

# DOCUMENT DE POSICIONAMENT

## Efectes adversos hepàtics de la immunoteràpia i el seu impacte en el maneig de pacients amb carcinoma hepatocel·lular



Societat  
Catalana de  
Digestologia



*L'Acadèmia*

FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES  
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS





**Correspondència**

**Maria Carlota Londoño**

Servei d' Hepatologia,  
Hospital Clínic de Barcelona,  
IDIBAPS, CIBEREHD

[mlondono@clinic.cat](mailto:mlondono@clinic.cat)

# Efectes Adversos Hepàtics de la Immunoteràpia i el seu impacte en el maneig de Pacients amb Carcinoma Hepatocel·lular

## Coordinadoras:

**Maria Carlota Londoño.** Servei d' Hepatologia, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD

**Maria Reig.** Unitat Funcional d'Oncologia Hepàtica, Servei d Hepatologia, Hospital Clínic de Barcelona; IDIBAPS/FUNDACIO; CIBERehd

## Autors:

**Mar Riveiro Barciela.** Sevei de Medicina Interna, Unitat d' Hepatologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBEREHD

**Beatriz Mínguez.** Servei de MI-Hepatologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron. VHIR. Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERehd.

**Neus Llarch Alfonso.** Unitat Funcional d Oncologia Hepàtica, Servei d Hepatologia, Hospital Clínic de Barcelona; CIBERehd; IPIF PERIS SLT008/18/00182. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

**Jordi Rimola.** Unitat Funcional d Oncologia Hepàtica, Servei d Radiodiagnòstic , Hospital Clínic de Barcelona

**Margarita Sala.** Unitat Hepatologia, Servei Digestiu, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta de Girona; CIBERehd

## Index

1. INCIDÈNCIA I FACTORS DE RISC
2. MANIFESTACIONS CLÍNiques
3. DIAGNÒSTIC
4. TRACTAMENT
5. IMPACTE DE IMMUNOTERÀPIA EN EL MANEIG D' PACIENTS AMB CARCINOMA HEPATOCEL·LULAR
6. BIBLIOGRAFIA



## 1. INCIDÈNCIA I FACTORS DE RISC

L'hepatitis immunomediada per l'ús d'ICP s'ha descrit en 3%-9% dels pacients tractats amb inhibidors de CTLA-4, 1%-4% dels pacients amb anti-PD1, i el 18% dels tractats amb la combinació de tots dos<sup>[1-3]</sup>. L'hepatitis greu (grau 3 o 4, [Taula 1](#)) ocorre en aproximadament un 3,5% del total<sup>[4]</sup>. Dades de cohorts de vida real han mostrat taxes més elevades de toxicitat hepàtica, amb valors que oscil·len entre el 29% i 73% depenent del fàrmac, ús de tractament combinat, i la combinació o no amb quimioteràpia convencional<sup>[5]</sup>.

Taula 1	
Graus d'hepatotoxicitat d'acord amb les recomanacions de l'CTCAE	
Grau	Definició
Grau 1	AST/ALT < 3 x LSN* Bilirubina < 1,5 x LSN
Grau 2	AST/ALT 3-5 x LSN Bilirubina 2-3 x LSN
Grau 3	AST/ALT 5-20 x LSN Bilirubina > 3 LSN
Grau 4	AST/ALT > 20 x LSN
Grau 5	Mort deguda a toxicitat hepàtica

AST: aspartat aminotransferasa, ALT: alanino aminotransferasa, LSN: límit superior de la normalitat

\* En cas que l'anàlítica hepàtica basal aquest alterada, el valor basal es considera com el límit superior per al càlcul de la severitat de la lesió hepàtica.

En pacients amb hepatocarcinoma, la majoria amb malaltia hepàtica de base, la immunoteràpia ha mostrat ser segura, encara que s'han reportat taxes elevades de hipertransaminasèmia ([Taula 2](#)) que en cap cas van implicar insuficiència hepàtica o la mort del pacient. No obstant això, en el futur es tractaran pacients amb tumors més avançats i es faran servir combinacions de diferents ICP, o ICP amb inhibidors de tirosina quinasa, o fàrmacs antiangiogènics, que requeriran un monitoratge molt estret per la possibilitat d'un major nombre d'efectes adversos immunomediats (6).

