

Efectos adversos pulmonares de la terapia inmunológica en oncología: patrones radiológicos en el TC

Mario Sánchez Ordóñez, Alejandro Ramiro Cueva,
Ana Luz Rus Vaquero

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Objetivo docente:

- Describir los mecanismos de acción de la terapia inmunológica.
- Definir los criterios de respuesta de los tratamientos biológicos.
- Ilustrar los hallazgos radiológicos de la neumonitis por agentes inhibidores de los puntos de control inmune (ICI)
- Discutir el posible manejo de dichos efectos adversos.

Revisión del tema:

La definición de inmunoterapia engloba un amplio espectro de estrategias terapéuticas encaminadas a luchar contra el tumor usando el sistema inmune:

- **PASIVA:** anticuerpos monoclonales, receptores de células T quiméricos, células T killer activadas y terapia de infiltración linfocitaria.
- **ACTIVA:** inducir al propio sistema inmune del huésped para atacar al tumor a través de la inhibición de puntos de control inmune (**inmune checkpoint inhibitor - ICI**).

En la última década estos agentes han pasado de formar parte un prometedor grupo terapéutico a constituir un estándar en el manejo adyuvante y neoadyuvante en oncología.

Las complicaciones más frecuentes suelen ser dermatológicas en forma de rash, pero no son infrecuentes las endocrinopatías, las hepatitis o la colitis. La neumonitis es un efecto secundario menos frecuente, pero potencialmente grave por su importante morbimortalidad.

- **INCIDENCIA:** 2,7% (0,8% - grado 3 o superior (Tabla 1)). Mayor frecuencia cuando la terapia va dirigida a tratar un carcinoma pulmonar no microcítico (CPNCP). La mayoría de los casos ocurren en los primeros 6 meses de tratamiento.

GRADO 1	Asintomático con sólo hallazgos radiológicos
GRADO 2	Sintomático, pero no interfiere en las ABVD
GRADO 3	Sintomáticos e interfiere en las ABVD o requiere oxigenoterapia
GRADO 4	Severo o síntomas que amenazan la vida
GRADO 5	Muerte

Tabla 1. Sistema de gradación de las neumonitis. ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria

Revisión del tema:

Como muchas enfermedades pulmonares asociadas a medicamentos, la clínica es **inespecífica** (Fig. 1).

Sin embargo, se calcula que **hasta un tercio** de los **pacientes no presentan síntomas**, tan solo cambios radiológicos. Como muchos pacientes tienen comorbilidad pulmonar se hace difícil discernir en ocasiones pequeñas variaciones en su sintomatología, requiriendo un alto grado de sospecha diagnóstica. Sin embargo, la coexistencia de efectos secundarios extrapulmonares es relativamente común, por lo que ante su presencia debemos tener en cuenta el posible desarrollo de nuevos síntomas pulmonares en este contexto.

