em Kuo et al.<sup>1</sup>, a duração da terapia de primeira linha com sorafenibe foi representada com a média de 2.75 meses para pacientes tratados com regorafenibe e de 4.9 meses para os tratados com nivolumabe (Tabela 2).

Apenas Lee et al.<sup>2</sup> reportaram a taxa de intolerância a sorafenibe na amostra e o intervalo entre a terapia com essa droga e as intervenções de segunda linha. No estudo<sup>2</sup>, 13 pacientes (8.7% da amostra do estudo e 2.5% do total da revisão) foram considerados intolerantes ao sorafenibe, sendo seis do grupo regorafenibe (5.9%; n = 102) e sete do grupo nivolumabe (14.6%; n = 48). Tendo em vista o intervalo entre terapias de primeira e segunda linha, o autor<sup>2</sup> reportou uma mediana e intervalo interquartil de 1.2 (0.0-4.7) meses no total geral, sendo 0.9 (0.0-4.6) e 1.8 (0.3-5.8) meses nos grupos regorafenibe e nivolumabe, respectivamente.

Em relação ao escore Child-Pugh, no total, 399 foram os pacientes classificados como A, menor grau de comprometimento da função hepática, representando cerca de 77.93% da amostra dessa revisão (regorafenibe = 243; nivolumabe = 156). Considerando um grau moderado de disfunção hepática, 113 (22.07%) pacientes da amostra total foram estratificados como Child-Pugh classe B (regorafenibe = 53; nivolumabe = 60). (Tabela 2)

A Escala de Performance do ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group* – (PS-ECOG) foi reportada somente em Choi et al.<sup>4</sup>. No estudo, 157 (57.72%) pacientes apresentaram PS-ECOG = 0 (regorafenibe = 79; nivolumabe = 78); 112 (41.18%) tinham PS-ECOG = 1 (regorafenibe = 57; nivolumabe = 55); e 3 (1.1%) PS-ECOG = 2 (regorafenibe = 0; nivolumabe = 3).

## 5.5 Características oncológicas do CHC da população dos estudos

Em relação à etiologia, a maioria dos tumores eram CHC secundários à infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV), sendo reportada em 401 (78.3%) pacientes no total (regorafenibe = 231; nivolumabe = 170). Outras etiologias representaram 65 pacientes do grupo regorafenibe e 46 do grupo nivolumabe; isto é, aproximadamente 21.7% da amostra total. Dentre esses valores de demais etiologias, apenas Choi et al.<sup>4</sup> e Kuo et al.<sup>1</sup> especificaram a quantidade de pacientes com CHC secundário à infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV), associada a 11 (Choi et al.<sup>4</sup>) e 34 (Kuo et al.<sup>1</sup>) pacientes, representando 8.8% do total. Kuo et al.<sup>1</sup> ainda especificaram três pacientes (3.3% da amostra do estudo e 0.6% da amostra da revisão), um do grupo regorafenibe e dois do grupo nivolumabe, cuja etiologia foi reportada como uma sobreposição das infecções por HBV e HCV. (Tabela 3)

Os Critérios de Estadiamento de Barcelona (BCLC) foram coletados a fim de se identificar a proporção de pacientes com CHC intermediário e avançado. Tumores BCLC B foram identificados em 31 (6.05%) pacientes da revisão (regorafenibe = 19; nivolumabe = 12). Já os CHC classificados como BCLC C, em estágio avançado, por sua vez, foram reportados em 481 (93.95%) participantes dos estudos (regorafenibe = 277; nivolumabe = 204). (Tabela 3)

Apenas Kuo et al.<sup>1</sup> e Lee et al.<sup>2</sup> forneceram dados no que tange à extensão ou à carga tumoral. Um total de 18 pacientes em Kuo et al.<sup>1</sup>, 20% da amostra do estudo, tinham tumores com pelo menos seis centímetros, sendo 8 no grupo regorafenibe e 10 no grupo nivolumabe. Já Lee et al.<sup>2</sup> descreve que 64 (62.7%) pacientes do grupo regorafenibe e 29 (60.4%) do grupo nivolumabe tinham carga tumoral intra-hepática menor que 50%, ao passo que 19 (18.6%) versus 13 (27.1%) nos respectivos grupos apresentavam maior que 50%.

O grau de invasão macrovascular à veia porta também foi avaliado pelos autores. Em 206 pacientes, houve invasão tumoral da veia porta. Desses, 114 pertenciam ao grupo regorafenibe (49 em Choi et al.<sup>4</sup>; 23 em Kuo et al.<sup>1</sup>; e 42 em Lee et al.<sup>2</sup>) e 92 ao grupo nivolumabe (54 em Choi et al.<sup>4</sup>; 14 em Kuo et al.<sup>1</sup>; e 24 em Lee et al.<sup>2</sup>). A presença de metástases extra-hepáticas foi relatada em 418 pacientes, sendo 237 tratados com

Tabela 3 – Características oncológicas da amostra

	Choi, 2020		Kuo, 2021		Lee, 2020	
	RG	NV	RG	NV	RG	NV
<b>Etiologia</b>						
<b>HBV</b>	117 (86.0)	114 (83.8)	28 (48.3)	18 (56.3)	86 (84.3)	38 (79.2)
<b>Outras etiologias</b>	19 (14.0)	22 (16.2)	30 (51.7)	14 (43.8)	16 (15.7)	10 (20.8)
<b>HCV</b>	7 (5.1)	4 (2.9)	23 (39.7)	11 (34.4)	NR	NR
<b>HBV + HCV</b>	NR	NR	1 (1.7)	2 (6.2)	NR	NR
<b>Outras</b>	12 (8.9)	18 (13.3)	6 (10.3)	1 (3.1)	NR	NR
<b>BCLC</b>						
<b>B</b>	6 (4.4)	6 (4.4)	9 (15.5)	5 (15.6)	4 (3.9)	1 (2.1)
<b>C</b>	130 (95.6)	130 (95.6)	49 (84.5)	27 (84.4)	98 (96.1)	47 (97.9)
<b>Invasão portal</b>	49 (36.0)	54 (39.7)	23 (39.7)	14 (43.8)	42 (41.2)	24 (50.0)
<b>Metástases extra-hepáticas</b>	126 (92.6)	122 (89.7)	32 (55.2)	18 (56.3)	79 (77.5)	41 (85.4)

Nota: \*Valores reportados em n (%).

Legenda: CHC = Carcinoma hepatocelular; HBV = infecção crônica pelo vírus da hepatite B; HCV = infecção crônica pelo vírus da hepatite C; BCLC = *Barcelona Clinic Liver Cancer Staging for Hepatocellular Carcinoma* (Critérios de Barcelona para Estadiamento do Carcinoma Hepatocelular); RG = grupo regorafenibe; NV = grupo nivolumabe

Fonte: próprio autor

regorafenibe e 181 com nivolumabe. (Tabela 3) Dentre os sítios metastáticos extra-hepáticos identificados, pode-se citar pulmões, linfonodos, ossos, peritônio, entre outros.

