

Supervivencia extendida con pembrolizumab en un paciente con cáncer de pulmón no microcítico estadio IV: Reporte de caso

Extended survival with pembrolizumab in a patient with stage IV non-small cell lung cancer: A case report

Autor de Correspondencia:

Isabel Santana Gómez.

E-mail:

isabel.santana@salud.madrid.org

Teléfono: [34] 630713292.

Paseo de la estación, numero 19 bloque 5 bajo A, Valdemoro 28343 (Madrid). España.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: Septiembre 26, 2023.

Aceptado: Noviembre 19, 2023.

Publicado: Diciembre 18, 2023.

Editor: Dra. Lorena Sandoya.

Membrete bibliográfico:

Santana I, Losada B, Gutiérrez D, Martín A, Fernández de Soignie, Solana I, de Zea C, Escalona F, Guerra J. Supervivencia extendida con pembrolizumab en un paciente con cáncer de pulmón no microcítico estadio IV: Reporte de caso. Oncología (Ecuador) 2023;33(3):266-272.

ISSN: 2661-6653

DOI: <https://doi.org/10.33821/719>

SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER-ECUADOR.

 Copyright 2023, Isabel Santana Gómez, Beatriz Losada Vila, David Gutiérrez Abad; Ana Manuela Martín Fernández de Soignie; Irene Solana López; Carlos de Zea Luque; Fátima Escalona Martín; Juan Antonio Guerra Martínez. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Isabel Santana Gómez ¹, Beatriz Losada Vila ¹, David Gutiérrez Abad ¹, Ana Manuela Martín Fernández de Soignie ¹, Irene Solana López ¹, Carlos de Zea Luque ¹, Fátima Escalona Martín ¹; Juan Antonio Guerra Martínez ¹.

1. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid-España.

Resumen

Introducción: La inmunoterapia con pembrolizumab ha mejorado el pronóstico del cáncer de pulmón metastásico. En el presente caso se presenta la supervivencia extendida y evolución de un paciente específico.

Caso clínico: Hombre de 66 años, fumador. Diagnosticado de masa pulmonar en lóbulo inferior izquierdo de dimensiones 9 x 8 cm, con metástasis supra e infratentoriales intraaxiliares.

Taller diagnóstico: Establecida como neoplasia de pulmón en estadio IVc, se comprobó el estado de PDL1 que positivo en un 80 % de la muestra de masa pulmonar. Debuta con metástasis cerebrales.

Evolución: Se inició inmunoterapia con Pembrolizumab, el cual se mantuvo hasta la presencia de un efecto secundario atribuido al pembrolizumab, cumpliendo 30 meses de supervivencia hasta el cierre de esta observación no se reportó la muerte del paciente.

Conclusiones: En el presente reporte, la determinación del biomarcador histológico PDL1 positivo en cáncer de pulmón ayudo a prescribir un tratamiento con inmunoterapia dirigida, lo que demostró aumentar la supervivencia más allá que el tratamiento convencional con quimioterapia.

Palabras clave:

DeCS: Informes de Casos, Supervivencia, Neoplasias Pulmonares, Proteína 2 Ligando de Muerte Celular Programada 1, Inmunoterapia.

DOI: 10.33821/719

Abstract

Introduction: Immunotherapy with pembrolizumab has improved the prognosis of metastatic lung cancer. A specific patient's extended survival and evolution is presented in the present case.

Clinical case: 66-year-old man, smoker. Diagnosed with a lung mass in the left lower lobe measuring 9 x 8 cm, with supra and infratentorial intra-axial metastases.

Diagnostic workshop: To establish a stage IVc lung neoplasm, 80% of the lung mass sample was confirmed to be positive for PDL1.

Evolution: Immunotherapy was started with Pembrolizumab, which was maintained until the presence of a side effect attributed to pembrolizumab, completing 30 months of survival until the closure of this observation, the patient's death was not reported.

Conclusions: In the present report, the determination of the positive histological biomarker PDL1 in lung cancer helped prescribe treatment with targeted immunotherapy, which was shown to increase survival beyond conventional treatment with chemotherapy.

Keywords:

MeSH: Case Reports; Survivorship; Mortality Registries; Lung Neoplasms; Programmed Cell Death 1 Ligand 2 Protein, Immunotherapy.

Introducción

El pronóstico del cáncer de pulmón ha cambiado radicalmente en los últimos 10 años debido a la introducción de innovadores esquemas de tratamiento entre los que se encuentra la inmunoterapia con pembrolizumab, un anticuerpo IgG4 dirigido contra la proteína PD-1, indicado en primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en monoterapia si expresan PD-L1 $\geq 50\%$ sin mutaciones de EGFR o ALK o en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino si expresan PDL1 entre 0-50%. También en monoterapia para el tratamiento del CPNM metastásico en adultos con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ con o sin mutaciones dianas (EGFR o ALK) [1-5].

