

Εκτροπή πλακώδους καρκίνου πνεύμονα στ.IV σε νευροενδοκρινές από μεγάλα κύττρα κατά τη λήψη αντι-PD-1 θεραπείας.

Κουλουρίδη Ασημίνα¹, Βορριάς Ελευθέριος¹, Δημαράς Παντελής¹, Κουτσόπουλος Αναστάσιος², Μαυρουδής Δημήτριος¹, Αγγελάκη Σοφία¹

¹ Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, ² Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα αποτελεί το 30% των NSCLC. Ένας ιδιαίτερος υποπληθυσμός είναι οι ασθενείς που υπερεκφράζουν το PD-L1 στα καρκινικά τους κύτταρα (CPS \geq 50%), κυρίως όσων αφορά στην επιλογή της βέλτιστης θεραπευτικής προσέγγισης, μονοθεραπεία με ανοσοθεραπεία ή συνδυασμός χημειο-ανοσοθεραπείας, και κατόπιν στους μηχανισμούς ανάπτυξης αντοχής στην ανοσοθεραπεία αλλά και στις επόμενες θεραπευτικές επιλογές. Μέθοδοι/Παρουσίαση περιστατικού: Ασθενής 81 ετών διεγνώσθη με στάδιο IV καρκίνου πνεύμονα εκ πλακωδών κυττάρων με CPS score: 90%. Έλαβε Pembrolizumab σαν 1^{ης} γραμμής θεραπεία για 15 κύκλους με καλή ανοχή, ενώ κατόπιν εμφάνισε πρόοδο νόσου με νεοεμφανιζόμενες πολλαπλές ηπατικές εστίες. Διενεργήθη βιοψία των νέων βλαβών από τις οποίες ανεδείχθη νευροενδοκρινές καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα με πρωτοπαθή εστία τον πνεύμονα. Έλαβε 2^{ης} γραμμής θεραπεία με Carboplatin/Etoposide για συνολικά 6 κύκλους με σταθεροποίηση της νόσου απεικονιστικά. Ο ασθενής όμως κλινικά, εμφάνισε ηπατική ανεπάρκεια και απεβίωσε 20 ημέρες κατόπιν της απόφασης για υποστηρικτική αγωγή. Σκοπός: Η παράθεση του εν λόγω περιστατικού σκοπεύει στην ανάδειξη κύριων ζητημάτων που αφορούν στα πλακώδη νεοπλασμάτα του πνεύμονα και ειδικότερα στους ασθενείς που τα νεοπλασμάτα τους υπερεκφράζουν το PD-L1. Η επιλογή της 1^{ης} γραμμής θεραπείας (μονοθεραπεία ανοσοθεραπείας ή συνδυασμός με χημειοθεραπεία) και η σημασίας της ιστολογικής ταυτοποίησης των νέων βλαβών στους εν λόγω ασθενείς δεν είναι σαφώς οριζόμενα από τις έως τώρα κατευθυντήριες οδηγίες. Αποτελέσματα/Συμπεράσματα: Η έκφραση του PD-L1, σε συνδυασμό με παράγοντες όπως το PS και οι συννοσηρότητες του ασθενούς είναι αυτά που θα καθορίσουν το θεραπευτικό πλάνο σε ασθενείς με πλακώδη καρκίνου πνεύμονα. Επίσης η βιοψία των νέων βλαβών επί πρόοδου νόσου αναδεικνύεται ως υψίστης σημασίας για τη βέλτιστη περαιτέρω αντιμετώπιση της νόσου.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Ασημίνα Κουλουρίδη
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου
Email: asi_minakoulouridi@yahoo.com
Phone: +306978621390
Website: <https://www.linkedin.com/in/asimina-koulouridi-24485740/>