## **5.6 Desfechos clínicos e oncológicos dos estudos incluídos**

### **5.6.1 Sobrevida global**

A sobrevida global foi, em mediana, de 31.3 versus 37.1 semanas para o grupo RG e para o grupo NV, respectivamente (31.3 vs. 37.1 semanas; HR, 0.94; 95% CI;  $p = 0.710$ ) em Choi et al.<sup>4</sup>. Convertendo para meses, esses valores passam para 7.2 versus 8.5 meses. Para Kuo et al.<sup>1</sup>, em média, a sobrevida foi de 11 versus 14 meses para o grupo RG e NV, respectivamente (11 vs. 14 meses;  $p = 0.763$ ). Lee et al.<sup>2</sup>, por fim, demonstraram uma taxa de sobrevida mediana de 6.9 meses para o grupo regorafenibe comparada a de 5.9 meses para o grupo nivolumabe (6.9 vs. 5.9 meses; 95% CI;  $p = 0.77$ ). (Tabela 4)

### **5.6.2 Responsividade tumoral**

Na tabela 5, são descritos os padrões de responsividade dos pacientes nos estudos segundo o mRECIST (Critérios Modificados de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos – *Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

### **5.6.3 Tempo de progressão**

O tempo de progressão mediano para o grupo que recebeu regorafenibe foi de 13.1 semanas ou 3 meses no estudo de Choi et al.<sup>4</sup>, enquanto o mesmo parâmetro foi de 7.6 semanas ou 1.8 meses para o grupo que recebeu nivolumabe (13.1 vs. 7.6 semanas; HR, 0.88; 95% CI;  $p = 0.330$ ). Kuo et al.<sup>1</sup> reportaram tempo de progressão médio de 2.6 meses (RG) versus 3 meses (NV), com um  $p = 0.786$ . Lee et al.<sup>2</sup> observaram um tempo de progressão mediano de 3.3 meses para o grupo RG e 4 meses para o NV (3.3 vs. 4 meses; 95% CI;  $p = 0.40$ ). (Tabela 4)

Tabela 4 – Desfechos clínicos e oncológicos

	Choi, 2020			Kuo, 2021			Lee, 2020		
	RG	NV	<i>p</i>	RG	NV	<i>p</i>	RG	NV	<i>p</i>
<b>Sobrevida global, meses</b>	7.2 (5.7-9.7)	8.5 (5.2-11.3)	0.710	11	14	0.763	6.9 (3.5-13.1)	5.9 (3.2-18.1)	0.77
<b>Tempo de progressão, meses</b>	3.0 (2.5-3.9)	1.8 (1.5-3.4)	0.330	2.6	3.0	0.786	3.3 (2.0-5.3)	4.0 (1.8-8.7)	0.40
<b>Taxa de resposta objetiva, n (%)</b>	5 (3.7)	19 (14)	0.005	3 (6.4)	4 (16)	0.190	6 (5.9)	8 (16.7)	0.041
<b>Taxa de controle de doença, n (%)</b>	66 (48.5)	55 (40.4)	0.222	15 (31.9)	11 (44)	0.309	48 (47.1)	24 (50)	0.58

Notas: \*Valores apresentados em  $m_e$ ,  $m_d$  (IIQ) ou n (%).

Legenda: RG = grupo regorafenibe; NV = grupo nivolumabe; *p* = *p*-valor;  $m_d$  = mediana; IIQ = intervalo interquartil.

Fonte: próprio autor

Tabela 5 – Responsividade tumoral nos estudos segundo o mRECIST

Autor, Ano	Pacientes avaliados n (%)		Resposta completa n (%)		Resposta parcial n (%)		Estabilidade n (%)		Progressão n (%)	
	RG	NV	RG	NV	RG	NV	RG	NV	RG	NV
Choi, 2020	123 (90.4)	122 (89.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	5 (3.7)	18 (13.2)	61 (44.9)	36 (26.5)	57 (41.9)	67 (49.3)
Kuo, 2021	47 (81.1)	25 (78.1)	2 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.1)	4 (16)	12 (25.5)	7 (28)	32 (68.1)	14 (56)
Lee, 2020	85 (83.3)	41 (85.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.9)	8 (16.7)	42 (41.2)	16 (33.3)	37(36.3)	17 (35.4)

Nota: \*Valores reportados em n (%).

Legenda: mRECIST = Critérios modificados de avaliação de resposta em tumores sólidos (*Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) RG = grupo regorafenibe; NV = grupo nivolumabe.

Fonte: próprio autor

#### **5.6.4 Taxa de resposta objetiva**

No que tange à taxa de resposta objetiva, esse desfecho foi observado em cinco (3.7%), três (6.4%) e seis (5.9%) pacientes em uso da droga regorafenibe nos estudos Choi et al.<sup>4</sup>, Kuo et al.<sup>1</sup> e Lee et al.<sup>2</sup>, respectivamente. Para o grupo nivolumabe, Choi et al.<sup>4</sup> reportaram 19 (14%), Kuo et al.<sup>1</sup> quatro (16%) e Lee et al.<sup>2</sup> 8 (16.7%) indivíduos respondendo completamente ou parcialmente à droga. (Tabela 4) Dentro desses dados, de toda a amostra dessa revisão, três pacientes apresentaram resposta completa pelo mRECIST, sendo dois pertencentes ao grupo regorafenibe do estudo Kuo et al.<sup>1</sup> e um do grupo nivolumabe em Choi et al.<sup>4</sup>. Além disso, um total de 42 pacientes responderam parcialmente à intervenção, sendo 12 do grupo regorafenibe – cinco (3.7%) em Choi et al.<sup>4</sup>, um (2.1%) em Kuo et al.<sup>1</sup> e seis (5.9%) em Lee et al.<sup>2</sup> – e 30 do grupo nivolumabe – 18 (13.2%) em Choi et al.<sup>4</sup>, quatro (16%) em Kuo et al.<sup>1</sup> e 8 (16.7%) em Lee et al.<sup>2</sup>. (Tabela 5)

#### **5.6.5 Taxa de controle da doença**

Para esse desfecho, no grupo regorafenibe, 129 pacientes responderam nesse padrão, sendo distribuídos em 66 (48.5%) em Choi et al.<sup>4</sup>, 15 (31.9%) em Kuo et al.<sup>1</sup> e 48 (47.1%) em Lee et al.<sup>2</sup>. Enquanto no grupo nivolumabe, 55 (40.4%)<sup>4</sup>, 11 (44%)<sup>1</sup> e 24 (50%)<sup>2</sup> pacientes dos respectivos estudos apresentaram respostas completas, parciais ou estáveis à droga. (Tabela 4)

## 6 DISCUSSÃO

Essa revisão confirmou evidências prévias de que regorafenibe e nivolumabe são boas escolhas para o tratamento do carcinoma hepatocelular avançado refratário à terapia prévia com o sorafenibe.<sup>9,10</sup> Em relação ao desfecho sobrevida global, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em nenhum dos estudos, porém Lee et al.<sup>2</sup> reportaram esse resultado como favorável ao grupo nivolumabe após ajuste de fatores de confusão. O tempo de progressão da doença não diferiu entre os grupos. No que tange à taxa de resposta objetiva, esse desfecho foi maior no grupo nivolumabe em todos os estudos, entretanto encontrou-se diferença estatisticamente significativa em dois dos três estudos em análise<sup>2,4</sup>, cujos valores p foram de 0.005 em Choi et al.<sup>4</sup> e 0.041 em Lee et al.<sup>2</sup>. Por fim, para a taxa de controle de doença, em nenhum dos estudos, houve diferença estatística significativa entre os grupos regorafenibe e nivolumabe. No entanto, em Kuo et al.<sup>1</sup> e Lee et al.<sup>2</sup>, pacientes cuja intervenção foi nivolumabe apresentaram maior tendência em ter uma resposta controlada; em contraste aos resultados de Choi et al.<sup>4</sup>, em que, proporcionalmente, indivíduos do grupo regorafenibe parecem ter demonstrado maior taxa de controle de doença, ainda que sejam dados estatisticamente insignificantes.