<b>Taula 2</b>				
<b>Hepatotoxicitat reportada en els estudis d'immunoteràpia en l'hepatocarcinoma</b>				
<b>Autor</b>	<b>Fàrmac</b>	<b>Pacients</b>	<b>Tots els graus</b>	<b>Grau 3/4</b>
Sangro <sup>(7)</sup>	Tremelimumab	Cirrosi per VHC Child A o B (n=21)	55-70%	25-45%
Duffy <sup>(8)</sup>	Tremelimumab + ablació	32 pacients, 22 amb cirrosi, VHC (n=19) y VHB (n=5)	53%	31%
El-khoueiry <sup>(9)</sup>	Nivolumab	262 pacients amb cirrosi, VHC (n= 60), VHB (n=66)	15-21%	6-10%
Kambhampati <sup>(10)</sup>	Nivolumab	Cirrosi Child B (n=18)	11%	11%
Zhu <sup>(11)</sup>	Pembrolizumab	Cirrosi Child A o B (n=104), VHC (n=26), VHB (n=22)	9-14%	4-7%

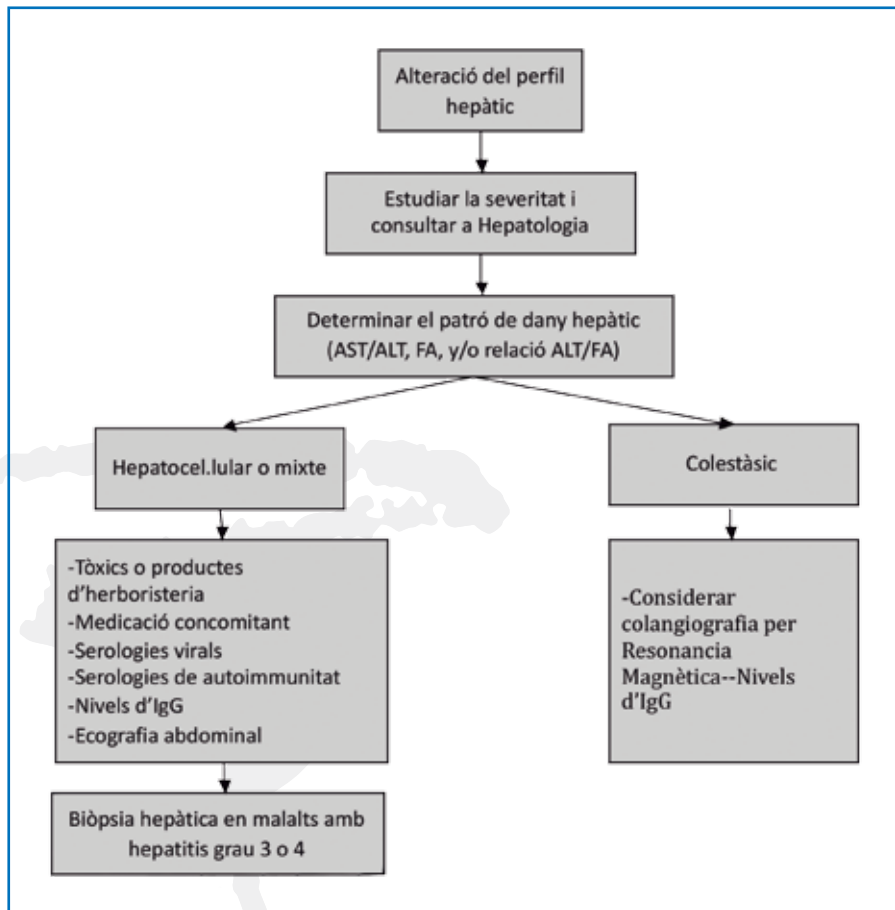
## 2. MANIFESTACIONS CLÍNQUES

L'hepatitis immunomediada generalment apareix en els primers 2 mesos de tractament (després de 1-3 dosis de fàrmac) però s'han descrit casos d'aparició fins a 6 mesos després de l'inici del tractament<sup>(12)</sup>. Fins un 25% dels pacients estan asimptomàtics quan es detecta l'alteració del perfil hepàtic<sup>(4)</sup>, i la resta presenten febre (aproximadament un 40%), dolor al quadrant superior dret de l'abdomen, o pruija. En un 30%-40% dels pacients, l'hepatitis s'associa amb altres EAIR. La malaltia pot progressar a la insuficiència hepàtica, tot i que és infreqüent<sup>(12,13)</sup>.

## 3. DIAGNÒSTIC

Quan ens trobem un pacient amb alteració de l'perfil hepàtic en el context de tractament amb immunoteràpia, és important realitzar una avaluació de la severitat, el tipus de lesió hepàtica, i descartar altres potencials causes d'alteració del perfil hepàtic (Figura 1):

**Figura 1.** Algorisme d'avaluació del pacient amb alteració de l'perfil hepàtic en el context de tractament amb immunoteràpia



## 1. Avaluar la severitat de la lesió hepàtica

Les guies actuals recomanen establir la severitat segons el CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) que inclou els valors de les transaminases i la bilirubina sèrica<sup>[14]</sup>. No obstant això, és fonamental monitoritzar també els nivells d'albúmina i INR que determinen la capacitat de síntesi del fetge<sup>[15]</sup>. L'elevació de les transaminases de forma aïllada, encara que és rellevant i obliga a l'estudi i la monitorització estreta del pacient, no ha de ser l'única indicació d'administrar un tractament immunosupressor.

