





Atezolizumabe mais Bevacizumabe como Ponte para Transplante Hepático no Carcinoma Hepatocelular

Gabriela Azevedo Solino^{1*} , Raphael Paiva Cock Ferreira¹ , Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque² , Alberto Queiroz Farias² , Livia Zardo Trindade³ , Vitor Fiorin de Vasconcellos⁴ , Mariana Poltronieri Pacheco³ 

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória  – Departamento de Medicina – Vitória/ES – Brasil.
2. Universidade de São Paulo  – Departamento de Transplante Hepático – São Paulo/SP – Brasil.
3. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória  – Departamento de Gastroenterologia e Hepatologia – Vitória/ES – Brasil.
4. Universidade Federal do Espírito Santo  – Departamento de Oncologia – Vitória/ES – Brasil.

*Autora correspondente: gabrielaazesolino@gmail.com

Editora de seção: Ilka de Fátima Santana F Boin 

Recebido: Fev. 13, 2022

Aprovado: Jan. 20, 2023

Como citar: Solino GA, Ferreira RPC, D'Albuquerque LAC, Farias AQ, Trindade LZ, Vasconcellos VF, Pacheco MP. Atezolizumabe mais Bevacizumabe como Ponte para Transplante Hepático no Carcinoma Hepatocelular. BJT. 2023;26(01):e0723. https://doi.org/10.53855/bjt.v26i1.444_PORT

RESUMO

Relatamos o caso de um homem de 68 anos, com cirrose hepática de etiologia alcoólica, diagnosticado com carcinoma hepatocelular (CHC) não elegível para transplante hepático. Após imunoterapia com atezolizumabe associado ao bevacizumabe, ele foi submetido a um transplante hepático (TH) de doador vivo com sucesso, não mostrando evidencia de doença ou lesão no enxerto, mantendo-se clínica e radiologicamente estável 14 meses após a cirurgia. Esse é um relato de sucesso da combinação atezolizumabe mais bevacizumabe sendo usados como ponte para o TH em um paciente com CHC, mostrando um achado importante na terapia dos pacientes com tumores irrecutíveis ao diagnóstico.

Descritores: Carcinoma Hepatocelular, Transplante Hepático, Imunoterapia.

Atezolizumab plus bevacizumab as a bridge for liver transplant in hepatocellular carcinoma

ABSTRACT

We report the case of a 68-year-old male with alcohol-related cirrhosis, diagnosed with hepatocellular carcinoma (HCC) not eligible for liver transplant. After immunotherapy with atezolizumab associated with bevacizumab, he underwent a successful living donor liver transplantation (LT), not showing disease evidence or graft injury, maintaining clinically and radiologically stable 14 months after surgery. This is a successful report of combined atezolizumab plus bevacizumab being used as a bridge to LT in a patient with HCC, showing an important finding in therapy in patients with unresectable tumors at diagnosis.

Descriptors: Carcinoma Hepatocellular, Liver Transplantation, Immunotherapy.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma importante causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo, e o transplante hepático (TH) é uma potencial opção de tratamento curativo para pacientes com CHC nas fases iniciais da doença,¹ no entanto a maioria dos diagnósticos ocorre na doença irrecutível, localmente avançada ou com acometimento sistêmico.² Nesses casos, os inibidores de ponto de controle imunológico (ICIs), como o atezolizumabe, associado a um fator de crescimento endotelial antivasculoso (anti-VEGF) como o bevacizumabe,

tendo demonstrado benefícios na sobrevida em ensaios de fase 3, sendo atualmente a primeira linha de terapia em pacientes com CHC irressecável.^{3,4} Entretanto a segurança quanto à associação entre ICI e transplante de órgãos sólidos ainda não está clara, uma vez que as moléculas do ponto de controle imunológico e a via PD-L1-PD-1 são diretamente responsáveis pela prevenção da intolerância aos enxertos.⁵ Faltam fortes evidências, uma vez que os ensaios clínicos geralmente excluem pacientes com transplante prévio de órgãos sólidos ou doenças autoimunes. Nosso objetivo é relatar um caso bem sucedido de associação de atezolizumabe mais bevacizumabe sendo usado como ponte para um transplante hepático intervivo, sem progressão após 14 meses após a cirurgia.