A impossibilidade de randomização em estudos observacionais aumenta o risco de viés de seleção, sendo assim, alguns deles podem usar ferramentas e testes estatísticos como alternativa de equiparar os grupos em comparação e como tentativa de se aproximar ao máximo à realidade<sup>34</sup>. Algumas características de base das amostras podem representar variáveis de confusão e desviar o real sentido de um desfecho. Nessa perspectiva, os estudos em análise realizaram algumas estratégias para minimizar a potencial influência de vieses de seleção e variáveis de confusão, como: escore de propensão<sup>2,4</sup>, ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento (IPTW)<sup>2,4</sup> e análise multivariada<sup>1,2,4</sup>. O perfil de pacientes cujo tratamento prévio com sorafenibe falhou é heterogêneo<sup>35</sup> e identificar variáveis de confusão e contorná-las é fundamental para se ter um resultado não influenciado por estas.

Sob essa lógica, selecionar pacientes com função hepática notadamente depreciada (Child-Pugh B ou C) pode ser um fator que mimetize mortes relacionadas à doença hepática avançada do que à neoplasia em si. A exemplo disso, a análise dos óbitos

durante o estudo Lee et al.<sup>2</sup> identificou que a maioria deles foi decorrente da progressão tumoral intra-hepática ou de complicações da cirrose, o que é discrepante de outros estudos<sup>36,37</sup> e os autores<sup>2</sup> atribuíram a divergências clínicas nas amostras. Os autores dos estudos SHARP<sup>8</sup>, RESORCE<sup>9</sup> e CheckMate 040<sup>10</sup> foram categóricos em incluir apenas<sup>8,9</sup> ou a maioria expressiva<sup>10</sup> dos sujeitos com reserva hepática compatível à classe Child-Pugh A. Essa é uma alternativa plausível para reduzir o risco de variáveis de confusão, visto que a maioria dos carcinomas desenvolve-se em fígados cirróticos.<sup>8</sup> Dentre os estudos em análise, todos os três seguiram essa tendência e continham uma amostra com indivíduos em sua maioria Child-Pugh A. No entanto, todos eles reportaram uma proporção significativamente maior de indivíduos Child-Pugh B no grupo nivolumabe, diferença que foi equilibrada após aplicação do escore de propensão em Choi et al.<sup>4</sup>, mas mantida em Lee et al.<sup>2</sup> e Kuo et al.<sup>1</sup>, sendo que este último não reportou nenhuma alternativa específica para balancear essa variável entre os grupos. Em contraste, Choi et al.<sup>4</sup> foi um trabalho cuja porcentagem de pacientes Child-Pugh B foi bem mais acentuada que nos outros estudos, o que aproxima sua amostra da realidade: 33.5%<sup>4</sup> versus 10% em Kuo et al.<sup>1</sup> e 8.7% em Lee et al.<sup>2</sup> Nesse sentido, as taxas de responsividade e desfechos de sobrevida resultantes desse estudo<sup>4</sup> remetem aos resultados de estudos multicêntricos e de outras localidades que não somente a Ásia que compararam a efetividade do regorafenibe<sup>38,39</sup> ou do nivolumabe<sup>40,41</sup> no cenário pós-sorafenibe.

Ainda sobre diferenças entre os grupos, segundo Choi et al.<sup>4</sup> e Kuo et al.<sup>1</sup>, a duração do tratamento prévio com sorafenibe permaneceu significativamente maior no grupo regorafenibe e no grupo nivolumabe, respectivamente. Apesar da aplicação do escore de propensão nesse primeiro estudo, não foi possível equilibrar os grupos em relação a essa variável e os autores<sup>4</sup> atribuíram essa disparidade à recomendação de *guidelines* internacionais da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO ou *European Society for Medical Oncology*)<sup>42,43</sup> de administrar regorafenibe para pacientes com CHC avançado e com tolerância prévia ao sorafenibe satisfatória. Consequentemente, pacientes intolerantes ao sorafenibe ou que rapidamente progridem em vigência dessa terapia acabam tendendo a ter o nivolumabe prescrito como tratamento subsequente<sup>4</sup>. Todavia, como os dados de intolerância ao tratamento de primeira linha encontram-se limitados nessa revisão, não é possível associar com tanta segurança essas variáveis. Outrossim, é possível que a duração

da terapia com sorafenibe seja diretamente proporcional ao tempo de progressão do CHC em uso de regorafenibe<sup>9,44</sup>. Em busca dos fatores preditores da resposta de cada intervenção, Choi et al.<sup>4</sup> compararam as características clínicas de progressores versus não progressores, de modo que, no grupo regorafenibe, a responsividade foi menor em pacientes que usaram sorafenibe por um período de tempo mais curto, mas essa diferença não se repetiu na análise multivariada. Vale ressaltar que, de toda a amostra dessa revisão, apenas três pacientes apresentaram resposta completa à intervenção, sendo dois no grupo regorafenibe<sup>1</sup> e um no grupo nivolumabe<sup>4</sup>. Os dois pacientes com esse padrão de resposta em Kuo et al.<sup>1</sup> pertenciam ao grupo regorafenibe, tinham CHC secundário a HBV e fizeram uso da medicação continuamente, sem interrupções ou redução da dose até o fim do estudo. No entanto, a duração do uso de sorafenibe divergiu bastante entre eles, sendo 3.6 contra 9.3 meses; e a sobrevida global entre eles, considerando a sequência sorafenibe-regorafenibe, também foi destoante: 16.4 versus 28.7 meses, respectivamente<sup>1</sup>.

Nessa revisão, a sobrevida dos pacientes após administração de regorafenibe e nivolumabe foi marcadamente maior quando comparada à sobrevida atingida apenas com a terapia com sorafenibe<sup>8</sup>, evidenciando benefícios na sobrevivência para ambos os medicamentos como terapia sequencial. Contudo, a sobrevida global mediana de 10.6 meses atingida no RESORCE *trial*<sup>9</sup> só foi discretamente ultrapassada pelo grupo regorafenibe do estudo de Kuo et al.<sup>1</sup>. Nos outros estudos<sup>2,4</sup>, a diferença das medianas foi de, pelo menos, 3.4 meses menor sobrevida. Em relação ao grupo nivolumabe, na verdade, algo similar aconteceu. Mais uma vez, apenas indivíduos administrados com nivolumabe no estudo Kuo et al.<sup>1</sup> foram aqueles cuja sobrevida mais se aproximou da sobrevida global mediana reportada no CheckMate 040 trial (14 versus 15 meses)<sup>1,10</sup>. Nos demais estudos, a sobrevida foi expressivamente menor: 8.5 meses em Choi et al.<sup>4</sup> e 5.9 meses em Lee et al.<sup>2</sup>.

Em busca de fatores associados à sobrevida global, Kuo et al.<sup>1</sup> observaram que pacientes completamente ou parcialmente responsivos apresentaram benefícios óbvios e significativos quando comparados aos pacientes que obtiveram estabilidade ou progressão da doença. Cabibbo et al.<sup>45</sup> propuseram-se a simular o efeito das terapias sistêmicas sequenciais no CHC avançado com base em um modelo matemático e nos resultados de estudos prévios<sup>9,10,46-55</sup>. Os autores estimaram uma

sobrevida mediana significativamente superior para a sequência sorafenibe-nivolumabe (27 meses) do que sorafenibe-regorafenibe (18 meses)<sup>45</sup>. Um estudo prévio reportou uma sobrevida mediana equivalente a 8 meses em resposta à terapia com sorafenibe, quando ainda não havia opções disponíveis de terapias sistêmicas sequenciais<sup>56</sup>.