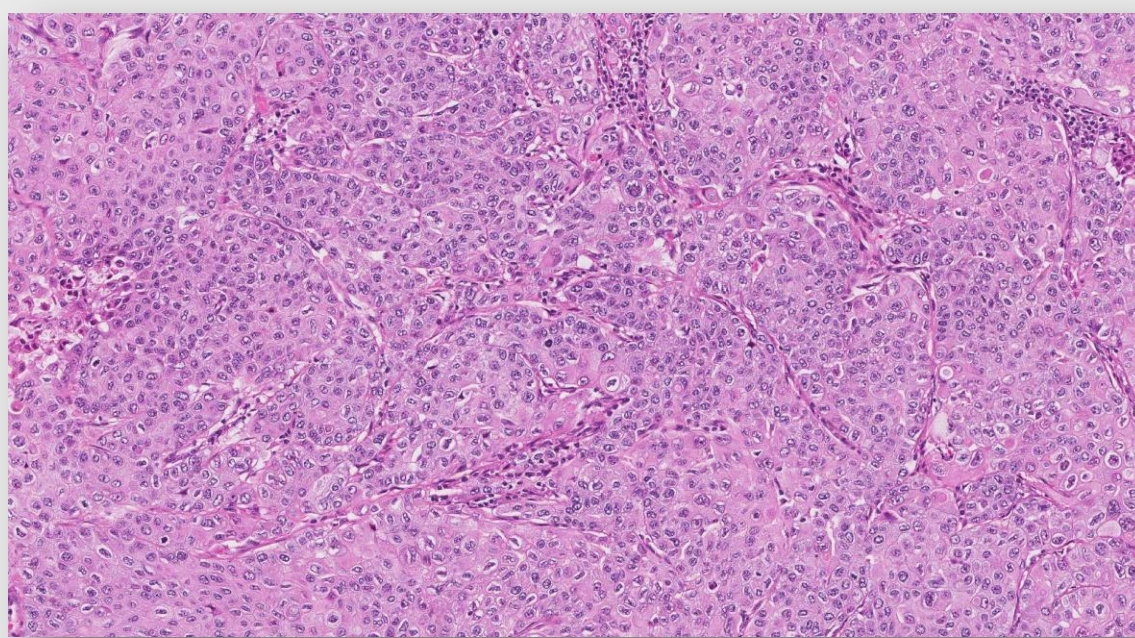
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα αποτελεί το 25-30% του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Η επίπτωσή του μειώνεται ανά τα έτη λόγω της μείωσης της χρήσης καπνού (περισσότερο από το 85% των περιπτώσεων αφορούν καπνιστές ή πρώην καπνιστές). Ωστόσο, ο πλακώδης καρκίνος του πνεύμονα παραμένει ένα σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας. Όσον αφορά στη διάμεση ηλικία και τη συχνότητα μεταξύ των δύο φύλων, είναι συχνότερος στους άνδρες και κυρίως στις ηλικίες άνω των 60 ετών. Εκτός από το κάπνισμα, ο αμύαντος, το ραδόνιο και άλλα περιβαλλοντικά καρκινογόνα μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτού του τύπου καρκίνου. Η πρόγνωση του του πλακώδους καρκίνου του πνεύμονα εξαρτάται από διαφορετικούς παράγοντες όπως: στάδιο, μέγεθος όγκου, διαφοροποίηση, θέση του όγκου, γενικότερη κατάσταση του ασθενούς, συννοσηρότητες, ιστορικό καπνίσματος και μοριακούς δείκτες όπως οι μεταλλάξεις TP53 και η υπερέκφραση της MUC. Ένας άλλος σημαντικός προγνωστικός παράγοντας είναι η έκφραση του PD-L1. Υψηλή ή πολύ υψηλή έκφραση: \geq 50% είναι καλός προγνωστικός και κυρίως προγνωστικός παράγοντας.

Σύμφωνα με τις υπάρχουσες γνώσεις, το 25-30% των ασθενών με πλακώδη καρκίνου του πνεύμονα εκφράζουν PD-L1 σε περισσότερο από το 50% των κυττάρων. Η έκφραση του PD-L1 είναι ένας βιοδείκτης για τη χρήση ή όχι της ανοσοθεραπείας και ιδιαίτερα των αναστολέων PD-1/PD-L1. Οι ασθενείς με υψηλή έκφραση έχουν καλύτερη ανταπόκριση σε αυτούς τους παράγοντες. Οι μέχρι τώρα εγκεκριμένοι παράγοντες είναι το Pembrolizumab, το Nivolumab και το Atezolizumab. Αυτά τα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία πρώτης ή μεταγενέστερης γραμμής, μόνα τους ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Ποια επιλογή είναι η καλύτερη είναι μια ερώτηση που δενακόμα προσδιορίζεται πλήρως από τα επίσημα guidelines, ειδικά για τον πληθυσμό με εξαιρετικά υψηλή έκφραση PD-L1 (\geq 90%).

