

## TRIPLE M DE LA MUERTE: SOBRE TOXICIDAD INMUNORELACIONADA EN HEPATOCARCINOMA

Boixareu Fiol, Cristina<sup>1</sup>. Calvo Campos, Mariona<sup>1</sup>. 1. Institut Català d'Oncologia Hospitalet – Hospital Duran i Reynals

La inmunoterapia ha revolucionado la oncología en los últimos años. En el hepatocarcinoma avanzado, la combinación de Atezolizumab con Bevacizumab aumenta la supervivencia global y libre de progresión versus Sorafenib posicionándose como nuevo estándar<sup>1</sup>.

A pesar de su correcta tolerabilidad, la hiperactivación del sistema inmune puede asociar efectos adversos inmunorelacionados (irAE), algunos poco frecuentes, pero potencialmente mortales, como la toxicidad neuromuscular (miastenia gravis 0.15%<sup>2</sup>) y cardíaca (0.09%<sup>3</sup>). El aumento de su uso ha permitido mejorar el diagnóstico y tratamiento de irAE por las sociedades oncológicas<sup>4,5</sup>, pero aún no se dispone de biomarcadores predictores de su aparición.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 73 años, sin hábitos tóxicos, con antecedentes patológicos de hipertensión arterial controlada con atenolol, eclampsia durante el embarazo que requirió transfusión de hemoderivado (1971) y cirrosis hepática relacionada con virus de hepatitis C tratada con interferón con respuesta viral sostenida (2015) con varices esofágicas grado I, sin descompensaciones.

En el cribaje ecográfico para hepatocarcinoma en cirróticos, se detecta en junio de 2020 una lesión de 13mm en s.IV hepático, confirmándose el diagnóstico de hepatocarcinoma único sobre hígado cirrótico por TC abdominal y resonancia magnética. Presenta un ECOG *performance status* 0, exploración física sin hallazgos y analítica con plaquetopenia de 97000/mcL.

En comité multidisciplinar se valora como no resecable ni indicada la radiofrecuencia al estar próximo a ramas portales. Se procede a quimioembolización transarterial (TACE), siendo desestimada por disección incidental en el origen de la arteria hepática izquierda al intentar localizar la arteria nutricia tumoral. Dado la imposibilidad de tratamiento locoregional, se valora como candidata a primera línea sistémica en uso compasivo con Atezolizumab-Bevacizumab, recibiendo el primer ciclo el 03/02/2021.

Como toxicidad presenta post-segundo ciclo: hipertransaminasemia G3, astenia G2, mialgias G2, disnea G2 con sospecha de neumonitis G2. Analíticamente destaca la elevación de: troponinas 542ng/L, CK 1354U/L; electrocardiográficamente: extrasistolia ventricular aislada y radiografía de tórax sin hallazgos. Por sospecha de miocarditis inmunomediada G1 ingresa en la unidad coronaria, se realiza ecoscopia-transorácica normal y TC tóraco-abdominal con mínimo líquido perihepático y hepatocarcinoma estable.

Durante el ingreso, manifiesta afonía con fatigabilidad y disfagia, valorándose por Neuro-oncología como miastenia gravis (MG), a pesar de presentar anticuerpos antiACh y de miositis negativos (excepto antiRO-52) y electromiograma anodino, ya que el estudio se realizó estando en tratamiento con prednisona mg/kg por sospecha de miocarditis. Se trató con inmunoglobulinas endovenosas (IVIG) 0.4g/24h durante 5 días, con franca mejoría del cuadro y siendo alta con piridostigmina, corticoides y control bisemanal por Cardio/Neuro-oncología.

En consultas de Oncología, ante toxicidad grave inmunorelacionada (miocarditis G1, miositis G2, miastenia gravis G3 y hepatitis G3) y enfermedad estable del hepatocarcinoma, se decide iniciar controles con TC y analítica a los 2 meses. En mayo de 2021, por resolución de irAE hasta G1, se inicia descenso de la corticoterapia. Una semana después reingresa con insuficiencia respiratoria diagnosticándose por TC torácico y fibrobroncoscopia de neumonitis G3 inmunorelacionada. La paciente se estabiliza con aumento de prednisona y se alta con oxigenoterapia domiciliar. Se añade seguimiento por el equipo de Neumonitis que a las 6 semanas comienza el descenso de corticoterapia, retirándose 1 año después. Presenta, por corticoterapia prolongada: fenotipo Cushingoide y fractura vertebral osteoporótica en T10.

En el seguimiento por TC, el nódulo hepático se mantiene estable hasta septiembre de 2022 que progresa por RECIST 1.1 por aumento del 24%. Dado progresión *minor* uninodular sin afectación vascular, se considera candidata a controles.

### BREVE DISCUSIÓN

La presentación clínica de irAE puede ser inespecífica; en este caso se asumió de forma precoz el diagnóstico de miositis por la clínica y elevación de CK y de miocarditis por el aumento de troponinas y proBNP, iniciándose precozmente corticoides a dosis altas. Distinguir a los pacientes con afectación neuromuscular puede ser complejo, por tener presentaciones clínicas superponibles. De hecho, 1/3 de los pacientes con MG inmunorelacionada suelen presentar signos de miositis y miocarditis<sup>6</sup>, con mortalidad de la triple toxicidad del 60% reportada<sup>7</sup>. Se teoriza que se produce una expansión clonal de células T CD8+ que tienen un antígeno homólogo entre las células tumorales y el músculo cardíaco y estriado.