En cáncer de pulmón, pembrolizumab demostró una supervivencia general de 30 meses frente a 14.2 con quimioterapia [6, 7] En este caso clínico se quiere mostrar la larga supervivencia libre de enfermedad del cáncer de pulmón tratado en monoterapia con pembrolizumab.

Caso clínico

Hombre de 66 años con 67 kg de peso al diagnóstico, fumador con un índice paquete-año de 50. Con antecedente de dislipidemia y trombosis venosa profunda de miembros inferiores 5 años antes. Su tratamiento habitual es ácido acetil salicílico 100mg y atorvastatina 40mg al día.

El paciente ingresó en el servicio de urgencias del Hospital de Fuenlabrada en Mayo 2020 por vértigo e inestabilidad de cinco días de evolución. En urgencias, se realizó:

- Radiografía de tórax en donde se diagnosticó la presencia de una masa pulmonar en lóbulo inferior izquierdo de dimensiones 9 x 8 cm.
- TC craneal: metástasis supra e infratentoriales intraaxiliares, con lesión compresiva en vermis condicionando descenso de amígdala cerebelosa derecha.

El estudio de extensión se completo con una tomografía de todo el cuerpo que concluyó con el diagnóstico de: neoplasia de pulmón en estadio IVc (T4, N1, M1c).

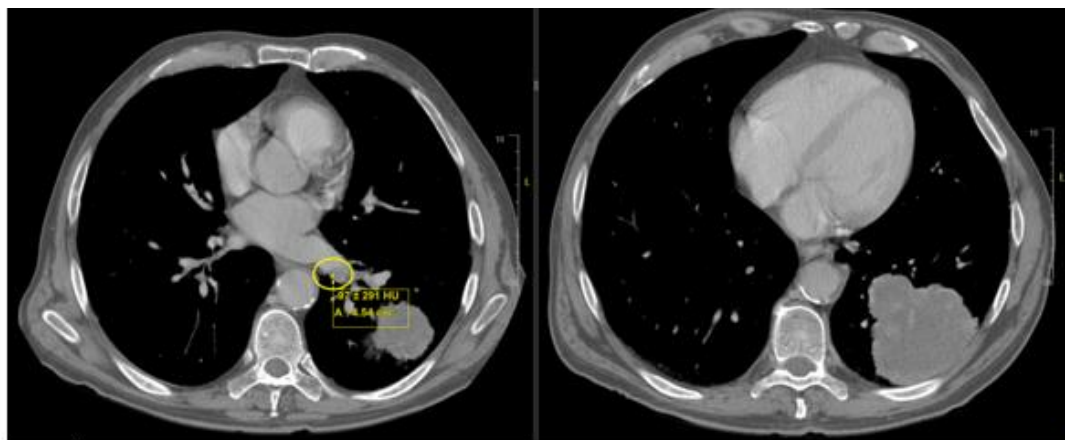
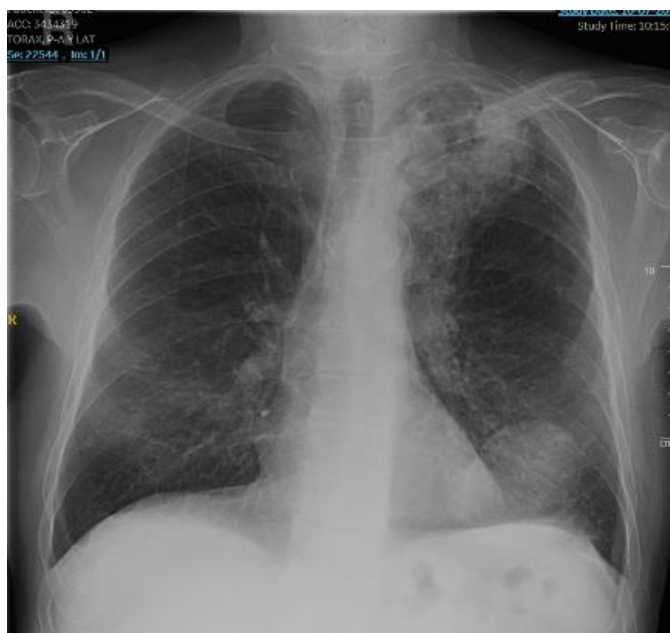


Figura 1. Adenopatías hiliares izquierdas de novo, necróticas, sospechosas de malignidad N1). Masa pulmonar de 82x74 mm (APxT) situada en los segmentos 8 y 9 del LII con características de malignidad (T4).