Ο καρκίνος δημιουργεί μηχανισμούς αντίστασης στις χρησιμοποιούμενες θεραπείες. Μερικοί από αυτούς τους μηχανισμούς είναι: ανοσορύθμιση, η αλλαγή του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, η ιστολογική διαφοροποίηση, η ενεργοποίηση εναλλακτικών οδών και η αλλαγή του τοπίου των μεταλλάξεων του όγκου. Αυτές οι αλλαγές καθιστούν τον όγκο ανθεκτικό στη θεραπεία και πιο επιθετικό.

Στο παρόν περιγράφουμε μια περίπτωση άνδρα 81 ετών που διαγνώστηκε με πλακώδη καρκίνου του πνεύμονα σταδίου IV και έκφραση PD-L1 στα κύτταρα του όγκου περισσότερο από 90%. Έλαβε 1^{ης} γραμμής μονοθεραπεία με Pembrolizumab και υποτροπή με ηπατικές στις οποίες διαπιστώθηκε μετατροπή του καρκινώματος σε νευροενδοκρινές καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα.



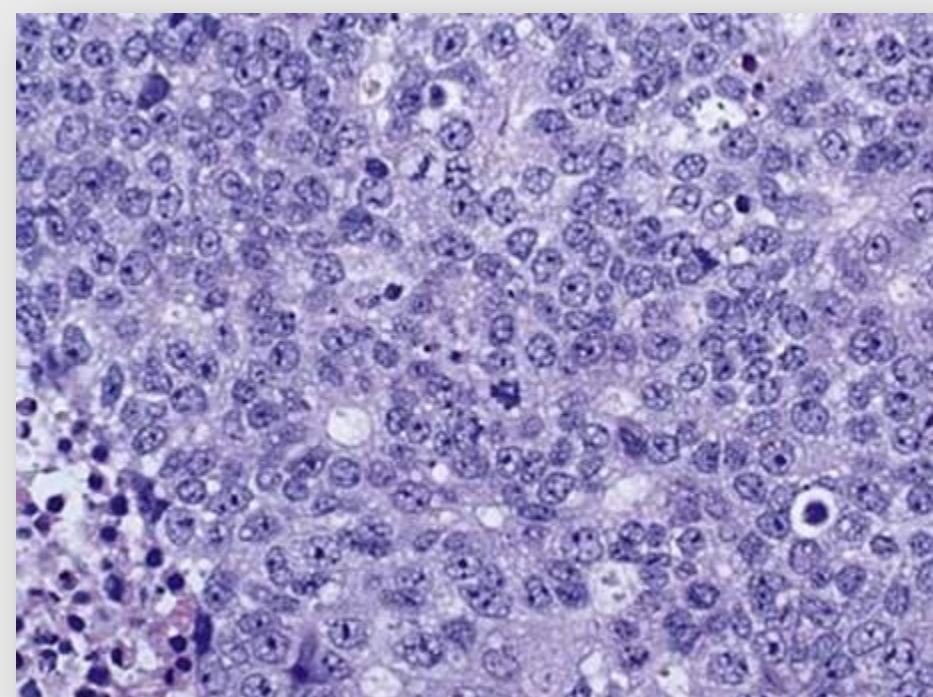
Πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άνδρας, 81 ετών, προσήλθε στο τμήμα επειγόντων τον Απρίλιο του 2019 με ξηρό βήχα, πυρετό (μέγιστο 38,3ο C), ρίγη και πονοκεφάλους. Από το ατομικό του αναμνηστικό: έπασχε από υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη 5 mg συν βαλοσαρτάνη 80 mg μία φορά την ημέρα και μετφορμίνη 850 mg ημερησίως. Ο ασθενής ήταν συνταξιούχος μηχανικός αυτοκινήτων, πρώην καπνιστής με διακοπή του καπνίσματος περισσότερα από τριάντα χρόνια πριν. Από την κλινική εξέταση αναδείχθη μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος στον δεξιό κάτω λοβό. Κατά ECOG λειτουργική κατάσταση: 2. Διαγνώστηκε με πνευμονία και έλαβε λεβοφλοξασίνη σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική, χωρίς βελτίωση.

