

Eficacia de un fármaco inmunoterápico en el tratamiento del cáncer de hígado avanzado

Pacientes con hepatocarcinoma avanzado tratados con nivolumab presentaron una tasa de supervivencia superior, según los resultados de un estudio publicados en *The Lancet*

CUN ■ El anticuerpo monoclonal inmunoestimulante nivolumab ha resultado eficaz en el tratamiento de pacientes con hepatocarcinoma (cáncer de hígado) avanzado, según los resultados de un ensayo clínico internacional, liderado por un equipo de investigadores de la Clínica y del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra. El estudio ha sido dirigido por los doctores Ignacio Melero, codirector del Servicio de Inmunología e Inmunoterapia de la Clínica, y Bruno Sangro, director de la Unidad de Hepatología del mismo centro hospitalario. Las conclusiones del trabajo han sido publicadas recientemente en la revista científica internacional de alto impacto *The Lancet*. El ensayo clínico ha sido patrocinado por la Compañía Bristol Myers Squibb.

Los resultados de esta investigación se hicieron públicos en Amsterdam en el transcurso de *The International Liver Congress*, de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, a cargo del Dr. Bruno Sangro. El estudio, en el que han participado 39 centros hospitalarios de 11 países, ha



El equipo. De izda. a dcha., los doctores Bruno Sangro (Dir. Hepatología) y Mercedes Iñarrairaegui (Hepatología), la enfermera Carmen Fuertes (Hepatología) y el Dr. Ignacio Melero (Codir. Inmunología e Inmunoterapia).

sido liderado por la Clínica Universidad de Navarra. Como centros españoles también han participado el Hospital Clínico de Barcelona, el Hospital Universitario Gregorio Marañón y el Hospital Sanchinarro.

Los tumores hepáticos primarios suponen la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. El hepatocarcinoma es el más frecuente con una estimación de 800.000 nuevos casos cada año. España es un área de incidencia media con 5-10 casos por cada 100.000 habitantes y año. Este tumor aparece fundamentalmente en

pacientes que padecen cirrosis debida a infecciones virales crónicas (por los virus de la hepatitis B y C) o al consumo excesivo y continuado de bebidas alcohólicas.

Hasta la fecha, indica el Dr. Sangro, “solo se dispone de un fármaco, sorafenib, que haya conseguido demostrar la prolongación de la supervivencia de los pacientes con este tumor”, pacientes que no son candidatos a tratamientos como la cirugía o las terapias intraarteriales. Recientemente, otro fármaco llamado regorafenib ha demostrado ser eficaz cuando la enfermedad progresa, en un grupo seleccionado de pacientes.

Tanto sorafenib como regorafenib, añade, “pueden tener efectos secundarios relevantes por lo que el descubrimiento de otras terapias sistémicas eficaces es una prioridad”.

FALLO DEL SISTEMA INMUNE.

La aparición de un tumor maligno supone de alguna manera el fracaso del sistema inmunológico de defensa del organismo. Según afirma el Dr. Melero, esta circunstancia se debe, en parte, “a que las células del tumor y su microambiente generan señales que apagan la actividad del sistema inmune. Los llamados “check-point inmunológicos”. Se trata de moléculas que producen este tipo de señales negativas. “Los inhibidores de estas moléculas “checkpoint” han revolucionado el tratamiento del cáncer por ser activos frente a una gran variedad de tumores”, apunta el especialista.

EFICAZ Y SEGURO. La Unidad de Hepatología y el Departamento de Inmunología e Inmunoterapia de la Clínica lideraron hace unos años el primer ensayo de inmunoterapia utilizando inhibidores de ‘chec-

LA CIFRA

39

El estudio, en el que han participado **39 centros hospitalarios** de 11 países, ha sido liderado por la Clínica Universidad de Navarra. Como centros españoles también han participado el Hospital Clínico de Barcelona, el Hospital Universitario Gregorio Marañón y el Hospital Sanchinarro.



Carmen Molina, investigadora, en el laboratorio de Inmunología e Inmunoterapia del Dr. Ignacio Melero en el CIMA.

kpoints' en hepatocarcinoma. Los resultados fueron alentadores. Basándose en dichas conclusiones, han liderado ahora un estudio internacional en el que se ha probado por vez primera en esta enfermedad el fármaco nivolumab. En el marco de este ensayo clínico, se ha tratado a una población de más de 200 pacientes con hepatocarcinoma avanzado, la mayoría de los cuales presentaban metástasis fuera del hígado y la enfermedad había progresado a pesar de tratamientos anteriores.

“En esta población –describe el Dr. Sangro–, el tratamiento con nivolumab se toleró muy bien: sólo un 1% de los pacientes tuvo efectos secundarios sintomáticos intensos. Una proporción mayor presentó alteraciones analíticas que en pocos casos obligaron a suspender el tratamiento”.

Un 15% de los pacientes ex-

perimentó una reducción importante de la carga tumoral (lo que se denomina una remisión objetiva), “incluidos algunos pacientes en los que la enfermedad desapareció por completo”, subraya. En estos pacientes respondedores, el efecto fue prolongado, “de forma que en la mitad de ellos, la duración de la respuesta tumoral superó los 17 meses”. Además, la carga tumoral permaneció sin cambios durante periodos igualmente prolongados en la mitad de los pacientes.

Los especialistas destacan que “la mediana de supervivencia de los pacientes fue de 15 meses, una cifra nunca alcanzada hasta la fecha en ensayos realizados en un tipo de pacientes similar”.



MÁS INFORMACIÓN
Visite el enlace a la publicación en The Lancet.

NUEVA INVESTIGACIÓN

Identificar pacientes respondedores

Los estudios destinados a identificar a aquellos pacientes en los que el tratamiento es más eficaz están ya en marcha. “Por el momento –indica el Dr. Melero–, solo disponemos de datos sobre el efecto de la presencia del marcador PD-L1 en las células tumorales, y los resultados indican que su ausencia no excluye la posibilidad de obtener una respuesta adecuada”. En resumen, los resultados del estudio indican que “la inmunoterapia constituye el mejor tratamiento disponible para los pacientes con hepatocarcinoma avanzado que no toleran los efectos secundarios del tratamiento con sorafenib y es una alternativa razonable a regorafenib para aquellos que toleran sorafenib pero han progresado”, apunta el Dr. Sangro. Además, se está investigando una posible indicación en primera línea de tratamiento, que dependerá de los resultados de un ensayo clínico fase III aleatorizado en curso en el que se comparan ambos tratamientos.