

Utilizzo nei pazienti anziani “straordinaria risposta completa in paziente di 84 anni con tumore polmonare dopo progressione con pembrolizumab”. Caso clinico

Giancarlo Di Pinto, Gian Luca Cervo

UO di Oncologia Medica, Ospedale Ferrari Castrovillari (CS)

Introduzione

In questo *case report*, descriviamo il caso di un uomo di 84 anni trattato con pembrolizumab nel nostro Servizio per recidiva del tumore del polmone sinistro diagnosticato 2 anni prima.

Malgrado la progressione di malattia alla prima rivalutazione in corso di pembrolizumab, noi abbiamo deciso di continuare il trattamento. Tuttavia alla successiva rivalutazione radiologica a 7 mesi, il paziente è stato considerato in progressione e sottoposto di conseguenza a chemioterapia a base di platino. Nella TC eseguita dopo pochi cicli di chemioterapia, il tumore non è risultato più evidenziabile.

Si è dunque assistito ad una straordinaria remissione completa di malattia, correlabile alla precedente esposizione all'immunoterapia e non alla combinazione chemioterapica.

L'insorgenza di eventi avversi immunocorrelati (transaminite, ipertiroidismo, diarrea, rash cutaneo) è da correlarsi favorevolmente con l'*outcome* del paziente.

Ad oggi, a 2 anni dall'inizio del trattamento con pembrolizumab, il paziente ha una remissione completa e il suo quadro clinico è ottimale.

Narrativa clinica

Nel febbraio del 2018 un uomo di 84 anni si presentava al nostro Servizio con diagnosi "occasionale" del 2016 di tumore polmonare sinistro localmente avanzato. Dopo intervento in VATS, eseguito presso altro ospedale, di lobectomia inferiore destra con linfadenectomia e dissezione linfonodale mediastinica, l'esame istologico ha evidenziato "adenocarcinoma del polmone, scarsamente differenziato G3. 4/22 linfonodi metastatici, nessuna mutazione *driver*, PD-L1>50%, pT2 pN2 M0 R0".

Non seguivano ulteriori trattamenti né *follow-up*.

In anamnesi storia di pregressa ulcera duodenale. La PET di febbraio 2018, richiesta dal nostro Servizio, ha mostrato ripresa linfonodale mediastinica e versamento pleurico consensuale, sedi confermate in TC (lesione ilare sinistra 42x40 mm) (Fig.1).

Da aprile 2018 al paziente è stato somministrato pembrolizumab, sino a novembre 2018. Dopo il primo ciclo il paziente ha presentato transaminite G2 (AST 114, ALT 158) con conseguente sospensione per 4 settimane. Nei cicli successivi sono comparsi diarrea G1, *rash* cutaneo G1 al dorso, ipertiroidismo G1.



Fig. 1 – TC torace del 13 aprile 2018: lesione polmonare ilare sinistra di 42 x 40 mm infiltrante il bronco principale sinistro.

Le TC di settembre e dicembre 2018 (Figg. 2, 3) hanno mostrato, tuttavia, progressione di malattia polmonare (lesione ilare 88x52 mm). Data la progressione, da gennaio 2019 il paziente ha effettuato 3 cicli di chemioterapia con carboplatino e pemetrexed, scarsamente tollerato per tossicità



Fig. 2 – TC torace del 19 settembre 2018: lesione ilare sinistra di 64 x 56 mm con parziale occlusione del bronco e molteplici aree di addensamento parenchimale a vetro smerigliato del polmone sinistro.

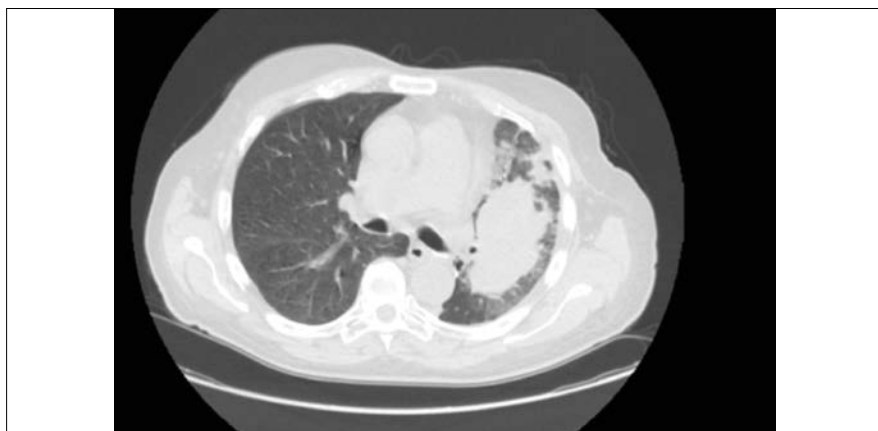


Fig. 3 – TC torace del 13 dicembre 2018 (con artefatti di movimento): lesione ilare sinistra di 88 x 52 mm e molteplici aree nodulari satelliti. Ridotto aspetto a vetro smerigliato.

ematologica G2. La TC di marzo 2019 (Fig.4) ha mostrato remissione completa di malattia, confermata alle TC di luglio e ottobre 2019 (Figg. 5,6). A 2 anni di *follow-up* si conferma il quadro di remissione completa di malattia (Fig. 7).



Fig. 4 – TC torace del 28 marzo 2019: non lesioni tomodensitometriche focali. Non versamento toracico.



Fig. 5 – TC torace del 5 luglio 2019: non lesioni evidenziabili a carico dei polmoni. Non falde di versamento.



Fig. 6 – TC torace del 3 ottobre 2019: non lesioni polmonari focali.