A taxa de resposta objetiva contempla a responsividade radiológica dos tumores dos tipos completa ou parcial<sup>30</sup>. Nessa revisão, todos os artigos reportaram superioridade do nivolumabe para esse desfecho<sup>1,2,4</sup>, havendo diferença estatisticamente significativa em dois deles<sup>2,4</sup>. Aprofundando esse resultado, Choi et al.<sup>4</sup> realizaram uma análise de subgrupo para esse desfecho baseada na classificação Child-Pugh. Nela, a taxa de resposta objetiva foi significativamente menor em pacientes Child-Pugh A do grupo regorafenibe, mas não houve diferença entre os grupos para pacientes Child-Pugh B<sup>4</sup>. A resposta objetiva dessa droga no estudo CheckMate 040<sup>10</sup> foi de 14%, portanto, o fato de os estudos incluídos atingirem resultados de 14%, 16% e 16.7%, são dados promissores em relação a outros estudos também – Finkelmeier et al.<sup>41</sup> (11.8%), Yau et al.<sup>54</sup> (14%/15%), Scheiner et al.<sup>40</sup> (15%) e Kambhampati et al.<sup>57</sup> (16.7%) – e que confirmam a efetividade do nivolumabe como tratamento sequencial pós-sorafenibe previamente constatada. Nesse mesmo desfecho, em relação ao regorafenibe, a porcentagem de pacientes com resposta objetiva foi consideravelmente inferior à mesma taxa no RESORCE *trial* (11%)<sup>9</sup> e em Yoo et al. (10%)<sup>38</sup> em todos os estudos (3.7%; 6.4%; e 5.9%)<sup>1,2,4</sup>. Choi et al.<sup>4</sup> atribuíram essas divergências nos desfechos oncológicos aos diferentes perfis de pacientes incluídos nesses estudos, por exemplo: proporção de pacientes Child-Pugh B, grau de invasão macrovascular e metástases extra-hepáticas.

Em relação à taxa de controle de doença, que contempla respostas tumorais completas até a estabilidade, esse desfecho foi menor para todos os grupos em todos os estudos<sup>1,2,4</sup> quando comparados a estudos prévios<sup>9,10,54</sup>. Além disso, essa taxa não foi estatisticamente diferente entre os grupos em nenhum dos três estudos<sup>1,2,4</sup>. Apesar disso, cada autor optou por reportar os resultados favorecendo uma droga ou outra. Em Choi et al.<sup>4</sup>, apesar da indiferença entre regorafenibe e nivolumabe para essa resposta, os autores se mostraram mais favoráveis ao RG nesse quesito e o que os intrigou foi o fato de o benefício clínico durável (DCB ou *durable clinical benefit*) ter

sido significativamente menor para os indivíduos em uso de regorafenibe ao analisar toda a coorte sem ajuste ou sob ponderação inversa e não os pares resultantes do escore de propensão (32.7% para RG versus 50.8% para NV;  $p = 0.035$  sem ajuste e  $p = 0.012$  sob IPTW). O DCB pode ser definido como a manutenção da resposta completa, parcial ou estável da doença por, no mínimo, seis meses; isto é, é uma medida que mensura a continuidade da taxa de controle de doença pelo tempo<sup>4,30</sup>. Esse achado de maior DCB para o nivolumabe, motivou Choi et al.<sup>4</sup> a realizarem uma análise no subgrupo de não progressores – pacientes que atingiram resposta completa, parcial ou estável após primeira avaliação. As análises univariada, multivariada e IPTW mostraram que o tempo de progressão e a sobrevida global medianos, nesse subgrupo, foram significativamente maiores em pacientes tratados com nivolumabe do que com regorafenibe (tempo de progressão com  $p < 0.001$ ; sobrevida global com  $p = 0.013$ ). Nessa subcoorte, o nivolumabe melhorou significativamente todos os desfechos oncológicos, dentre eles: sobrevida livre de progressão, tempo de progressão e sobrevida global quando comparado ao regorafenibe<sup>4</sup>.

Os mecanismos oncogénéticos que induzem a formação e proliferação do CHC ainda não são completamente esclarecidos e isso, indubitavelmente, influencia no desenvolvimento de terapias-alvo satisfatórias e cada vez mais específicas para a doença<sup>4</sup>. Atualmente, os inibidores multiquinase (sorafenibe, regorafenibe e similares) representam os agentes-alvo usados no esquema terapêutico do CHC, no entanto induzem menor responsividade e maior resistência terapêutica quando comparados aos agentes usados em outras neoplasias<sup>4,58</sup>. Desse modo, é provável que, inicialmente, a terapia-alvo para o CHC resulte em maiores taxas de responsividade com curva de sobrevida superior precocemente do que o nivolumabe, mas de benefício pouco durável às custas da resistência terapêutica. Isso gera incerteza na eficácia para melhora da sobrevida a longo prazo. Em contrapartida, inibidores do checkpoint imunológico geram benefícios a longo prazo, uma vez que, apesar de, no geral, induzirem menores taxas de responsividade, elas são altamente duradouras<sup>59</sup>. Essas informações são consistentes com a análise do subgrupo de não progressores em Choi et al.<sup>4</sup>. O achado dessa subcoorte excluindo os pacientes que progrediram<sup>4</sup> pode sugerir que o nivolumabe seja uma boa escolha de segunda linha inicial para pacientes sem previsão de progressão. Porém, o desafio ainda é identificar quais

seriam esses fatores preditores de não progressão. O CheckMate-459<sup>60</sup> foi um estudo que comparou o nivolumabe ao sorafenibe como primeira linha para CHC. Apesar de não demonstrar diferença significativa na sobrevida nesse cenário, observou-se uma tendência positiva para esse desfecho com o nivolumabe, associado, inclusive, à melhora da sobrevida em indivíduos radiologicamente responsivos<sup>1,4,60</sup>. Esses dados fomentam maiores pesquisas envolvendo os inibidores do checkpoint imunológico para o tratamento do CHC, inclusive explorando a eficácia da imunoterapia como primeira linha<sup>1,4</sup>.

Ainda na discussão acerca da taxa de controle de doença, Kuo et al.<sup>1</sup> e Lee et al.<sup>2</sup> foram mais tendenciosos para o grupo nivolumabe. O primeiro<sup>1</sup> afirmou que, ainda que esse desfecho tenha sido menor que estudos prévios<sup>10</sup>, a comparação da responsividade e da sobrevida ainda permite considerar a monoterapia de segunda linha com nivolumabe para CHC avançados algo promissor. Lee et al.<sup>2</sup>, comparando seus achados aos de Choi et al.<sup>4</sup>, reportaram que, apesar de identificado esse benefício durável com o nivolumabe e isso impactar na sobrevida do paciente, esse ganho de sobrevida ainda seria insuficiente. Esse julgamento relaciona-se com a incipiência de estudos avaliando agentes imunoterapêuticos no CHC, mas algumas dessas drogas já começaram a ser testadas combinadas a outras classes medicamentosas e apresentaram resultados preliminares promissores<sup>61,62</sup>. Não obstante, aspectos relacionados à segurança dessas drogas ainda precisam ser melhor esclarecidos, o que é crítico para definir a estratégia terapêutica de um paciente<sup>2</sup>. Um estudo de Uchikawa et al.<sup>63</sup> fortaleceu essa necessidade de se traçar o perfil de segurança de uma droga para poder prescrevê-la a pacientes com CHC que progrediram em vigência do sorafenibe, visto que apenas cerca de 30% de sua amostra acabou tornando-se elegível para terapia sistêmica subsequente devido à disfunção hepática<sup>63</sup>.