•Ο ασθενής υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία (CT) θώρακα. Ανιχνεύθηκε μάζα κάτω δεξιού λοβού 5X4,8 cm και N2 λεμφαδενοπάθεια (μπλοκ λεμφαδένων κάτωθεν της καρίνας με μέγιστη διάμετρο 3,55). Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε βρογχοσκόπηση και βιοψία της βλάβης. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε CK5/6 (+), CK7 (+), p63 (+), TTF1 (-), Alcian blue (-) κακώς διαφοροποιημένο ΜΜΚΠ εκ πλακωδών κυττάρων με έκφραση TPS 90% (δοκιμή Ventana, κλώνος 22C3). Από τη λουπτή σταδιοποίηση, η αξονική τομογραφία άνω κοιλίας και το σπινθηρογράφημα οστών ήταν αρνητικά για βλαβείς. Ωστόσο, η μαγνητική τομογραφία (MRI) του εγκεφάλου έδειξε δύο εγκεφαλικές βλάβες με περιβάλλον οίδημα 7 mm στην αριστερή ινιακή περιοχή και 5 mm στο αριστερό ημισφαίριο της παρεγκεφαλίδας. Σύμφωνα με το TNM AJCC 8η Έκδοση, το νεόπλασμα χαρακτηρίζεται ως πλακώδης καρκίνος του πνεύμονα σταδίου IV, cT2b pN2 (11L) cM1b.

•Σύμφωνα με τα παραπάνω ευρήματα, λαμβάνοντας υπόψη τον ιστολογικό τύπο, την έκφραση PD-L1, την ηλικία του ασθενούς, τις συννοσηρότητες και το PS, η μονοθεραπεία με Pembrolizumab ξεκίνησε στις 11 Ιουλίου 2019. Στις 12 Σεπτεμβρίου 2019 ο ασθενής επαναξιολογήθηκε απεικονιστικά με μερική απόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια Recist. Έτσι, έλαβε 3 ακόμη κύκλους Pembrolizumab και επαναξιολογήθηκε την 1η Δεκεμβρίου 2019 με απεικονίσεις από τις οποίες ανεδείχθη σταθεροποίηση της νόσου. Ωστόσο, μετά από 15 κύκλους θεραπείας, τον Μάιο του 2020, ο ασθενής παρουσίασε ταχεία επιδείνωση με πόνο στην κοιλιακή χώρα και κόπωση. Απεικονιστικά ευρέθησαν πέραν από τις γνωστές αδιαφοροποίητες βλάβες, νέες αναριθμητές, διάσπαρτες, ηπατικές αλλοιώσεις. Διενεργήθηκε νέα βιοψία στις μεταστατικές ηπατικές βλάβες. Η ιστολογική εξέταση αποκάλυψε: CK 5/7 (+), CK-HMW (-), p63 (+ σε μικρή ποσότητα κυττάρων), TTF1 (+), CD56 (+), Synaptophysin (ασθενώς +), Ki67 (MIB-1) μέγιστο 30%, χαμηλό διαφοροποιημένο νευροενδοκρινικό μεγαλοκυτταρικό όγκο του πνεύμονα. Υπό αυτές τις συνθήκες, ο ασθενής έλαβε ως θεραπεία δεύτερης γραμμής Carboplatin/Etoposide ανά 21 ημέρες για 6 κύκλους συνολικά, αρχής γενομένης στις 22 Μαΐου 2020. Αν και μετά από 3 κύκλους θεραπείας ο ασθενής είχε σταθερή νόσο σύμφωνα με την απεικονιστική επαναξιολόγηση, στους 6 κύκλους ήταν κλινικά χειρότερα με ηπατική ανεπάρκεια (Child- Pugh C). Μετά από συνομιλία με τον ασθενή και τους φροντιστές, η υποστηρικτική φροντίδα ήταν η πιο κατάλληλη απόφαση, έως ότου απεβίωσε, είκοσι μέρες αργότερα.