## 2. Determinar el tipus de lesió hepàtica

La lesió de tipus hepatocel·lular es defineix com una elevació de les transaminases superior a 5 vegades el valor normal o una relació ALT/fosfatasa alcalina (FA)  $\geq 5$ . La lesió colestàsica es defineix com un augment en els nivells de FA superior a 2 vegades el valor normal o una relació ALT/FA  $\leq 2$ . La lesió és mixta si els nivells d'ALT/FA es troben entre 2 i 5<sup>[15]</sup>.

## 3. Estudi d'altres causes d'alteració del perfil hepàtic

Si bé l'elevació dels enzims hepàtics és freqüent durant immunoteràpia, en més del 50% dels casos això és degut a progressió de la malaltia de base. Només en un 16,7% dels casos l'alteració del perfil hepàtic és un efecte advers immunomeditat<sup>[16,17]</sup>. Per això, després de descartar la progressió de la malaltia és fonamental estudiar altres causes d'alteració del perfil hepàtic com són: el consum d'alcohol, les hepatitis virals, la toxicitat hepàtica per altres medicaments o productes d'herboristeria, l'hepatitis autoimmune, la patologia vascular hepàtica, i la malaltia per fetge gras no alcohòlic<sup>[15]</sup>. Per a això es recomana realitzar una anamnesi exhaustiva indagant sobre possible consum d'alcohol, drogues, o productes d'herboristeria, i el tractament concomitant. A més es recomana fer una ecografia abdominal (si no hi ha una prova d'imatge recent per a estudi de la lesió hepàtica), sol·licitar serologies virals (IgM virus hepatitis A, IgM i IgG per al virus d'hepatitis E, ARN de virus hepatitis E, antigen de superfície de virus hepatitis B, ADN de virus hepatitis B, anticossos VHC, ARN virus hepatitis C, CMV, i herpes virus), i serologies per hepatitis autoimmune (anticossos antinuclears, anticossos anti-múscul lliu, nivells d'immunoglobulina G)<sup>[5,18]</sup>.

La realització d'una biòpsia hepàtica no és obligatòria, però es recomana en casos d'hepatitis grau 3 o 4, per avaluar el grau de lesió hepàtica i excloure altres causes potencials de dany hepàtic<sup>[12]</sup>.

## 4. Diagnòstic histològic

Aproximadament el 70% dels casos presenten una hepatitis lobel·lar que es caracteritza per la necrosi focal i formació de cossos acidòfils. Un 20% dels pacients presenta necrosi de la zona 3 (centrolobulillar) i un 5% una hepatitis granulomatosa. Aquesta última troballa s'ha descrit en pacients tractats amb inhibidors de CTLA-4 en els que s'observen granulomes en anell de fibrina similars als que es veuen en la febre Q<sup>[4,12,19]</sup>. Altres troballes menys freqüents són



l'esteatohepatitis, o la hiperplàsia nodular regenerativa<sup>[20]</sup>, encara que no queda clar si aquests representen una manifestació real de l'hepatitis immunomediada, una toxicitat hepàtica per fàrmacs de tipus idiosincràtica o una exacerbació de la seva malaltia de base<sup>[12]</sup>. L'espai porta pot presentar un infiltrat limfocitari i de vegades, en casos d'hepatitis greu, es pot observar hepatitis d'interfase. No obstant això, la inflamació portal és menor que la inflamació lobel·lar.

### **Colangitis immunomediada**

La colangitis esclerosant és una altra forma menys comuna d'afectació hepàtica per ICP. Afecta tant la via biliar intrahepàtica com la extrahepàtica, i en algunes ocasions, la vesícula biliar també es pot veure afectada.

Les manifestacions clíniques són similars a les de la colangitis obstructiva amb fatiga, dolor a quadrant superior dret, i febre. L'analítica mostra una marcada elevació de la FA i la gamma glutamil-transferasa amb transaminases mínimament elevades. Les proves d'imatge (TAC, colangiografia per ressonància magnètica o l'ecografia endoscòpica) mostren una dilatació i hipertròfia de la paret de la via biliar extra-hepàtica sense evidència d'obstrucció<sup>[21]</sup>.