De forma geral, as duas drogas apresentaram boa tolerância entre os pacientes dos estudos<sup>2</sup>, mas o uso de regorafenibe desencadeou maiores taxas de efeitos adversos, redução da dose e descontinuação do tratamento por intolerância ou toxicidade em todos os estudos<sup>1,2,4</sup>. É interessante destacar que os efeitos adversos secundários à terapia com regorafenibe surgem mais precocemente do que a terapia com sorafenibe – uma a duas semanas contra duas a seis semanas<sup>64</sup>. Mesmo assim, os autores<sup>1,2</sup>

reportaram que o perfil de segurança dessas intervenções observado converge com o perfil identificado em outros estudos<sup>4,9,10,38,40,57,65,66</sup>. Porém, simultaneamente, Lee et al.<sup>2</sup> chamam atenção para a possibilidade de superestimar hepatotoxicidade no grupo nivolumabe, considerando a maior proporção de pacientes com função hepática mais debilitada e carga tumoral intra-hepática expressiva nesse grupo ao avaliar a taxa de descontinuação do tratamento. Apesar do achado de maior proporção de eventos adversos e de menor qualidade de vida decorrente do uso de regorafenibe, um ponto que se deve incluir na análise da segurança dessas drogas e que se relaciona à avaliação da eficácia, ainda que indiretamente, é a via de administração<sup>1</sup>. É inegável que uma droga administrada via oral é, por conseguinte, menos invasiva e dispendiosa do que outra administrada via intravenosa e deve ser considerada a depender da localidade e da realidade do paciente e do serviço de saúde<sup>67</sup>.

Estruturalmente, o regorafenibe é similar ao sorafenibe, o que os faz dividir a mesma classe dos inibidores orais de múltiplos alvos da tirosina quinase, mas possui receptores e funções adicionais, incluindo, por exemplo, receptores do fator de crescimento de fibroblastos, maior antagonismo a receptores do fator de crescimento endotelial vascular, bem como superior inibição do receptor de tirosina quinase c-KIT, além do bloqueio parcial do receptor de angiopoietina-1 e -2 (TIE2), que não ocorre na terapia de primeira linha<sup>28,58,64,68</sup>. Evidências indicam que, além do regorafenibe tender a ser farmacologicamente mais ativo que o sorafenibe<sup>64,68</sup>, a administração sequencial de inibidores multiquinase com parcial sobreposição dos alvos parece promover melhora da sobrevida em pacientes com CHC<sup>9,69</sup>. O que converge com os resultados dos dois pacientes do grupo regorafenibe que obtiveram responsividade tumoral completa com a intervenção<sup>1</sup>.

Durante o período de follow-up, todos os estudos<sup>1,2,4</sup> falharam em avaliar e reportar o padrão de pseudoprogressão do tumor, que é um padrão de resposta exclusivo em pacientes em imunoterapia<sup>70</sup>, e a classificação mRECIST<sup>12</sup> não contempla a análise dessa resposta<sup>2,13</sup>. A pseudoprogressão consiste em um aumento da dimensão de lesões pré-existentes ou o surgimento de novas lesões seguido de uma resposta objetiva<sup>71</sup>. Logo, é necessário saber reconhecer esse padrão e diferenciá-lo de uma progressão verdadeira<sup>13</sup>. Apesar de se tratar de uma resposta rara, ocorrendo em menos de 10% das progressões em todos os tipos de câncer<sup>70</sup>, avaliar pacientes em

que a possibilidade desse desfecho é real com uma ferramenta não adaptada ou padronizada – nesse caso, avaliar a responsividade tumoral do grupo nivolumabe somente com os critérios radiológicos mRECIST<sup>12</sup> – pode gerar resultados incompletos ou equivocados. Além disso, reconhecer a resposta de pseudoprogessão em um paciente pode influenciar a continuação do tratamento<sup>70</sup>. Pseudoprogressores ainda precisam ser melhor investigados entre pacientes com carcinoma hepatocelular, incluindo uma real validação do RECIST imunológico (iRECIST)<sup>23</sup> para essa neoplasia, principalmente tendo em vista o contexto de avanço crescente da imunoterapia e considerando taxas dessa resposta variando de 1.3% a 8.3% em usuários de nivolumabe em outras neoplasias sem sítio primário no fígado<sup>72-79</sup>. O iRECIST propõe que haja um passo denominado “confirmação da progressão” durante o follow-up do paciente a partir de um novo estudo radiológico pelo menos 4 semanas após o registro da dita progressão<sup>23,80,81</sup>. Sendo assim, recomenda-se que, no carcinoma hepatocelular, o seguimento do paciente em uso de inibidor do checkpoint imunológico seja de 8 a 12 semanas, em contraste à convenção de seis a 8 semanas para os inibidores da tirosina quinase<sup>13</sup>.

Ainda analisando o follow-up, o estudo de Lee et al.<sup>2</sup> levantou uma hipótese para os padrões de responsividade tumoral observados em sua análise. Segundo esses autores<sup>2</sup>, o fato de o acompanhamento radiológico dos pacientes, independente do grupo, ter variado de dois e três meses (o que se repete nos demais artigos incluídos nessa revisão<sup>1,4</sup>), até pela ausência de um protocolo rígido de follow-up pela natureza retrospectiva da investigação, pode ter influenciado os desfechos oncológicos. A falta de coesão na realização de exames de imagem dentro dos próprios grupos de intervenção foi comparada à padronização do follow-up de estudos prévios de seis semanas<sup>9</sup> e de três meses<sup>10</sup>, por exemplo. Apesar dessa comparação ter sido feita com pesquisas de caráter prospectivo<sup>9,10</sup>, é válido o questionamento se as respostas tumorais coletadas realmente podem ser comparadas entre si.

Essa revisão enfrentou algumas limitações. Dentre elas, o fato de todos os estudos incluídos consistirem em cortes retrospectivos, com revisões de prontuários, já induz um risco aumentado de vieses inerentes ao método, ainda que tenha havido alto rigor metodológico e refinamento estatístico<sup>34</sup>. A inclusão de pacientes de um único serviço em 100% dos estudos acarreta amostras de conveniência e a análise de pacientes,

no geral, de perfil similar, podendo não necessariamente representar a realidade. Em Choi et al.<sup>4</sup>, a maioria da amostra era asiática e com CHC predominantemente causados por infecção pelo vírus da hepatite B, que, por si só, já aparenta ter associação a um pior prognóstico<sup>82</sup>. Todavia, até o presente momento, etiologia ou etnicidade não demonstraram realmente comprometer a eficácia do regorafenibe ou do nivolumabe<sup>9,54</sup>. Kuo et al.<sup>1</sup> observaram que a hepatite, independente do vírus, não foi associada à sobrevida. Nesse estudo<sup>1</sup>, no grupo nivolumabe, pacientes com HBV e HCV apresentaram sobrevida mediana de 6.3 e 10.3 meses, respectivamente ( $p = 0.885$ ). Também estatisticamente insignificante, porém bem próximo do valor limítrofe ( $p = 0.051$ ), a mesma subanálise no grupo regorafenibe constatou que pacientes com HBV tiveram sobrevida de 18.9 meses versus 14.2 meses para aqueles com HCV<sup>1</sup>. Esses resultados são compatíveis a uma análise do CheckMate 040, que atestou indiferença entre pacientes com HBV ou HCV tratados com nivolumabe<sup>10</sup>. Contudo, esses mesmos dados vão na direção contrária dos resultados encontrados por Jackson et al.<sup>66</sup>, cuja metanálise de ensaios clínicos randomizados investigou o impacto do status viral em pacientes com CHC avançado em uso de sorafenibe<sup>66</sup>. Tais autores interpretaram que a sobrevida é melhor para indivíduos negativos para HBV e positivos para HCV<sup>66</sup>. Ademais, a ausência de registros acurados, principalmente referentes ao follow-up dos pacientes, e inconsistências nas características clínicas das amostras reportadas nos estudos podem ter fortalecido o potencial viés de seleção e gerado variáveis de confusão não controladas, podendo ter influenciado o sentido dos desfechos<sup>1,2,4</sup>. Além disso, o tamanho amostral pequeno dos estudos pode ter gerado viés estatístico e interferido alguns resultados devido a valores extremos, assim como é levantada essa hipótese em Kuo et al.<sup>1</sup> por não terem demonstrado diferenças entre os grupos para sobrevida e tempo de progressão.