Νευροενδοκρινές καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ένας ιδιαίτερος πληθυσμός από τους πάσχοντες από πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα είναι όσοι εκφράζουν PD-L1 (\geq 50%). Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες, η ανοσοθεραπεία με αντι-PD-1/PD-L1 ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία προτείνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε αυτή την υποομάδα ασθενών. Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες ως προς τη μία επιλογή ή την άλλη. Η εξαικονομημένη προσέγγιση, σύμφωνα με τις συννοσηρότητες, την έκταση της νόσου, το PS και την προτίμηση του ασθενούς είναι η συνήθης χρησιμοποιούμενη τακτική. Εως τα ως τώρα δεδομένα δεν υπάρχει προοπτική μελέτη σύγκρισης head-to-head της μονοθεραπείας με ανοσοθεραπεία έναντι του συνδυασμού αυτής με χημειοθεραπεία σε όσους εκφράζουν PD-L1 \geq 50%. Οι κλινικές δοκιμές KEYNOTE-024 και KEYNOTE-407, που χρησιμοποιούν αμφοτέρως το Pembrolizumab ως θεραπευτικό παράγοντα, είτε σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, έδωσαν αποτελέσματα που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως οδηγός για την επιλογή θεραπείας. Αν και δεν μπορεί να γίνει σαφής άμεση σύγκριση, ωστόσο, φαίνεται ότι είναι λογική είτε η χρήση του Pembrolizumab ως μονοθεραπεία είτε ο συνδυασμός του με ανοσοθεραπεία. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών όπως το φύλο και το ιστορικό καπνίσματος μπορεί να παίζουν ρόλο στην ανταπόκριση. Οι γυναίκες και οι μη ή οι ελαφρά καπνίζοντες φαίνεται να έχουν παρόμοια αποτελέσματα ανταπόκρισης με χημειο ή ανοσοθεραπεία. Οι Matsumoto et al, έκαναν μια προσπάθεια να συγκρίνουν αυτές τις δύο θεραπευτικές επιλογές. Λαμβάνοντας ως δεδομένους τους περιορισμούς αυτής της αναδρομικής μελέτης, φάνεται πως η προσθήκη της χημειοθεραπείας στο pembrolizumab δεν πρόσφερε στατιστικά σημαντική αύξηση του OS ή του PFS ούτε στον συνολικό πληθυσμό του NSCLC ούτε στην υποομάδα του πλακώδους καρκίνου του πνεύμονα (44,4% του συνόλου). Όσον αφορά τους υψηλά εκφράζοντες PD-L1 (PD-L1 \geq 90%), ήταν το 11,9% του πληθυσμού και φαίνεται ότι είχαν παρατεταμένο OS και πιθανώς μεγαλύτερο όφελος με τη χρήση της ανοσοθεραπείας σε μονοθεραπεία.