La biòpsia mostra un infiltrat inflamatori dens per limfòcits (generalment CD8 +) i fibrosi. L'afectació dels conductes bilials intrahepàtics pot observar-se en la biòpsia hepàtica, identificant una lesió del conducte biliar amb infiltrat inflamatori limfocitari i fibrosi periductal. L'epiteli és irregular infiltrat per limfòcits. En algunes ocasions es pot observar colangitis granulomatosa similar a la colangitis biliar primària<sup>[12]</sup>.

Les troballes són similars a la colangitis per IgG4, encara que els pacients no tenen afectació d'altres òrgans com el pàncrees, els nivells de IgG4 són normals i no hi ha infiltració per cèl·lules plasmàtiques IgG4 positives (o al menys en un nombre suficient per establir el diagnòstic).

Encara que l'evidència és escassa aquests pacients semblen respondre a el tractament amb corticoides, encara que la resposta és més lenta que en pacients amb hepatitis<sup>[21]</sup>. En alguns casos també s'ha afegit àcid ursodesoxicòlic al tractament immunosupressor<sup>[22]</sup>.

## **4. TRACTAMENT**

Actualment les recomanacions sobre el maneig terapèutic dels casos d'hepatitis immunomediada associada amb la teràpia amb ICP està extrapolada de les realitzades en els estudis de registre dels diferents fàrmacs i publicacions sobre dades de pràctica clínica real, no havent, de moment, estratègies basades en estudis prospectius específics sobre el tractament de la toxicitat hepàtica.

D'acord amb les principals guies d'Oncologia<sup>[14,23,24]</sup>, el tractament de les hepatitis immunomediades varia en funció de seva gravetat, sent el pilar fonamental la suspensió de la immunoteràpia juntament amb tractament immunosupressor en els casos més severos (grau 3-4). No obstant això, dades provinents de vida real han mostrat que la suspensió temporal dels ICP sense corticoteràpia podria ser una opció útil en el 38-50% de casos d'hepatotoxicitat grau 3 o 4<sup>[4,25]</sup>. Per tant, es recomana

la realització de biòpsia hepàtica en tots els casos d'hepatitis immunomediada grau 3-4 prèvia a l'inici de l'tractament amb corticoides, excepte en aquells casos amb nivells bilirubina > 2,5 mg/dl, o disfunció hepàtica (coagulopatia +/- encefalopatia hepàtica) <sup>[4]</sup>.

En els casos de toxicitat grau 3-4 amb nivells normals de bilirubina o inferiors a 2,5 mg/dl, la decisió d'iniciar corticoteràpia s'ha de basar en:

- 1) evidència d'inflamació > 3 a a el menys 1 zona en la biòpsia hepàtica;
- 2) empitjorament analític (72 h) tot i suspensió temporal de la immunoteràpia, principalment si empitjoren els valors de bilirubina.

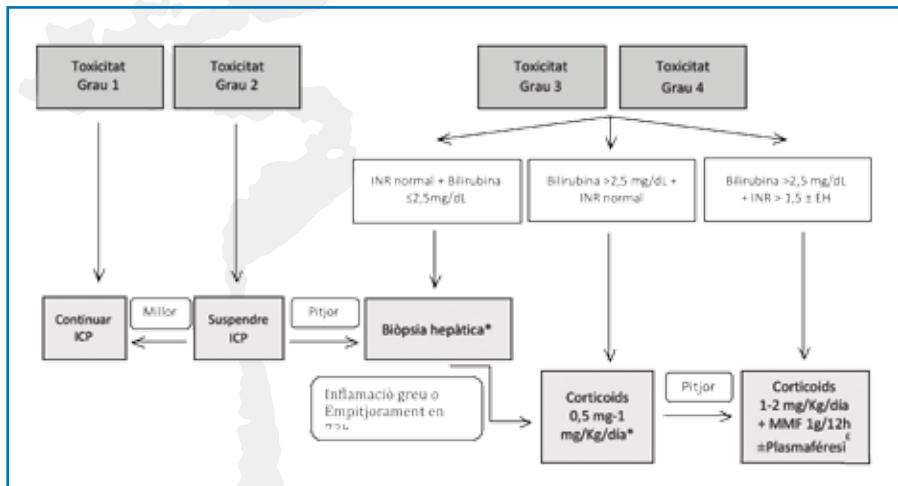
En aquells casos d'hepatitis immunomediada grau 3-4 amb criteris de tractament amb corticoides, però sense coagulopatia i amb nivells de bilirubina <2,5 mg/dl, la dosi de corticoides de 0,5-1 mg/Kg/dia serien suficients <sup>[26,27]</sup>, i es recomana l'avaluació de la seva eficàcia a les 48-72 hores del seu inici.

