

LARGO SUPERVIVIENTE DE HEPATOCARCINOMA TRAS RESPUESTA MANTENIDA A TRATAMIENTO CON NIVOLUMAB EN TERCERA LÍNEA
Dulce Bañón, Elena Méndez Carrascosa, Paloma Galera Rodríguez, Antía Iglesias Beiroa, Rebeca Mondéjar.

Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de La Princesa (Madrid)

INTRODUCCIÓN

En los últimos años han aparecido novedades en prácticamente todos los aspectos del carcinoma hepatocelular (CHC) (diagnóstico, tratamiento local, evaluación pronóstica etc.) pero sin duda ha sido en el manejo de la enfermedad avanzada donde más cambios se han producido¹.

En el CHC, como en muchos otros tumores sólidos, la inmunoterapia ya es un hecho, presentando un impacto positivo en la supervivencia. La combinación de atezolizumab-bevacizumab² se ha asentado como tratamiento estándar en primera línea, demostrando mejoras en SV respecto al Sorafenib, fármaco aprobado hasta entonces.

El beneficio de la inmunoterapia en el CHC va más allá de la primera línea. Pembrolizumab y Nivolumab^{3,4}, también han demostrado eficacia en líneas posteriores. A continuación presentamos un caso clínico sobre el beneficio del Nivolumab en 3ª línea, algo realmente novedoso.

CASO CLÍNICO

Historia clínica (anamnesis)

Varón de 50 años. Antecedentes de VIH en tratamiento antirretroviral y hepatopatía crónica por VHC (child-pugh A).

En el screening regular de su hepatopatía (enero 2018) es diagnosticado de un hepatocarcinoma multifocal.

Tras descartar enfermedad a distancia, el 09-04-2018 se le practica una hepatectomía parcial compatible con CHC multifocal con dimensión mayor de la neoformación de 4.5 cm, moderadamente diferenciado; invasión linfovascular; márgenes quirúrgicos afectos.

En julio de 2018 presenta aumento brusco de alfafetoproteína (AFP) a 1385 ng/mL (gráfico 1) y RM 3Sorafenib 400mg/12horas hasta octubre de 2018 cuando se documenta progresión radiológica (intervalo libre de enfermedad (ILE) de 3 meses). En noviembre de 2018 inicia 2ª línea con Regorafenib (AFP de 967.9ng/mL) presentado excelente tolerancia y escasos efectos adversos (síndrome palmo-plantar grado 1 y trombocitopenia grado 2).

En febrero de 2019 presenta nueva progresión de la enfermedad con aumento de tamaño de la lesión y de las adenopatías mediastínicas y retroperitoneales por TC, y ascenso de AFP (803.8 ng/mL) (gráfico 1).

Exploración física

ECOG 0. Asintomático desde el punto de vista oncológico.

Pruebas complementarias

Body-TC 29-02-2019:

Aumento de tamaño del hepatocarcinoma y de las adenopatías peripancreáticas y paraaórticas izquierdas hasta 1 cm (previamente milimétricas). Aumento de adenopatía subcarinal a 1,5cm (previamente 0,9cm).

Tratamiento y evolución

El 19-03-2019 inicia 3ª línea con Nivolumab 3mg/kg objetivando en TC de junio de 2019 disminución del tamaño de las adenopatías mediastínicas y retroperitoneales. Dicha respuesta se acompaña de una marcada disminución de la AFP a 173.7 ng/mL obteniendo las cifras más bajas a los 18 meses de tratamiento (AFP 12.5 ng/mL). Posteriormente presenta estabilización de la enfermedad hasta agosto de 2022. Tras 40 meses de tratamiento con Nivolumab se objetiva progresión radiológica, con aumento de las adenopatías retroperitoneales, y progresión bioquímica (AFP 86.6 ng/mL).

El 1-09-2022 inicia 4ª línea con Cabozantinib 60 mg/24 horas con buena tolerancia al mismo y respuesta bioquímica (AFP 21.8 ng/mL en octubre de 2022) (gráfico 1).

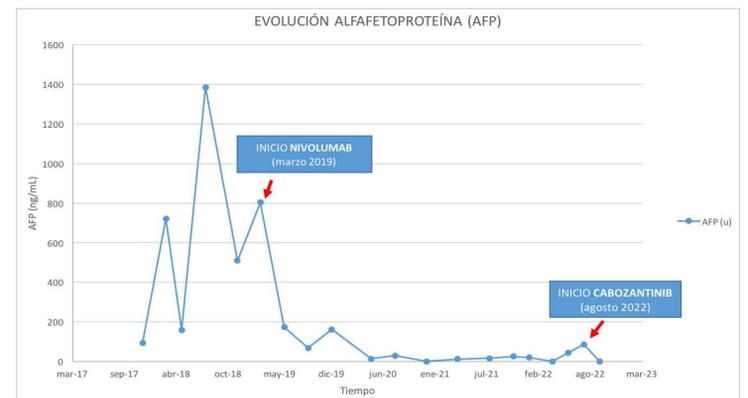


Gráfico 1. Evolución del marcado alfa-fetoproteína desde el diagnóstico de la enfermedad oncológica.

