

Tossicità ed efficacia di pembrolizumab in paziente anziano: *case report*

Francesca Ambrosio, Dario Arundine

A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli

Introduzione

Le recenti evidenze scientifiche hanno portato, negli ultimi anni, a porre sempre maggiore attenzione ad una nuova strategia terapeutica nell'ambito dei tumori polmonari: l'immunoterapia. A differenza delle tradizionali chemioterapie, ma anche della terapia biologica, l'immunoterapia rappresenta una strategia "rivoluzionaria".

Le cellule tumorali esprimono spesso recettori cellulari, in particolare PD-L1, che si legano alle cellule regolatrici della risposta immunitaria dell'ospite, attraverso il recettore PD-1, inibendole. Attraverso la regolazione di questi complessi recettoriali è possibile riattivare il sistema immunitario dell'ospite e consentirgli di riconoscere e distruggere le cellule tumorali.

Numerosi inibitori di tali recettori, in particolare anticorpi monoclonali inibitori di PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) e PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab), sono stati sviluppati o sono attualmente indicati nel tumore del polmone. In particolare, pembrolizumab è indicato in monoterapia nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non small cell lung cancer*, NSCLC) metastatico negli adulti, il cui tumore esprime PD-L1 con *Tumour Proportion Score* (TPS) $\geq 50\%$ in assenza di mutazioni EGFR, ALK e ROS-1; inoltre, tale trattamento ha dimostrato di essere ben tollerato e sicuro anche nei pazienti anziani.

Caso clinico

Paziente maschio di 82 anni. In anamnesi patologica remota presenta storia di cardiopatia ischemica cronica su base ipertensiva, esiti di IMA, IRC e pregresso K colon operato nel 2005.

A settembre 2018 il paziente si ricovera per dispnea ed esegue una TC torace che evidenzia all'ilo polmonare di destra un tessuto solido disomogeneo di aspetto eteroplasico (circa 6x4 cm dt), indissociabile da adenopatie coalescenti delle catene sottocarenali ed ilo-peribronchiali limitrofe, che ingloba e stenotizza il bronco lobare inferiore e i suoi rami segmentari; alcune nodulazioni parenchimali bilaterali pericentimetriche di aspetto secondario (Fig.1). Esegue pertanto una biopsia endobronchiale suggestiva per carcinoma squamocellulare TTF1- p40⁺; PD-L1 80%. Il completamento della stadiazione non evidenzia ulteriori metastasi al di fuori di quelle polmonari.

In considerazione dell'età, delle comorbidità e dell'elevata espressione di PD-L1, si candida il paziente ad immunoterapia secondo schema pembrolizumab 200mg q21.

Il paziente inizia il trattamento a novembre 2018. Dopo aver praticato 4 ci-



Fig. 1 – TC basale di settembre 2018.

cli, prima della rivalutazione programmata, si ricovera a marzo 2019 in PS per dispnea intensa. Durante il ricovero si riscontra edema polmonare acuto e IRA G2 su IRC.

Effettua terapia cortisonica ad alte dosi, come da protocollo per la gestione degli eventi avversi e terapia per edema polmonare. A risoluzione della sintomatologia, effettua TC di rivalutazione che evidenzia una risposta parziale di malattia (Fig. 2).

A normalizzazione delle condizioni cliniche e miglioramento della funzionalità renale, il paziente riprende il trattamento con pembrolizumab, mantenendo una stabilità di malattia, beneficio clinico e una stabilità dell'insufficienza renale cronica.

A febbraio 2020, dopo circa 1 anno dall'inizio del trattamento, ripete TC che mostra: sottile manicotto solido eteroplastico intorno al bronco principale destro, all'emergenza dei suoi bronchi lobari e lungo il decorso lobare inferiore. Atelettasia del segmento posteriore del lobo inferiore destro. Regolare opacizzazione del tronco e delle principali diramazioni dell'arteria polmonare. Assenza di versamento pleurico. Il paziente ottiene un ulteriore miglioramento del quadro radiologico con condizioni cliniche stabili.



Fig. 2 – TC della prima rivalutazione di malattia – marzo 2019.

Continua trattamento con pembrolizumab fino ad aprile 2020 quando, al termine dell'infusione dell'immunoterapico presenta dispnea ingravescente, associata a severo broncospasmo. Pratica terapia infusiva con cortisonici ad alte dosi e broncodilatatori e si ricovera d'urgenza.