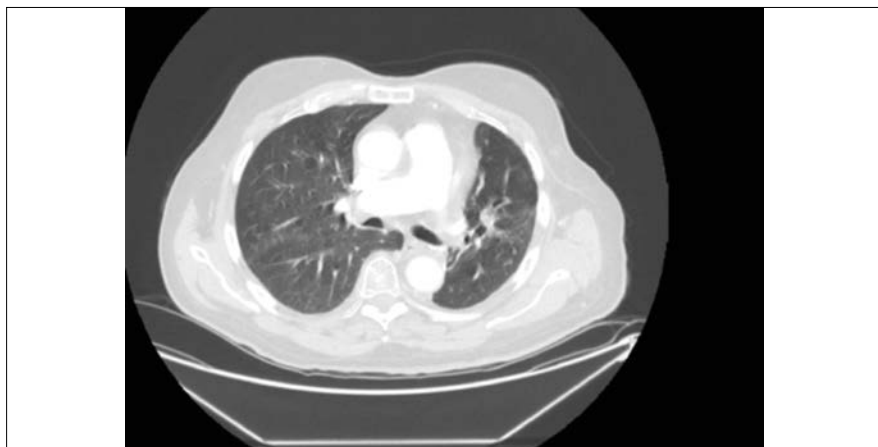


Fig. 7 – TC torace del 20 aprile 2020: conferma del quadro di remissione completa.

Il tumore del polmone è noto come malattia dell'età avanzata con un 50% delle diagnosi in pazienti con più di 70 anni. L'età è un fattore prognostico indipendente che influenza la sopravvivenza di questo sottogruppo di pazienti ⁽¹⁾. Con l'avvento dell'immuno-oncologia, gli inibitori del *checkpoint* immuni-

tario (*immune checkpoint inhibitors*, ICIs) si sono consolidati dapprima per il trattamento delle linee avanzate di malattia e poi anche per la prima linea. Solo un gruppo di pazienti ottiene benefici dall’immunoterapia, che vanno dal miglioramento della qualità della vita a risposte cliniche durevoli, fino a rari casi di remissione completa che possono durare anche molti mesi dall’interruzione del trattamento. Tuttavia, ancora non vi è evidenza clinica circa la tollerabilità e la sicurezza nei pazienti fragili e anziani. Inoltre, rimane irrisolta la questione se l’efficacia dell’immunoterapia nei pazienti anziani sia influenzata dal fenomeno scarsamente definito dell’immuno-senescenza ⁽²⁾, cioè un declino età-correlato del numero e della funzione delle cellule protagoniste del sistema immunitario.

Allo stesso tempo, l’iperprogressione di malattia e la pseudo-progressione in corso di immunoterapia sono fenomeni ormai noti ma di difficile diagnosi con i criteri clinici e radiologici disponibili (iRECIST). Nonostante ciò, con il crescente impiego dell’immunoterapia nella pratica clinica giornaliera, si osservano miglioramenti significativi degli *outcomes* dei pazienti anziani, con profili di tollerabilità e sicurezza accettabili nella maggioranza dei casi ⁽³⁾.

Discussione

Il caso clinico descritto mette in evidenza alcuni punti di interesse.

Il paziente ha presentato progressione di malattia, come evidenziato alla TC eseguita a 5 mesi dall’inizio del trattamento. Considerata la sua stabilità clinica e ipotizzando una pseudo-progressione, il trattamento con pembrolizumab è stato continuato. Questa scelta è stata corroborata anche dalla comparsa di eventi avversi immuno-correlati (transaminite, ipertiroidismo) sin dall’esordio, che sono stati da noi interpretati come fattori predittivi di attivazione del sistema immunitario e di potenziale risposta ⁽⁴⁾.

Tuttavia, all’ulteriore progressione documentata, la nostra scelta è stata quella di somministrare una linea di chemioterapia a base di platino. La successiva remissione completa di malattia, ottenuta dopo chemioterapia (peraltro effettuata a dosaggio ridotto e con *timing* alterato per le tossicità ematologiche riscontrate), è stata sorprendente e va inquadrata neces-

sariamente come risposta alla precedente esposizione all'immunoterapia e non di certo alla chemioterapia.

Questa correlazione potrebbe confermare l'effetto sinergico tra immunoterapia e chemioterapia come documentato in recenti *report* ⁽⁵⁾.

La tollerabilità del paziente all'immunoterapia è stata nel complesso buona, come peraltro documentato in letteratura, e gli eventi avversi sono stati gestiti in maniera agevole.

Ad oggi il paziente mantiene, a più di 2 anni dall'inizio del trattamento immunoterapico, una remissione completa ed un'ottima qualità di vita.

Bibliografia

- 1 Tas F, Ciftci R, Kilic L, Karabulut S. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. *Oncol Lett.* 2013;6(5):1507-13.
- 2 Daste A, Dombildes C, Gross-Goupil M, Chakiba C, Quivy A, Cochin V, de Mones E, Larmonier N, Soubeyran P, Ravaud A. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. *Eur J Cancer.* 2017;82:155-66.
- 3 Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, Chaput N, Eggermont A, Marabelle A, Soria JC, Ferte C. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(8):1920-8.
- 4 Grangeon M, Tomasini P, Chaleat S, Jeanson A, Souquet-Bressand M, Khobta N, Bermudez J, Trigui Y, Greillier L, Blanchon M, Boucekine M, Mascaux C, Barlesi F. Association Between Immune-related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2019;20(3):201-7.
- 5 Schvartsman G, Peng SA, Bis G, Lee JJ, Benveniste MFK, Zhang J, Roarty EB, Lacerda L, Swisher S, Heymach JV, Fossella FV, William WN. Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017;112:90-95.