Infecciones pulmonares asociadas

El día 26/06/2020 (16 días tras el diagnóstico histológico) se comprobó el estado de PDL1 que fue positivo en un 80 %. Dado el riesgo de neumonitis y para valorar el estado de la masa tumoral, se realizó una nueva radiografía de tórax (10/07/2020) que mostró un nódulo en lóbulo superior izquierdo (LSI) de morfología infecciosa (sospecha TBC) por lo que se empezó antibioterapia con clindamicina + cefixima / cada 8 horas de forma empírica. En un control se solicitó un nuevo análisis del esputo en la que se cultivó un bacilo gramnegativo *Hafnia alvei* sensible a cefixima por lo que se continuó con el esquema antibiótico inicial por 4 semanas. La respuesta fue disminución del tamaño en forma parcial del nódulo pulmonar. Se realizó la prueba cutánea de la tuberculina o prueba de Mantoux, cuyo resultado fue negativo.

Figura 2. En el segmento apicoposterior de LSI ha aparecido una masa cavitada de bordes irregulares



(9.3 x 9.3 cm) con nódulos satélite, uno de ellos cavitado, y opacidades centrolobulillares ramificadas que conforman un patrón de árbol brotado. Engrosamiento de las paredes bronquiales en el LSI. Hay también algunos nódulos centrolobulillares de menor expresión en el LSD que tampoco estaban el estudio de mayo.

Inmunoterapia

El 9/07/2020 se inicia primer ciclo de Pembrolizumab. Se realizó una TC de control en el que se describió crecimiento de dos lesiones suprarrenales bilaterales. La segunda sesión programada de Pembrolizumab fue programada en 3 semanas, sin embargo tuvo que suspenderse por elevación de enzimas hepáticas (TGO y TGP), astenia, tos y dificultad para la expectoración. Requirió un nuevo ingreso hospitalario y se inició empíricamente con corticoides IV y piperacilina/tazobactam intravenoso.

Tras el ingreso, y descenso progresivo de corticoterapia sin empeoramiento de perfil hepático el día 20/08/2020 recibió el 2º ciclo de Pembrolizumab y se mantuvo con 5 mg de prednisona oral. El paciente continuó desde entonces con pembrolizumab trisemanal con mejoría clínica progresiva. En enero de 2021 el paciente ingresó por fractura peritrocantérea que fue tratada con medios ortopédicos. No se interrumpió el esquema con ciclos de pembrolizumab hasta el 15/04/2023. En dicha fecha en un control tomográfico se diagnosticó una Neumonía organizada en forma de múltiples opacidades pulmonares en vidrio deslustrado con signo de halo inverso; se inició prednisona 30 mg/d con pauta descendente durante 65 días con mejoría clínica y radiológica. Hasta el cierre de esta observación no se reportó la muerte del paciente.

Imagen del diagnóstico del signo de halo inverso (15/04/2023)

Imagen de control (15/06/2023)

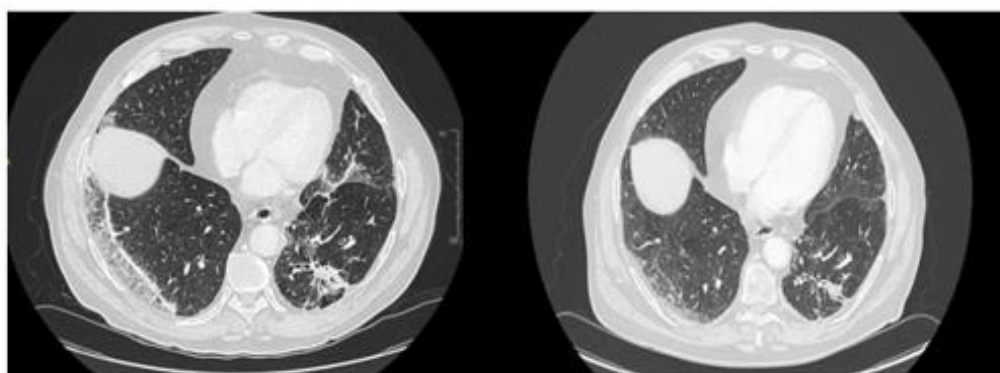


Figura 3. Tomografía con efectos secundarios del Pembrolizumab.

Discusión

La quimioterapia forma parte de los tratamientos clásicos del cáncer de pulmón metastásico, obteniéndose cifras de supervivencia libre de progresión de unos 6 meses. Sin embargo, en términos de supervivencia global las cifras se duplican con la inmunoterapia, pasando de 14.2 meses (con quimioterapia) hasta los 30 meses con pembrolizumab. Con el presente caso clínico queremos reflejar la importancia de determinar los biomarcadores tras el diagnóstico histológico de PDL1 Positivo en un 80 %, ya que la respuesta a la inmunoterapia con pembrolizumab duplica la supervivencia respecto al tratamiento con quimioterapia en este tipo histológico específico [8-10].