Juicio clínico: Carcinoma Hepatocelular estadio C de la BCLC (invasión portal y diseminación ganglionar retroperitoneal). Child-Pugh A.

DISCUSIÓN

Nivolumab es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento del CHC tras progresión a una primera línea terapéutica, proporcionando respuestas objetivas duraderas (imagen 1) y buena calidad de vida.

A pesar de los resultados negativos del Check-Mate 459⁵ en detrimento del Nivolumab, este ensayo fase III demostró de manera objetiva, aunque no estadísticamente significativa, un mayor porcentaje de largos supervivientes (imagen 2) en los pacientes tratados con Nivolumab a los 12 (60% vs 55%), 24 (37% vs 33%) y 33 meses (30% vs 20%), así como una menor tasa de toxicidades grado 3 y 4 (22% vs 49%). Estos datos, sumados a los del estudio CheckMate 040⁶, donde el Nivolumab ofreció una alta tasa de respuestas objetivas (20%) con un perfil de seguridad manejable y apto para pacientes con cirrosis descompensada hacen de éste anti-PD1 una opción más en el tratamiento del CHC avanzado (imagen 1).

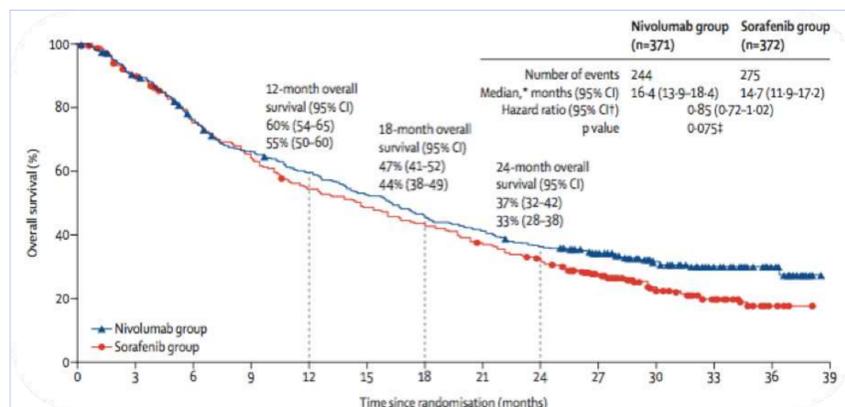


Imagen 2. Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia Global en pacientes tratados con Nivolumab o Sorafenib. Mayor número de largos supervivientes a los 12, 24 y 33 meses en el grupo tratado con Nivolumab. Yau T et al, Lancet Oncol, 2022

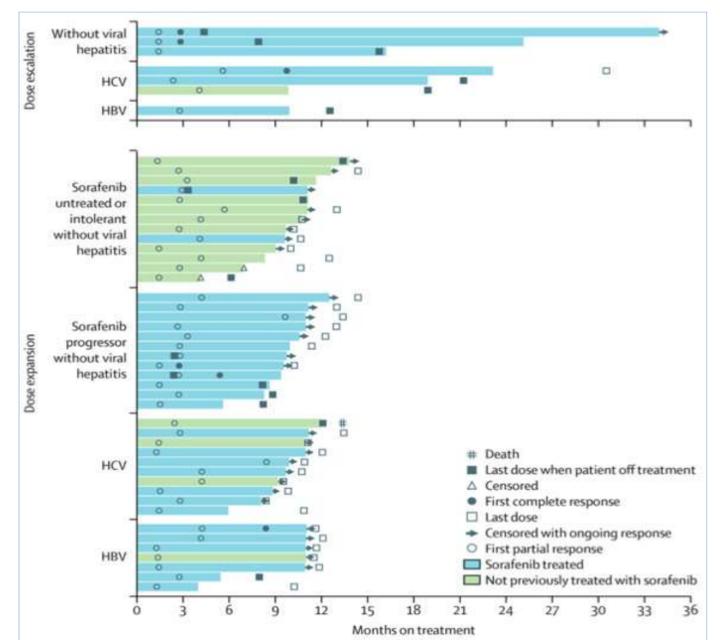


Imagen 1. Duración de la respuesta en los pacientes que presentaron respuesta completa o parcial tras tratamiento con Nivolumab tanto en la fase de escalada de dosis como en la expansión. La mayoría de las respuestas objetivas se produjeron antes de los 3 meses en ambas fases. En la fase de expansión más de la mitad de pacientes (67%) mantenía respuesta en el momento del corte de recogida de datos. El-Khoueiry AB et al, Lancet 2017

BIBLIOGRAFÍA

- Reig M, Forner A, Ávila M.A, Ayuso C, Minguez B, Varela M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. Med Clin (Barc). 2020.
- Richard S. Finn, M.D., Shukui Qin, M.D., Masafumi Ikeda, M.D., Peter R. Galle, M.D., Michel Ducreux, M.D., Tae-You Kim, M.D., et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382:1894-1905.
- Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018;19:940-52.
- El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet. 2017;6736:1-11.
- Yau T, Park J-W, Finn RS, Cheng A-L, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(1):77-90.
- Kudo M, Matilla A, Santoro A, Melero I, Gracian AC, Acosta-Rivera M, et al. Checkmate-040: Nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B (CPB) status. J Clin Oncol. 2019;37 4 suppl:327.