RELATO DE CASO

Apresentamos o caso de um homem de 68 anos de idade, hipertenso, fumante ativo, diagnosticado com cirrose relacionada ao álcool, cuja última ingestão foi em janeiro de 2020. Anteriormente descompensado em ascite, peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepatorenal e hemorragia digestiva alta com ligadura elástica. Ressonância magnética (RM) em abril de 2020 demonstrou sinais de doença hepática crônica com vias colaterais portossistêmicas, esplenomegalia, com ascite discreta e três nódulos, um com tamanho de 3,8 cm no segmento II/IV e outros dois com 2,5 e 2,1 cm no segmento V, com sinal intermediário em T1, hipersinal em T2, restrição de difusão, alta captação de contraste em fase arterial, sem lavagem tardia. Angiografia tomográfica computadorizada em junho de 2020 não mostrando trombose venosa portal, *estenose moderada da artéria renal direita e estenose importante acima da artéria ilíaca*, e esse exame confirmou os três nódulos com tamanhos e localizações similares à RM de abril, sugestivo para CHC. Cintilografia óssea de maio de 2020 e tomografia de tórax em outubro de 2020 e janeiro de 2021, metástases livres em todos os exames.

Em agosto de 2020, ele foi submetido a uma sessão de quimioembolização, após a qual foi descompensado em ascite, icterícia e piora da função hepática, transformando-se em um Child–Pugh C, sendo assim interrompida a quimioembolização. Após a compensação, o paciente foi incluído no protocolo de imunoterapia, recebendo seis ciclos de atezolizumabe 1.200 mg + bevacizumabe 15 mg/kg. A RM após imunoterapia em janeiro de 2021 mostrou regressão no menor nódulo do segmento V, com o restante estável em tamanho, embora tenha sido encontrado um componente necrótico no nódulo maior do segmento II/IV, ainda com tamanho de 3,8 cm.

Em fevereiro de 2021, ele foi submetido a um transplante hepático intervivo. No período pós-operatório imediato, ele evoluiu com colite pseudomembranosa e pneumonia, com alta hospitalar em março de 2021, após resolução. A patologia final pós-transplante mostrou CHC nos segmentos I, V e VIII, o maior medindo 3,2 e 1,5 cm, restrito ao fígado, com invasão microvascular e perineural presente; entretanto com gânglios linfáticos não avaliados.

No acompanhamento pós-transplante, a imunossupressão de manutenção iniciada com prednisona, tacrolimus e micofenolato de mofetila. Seis meses após o transplante hepático intervivo, ele começou a usar prednisona e micofenolato de mofetila, associando o everolimus ao tacrolimus. Catorze meses após o transplante, o paciente se manteve clinicamente estável, sem evidências de doenças (Fig. 1).

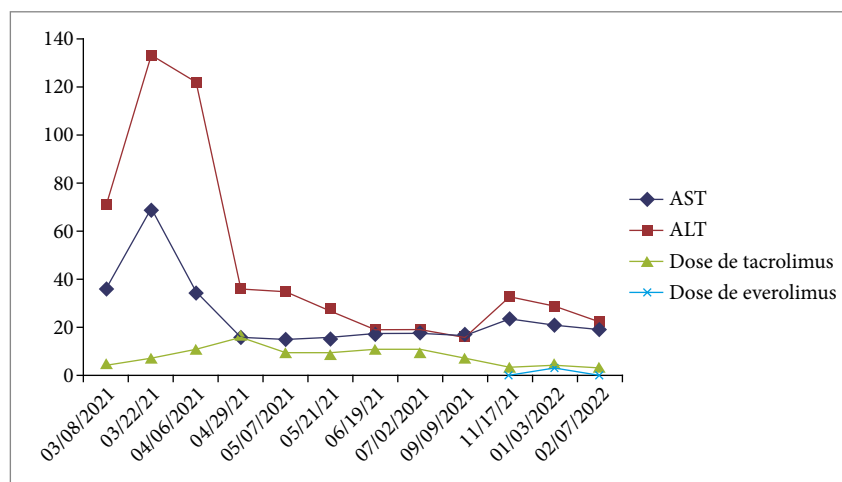


Figura 1. Evolução da dosagem de transaminases e de tacrolimus e everolimus após a TH.

