

AVANÇOS TERAPÊUTICOS NO CARCINOMA HEPATOCELULAR: IMPACTO DA IMUNOTERAPIA COMBINADA NAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

João Lucas Albuquerque Miranda¹; Maria Giovanna Márcia Evangelista dos Santos Silva²; Valécia de Cassia Mendonça da Costa Andrade¹

¹Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco.

²Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Paulista, Pernambuco.

joao.jlam@ufpe.br

RESUMO

DOI: 10.47094/978-65-284-0404-9/3

Introdução: O carcinoma hepatocelular (CHC) é a principal neoplasia primária do fígado e apresenta elevada mortalidade, sobretudo em função do diagnóstico tardio e da resposta limitada às terapias convencionais. Nesse contexto, o surgimento da imunoterapia combinada emerge como uma das mais relevantes inovações, redefinindo o paradigma terapêutico do carcinoma hepatocelular. **Objetivos:** Delinear, por meio de uma revisão da literatura, as estratégias terapêuticas contemporâneas aplicadas ao carcinoma hepatocelular, com foco nas imunoterapias combinadas e nas terapias-alvo. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, conduzida a partir de buscas nas bases de dados PubMed e SciELO, contemplando publicações no período de 2020 a 2025. Foram utilizados descritores controlados, provenientes do Medical Subject Headings (MeSH), e não controlados (palavras-chave livres), em língua inglesa, combinados por operadores booleanos (AND/OR). Os descritores controlados incluíram “hepatocellular carcinoma” e “immunotherapy”, enquanto os descritores não controlados abrangeram os termos “immune checkpoint inhibitors”, “targeted therapy” e “conversion therapy”. A seleção dos estudos foi realizada de forma qualitativa, priorizando publicações de alto impacto científico, como ensaios clínicos randomizados de fase III, revisões críticas e diretrizes internacionais, com base na consistência metodológica, na atualidade das evidências e na relevância para a compreensão das estratégias terapêuticas emergentes no carcinoma hepatocelular; Foram incluídos estudos clínicos em humanos, previamente aprovados por comitê de ética e registrados na plataforma ClinicalTrials.gov, sob os identificadores NCT04039607 e NCT03434379, publicados em língua inglesa, e excluídos estudos pré-clínicos, relatos e séries de casos, artigos duplicados, publicações sem revisão por pares e trabalhos sem pertinência direta ao escopo terapêutico do estudo. **Resultados e discussão:** A análise dos principais ensaios clínicos randomizados de fase III evidencia avanços consistentes no tratamento sistêmico do carcinoma hepatocelular, especialmente com a consolidação da imunoterapia combinada como estratégia terapêutica de primeira linha. No estudo IMbrave150, a associação entre atezolizumabe, anticorpo monoclonal inibidor de PD-L1, e bevacizumabe, agente

anti-VEGF, demonstrou superioridade em relação ao sorafenibe. Esse benefício traduziu-se em aumento da sobrevida global, com mediana de 19,2 meses versus 13,4 meses no grupo controle, bem como em maior taxa de resposta objetiva, ou seja, maior regressão tumoral clinicamente mensurável, corroborando o impacto clínico da combinação imunoterápica. De forma complementar, o estudo CheckMate-9DW avaliou a associação de nivolumabe, inibidor de PD-1, e ipilimumabe, inibidor de CTLA-4, em comparação ao tratamento padrão baseado em inibidores de tirosina quinase, incluindo sorafenibe e lenvatinibe. A imunoterapia dupla promoveu ganho significativo de sobrevida global, alcançando mediana de 23,7 meses, reforçando a superioridade da modulação imune sustentada em relação às terapias-alvo convencionais. No contexto do carcinoma hepatocelular, o impacto desses ensaios clínicos transcende os desfechos individuais de sobrevida, ao evidenciar uma mudança conceitual no tratamento sistêmico da doença. Os resultados demonstram que esquemas baseados em imunoterapia combinada são capazes de oferecer benefícios clínicos mais consistentes, redefinindo o papel das terapias alvo tradicionais e consolidando a importância da compreensão integrada dos diferentes alvos moleculares e mecanismos de ação, como a modulação de checkpoints imunológicos e a inibição de vias associadas à proliferação e à angiogênese tumoral. Dessa forma, esses estudos contribuem de maneira decisiva para o aprimoramento das abordagens terapêuticas no CHC e para a construção de estratégias mais eficazes no manejo de uma neoplasia historicamente associada a prognóstico desfavorável. **Conclusão:** Diante desse cenário, esta revisão evidencia que os ensaios clínicos randomizados de fase III demonstram benefícios clínicos consistentes da imunoterapia combinada no carcinoma hepatocelular, com ganhos significativos em sobrevida global e controle tumoral quando comparada às terapias-alvo tradicionais. Esses achados consolidam a imunoterapia combinada como pilar terapêutico contemporâneo e reforçam a importância da contínua investigação dos mecanismos moleculares envolvidos, visando ao aprimoramento das estratégias terapêuticas atuais e futuras.

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma hepatocelular. Imunoterapia. Terapia neoadjuvante.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

LLOVET, Josep M.; Castet, Florian; Heikenwalder, Mathias et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, Londres, v. 19, n. 3, p. 151–172, 2022.

YAU, t.;Kang, y. k.;Kim, T. Y.;El-Khoueiry, A. B.; Santoro, A.; Sangro, B. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate-9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, Londres, v. 405, n. 10395, p. 120–132, 2025.

FINN, R. S.; Qin, S.; Ikeda, M.;Galle, P., R.; Ducreux, M.; Kudo, M. et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *The Lancet Oncology*, Londres, 2022.