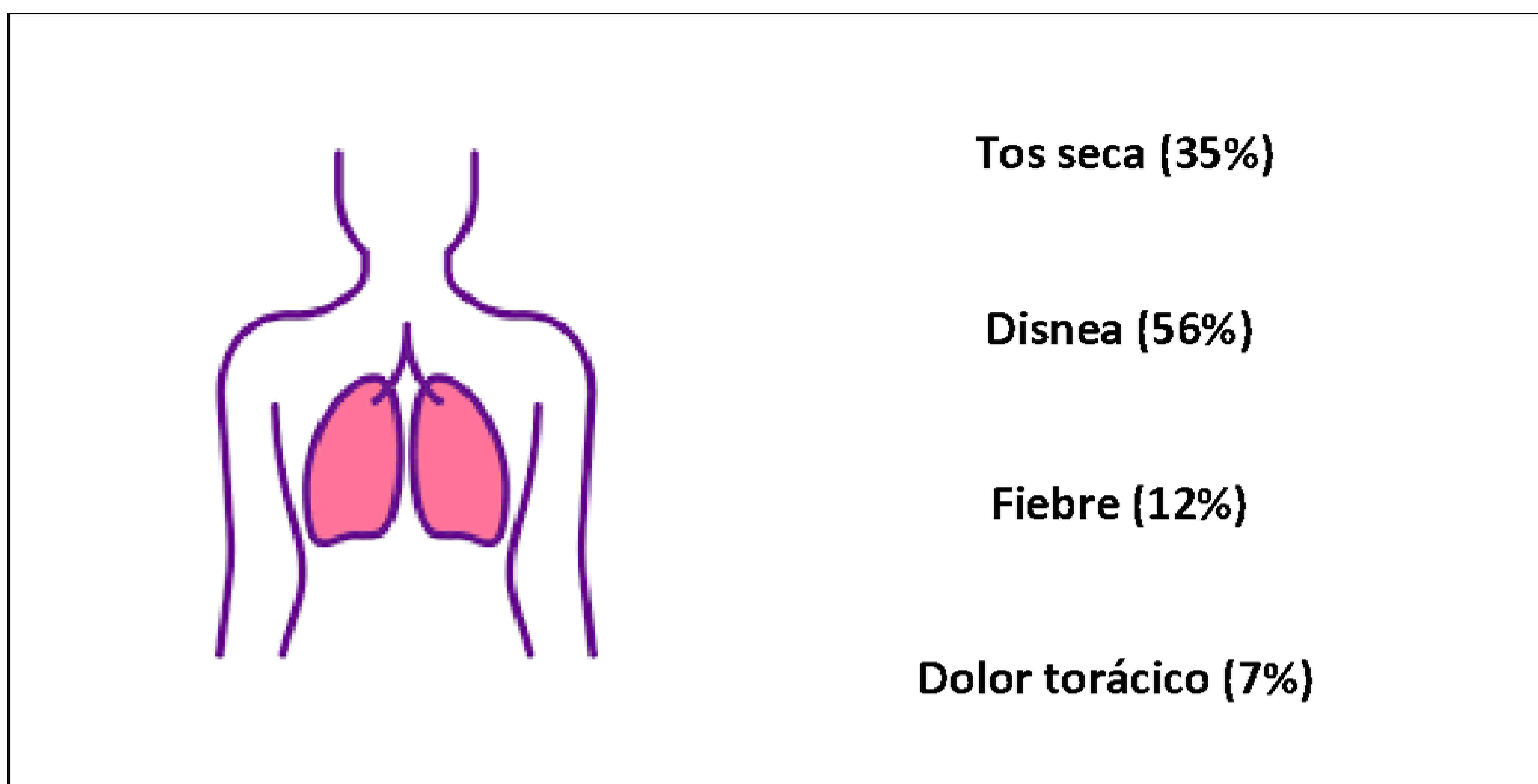


Figura 1. Imagen que muestra las principales manifestaciones clínicas de las neumonitis por inmunoterapia. (1)

Revisión del tema:

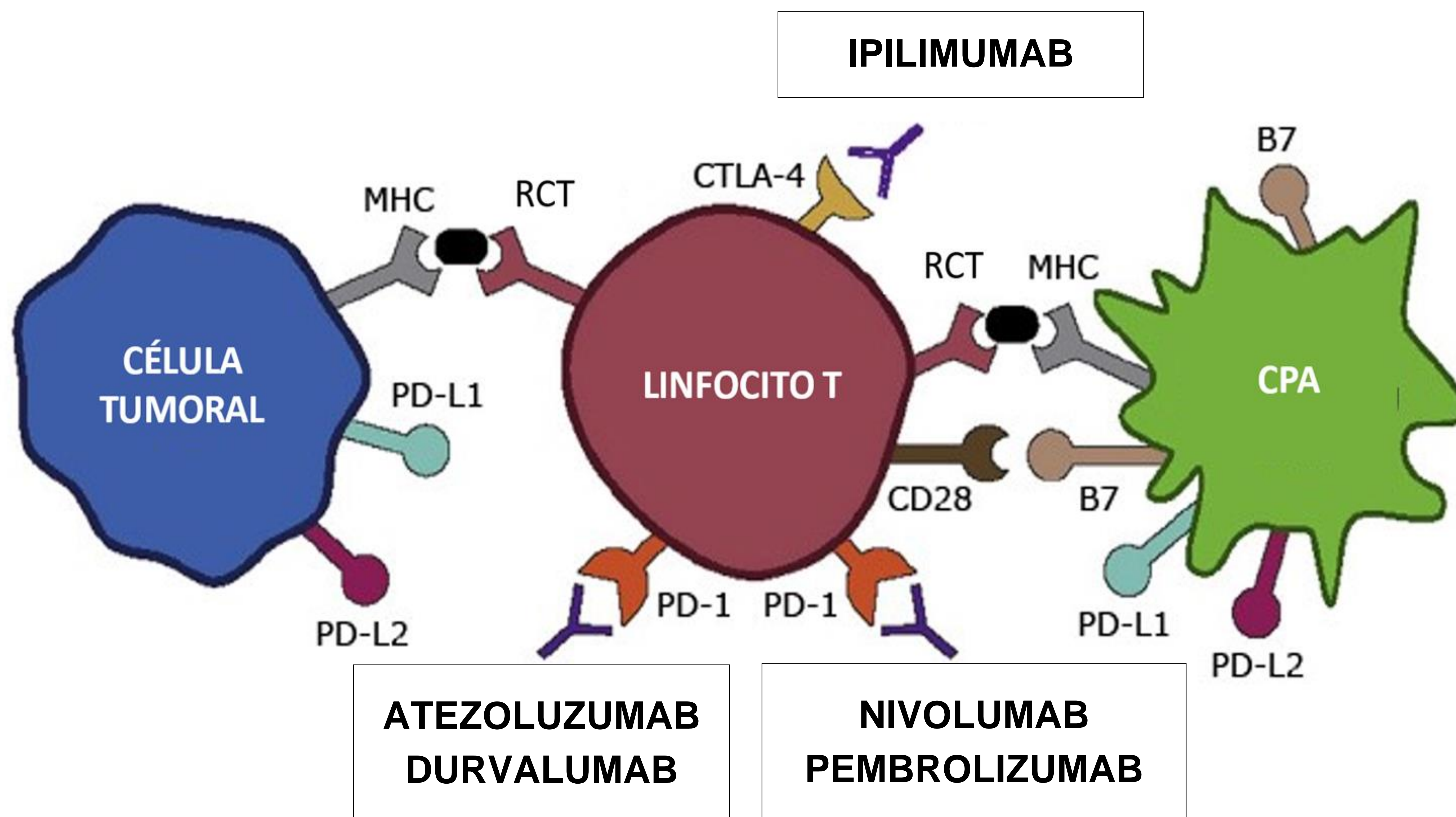


Figura 2. Imagen que muestra el mecanismo de acción de algunos agentes inmunoterápicos. MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad; RCT: Receptor de células T (4, 6)

Los ICI tienen como dianas los receptores de superficie contra el antígeno 4 de linfocito T citotóxico (CTLA-4), la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) o el ligando de muerte celular programada (PD-L1) (Fig. 2).

1. Las CPA muestran un antígeno (Ag) en su CMH que es reconocido por el receptor de células T (RCT). Para la activación de este es necesaria una señal co-estimuladora por parte de la molécula CD28 y si interacción con los ligandos B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86).
1. En un **MICROAMBIENTE TUMORAL** se produce una fuerte respuesta del RCT, que conlleva una elevación de la expresión de CTLA-4 que compite con CD28 y resulta en una señal negativa, lo que limita la activación, proliferación, efecto antitumoral y supervivencia de las células T. Además, PD-1 también inhibe la respuesta por la interacción con sus ligandos (PDL1 o PDL2) en las células tumorales

Revisión del tema:

Debido al mecanismo de acción único, estas terapias pueden producir patrones de respuesta radiológica diferentes de los de la quimioterapia convencional:

- Potencial empeoramiento inicial transitorio, ya sea por crecimiento de las lesiones presentes como la aparición de nuevas.
- Retraso en la respuesta.

Se han desarrollado actualizaciones en los criterios de evaluación al tratamiento QT, como los criterios de respuesta inmunomediado (irRC) o el RECIST modificado para inmunoterapia (iRECIST), (tabla 2).