En cas d'absència de millora, es recomanaria augmentar la dosi de corticoides a 2 mg/kg/dia i associar un segon fàrmac immunosuppressor, com micofenolat mofetil (MMF) a dosis de 1 g/12h <sup>[14,23,24]</sup>, azatioprina a dosi de 1,5mg/kg/dia si bilirubina <5 mg/dl <sup>[26,27]</sup>, o tacròlimus a dosis que aconseguixin uns nivells plasmàtics de 8-10 <sup>[28]</sup>. La figura 2 resumeix l'algoritme terapèutic dels casos d'hepatitis immunomediada.

### Figura 2. Algoritme terapèutic per als casos d'hepatitis immunomediada

\* En els pacients amb nivells elevats de bilirubina no s'aconsella retardar l'inici de la corticoteràpia per la realització de biòpsia hepàtica

& En casos amb hepatitis fulminant (INR > 1,5 + encefalopatia hepàtica).



## 1. Tractament en pacients amb malaltia hepàtica prèvia

Una situació especial són aquells casos amb malaltia hepàtica prèvia o bé que reben teràpia amb ICP per hepatocarcinoma (CHC) avançat. En els estudis de registre de Nivolumab i Pembrolizumab per a pacients amb CHC <sup>[9,11]</sup>, la recomanació de maneig terapèutic va ser la mateixa que en subjectes sense malaltia hepàtica. Si bé la taxa d'hepatitis immunomediada grau 3-4 que apareix a l'estudi Checkmate-040 (Nivolumab) va ser només de 3% i tots els casos es van resoldre sense mortalitat associada <sup>[29]</sup>, la possibilitat d'únicament suspendre els ICP sense associar corticoteràpia en els casos d'hepatitis immunomediada grau 3-4 i malaltia hepàtica subjacent s'ha d'individualitzar davant el potencial risc de descompensació o empitjorament de la funció hepàtica.

En els casos amb bilirubina elevada o signes de disfunció hepàtica, el tractament amb corticoides a dosis de 1-2 mg/d s'ha d'iniciar immediatament, alhora que es completa l'estudi per excloure altres causes d'alteració de proves hepàtiques, podent valorar la realització de biòpsia hepàtica, si bé en aquest cas l'inici de la corticoteràpia no ha de retardar per la realització de biòpsia prèvia a l'inici dels corticoides. En cas de lesió hepàtica greu (INR > 1,5), principalment en el cas d'hepatitis fulminant (INR > 1,5 i encefalopatia hepàtica), a més de la teràpia amb corticoides a dosis de 2 mg/Kg/dia i MMF 1 g/12h, la plasmafèresi podria resultar d'utilitat <sup>[30]</sup>, si bé l'evidència en hepatitis immunomediada és escassa <sup>[13]</sup>. A diferència de les colitis immunomediades, el tractament amb infliximab no estaria recomanat ja que els agents anti-TNF s'han associat amb casos d'hepatitis immunomediada <sup>[31]</sup>.

En els casos tractats amb corticoides que responguin a el tractament s'aconsella la disminució progressiva de la dosi al llarg de 4-6 setmanes, el que equival a disminuir 10 mg/d cada 5-7 dies <sup>[14,24]</sup>. En ocasions es pot observar un rebrot dels nivells de transaminases durant la disminució de dosi, el que obligaria a una reescalada a la dosi prèvia, així com reavaluació del diagnòstic.

És important destacar que els pacients que rebin dosis de corticoides superiors o iguals a 1 mg/kg/dia o inferiors però associades a un segon fàrmac immunosupressor haurien de fer profilaxi antibiòtica amb trimetoprim/sulfametoxazol (400 mg/dia o bé 800 mg 3 cops per setmana) <sup>[32,33]</sup>.

## 2. Retractament amb immunoteràpia en pacients amb antecedent d'hepatitis immunomediada

Existeix consens sobre el reinici de la immunoteràpia en els subjectes que han presentat hepatotoxicitat grau 2, quan els nivells de transaminases millorin a grau 1 amb dosis de corticoides igual o inferior a 10 mg/d <sup>[14,23,32,34]</sup>.

La reintroducció de la immunoteràpia després d'un episodi d'hepatotoxicitat grau 4 estaria contraindicada, especialment amb la mateixa classe d'ICP (anti-PD1 o anti-CTLA-4). No obstant això, existeix controvèrsia sobre el retractament després d'un cas hepatotoxicitat grau 3, sobretot a la llum de l'efecte beneficiós que la immunoteràpia pot tenir en termes de supervivència. La majoria de les guies de pràctica clínica recomanen suspendre de manera permanent

la immunoteràpia <sup>[14,23,24]</sup>, tot i que dades de cohorts de vida real han mostrat evidència creixent donant suport a la reintroducció després d'un esdeveniment advers associat amb la immunoteràpia <sup>[35-37]</sup>, oscil·lant la taxa de recurrència de l'hepatitis immunomediada entre el 17%-60%, tal com es resumeix a la taula 3.