## 7 CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática, incluindo mais de 500 pacientes, se propôs a comparar a eficácia do regorafenibe versus nivolumabe em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado e que progrediram em uso de sorafenibe. Os resultados sugerem melhora na sobrevida e no tempo de progressão da doença similares entre as drogas, entretanto com diferença favorável ao nivolumabe no desfecho taxa de resposta objetiva. No quesito taxa de controle de doença, os resultados foram mais favoráveis a cada droga a depender do estudo. Esses achados são promissores para definição da droga de segunda linha mais eficaz pós-sorafenibe no CHC e a tendência é a de que a escolha seja individualizada enquanto novos estudos prospectivos, robustos, controlados e randomizados sejam realizados.

## REFERÊNCIAS

1. Kuo Y-H, Yen Y-H, Chen Y-Y, Kee K-M, Hung C-H, Lu S-N, Hu T-H, Chen C-H and Wang J-H. Nivolumab Versus Regorafenib in Patients With Hepatocellular Carcinoma After Sorafenib Failure. *Front. Oncol.* [eCollection]. 2021 may 31; 11:683341. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.683341>.
2. Lee CH, Lee YB, Kim MA, Jang H, Oh H, Kim SW, Cho EJ, Lee KH, Lee JH, Yu SJ, Yoon JH, Kim TY, Kim YJ. Effectiveness of nivolumab versus regorafenib in hepatocellular carcinoma patients who failed sorafenib treatment. *Clin Mol Hepatol.* [Epub]. 2020 may 28; 26(3):328-339. Disponível em: <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.0049n>.
3. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018 aug; 68(2):723-750. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep.29913>.
4. Choi WM, Choi J, Lee D, Shim JH, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Park SR, Ryu MH, Ryoo BY, Lee SJ, Kim KM. Regorafenib Versus Nivolumab After Sorafenib Failure: Real-World Data in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol Commun.* [Epub]. 2020 jun 16; 4(7):1073-1086. Disponível em: <https://doi.org/10.1002%2Fhep4.1523>.
5. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* 2016 feb; 95(8):e2877. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000002877>.
6. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 dec; 22(11-12):1079-89. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02691.x>
7. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, Kelley RK, Galle PR, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal AG, Vogel A, Fuster J, Ayuso C, Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* [Epub]. 2022 mar; 76(3):681-693. Disponível em: doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* [Epub]. 2008 jul 24; 359(4):378–390. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0708857>
9. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA,

- Baumhauer A, Meinhardt G, Han G; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. [Epub]. 2017 jan 7; 389(10064):56-66. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32453-9)
10. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling TH, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. [Epub]. 2017 jun 24; 389(10088):2492-2502. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31046-2)
  11. Tsois A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. [Internet] StatPearls Publishing; 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>
  12. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. [Epub]. 2010 feb 19; 30(1):52-60. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247132>
  13. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *J Hepatol*. 2020 feb; 72(2):288-306. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.026>
  14. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981 jan 1; 47:207-14. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810101\)47:1%3C207::aid-cncr2820470134%3E3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810101)47:1%3C207::aid-cncr2820470134%3E3.0.co;2-6)
  15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 jan; 45(2):228-47. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
  16. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000 feb 2; 92(3):205-16. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/92.3.205>
  17. Forner A, Ayuso C, Varela M, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009 feb 1; 115(3):616-623. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.24050>

18. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001 sep; 35(3):421–430. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00130-1](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00130-1)
19. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 nov; 42(5):1208–1236. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep.20933>
20. Lencioni R, Crocetti L, Della Pina MC, Cioni D. Guidelines for imaging focal lesions in liver cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008 oct; 2:697–703. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/17474124.2.5.697>
21. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al; Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. [Epub]. 2008 may 21; 100(10):698–711. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djn134>
22. Korean Liver Cancer Association; National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver*. 2019 may 15; 13:227–299. Disponível em: <https://doi.org/10.5009/gnl19024>
23. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, Lin NU, Litière S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EGE; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. [Epub]. 2017 mar 2; 18(3):e143–e152. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30074-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30074-8)
24. Liu Y, Litière S, de Vries EG, et al. The role of response evaluation criteria in solid tumor in anticancer treatment evaluation: results of a survey in the oncology community. *Eur J Cancer*. [Epub]. 2014 jan; 50:260–66. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.10.011>
25. Schwartz LH, Seymour L, Litière S, et al. RECIST 1.1—standardisation and disease specific adaptations: perspectives from the RECIST working group. *Eur J Cancer*. [Epub]. 2016 jul; 62:138–45. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.082>
26. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1—update and clarification: from the RECIST committee. *Eur J Cancer*. [Epub]. 2016 jul; 62:132–37. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>
27. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-

- blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* [Epub]. 2009 jan; 10(1):25-34. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70285-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70285-7)
28. Granito A, Forgione A, Marinelli S, et al. Experience with regorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Therap Adv Gastroenterol.* [Epub]. 2021 may 28; 14. Disponível em: <https://doi.org/10.1177%2F17562848211016959>
29. Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Ver.* [Epub]. 2021 mar 29; 10(89). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
30. Delgado A, Guddati A K Clinical endpoints in oncology – a primer. *Am J Cancer Res.* [Epub] 2021 apr 15; 11(4):1121-1131. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8085844/>
31. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth.* 2019 apr; 13:S31-4. Disponível em: [https://doi.org/10.4103%2Fsja.SJA\\_543\\_18](https://doi.org/10.4103%2Fsja.SJA_543_18)
32. Vandembroucke J P, von Elm E, Altman D G, Gøtzsche P C, Mulrow C D, Pocock S J, Poole C, Schlesselman J J, Egger M; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg.* [Epub]. 2014 dec; 12(12):1500-1524. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.014>
33. Ministério da Saúde (Brasil), Conselho Nacional de Saúde, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução n 466, de 12 de dezembro de 2012: diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília (DF):MS; 2012.
34. Kane L T, Fang T, Galetta M S, Goyal D K, Nicholson K J, Kepler C K, Vacarro A R, Schroeder G D. Propensity score matching: a statistical method. *Clin Spine Surg.* 2020 apr; 33(3):120-122. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/bsd.0000000000000932>
35. Lee JS, Kim BK, Kim SU, Park JY, Ahn SH, Seong JS, et al. A survey on transarterial chemoembolization refractoriness and a real-world treatment pattern for hepatocellular carcinoma in Korea. *Clin Mol Hepatol.* [Epub]. 2020 jan; 26(1):24-32. Disponível em: <https://doi.org/10.3350/cmh.2018.0065>
36. Dip Borunda A K, Campos Gomez S, Huitzil Melendez F D. Cause of death in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) according to Barcelona Clinic Liver Cancer System (BCLC): Tumor versus nontumor-related mortality. *J Clin Oncol.* [Epub]. 2011 may 20; 29(15\_suppl):e14594. Disponível em: [https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15\\_suppl.e14594](https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.e14594).
37. Shiba S, Kondo S, Sakamoto Y, Sasaki M, Koga F, Hosoi H, et al. Outcome and cause of death of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastases. *J Clin Oncol.* [Epub]. 2015 jan 20; 33:456. Disponível em: [https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.3\\_suppl.456](https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.3_suppl.456).