	RECIST 1.1	irRC	iRECIST
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones o adenopatías < 10 mm de eje corto	Desaparición de todas las lesiones o adenopatías en 2 estudios con un mínimo de 4 semanas	Desaparición de todas las lesiones o adenopatías < 10 mm de eje corto
Respuesta parcial (RP)	Reducción de tamaño tumoral > 30% o disminución de la atenuación en TC > 15%, sin nuevas lesiones	Reducción >50% en comparación con estado basal en 2 estudios con un mínimo de 4 semanas	Reducción del tamaño tumoral >30% o disminución de la atenuación en TC > 15%, sin nuevas lesiones
Progresión de la enfermedad (PE)	Crecimiento de las lesiones > 20% con un aumento absoluto de 5 mm o aparición de nuevas lesiones	Crecimiento > 25% comparado con el nadir en 2 estudios con un mínimo de 4 semana	iUPD ☐ iCPD Crecimiento de las lesiones > 5mm o aparición de nuevas lesiones
	Nada de lo anterior	Nada de lo anterior	Nada de lo anterior

Tabla 2. Comparación entre RECIST 1.1, el irRC y el RECIST modificado para inmunoterapia. iUPD: Progresión de la enfermedad no confirmada; iCPD: Progresión de la enfermedad confirmada (10)

Hallazgos radiológicos en TC:

La variabilidad se mantiene como la característica principal de la neumonitis asociada a la inmunoterapia. Aunque la mayoría de los casos suceden a las semanas o meses, se ha observado toxicidad pulmonar inmediata tras la primera dosis y tardía, años después. Los principales diagnósticos diferenciales incluyen la progresión tumoral, las infecciones pulmonares y el tromboembolismo pulmonar.

Desde el punto de vista patológico, la neumonitis por inmunoterapia consiste en una inflamación no infecciosa del pulmón con suma de diferentes patrones caracterizados por la presencia de infiltrados alveolo-intersticiales.

La radiografía simple es poco sensible en los casos leves, siendo la técnica de elección la **TC** por su alta sensibilidad y especificidad en la detección de patología pulmonar.

La presentación radiológica, al igual que la clínica, es inespecífica con solapamiento de hallazgos: vidrio deslustrado, engrosamiento de septos (que podría recordar a la linfangitis), consolidaciones difusas o parcheadas, nódulos, pérdida de volumen pulmonar, derrame pleural.

No hay consenso en la bibliografía en cuanto al orden de frecuencia de los patrones de presentación, dependiendo de las series estudiadas, los más característicos son los siguientes (Tabla 3):

- **NEUMONÍA ORGANIZATIVA CRIPTOGENÉTICA (NOC)**
- **NEUMONÍA INTERSTICIAL NO ESPECÍFICA (NINE)**
- **NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD (NH)**
- **NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA ASOCIADA A DISTRÉS RESPIRATORIO DEL ADULTO (NIA-SDRA)**

Hallazgos radiológicos en TC:

Patrón	Hallazgos radiológicos	Diagnóstico diferencial
NINE	Vidrio deslustrado y opacidades reticulares homogénea y simétrica Respeto subpleural Predominio INFERIOR	Conectivopatías o entidades autoinmunes Infecciones atípicas
NO	Opacidades broncovasculares o periférica (a veces migratorias) Consolidaciones en vidrio deslustrado con broncograma aéreo +/- bronquiectasias. Nódulos < 1 cm Predominio MEDIO e INFERIOR	Progresión tumoral (nódulos > 1 cm, espiculados, ...) Infecciones atípicas o fúngicas (Aspergillus)
NH	Nódulos en vidrio deslustrado centrolobulillares Atrapamiento aéreo Predominio SUPERIOR	NH por exposición a alérgenos Bronquiolitis respiratoria Infecciones atípicas
NIA-SDRA	Vidrio deslustrado +/- patrón en empedrado con engrosamiento septal Sin predominio, a veces todo el pulmón	Hemorragia pulmonar Edema pulmonar Causas extrapulmonares (pancreatitis, sepsis, ...)