<b>Taula 3</b>						
<b>Dades de cohorts de vida real en relació al retractament amb immunoteràpia després d'un esdeveniment advers associat amb la immunoteràpia</b>						
irAE	Pollack et al <sup>[35]</sup>		Santini et al <sup>[36]</sup>		Simonaggio et al <sup>[37]</sup>	
	Recurrència	Nou*	Recurrència	Nou*	Recurrència	Nou*
<b>Hepatitis</b>	5/29 (17%)	1/51 (2%)	1/3 (33%)	2/35 (6%)	3/5 (60%)	0/5 (0%)
<b>Colitis</b>	2/33 (6%)	6/47 (13%)	2/7 (29%)	3/31 (10%)	3/5 (60%)	0/5 (0%)
<b>Pneumonitis</b>	1/3 (33%)	3/77 (4%)	1/6 (15%)	2/32 (6%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)
<b>Hipofisitis</b>	1/8 (13%)	1/72 (1%)	N/D	N/D	N/D	N/D
<b>Cutanis</b>	1/4 (25%)	5/76 (7%)	1/5 (20%)	1/33 (3%)	3/7 (43%)	1/7 (14%)
<b>Artràlgies</b>	N/D	N/D	3/5 (60%)	1/33 (3%)	5/6 (83%)	1/6 (15%)
<b>Nefritis</b>	1/2 (50%)	0/78 (0%)	1/2 (50%)	0/36 (0%)	N/D	N/D

Pollack et al: Retractament amb un agent anti-PD1 després d'un EAIR (tots els graus) amb immunoteràpia combinada anti-PD1 més anti-CTLA-4 per melanoma metastàtic; Santini et al: Retractament amb anti-PD-1 / PD-L1 després d'un EAIR (tots els graus però que va obligar a discontinuació) amb anti-PD-1 / PD-L1 ± anti-CTLA-4 per càncer de pulmó no cèl·lula petita; Simonaggio et al: Retractament amb anti-PD-1 / PD-L1 després d'un EAIR inicial grau 2 o superior.

\* Casos d'EAIR en la cohort de subjectes retratats amb immunoteràpia que prèviament van presentar un EAIR diferent; & Casos d'EAIR diferent en la cohort de subjectes que prèviament havien presentat l'esmentat EAIR.

EAIR: esdeveniment advers associada amb la immunoteràpia; N/D: no disponible

En aquesta situació, en un report amb 2 casos clínics amb antecedents d'hepatitis immunomediada grau 3-4 s'ha suggerit la utilitat de profilaxamb budesonida tòpica 3 mg/8h i àcid ursodesoxicòlic 500mg/12h per evitar la recidiva <sup>[38]</sup>. Tot i l'escassa evidència, aquells pacients amb antecedent d'hepatotoxicitat grau 3 o fins i tot grau 4 amb nivells normals de bilirubina, especialment si no tenen opcions terapèutiques alternatives a la immunoteràpia, es podria valorar el retractament, fins i tot amb el mateix ICP, però sota control analític estret.

## 5. IMPACTE DE IMMUNOTERÀPIA EN EL MANEIG D' PACIENTS AMB CARCINOMA HEPATOCEL·LULAR

El maneig dels pacients amb càncer hepàtic que són candidats a tractament sistèmic ha patit un gran canvi durant la darrera dècada i, per primera vegada en la història del carcinoma hepatocel·lular (CHC) durant l'any 2019, la immunoteràpia combinada amb antiangiogènics ha demostrat beneficis pel que fa a supervivència<sup>(39)</sup>. El CHC té com a particularitat que es desenvolupa principalment sobre un fetge cirròtic, i aquest fet li confereix una complexitat diferent a d'altres tumors on la immunoteràpia s'està utilitzant de forma habitual. A diferència d'aquests tumors, els pacients amb CHC i cirrosi hepàtica poden presentar de forma simultània complicacions relacionades amb la seva hepatopatia (ascites, edemes, hemorràgia digestiva, síndrome heparorrenal o encefalopatia) com complicacions i toxicitats relacionades amb els tractaments indicats pel seu càncer<sup>(40)</sup>. Per tant, és fonamental en el maneig d'aquests pacients, que juntament al coneixement del maneig propi càncer i dels efectes adversos relacionats amb els tractaments oncològics, disposar de coneixement i expertesa en el maneig de la cirrosi i les seves complicacions. Aquests coneixements i experiència són fonamentals per tal de poder identificar de forma precoç si el que presenta el pacient és una complicació de la pròpia cirrosi o un efecte advers (EA) de la medicació que rep i així poder donar una resposta que sigui alhora ràpida i també útil al malalt.