38. Yoo C, Park JW, Kim YJ, Kim DY, Yu SJ, Lim TS, Lee SJ, Ryoo BY, Lim HY. Multicenter retrospective analysis of the safety and efficacy of regorafenib after progression on sorafenib in Korean patients with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs*. [Epub]. 2019 jun; 37(3):567-572. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0707-5>
39. Kuzuya T, Ishigami M, Ito T, Ishizu Y, Honda T, Ishikawa T, et al. Clinical characteristics and outcomes of candidates for second-line therapy, including regorafenib and ramucirumab, for advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib treatment. *Hepatol Res*. [Epub]. 2019 sep; 49:1054-1065. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/hepr.13358>.
40. Scheiner B, Kirstein MM, Huckle F, Finkelmeier F, Schulze K, von Felden J, et al. Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1)-Targeted Immunotherapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Efficacy and Safety Data From an International Multicentre Real-World Cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. [Epub]. 2019 may; 49(10):1323–33. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/apt.15245>
41. Finkelmeier F, Czauderna C, Perkhofer L, Ettrich TJ, Trojan J, Weinmann A, et al. Feasibility and safety of nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: real-life experience from three German centers. *J Cancer Res Clin Oncol*. [Epub]. 2019 jan; 145(1):253-259. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2780-8>
42. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 jun; 33(6):666. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>.
43. Vogel A, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org); ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. [Epub]. 2021 jun; 32(6):801-805. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.014>.
44. Finn R S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, Pracht M, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol*. [Epub]. 2018 aug; 69(2), 353–358. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.010>
45. Cabibbo G, Celsa C, Enea M, Battaglia S, Rizzo GEM, Grimaudo S, Matranga D, Attanasio M, Bruzzi P, Craxì A, Cammà C. Optimizing Sequential Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Decision Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020 jul 31; 12(8):2132. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers12082132>.
46. Kudo M, Finn R S, Qin S, Han K H, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park J W, Han G, Jassem J, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 mar 24; 391(10126):1163–1173. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30207-1)

47. Finn R S, Qin S, Ikeda M, Ikeda M, Galle P R, Ducreux M, Kim T Y, Kudo M, Breder B, Merle P, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2020 may 14; 382(20):1894–1905. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1915745>.
48. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, Chung HC, Song X, Xu J, Poggi G, Omata M, Pitman Lowenthal S, Lanzalone S, Yang L, Lechuga MJ, Raymond E. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* [Epub]. 2013 nov 10; 31(32):4067-75. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.8372>
49. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, Choo SP, Cheow PC, Chotipanich C, Lim K, Lesmana LA, Manuaba TW, Yoong BK, Raj A, Law CS, Cua IHY, Lobo RR, Teh CSC, Kim YH, Jong YW, Han HS, Bae SH, Yoon HK, Lee RC, Hung CF, Peng CY, Liang PC, Bartlett A, Kok KYY, Thng CH, Low AS, Goh ASW, Tay KH, Lo RHG, Goh BKP, Ng DCE, Lekurwale G, Liew WM, Gebiski V, Mak KSW, Soo KC; Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* [Epub]. 2018 jul 1; 36(19):1913-1921. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.0892>
50. Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, Ogasawara S, Obi S, Izumi N, Aikata H, Nagano H, Hatano E, Sasaki Y, Hino K, Kumada T, Yamamoto K, Imai Y, Iwadou S, Ogawa C, Okusaka T, Kanai F, Akazawa K, Yoshimura KI, Johnson P, Arai Y; SILIUS study group. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* [Epub]. 2018 jun; 3(6):424-432. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(18\)30078-5](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(18)30078-5)
51. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* [Epub]. 2017 dec; 18(12):1624-36. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30683-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30683-6)
52. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, Merle P, Chen Y, Park JW, Blanc JF, Bolondi L, Klumpen HJ, Chan SL, Zagonel V, Pressiani T, Ryu MH, Venook AP, Hessel C, Borgman-Hagey AE, Schwab G, Kelley RK. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 jul 5; 379(1):54-63. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1717002>
53. Zhu A X, Park J O, Ryoo B-Y, Yen C-J, Poon R, Davide Pastorelli M D. et. al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* [Epub]. 2015 jul; 16(7):859–870. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00050-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00050-9)

54. Yau T, Hsu C, Kim T Y, Choo S P, Kang Y K, Hou M M, Numata K, Yeo W, Chopra A, Ikeda M. et al. Nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib-experienced Asian Cohort Analysis. *J. Hepatol.* [Epub]. 2019 sep; 71(3):543–552. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.05.014>.
55. Finn R S, Ryoo B Y, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim H Y, Breder V, Edeline J, Chao Y, Ogasawara S. et al. Results of KEYNOTE-240: Phase 3 study of pembrolizumab vs. best supportive care for second-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2019 may 26; 37: 15\_suppl.4004. Disponível em: [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.4004](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4004).
56. Kuo YH, Wang JH, Hung CH, Rau KM, Wu IP, Chen CH, et al. Albumin-Bilirubin Grade Predicts Prognosis of HCC Patients With Sorafenib Use. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 dec; 32(12):1975–81. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jgh.13783>
57. Kambhampati S, Bauer KE, Bracci PM, Keenan BP, Behr SC, Gordan JD, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh class B cirrhosis: safety and clinical outcomes in a retrospective case series. *Cancer.* [Epub]. 2019 sep 15; 125(18):3234-3241. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.32206>.
58. Chen S, Cao Q, Wen W, Wang H. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma: challenges and opportunities. *Cancer Lett.* [Epub]. 2019 sep 28; 460:1-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.114428>.
59. Ribas A, Hersey P, Middleton MR, Gogas H, Flaherty KT, Sondak VK, et al. New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma. *Clin Cancer Res.* [Epub]. 2012 jan 15; 18(2):336-341. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-2323>.
60. Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. CheckMate 459: a randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol* 2019 oct; 30(Suppl. 5):v874-v875. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.029>.
61. Ikeda M, Sung MW, Kudo M, Kobayashi M, Baron AD, Finn RS, et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol.* [Epub]. 2018 jun 1; 36(15\_suppl):4076. Disponível em: [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.4076](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4076).
62. Pishvaian MJ, Lee MS, Ryoo BY, Stein S, Lee KH, Verret W, et al. LBA26 updated safety and clinical activity results from a phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol.* 2018 oct; 29(Suppl 8):viii718-viii719. Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)50419-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)50419-7/fulltext).