DISCUSSÃO

O CHC é o tipo mais comum de câncer primário de fígado no mundo e a maioria dos casos está associada a uma etiologia conhecida, como o abuso crônico de álcool, hepatite viral crônica e doenças metabólicas, com incidência crescente em todo o mundo.⁶

O estadiamento, decisão de tratamento e prognóstico do CHC, é baseado na carga da doença, função hepática e estado clínico do paciente.¹ TH é a terapia com maiores chances de curar o CHC além de substituir o fígado doente e restaurar a função hepática normal.⁷ A indicação para TH cadavérica é baseada nos critérios de Milão, desenvolvidos em 1996, e definidos pela presença de um único tumor até 5 cm ou no máximo três nódulos tumorais, cada um com 3 cm ou menos de diâmetro, em pacientes com tumores múltiplos.⁸

Alguns fatores limitantes ao transplante hepático são a escassez de doadores aptos e transplantes, e o tempo de espera prolongado de forma proibitiva. Nesse contexto, uma alternativa é realizar uma um transplante hepático intervivo.¹ Embora este seja uma boa alternativa em alguns casos, não há consenso na literatura sobre suas indicações específicas e não foi produzido nenhum estudo prospectivo sobre as vantagens das indicações ou dos benefícios dos transplantes.^{1,9}

Os critérios de seleção para TH cadavérico vs. transplante hepático intervivo diferem e, em geral, o tamanho do tumor e o número de nódulos tumorais considerados adequados para TH são menos restritivos para transplante hepático intervivo. O que já está bem estabelecido na literatura é que as taxas de mortalidade de crianças na lista de espera caíram para quase zero com um programa de transplante pediátrico bem sucedido com a transplante hepático intervivo.⁹

O CHC tem uma fisiopatologia complexa, o que resulta em um tratamento desafiador. Um mecanismo é baseado na proteína de morte celular programada (PD) que se liga ao ligante de morte celular (PL), conhecido como caminho PD-1/PD-L1, resistindo a sinais positivos e inibindo a função das células T e T-CD28, regulando a resposta imune adaptativa.¹⁰ No entanto o mesmo mecanismo é responsável pela tolerância ao enxerto, e a inibição dessa via pode levar à doença enxerto-versus-hospedeiro.¹¹ Por mais de 10 anos, o inibidor de multiquinase sorafenibe permaneceu como o tratamento de primeira linha para o CHC irressecável. Somente em 2017 a Food and Drug Administration (FDA) aprovou os primeiros ICIs como tratamento para o CHC irressecável. Até hoje, a FDA aprovou apenas cinco inibidores baseados em anticorpos visando a via PD-1/PD-L1: dois anticorpos anti-PD-1-nivolumabe e pembrolizumabe e três anticorpos anti-PD-L1-atezolizumabe, avelumabe e durvalumabe.¹²

Outro mecanismo é baseado na superexpressão dos fatores de crescimento, como o VEGF, resultando em angiogênese aberrante, contribuindo para o crescimento tumoral e metástase.¹³ O inibidor de tirosina quinase, sorafenibe e os anticorpos monoclonais, como o bevacizumabe, são usados para direcionar o caminho de sinalização do VEGF em cenários avançados de CHC.¹⁴

O IMbrave150, um estudo randomizado de fase 3, comparou a associação do ICI atezolizumabe mais o anti-VEGF bevacizumabe com o inibidor de multiquinase sorafenibe em pacientes com CHC irressecável que não tinham recebido anteriormente terapia sistêmica. O estudo revelou sobrevida sem progressão superior e redução significativa da mortalidade nos 6 e 12 meses seguintes.³

Uma metanálise utilizando resultados indiretos de nove ensaios clínicos também sugere sobrevida geral favorecendo a combinação atezolizumabe-bevacizumabe se comparada à terapia com sorafenibe, lenvatinibe, nivolumabe, quimioembolização transarterial (TACE) ou placebo em pacientes com CHC localmente avançado ou metastático sem degeneração.¹⁵ Esses resultados levam à associação de atezolizumabe mais bevacizumabe a se tornar a terapia de primeira linha para CHC irressecável.⁴ Um fator limitante da terapia com bevacizumabe é sua reação adversa de causar hemorragia digestiva alta, uma complicação comum e potencialmente letal.¹⁶ No estudo IMbrave, pacientes com varizes esofágicas ou gástricas não tratadas ou tratadas de forma incompleta foram excluídos.⁴ Nosso paciente recebeu ligadura elástica antes de ser incluído no esquema de imunoterapia.