L'objectiu o finalitat d'aquest consens no és fer recomanacions en relació a la millor elecció de tractament en els pacients amb CHC o quins pacients són candidats a immunoteràpia sinó revisar els assaigs clínics fase III positius que han avaluat la immunoteràpia en el tractament del CHC i descriure els aspectes que cal tenir en compte quan utilitzem aquest tractament en aquests pacients. Ens centrarem en tres apartats:

- a) maneig clínic del CHC en el context de la immunoteràpia
- b) punts a tenir en compte en la valoració radiològica
- c) paper de l' infermeria en el maneig de la immunoteràpia.

Tot el detalls de aquest apartat estarà disponible en la versió para publicació.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Nishida N, Kudo M. Liver damage related to immune checkpoint inhibitors. *Hepatol. Int.* 2019;
2. Wang W, Lie P, Guo M, He J. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of published data. *Int. J. cancer* [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 17];141:1018–1028. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28263392>
3. Zhang X, Ran Y, Wang K, Zhu Y, Li J. Incidence and risk of hepatic toxicities with PD-1 inhibitors in cancer patients: a meta-analysis. *Drug Des. Devel. Ther.* [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 17];10:3153–3161. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27729774>

4. De Martin E, Michot JM, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J. Hepatol.* 2018;68:1181–1190.
5. Jennings JJ, Mandaliya R, Nakshabandi A, Lewis JH. Hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors: a comprehensive review including current and alternative management strategies. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 17];15:231–244. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30677306>
6. Lleo A, Rimassa L, Colombo M. Hepatotoxicity of immune check point inhibitors: Approach and management. *Dig. Liver Dis.* 2019;
7. Sangro B, Gomez-Martin C, De La Mata M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2013;59:81–88.
8. Duffy AG, Ulahannan S V., Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2017;66:545–551.
9. 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;389:2492–2502.
10. Kambhampati S, Bauer KE, Bracci PM, Keenan BP, Behr SC, Gordan JD, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh class B cirrhosis: Safety and clinical outcomes in a retrospective case series. *Cancer* [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 17];125:3234–3241. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31154669>
11. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan 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;19:940–952.
12. Zen Y, Yeh MM. Checkpoint inhibitor-induced liver injury: A novel form of liver disease emerging in the era of cancer immunotherapy. *Semin. Diagn. Pathol.* [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 17];36:434–440. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31358424>
13. Riveiro-Barciela M, Muñoz-Couselo E, Fernandez-Sojo J, Diaz-Mejia N, Parra-López R, Buti M. Acute liver failure due to immune-mediated hepatitis successfully managed with plasma exchange: New settings call for new treatment strategies? *J. Hepatol.* 2019;70:564–566.
14. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2018;36:1714–1768.

15. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J. Hepatol.* 2019;70:1222–1261.
16. Cunningham M, Iafolla M, Kanjanapan Y, Cerocchi O, Butler M, Siu L, et al. Liver enzyme elevations and hepatotoxicity in patients treated with checkpoint inhibitor immunotherapy. *J. Hepatol.* 2019;70:e81–e132.
17. Lombardi A, Mondelli MU. Review article: immune checkpoint inhibitors and the liver, from therapeutic efficacy to side effects. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019;50:872–884.
18. Hsu C, Marshall JL, He AR. Workup and Management of Immune Mediated Hepatobiliary Pancreatic Toxicities That Develop During Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *Oncologist.* 2019;theoncologist.2018-0162.
19. Zen Y, Yeh MM. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: A histology study of seven cases in comparison with autoimmune hepatitis and idiosyncratic drug-induced liver injury. *Mod. Pathol.* 2018;31:965–973.
20. LoPiccolo J, Brenner MI, Oshima K, Lipson EJ, Hamilton JP. Nodular Regenerative Hyperplasia Associated With Immune Checkpoint Blockade. *Hepatology.* 2018;68:2431–2433.
21. Kawakami H, Tanizaki J, Tanaka K, Haratani K, Hayashi H, Takeda M, et al. Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer. *Invest. New Drugs* [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 18];35:529–536. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28317087>
22. Cheung V, Gupta T, Payne M, Middleton MR, Collier JD, Simmons A, et al. Immunotherapy-related hepatitis: real-world experience from a tertiary centre. *Frontline Gastroenterol.* [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 18];10:364–371. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31656561>
23. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncol.* [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 18];2:1346–1353. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367787>
24. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2017;28:iv119–iv142.
25. Gauci M-L, Baroudjian B, Zeboulon C, Pages C, Poté N, Roux O, et al. Immune-related hepatitis with immunotherapy: Are corticosteroids always needed? *J. Hepatol.* [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 18];69:548–550. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29747956>

26. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis*. *J. Hepatol.* [Internet]. 2015 [cited 2019 Feb 8];63:971–1004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26341719>
27. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. *AASLD Practice guidelines: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis*. *Hepatology* [Internet]. 2010 [cited 2019 Nov 18];51:2193–2213. Available from: [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)
28. Reynolds K, Thomas M, Dougan M. *Diagnosis and Management of Hepatitis in Patients on Checkpoint Blockade*. *Oncologist*. 2018;23:991–997.
29. Meyer T, Melero I, Yau T, Hsu C, Kudo M, Choo S, et al. *Hepatic safety and biomarker assessments in sorafenib-experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with nivolumab in the CheckMate-040 study*. *J. Hepatol.* 2018;68:S16.
30. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. *High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial*. *J. Hepatol.* [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 18];64:69–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26325537>
31. Subramaniam K, Chitturi S, Brown M, Pavli P. *Infliximab-induced autoimmune hepatitis in Crohn's disease treated with budesonide and mycophenolate*. *Inflamm. Bowel Dis.* [Internet]. 2011 [cited 2019 Nov 18];17:E149-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21987301>
32. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. *Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper*. *Ann. Oncol.* 2016;27:559–574.
33. Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, Ribi C, Aguado JM, Fernández-Ruiz M, et al. *ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors)*. *Clin. Microbiol. Infect.* [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 18];24 Suppl 2:S95–S107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29427804>
34. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. *Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary*. *J. Oncol. Pract.* [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 18];14:247–249. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.18.00005>



35. Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 18];29:250-255. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29045547>
36. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Ni A, Lacouture ME, Gambarin-Gelwan M, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol. Res.* 2018;6:1093-1099.
37. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 18]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31169866>
38. Ziemer M, Koukouloti E, Beyer S, Simon JC, Berg T. Managing immune checkpoint-inhibitor-induced severe autoimmune-like hepatitis by liver-directed topical steroids. *J. Hepatol.* 2017;66:657-659.
39. Cheng A-L, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Zhu A, et al. Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : Phase 3 results from IMbrave150. *ESMO Asia 2019, Abstr. LBA3.* 2019;
40. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England).* 2018;

## Secretaria Tècnica



**L'Acadèmia**

FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES  
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS



**Sr. Enric Clarella**

**L'Acadèmia. Departament d'Activitats i Congressos**

Major de Can Caralleu, 1-7 • 08017 Barcelona

Tel. 932 031 852 • Fax 932 123 569

enricclarella@academia.cat

www.scdigestologia.org

### Documents publicats

- |  |             |   |
|--|-------------|---|
|  | <b>2011</b> | Utilitat Diagnòstica del Fibroscan®<br>Utilitat Diagnòstica de la Càpsula Endoscòpica   |
|  | <b>2012</b> | Tractament Triple de l'Hepatitis Crònica C, Genotip 1<br>Sedació a l'Endoscòpia Digestiva   |
|  | <b>2013</b> | Maneig de l'Hemorràgia Digestiva per Hipertensió Portal<br>Recomanacions pel Maneig de l'Hemorràgia Digestiva Baixa Aguda   |
|  | <b>2014</b> | Valoració i Tractament de la Pancreatitis Aguda<br>Recomanacions pel Maneig del Fetge Gras no Alcohòlic   |
|  | <b>2015</b> | Recomanacions per l'Avaluació i Tractament del Pacient Cirròtic Crític<br>Diarrea Crònica: Definició, Classificació i Diagnòstic  |
|  | <b>2016</b> | Hemorràgia Digestiva Alta No Deguda a Hipertensió Portal<br>Malalties Hepàtiques Autoimmunes  |
|  | <b>2017</b> | Recomanacions per al Maneig de les Malalties Vasculars Hepàtiques<br>Actualització en el Tractament de la Infecció per <i>Helicobacter pylori</i>   |
|  | <b>2018</b> | Maneig de la Insuficiència Hepàtica Aguda Greu<br>Diagnòstic i Tractament de la Síndrome de l'Intestí Irritable   |
|  | <b>2019</b> | Actualització del calendari vacunal en pacients no oncològics<br>amb malalties inflamatòries cròniques en tractament amb<br>immunosupressor i/o biològic<br>Vies Clíniques Malalties Hepàtiques<br>Abordatge inicial de les malalties funcionals digestives   |
|  | <b>2020</b> | Selecció del donant per a la transferència de microbiota fecal<br>Epidemiologia, etiologia, diagnòstic i tractament de la pancreatitis<br>crònica<br>Efectes Adversos Gastrointestinals de la Immunoteràpia<br>Efectes Adversos Hepàtics de la Immunoteràpia i el seu impacte en<br>el maneig de Pacients amb Carcinoma Hepatòcel·lular |