63. Uchikawa S, Kawaoka T, Aikata H, Kodama K, Nishida Y, Inagaki Y, et al. Clinical outcomes of sorafenib treatment failure for advanced hepatocellular carcinoma and candidates for regorafenib treatment in real-world practice. *Hepatol Res*. [Epub]. 2018 sep; 48(10):814-820. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/hepr.13180>.
64. Frenette CT. The Role of Regorafenib in Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017 feb;13(2):122-124. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5402683/>
65. Ogasawara S, Ooka Y, Itokawa N, Inoue M, Okabe S, Seki A, et al. Sequential therapy with sorafenib and regorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study in Japan. *Invest New Drugs*. [Epub]. 2020 feb; 38(1):172-180. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10637-019-00801-8>.
66. Jackson R, Psarelli E-E, Berhane S, Khan H, Johnson P. Impact of Viral Status on Survival in Patients Receiving Sorafenib for Advanced Hepatocellular Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Phase III Trials. *J Clin Oncol*. [Epub]. 2017 feb 20; 35(6):622–628. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.2016.69.5197>
67. Ponce S B, Gokun Y, Douglass F, Dawson L, Miller E, Thomas C R, Pitter K, Conteh L, Diaz D A, Disparities in Outcomes and Access to Therapy Options in Hepatocellular Carcinoma, *JNCI*. [Epub]. 2023 oct 13; djad213. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djad213>.
68. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*. [Epub]. 2011 jul 1; 129(1): 245–255. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.25864>.
69. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. [Epub]. 2013 jan 26; 381(9863):295-302. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61857-1).
70. Borcoman E, Nandikolla A, Long G, Goel S, Tourneau CL. Patterns of response and progression to immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. [Epub]. 2018 My 23; 38:169-178. Disponível em: [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_200643](https://doi.org/10.1200/EDBK_200643).
71. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. [Epub]. 2009 dec 1; 15(23):7412–7420. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-1624>.
72. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. [Epub]. 2015 oct 22; 373(17):1627-1639. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1507643>.

73. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. [Epub]. 2015 jan 22; 372(4):320-330. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1412082>.
74. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. [Epub]. 2015 apr; 16(4):375-384. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)70076-8).
75. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. [Epub]. 2015 mar; 16(3):257-265. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)70054-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)70054-9).
76. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. [Epub]. 2015 jul 9; 373(2):123-135. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504627>.
77. Haddad R, Blumenschein G, Fayette e J, et al. Treatment beyond progression with nivolumab in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in the phase 3 checkmate 141 study: a biomarker analysis and updated clinical outcomes. *Annals of Oncology*. [Epub]. 2017 sep; 28(suppl 5): v372-v373. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx374.001>.
78. George S, Motzer RJ, Hammers HJ, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma treated beyond progression: a subgroup analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2016 sep 1; 2(9):1179-1186. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0775>.
79. Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, et al. Treatment beyond progression in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab in CheckMate 025. *Eur Urol*. [Epub]. 2017 sep; 72(3):368-376. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.037>.
80. Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, Soria JC, Nishino M, Tabernero J, et al. Immune-modified response evaluation criteria in solid tumours (imRECIST): refining guidelines to assess the clinical benefit of cancer immunotherapy. *J Clin Oncol*. [Epub]. 2018 mar 20; 36(9):850-858. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.1644>.
81. Patt RH, Shamsi K. Don't throw away RECIST 1.1 quite yet. *Radiology*. [Epub]. 2019 apr; 291(1):268-269. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182669>.
82. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC, Llovet JM. Genetic landscape and biomarkers of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. [Epub]. 2015 oct;

149(5):1226-1239.e4. Disponível em:  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.061>.

## APÊNDICE A – Avaliação da resposta de lesões-alvo: RECIST convencional e mRECIST para CHC pelas Diretrizes da AASLD-JNCI

RECIST	mRECIST para CHC
<b>CR</b> = Desaparecimento de todas as lesões-alvo	<b>CR</b> = Desaparecimento de qualquer realce intratumoral na fase arterial em todas as lesões-alvo
<b>PR</b> = Redução de pelo menos 30% na soma dos diâmetros das lesões-alvo, tendo como referência a soma de base das mesmas medidas	<b>PR</b> = Redução de pelo menos 30% na soma dos diâmetros das lesões-alvo viáveis (com realce na fase arterial), tendo como referência a soma de base das mesmas medidas
<b>SD</b> = Quaisquer casos que não qualifiquem como resposta parcial ou progressão da doença	<b>SD</b> = Quaisquer casos que não qualifiquem como resposta parcial ou progressão da doença
<b>PD</b> = Um aumento de pelo menos 20% na soma dos diâmetros das lesões-alvo, tendo como referência a menor soma de diâmetros das lesões-alvo registrada desde o início do tratamento	<b>PD</b> = Um aumento de pelo menos 20% na soma dos diâmetros das lesões-alvo viáveis (com realce na fase arterial), tendo como referência a menor soma de diâmetros das lesões-alvo viáveis registrada desde o início do tratamento

Legenda: RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; mRECIST = *Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; CHC = carcinoma hepatocelular; AASLD = *American Association for the Study of Liver Diseases*; JNCI = *Journal of the National Cancer Institute*; CR = resposta completa; PR = resposta parcial; SD = doença estável; PD = progressão da doença.

Fonte: Adaptação e tradução de Lencioni et al.<sup>12</sup>

## APÊNDICE B – Critérios de elegibilidade das amostras dos estudos incluídos

Autor, Ano	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Choi, 2020	CHC tratado com RG ou NV após falha com SOR; BCLC estágios B ou C com progressão radiológica documentada no tratamento com SOR; Não elegíveis para terapias locorregionais; $\geq 1$ lesão alvo pelo mRECIST; Child-Pugh $\leq$ B; PS-ECOG $\leq 2$	Child-Pugh = C; PS-ECOG $> 2$ ; Pacientes cujo follow-up foi $< 2$ semanas; Participantes de ensaios clínicos após falha na terapia com SOR e que receberam RG ou NV como 3ª linha em diante
Kuo, 2021	CHC irressecável em estágio intermediário ou avançado; Pacientes que receberam RG e NV após falha do SOR; Child-Pugh $\leq$ B	Terapia sistêmica prévia que não com SOR; História imprecisa sobre tratamento com SOR; Neoplasias simultâneas ao CHC; Child-Pugh = C; Perda de seguimento; Intervalo $> 6$ meses entre fim da terapia com SOR e início com RG ou NV
Lee, 2020	Idade $\geq 18$ anos; Pacientes tratados com RG ou NV após falha com SOR; CHC radiologicamente ou histologicamente confirmado segundo critérios da AASLD com extensão da doença baseada no mRECIST	Imunoterapias prévias; Participantes de ensaios clínicos; Transplante hepático prévio; Histórico impreciso do tratamento com SOR; Neoplasia simultânea ao CHC

Legenda: CHC = Carcinoma hepatocelular; RG = regorafenibe; NV = nivolumabe; SOR = sorafenibe; BCLC = *Barcelona Clinic Liver Cancer Staging for Hepatocellular Carcinoma* (Critérios de Barcelona para Estadiamento do Carcinoma Hepatocelular); mRECIST = *Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (Critérios Modificados de Avaliação da Resposta nos Tumores Sólidos); PS-ECOG = *Performance Status-Eastern Cooperative Oncology Group* (Escala de Performance do Grupo Cooperativo em Oncologia do Leste); AASLD = *American Association for the Study of Liver Diseases* (Associação Americana para Estudo das Doenças do Fígado).

Fonte: próprio autor

## ANEXO A - Protocolo PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
protocol		registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

Fonte: Page et al.<sup>29</sup>

## ANEXO B - STROBE Statement

	Item No.	Recommendation	Page No.	Relevant text from manuscript
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract		
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found		
<b>Introduction</b>				
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported		
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses		
<b>Methods</b>				
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper		
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection		
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up		
		<i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls		
		<i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants		
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria		

		and number of exposed and unexposed  <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding  (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions  (c) Explain how missing data were addressed  (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed  <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed  <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical

		methods taking account of sampling strategy
		(g) Describe any sensitivity analyses
<b>Results</b>		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included

		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done— eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<b>Discussion</b>		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
<b>Other information</b>		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

\*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Fonte: Vandenbroucke et al.<sup>32</sup>