Seguindo as recomendações atuais, os pacientes com CHC não elegíveis para LT com função hepática preservada são candidatos ao TACE, um tratamento locorregional que visa prevenir a progressão do câncer, reduzir a carga tumoral ou até mesmo a doença em estágio de queda a fim de alocar nos critérios de LT.⁴ Há dados conflitantes sobre o benefício do TACE antes da LT em termos de sobrevivência e resultados a longo prazo;^{17,18} além disso, em pacientes com função hepática comprometida, o TACE não mostra benefício e, portanto, não deve ser utilizado.¹⁴ Nesses casos, a combinação de atezolizumabe e bevacizumabe é atualmente o tratamento de primeira linha.⁴ Nosso paciente, inicialmente elegível para TACE, apresentou piora da função hepática após a primeira sessão do procedimento; assim, a embolização foi suspensa e o protocolo de imunoterapia foi iniciado.

Alguns artigos relatam o uso de ICI como terapia adjuvante e em ambientes pré-transplante.^{3,15,16} No entanto lesões graves e fatais com o uso de nivolumabe foram descritas, tornando a segurança em relação à associação de ICIs e TH ainda pouco clara.¹⁹ O motivo cai no papel da via PD-1/PL-1 na tolerância ao enxerto devido à regulação da função das células T.²⁰ É notável que esses casos envolvem o uso de anticorpos anti-PD-1 e nenhum relato de rejeição ao enxerto ou lesão por aloenxerto associada ao uso de anticorpos anti-PD-L1 foram descritos até o momento.

No ambiente pós-transplante, a terapia imunossupressora é instalada a fim de evitar a rejeição de aloenxertos. A maioria dos centros utiliza uma combinação de um corticosteroide, um inibidor de calcineurina (CNI) e um antimetabólito, como o micofenolato de mofetila ou azatioprina.²¹

Corticosteroides, tais como prednisona e hidrocortisona, são utilizados na introdução e manutenção de imunossupressão; entretanto, devido a longas complicações da corticoterapia, incluindo diabetes, hipertensão e síndrome metabólica, sua dosagem deve ser reduzida nos meses seguintes.²² Uma metanálise publicada em 2018 mostrou que o regime livre de corticoides estava associado com rejeição aguda, comprometimento renal e rejeição resistente aos esteroides, em comparação com o regime contendo corticoides, sem diferença na mortalidade, perda do enxerto ou taxa de infecção nos dois grupos.²³

Os CNIs como o tacrolimus e a ciclosporina são utilizados na imunossupressão de manutenção. Em uma metanálise publicada envolvendo 16 ensaios clínicos aleatórios, o tacrolimus reduziu significativamente a mortalidade, perda de enxertos, rejeição aguda e resistente a esteroides, mas aumentou a diabetes de novo, em comparação com a ciclosporina.²⁴ Efeitos adversos são similares entre as duas drogas e incluem neurotoxicidade, anormalidades eletrolíticas e nefrotoxicidade, estando relacionados à dosagem. Nesses cenários, o micofenolato de mofetila está associado a um regime de poupa de esteroides ou CNI, devido ao micofenolato estar associado a menor risco de lesão renal. Entretanto o micofenolato de mofetila isolado pode levar ao aumento do risco de rejeição aguda.^{21,22} Outra opção inclui o uso do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) como o everolimus, sozinho ou associado ao CNI, numa tentativa de minimizar a exposição crônica ao CNI, diminuindo sua dose. Ambas as abordagens demonstram melhoria na função renal.²⁵

CONCLUSÃO

Apresentamos um relatório de sucesso do uso do ICI atezolizumabe com o anti-VEGF bevacizumabe funcionando como uma ponte até ao transplante hepático intervivo. O TH é o principal tratamento curativo para o CHC, no entanto é limitado pelo estágio da doença e pela disponibilidade de doadores. A sobrevida do paciente, a ausência de lesão do enxerto e nenhuma recorrência da doença nos meses seguintes aumentam a relevância deste estudo.

CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: D'Albuquerque LAC, Farias AQ, Pacheco MP and Trindade LZ; **Concepção e projeto:** Pacheco MP and Trindade LZ; **Escrita do manuscrito:** Solino GA and Ferreira RPC; **Revisão crítica:** Vasconcellos VF, Trindade LZ and Pacheco MP; **Aprovação final:** Pacheco MP.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados/analizados no presente artigo.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
2. Lau WY, Leung TW, Lai BS, Liew CT, Ho SK, Yu SC, et al. Preoperative systemic chemoimmunotherapy and sequential resection for unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2001;233(2):236-41. <https://doi.org/10.1097/00000658-200102000-00013>
3. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894-905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>
4. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-93. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
5. Riella LV, Paterson AM, Sharpe AH, Chandraker A. Role of the PD-1 pathway in the immune response. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2575-87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04224.x>

6. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration; Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683-91. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>
7. Murali AR, Patil S, Phillips KT, Voigt MD. Locoregional therapy with curative intent versus primary liver transplant for hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2017;101(8):e249-257. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001730>
8. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
9. Broering DC, Sterneck M, Rogiers X. Living donor liver transplantation. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 1:S119-35. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(03\)00009-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00009-6)
10. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: Current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020;10(3):727-42.
11. De Bruyn P, Van Gestel D, Ost P, Kruse V, Brochez L, Van Vlierberghe H, et al. Immune checkpoint blockade for organ transplant patients with advanced cancer: How far can we go? *Curr Opin Oncol.* 2019;31(2):54-64. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000505>
12. Onuma AE, Zhang H, Huang H, Williams TM, Noonan A, Tsung A. Immune checkpoint inhibitors in hepatocellular cancer: Current understanding on mechanisms of resistance and biomarkers of response to treatment. *Gene Expr.* 2020;20(1):53-65. <https://doi.org/10.3727/105221620X15880179864121>
13. Hack SP, Spahn J, Chen M, Cheng AL, Kaseb A, Kudo M, et al. IMbrave 050: A Phase III trial of atezolizumab plus bevacizumab in high-risk hepatocellular carcinoma after curative resection or ablation. *Future Oncol.* 2020;16(15):975-89. <https://doi.org/10.2217/fo-2020-0162>. Erratum in: *Future Oncol.* 2020;16(29):2371.
14. Llovet JM, Montal R, Sia D, Finn RS. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(10):599-616. <https://doi.org/10.1038/10.1038/s41571-018-0073-4>
15. Vogel A, Rimassa L, Sun HC, Abou-Alfa GK, El-Khoueiry A, Pinato DJ, et al. Comparative efficacy of atezolizumab plus bevacizumab and other treatment options for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis. *Liver Cancer.* 2021;10(3):240-8. <https://doi.org/10.1159/000515302>
16. Hsu C, Rimassa L, Sun HC, Vogel A, Kaseb AO. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: evaluation and management of adverse events associated with atezolizumab plus bevacizumab. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:17588359211031141. <https://doi.org/10.1177/17588359211031141>. Erratum in: *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:17588359211047708
17. Si T, Chen Y, Ma D, Gong X, Guan R, Shen B, et al. Transarterial chemoembolization prior to liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(7):1286-94. <https://doi.org/10.1111/jgh.13727>
18. Györi GP, Felsenreich DM, Silberhumer GR, Soliman T, Berlakovich GA. Multimodality locoregional treatment strategies for bridging HCC patients before liver transplantation. *Eur Surg.* 2017;49(5):236-43. <https://doi.org/10.1007/s10353-017-0487-8>
19. Gassmann D, Weiler S, Mertens JC, Reiner CS, Vrugt B, Nägeli M, et al. Liver allograft failure after nivolumab treatment—A case report with systematic literature research. *Transplant Direct.* 2018;4(8):e376. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000814>
20. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, Johnson DH, Trinh VA, Zobniw CM, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: An institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):106. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0585-1>
21. Tan PS, Muthiah MD, Koh T, Teoh YL, Chan A, Kow A et al. Asian Liver Transplant Network Clinical Guidelines on immunosuppression in liver transplantation. *Transplantation.* 2019;103(3):470-80. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002532>
22. Gaglio PJ, Scott J, Cotler SJ. Liver transplantation in adults: Long-term management of transplant recipients. [Internet] UpToDate. 2021 Oct. [cited 2022 Mar 15] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-in-adults-long-term-management-of-transplant-recipients>
23. Fairfield C, Penninga L, Powell J, Harrison EM, Wigmore SJ. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD007606. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007606>
24. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: A meta-analysis. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1578-85. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01360.x>
25. Jeng LB, Lee SG, Soin AS, Lee WC, Suh KS, Joo DJ et al. Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimus in living-donor liver transplant recipients: 12-month results of a randomized multicenter study. *Am J Transplant.* 2018;18(6):1435-46. <https://doi.org/10.1111/ajt.14623>