En la literatura revisada se plantea la suspensión de pembrolizumab tras dos años de tratamiento [3, 5, 6, 11]; en el presente caso, la inmunoterapia se mantuvo más del tiempo recomendado debido al perfil clínico en el inicio de la enfermedad con agresividad, con metástasis cerebrales y posiblemente metástasis suprarrenal; adicionalmente no se llegó a obtener una respuesta radiológica completa del tumor pulmonar. No obstante, a pesar de que por toxicidad se tuvo que suspender el pembrolizumab, la enfermedad continuó estable en el período post-suspensión de la inmunoterapia, por lo que las cifras de supervivencia libre de

enfermedad se han prolongado más allá de lo recogido en la literatura existente [6, 8, 9, 12, 13].

Conclusiones

En el presente reporte, la determinación del biomarcador histológico PDL1 positivo en cáncer de pulmón ayudo a prescribir un tratamiento con inmunoterpia dirigida, lo que demostró aumentar la supervivencia más allá que el tratamiento convencional con quimioterapia.

Abreviaturas

PDL1: El ligando 1 de muerte programada (en inglés: Programmed Death-ligand 1, PD-L1).

Información administrativa

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal del servicio de oncología médica del Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid).

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Isabel Santana Gómez.

Metodología: Isabel Santana Gómez.

Administración del proyecto: Isabel Santana Gómez.

Supervisión: Beatriz Losada Vila; Juan Antonio Guerra Martínez; David Gutiérrez Abad.

Escritura-borrador/original: Isabel Santana Gómez.

Redacción-revisión y edición: Ana Manuela Martin Fernández de Soignie; Irene Solana López; Carlos de Zea Luque; Fátima Escalona Martin.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiamiento

Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Declaraciones

Consentimiento para publicación

Los autores cuentan con el consentimiento para publicación por parte del paciente reportado en este caso.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de competencia o interés.

Referencias

1. José ABS, Colomer-Aguilar C, Martínez-Caballero D, Massutí-Sureda B. Effectiveness and safety of atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab in metastatic non-small cell lung cancer. *Fam Hosp*. 2021;45(3):121–5. English. doi: [10.7399/fh.11509](https://doi.org/10.7399/fh.11509). PMID: 33941055.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):537–46. doi: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149). Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620668.
3. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol* [Internet]. 2021;32(7):881–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.008>.
4. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1–Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(10):1718–32. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.05.001>.
5. Alexander M, Ko B, Lambert R, Gadgeel S, Halmos B. The evolving use of pembrolizumab in combination treatment approaches for non-small cell lung cancer. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020 Feb 1;14(2):137–47. PMID: [31815565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31815565/)
6. Suji Udayakumar, Parmar A, Leighl NB, Everest L, Vanessa Sarah Arciero, Seanthel Delos Santos, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology Hematology*. 2022 May 1;173:103660–0. doi: [10.1016/j.critrevonc.2022.103660](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103660). Epub 2022 Mar 24. PMID: 35341985.
7. Powell SF, Rodríguez-Abreu D, Langer CJ, Tafreshi A, Paz-Ares L, Kopp HG, et al. Outcomes With Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy for Patients With NSCLC and Stable Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-021, -189, and -407. *J Thorac Oncol*. 2021;16(11):1883–92. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.020>

8. Nadal E, Rodríguez-Abreu D, Simó M, Massutí B, Juan O, Huidobro G, et al. Phase II Trial of Atezolizumab Combined With Carboplatin and Pemetrexed for Patients With Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer With Untreated Brain Metastases (Atezo-Brain, GECP17/05). *J Clin Oncol*. 2023;41(28). doi: [10.1200/JCO.22.02561](https://doi.org/10.1200/JCO.22.02561). Epub ahead of print. PMID: 37603816.
9. Zayas-Soriano M, Bonete-Sánchez M, Campillo-López J, Marcos-Ribes B, Hernández-Guio A, Aznar-Saliente MT. Clinical efficacy and safety of anti PD-1/PD-L1 antibodies as monotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Farm Hosp*. 2021;45(1):22–7. English. doi: [10.7399/fh.11478](https://doi.org/10.7399/fh.11478). PMID: 33443474.
10. Agud M. Inmunoterapia versus quimioterapia en primera línea en cáncer de pulmón no microcítico. *MPG journal* 2019;3:3–5. [264/490](https://doi.org/10.264/490)
11. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819–30. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7). Epub 2019 Apr 4. PMID: 30955977.
12. Hendriks LEL, Henon C, Auclin E, Mezquita L, Ferrara R, Audigier-Valette C, et al. Outcome of Patients with Non–Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2019;14(7):1244–54. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.02.009>
13. Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2016;12(11):2777–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1199310>

Nota del Editor

La Revista Oncología (Ecuador) permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.