En la MG es importante tener la sospecha diagnóstica precoz y distinguirlo de la miositis, ya que es el principal condicionante de la mortalidad<sup>6</sup> y su tratamiento inicial difiere. Si bien en la mayoría de irAE, los corticoides son la piedra angular del tratamiento, en la MG juegan un papel dual: fundamentalmente inmunomodulador, aunque pueden inducir crisis miasténicas en el momento agudo. Un contacto precoz con el servicio de neurología es fundamental.

Aún se debate el retratar a los pacientes que presentan irAE, por falta de evidencia que permita realizar recomendaciones generalizadas. Se ha observado en pacientes retratados, que en un 28.8% recurre el mismo irAE inicial que provocó la interrupción de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), las tasas de recurrencia más altas según irAE siendo: colitis, hepatitis y neumonitis<sup>8</sup>.

Si bien los pacientes que presentan irAE podrían tener un mayor control de la enfermedad y parece que un curso corto de IVIG o corticoides para el manejo de dicha toxicidad podría no alterar la durabilidad de la respuesta tumoral a ICI<sup>6</sup>, se tiene que considerar la carga de los efectos residuales adversos a largo plazo en posibles largos respondedores o en adyuvancia.

### REFERENCIAS

1. Finn RS, Qin S et al. *Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma*. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1894-1905.
2. Suzuki S, Ishikawa N et al. *Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan*. Neurology. 2017 Sep 12;89(11):1127-1134.
3. Johnson DB, Balko JM et al. *Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade*. N Engl J Med. 2016;375(18):1749-1755
4. Haanen J, Obeid M et al. *Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2022 Oct
5. Brahmer JR, Lacchetti C, et al. *Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update, 2021*.
6. Safa et al. *Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature*. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2019; 7:319
7. Pathak R, Katel A et al. *Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis with Myositis/Myasthenia Gravis Overlap Syndrome: A Systematic Review of Cases*. Oncologist. 2021 Dec;26(12):1052-1061.
8. Dolladille C, Ederhy S et al. *Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer*. JAMA Oncol. 2020 Jun 1;6(6):865-871.

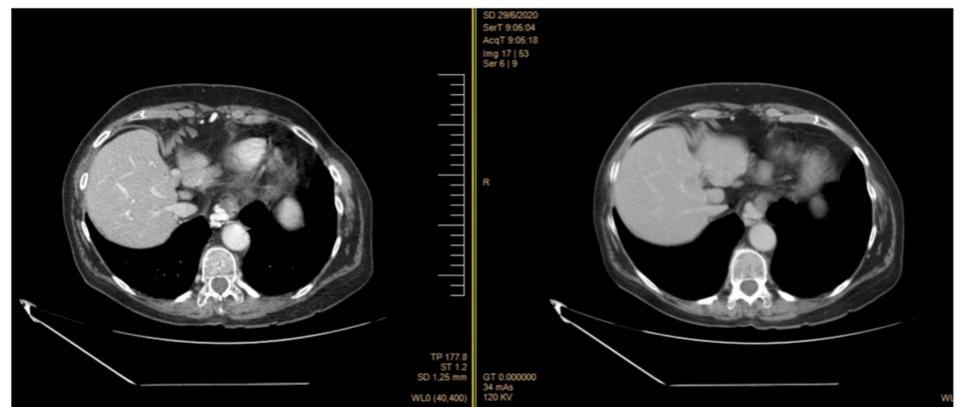


Imagen 1. TC tóraco-abdominal junio 2020- Debut (hepatocarcinoma en s-IV hepático).



Imagen 2. TC tóraco-abdominal mayo 2021- Estabilidad lesión hepática compatible con hepatocarcinoma (izquierda) y neumonitis irAE (derecha).

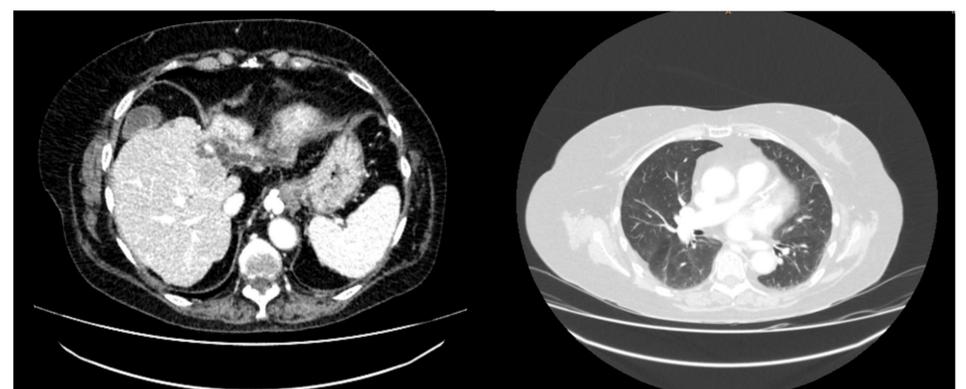


Imagen 3. TC tóraco-abdominal 27/9/2022 - Progresión por RECIST 1.1 (+24%) (izquierda) y mejoría de la afectación pulmonar secundaria a neumonitis irAE (derecha).