A causa dell'emergenza Covid-19, viene praticato subito un test rapido che risulta negativo e pratica una TC torace che mostra: sottile falda di versamento pleurico postero-basale bilaterale con disventilazione del parenchima polmonare contiguo. In sede lingulare si apprezza un'area di consolidazione parenchimale di aspetto flogistico. Ulteriori areole di impegno flogistico alveolare tendente alla confluenza sono evidenti al segmento laterale del lobo medio. Nel restante parenchima polmonare, con prevalenza ai lobi superiori, è evidente un diffuso edema interstiziale con associate areole di iperdensità parenchimale "a vetro smerigliato".

Alcuni linfonodi lievemente aumentati di volume (diametro max.: 18 mm) in sede mediastinica. Trachea e bronchi principali pervi (Fig. 3 - A,B).

Pertanto, viene diagnosticata una polmonite immunomediata (G2) con lieve edema polmonare e il paziente viene trattato per le cure del caso.

Dopo circa 2 settimane, a miglioramento della sintomatologia clinica, ese-

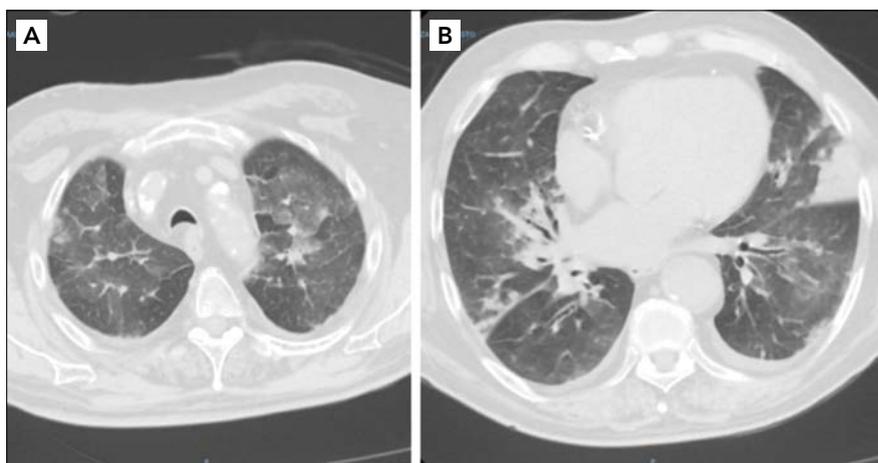


Fig. 3A, B – TC di aprile 2020 effettuata d'urgenza che mostra quadro di polmonite interstiziale.

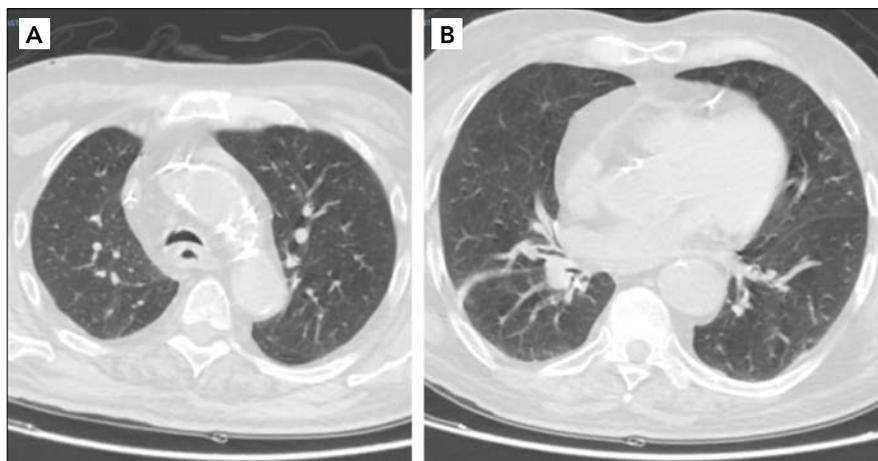


Fig. 4A, B – TC di maggio 2020 che mostra risoluzione del quadro polmonitico.

gue una nuova TC del torace il 7 maggio 2020 che mostra risoluzione del quadro di polmonite immunomediata con stabilità di malattia (Fig. 4 - A,B). Il paziente viene dimesso a risoluzione del quadro clinico ed è atteso in *Day Hospital* per continuare il trattamento.

Conclusioni

Il paziente, per età e per le comorbidità, non sarebbe stato suscettibile di trattamento chemioterapico. L'immunoterapia ha permesso al paziente di essere curato ottenendo una buona risposta di malattia, un beneficio clinico nonostante la comparsa di effetti collaterali reversibili al trattamento specifico.

Letture consigliate

- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv119-iv142.
- Reck M, et al. OA14.01 KEYNOTE-024 3-Year Survival Update: Pembrolizumab Vs Platinum-Based Chemotherapy For Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Presented at World Conference On Lung Cancer 2019.