Ο καρκίνος βρίσκει διαφορετικά μονοπάτια για να αντισταθεί στη θεραπεία και να επιβιώσει. Πολλά από αυτά περιλαμβάνουν αποδιαφοροποίηση, ενεργοποίηση διαφορετικών σηματοδοτικών οδών ή νέες μεταλλάξεις. Ο μετασχηματισμός του ΜΜΚΠ σε μικροκυτταρικό είναι μια γνωστή αλλά εξαιρετικά σπάνια κατάσταση, που αντιστοιχεί περίπου στο 1-3%. Τέτοιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Από ό,τι γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη αναφερόμενη περίπτωση μετασχηματισμού πλακώδους καρκίνου του πνεύμονα που αντιμετωπίστηκε με μονοπαράγοντα αντι-PD-1 σε νευροενδοκρινές από μεγάλα κύτταρα. Αν και ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα προσομοιάζει με τον νευροενδοκρινή από μεγάλα κύτταρα στο πλαίσιο του επιθετικού χαρακτήρα της νόσου, του υψηλού μιτωτικού ποσοστού, της παρόμοιας παρουσίας στη μικροσκοπική εξέταση, της ίδιας προέλευσης, καθώς και της παρόμοιας θεραπευτικής προσέγγισης, δεν αποτελούν την ίδια οντότητα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, η επιλογή μεταξύ της μονοθεραπείας του παράγοντα αντι-PD-1 έναντι του συνδυασμού με χημειοθεραπεία για ασθενείς που πάσχουν από πλακώδες καρκίνου του πνεύμονα με υψηλή έκφραση PD-L1 δεν είναι εύκολη. Αναδρομικά δεδομένα ή όχι άμεσα δεδομένα από διαφορετικές προοπτικές κλινικές μελέτες θα μπορούσαν να καθοδηγήσουν την επιλογή μας. Ωστόσο, η βιβλιογραφικές αναφορές σε συνδυασμό με την εξαικονομημένη προσέγγιση που εξαρτάται από την έκταση της νόσου, το PS, τις συννοσηρότητες, τις προτιμήσεις και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς είναι ο κανόνας για την απόφαση μέχρι τώρα. Αναφορικά με την υποτροπή της νόσου υπό ανοσοθεραπεία, η βιοψία των νέων βλαβών φαίνεται να είναι υποχρεωτική. Το αποτέλεσμα θα μπορούσε να αλλάξει ολόκληρο το θεραπευτικό πλάνο. Επίσης, νεοπλασμάτα όπως τα νευροενδοκρινή από μεγάλα κύτταρα που είναι σπάνια (< 3% όλων των καρκίνων του πνεύμονα) θα πρέπει να παραπέμπονται σε κέντρα εξειδίκευσης και να δημιουργηθεί δίκτυο συνεργασίας μεταξύ των εμπλεκόμενων επαγγελματιών υγείας. Όλα τα παραπάνω σε συνδυασμό με τη συνεχιζόμενη έρευνα φαίνεται να είναι ο μόνος τρόπος για την καλύτερη αντιμετώπιση περιπτώσεων όπως αυτή.

REFERENCES

- Velcheti, V.; Schalper, K.A.; Carvajal, D.E.; Anagnostou, V.K.; Syrigos, K.N.; Sznol, M.; Herbst, R.S.; Gettinger, S.N.; Chen, L.; Rimm, D.L. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab Invest* 2014, 94, 107-116, doi:S0023-6837(22)00866-2 [pii]
- Paz-Ares, L.; Luft, A.; Vicente, D.; Tafreshi, A.; Gumus, M.; Mazieres, J.; Hermes, B.; Cay Senler, F.; Csoszi, T.; Fulop, A., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018, 379, 2040-2051, doi:10.1056/NEJMoa1810865
- Mok, T.S.K.; Wu, Y.L.; Kudaba, I.; Kowalski, D.M.; Cho, B.C.; Turna, H.Z.; Castro, G., Jr.; Srimuninimit, V.; Laktionov, K.K.; Bondarenko, I., 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, 1819-1830, doi:S0140-6736(18)32409-7 [pii]
- Reck, M.; Rodriguez-Abreu, D.; Robinson, A.G.; Hui, R.; Csoszi, T.; Fulop, A.; Gottfried, M.; Peled, N.; Tafreshi, A.; Cuffe, S., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016, 375, 1823-1833, doi:10.1056/NEJMoa1606774.
- Chen, X.; Zhang, W.; Yang, W.; Zhou, M.; Liu, F. Acquired resistance for immune checkpoint inhibitors in cancer immunotherapy: challenges and prospects. *Aging (Albany NY)* 2022, 14, 1048-1064, doi:203833 [pii]10.18632/aging.203833.
- Matsumoto, H.; Kobayashi, N.; Somekawa, K.; Fukuda, N.; Kaneko, A.; Kamimaki, C.; Kubo, S.; Tanaka, K.; Tagami, Y.; Teranishi, S., et al. Pembrolizumab monotherapy versus pembrolizumab plus chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: A multicenter retrospective trial. *Thorac Cancer* 2022, 13, 228-235, doi:TCA14252 [pii] Click here to insert your References. Type it in or copy and paste from your Word
- Aguilar, E.J.; Ricciuti, B.; Gainer, J.F.; Kehl, K.L.; Kravets, S.; Dahlberg, S.; Nishino, M.; Sholl, L.M.; Adeni, A.; Subegjdo, S., et al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression. *Ann Oncol* 2019, 30, 1653-1659, doi:S0923-7534(19)60984-1 [pii]
- <https://doctorlib.info/medical/thoracic-pathology/150.html>
- <https://www.mypathologyreport.ca/diagnosis-library/lung-squamous-cell-carcinoma/>