Tabla 3. Comparación de los distintos patrones radiológicos de la neumonitis por inmunoterapia. NINE: Neumonía intersticial no específica; NO: Neumonía organizada; NH: Neumonía por hipersensibilidad; NIA-SDRA: Neumonía intersticial aguda asociada a distrés respiratorio del adulto

Hallazgos radiológicos en TC:

PATRÓN DE NEUMONÍA INTERSTICIAL NO ESPECÍFICA (NINE) (Fig. 3, 4 y 5)

Uno de los patrones más frecuentes, muchas veces infradiagnosticado por su escasa expresividad (grado 1).

- HALLAZGOS RADIOLÓGICOS: Vidrio deslustrado y opacidades reticulares predominantemente en LLII y con tendencia al respecto subpleural. La afectación parenquimatosa es homogénea y relativamente simétrica, siendo las consolidaciones poco frecuentes, a diferencia del patrón NO.
- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: Procesos infecciosos atípicos y con entidades autoinmunes o enfermedades del tejido conectivo.

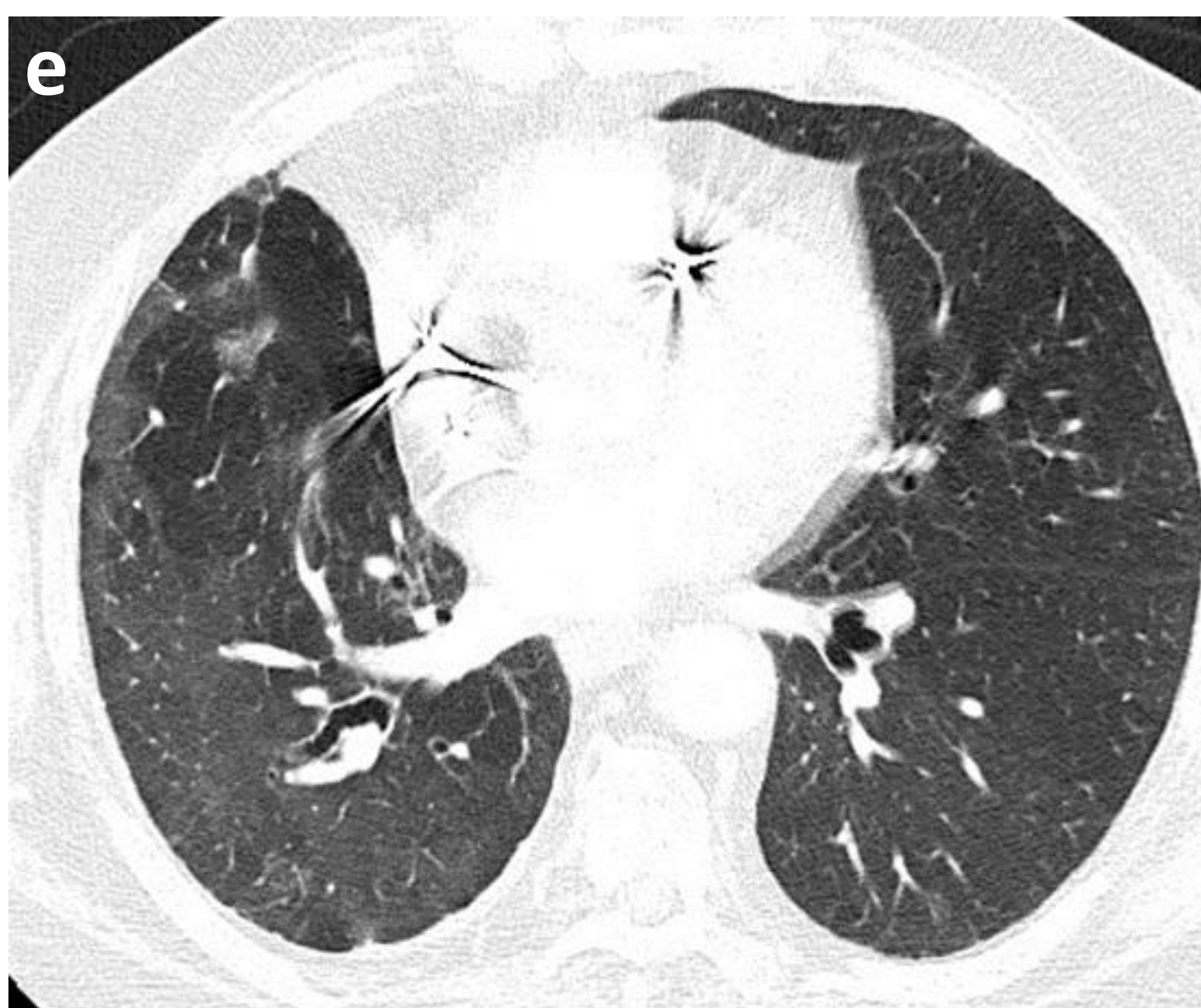
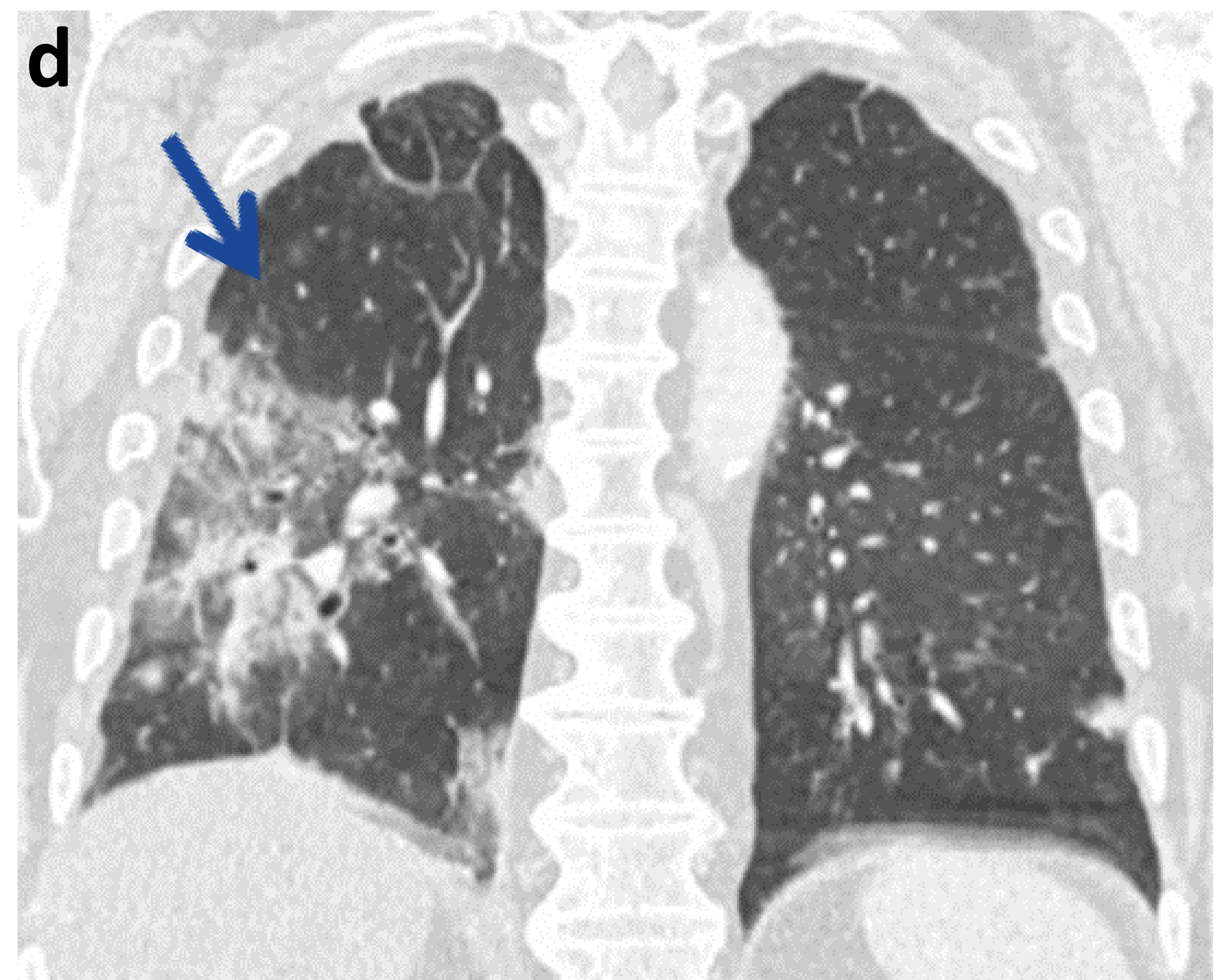
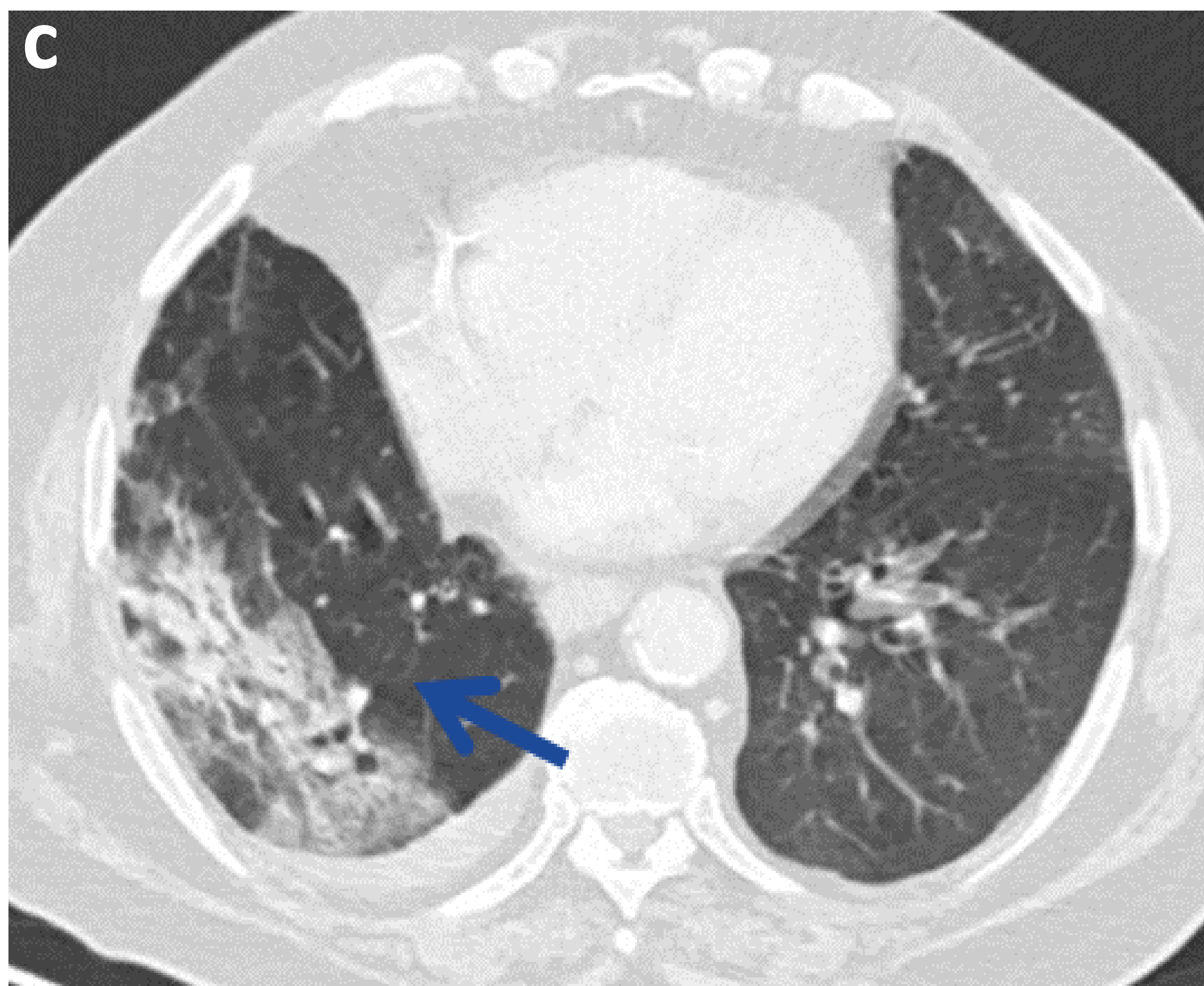
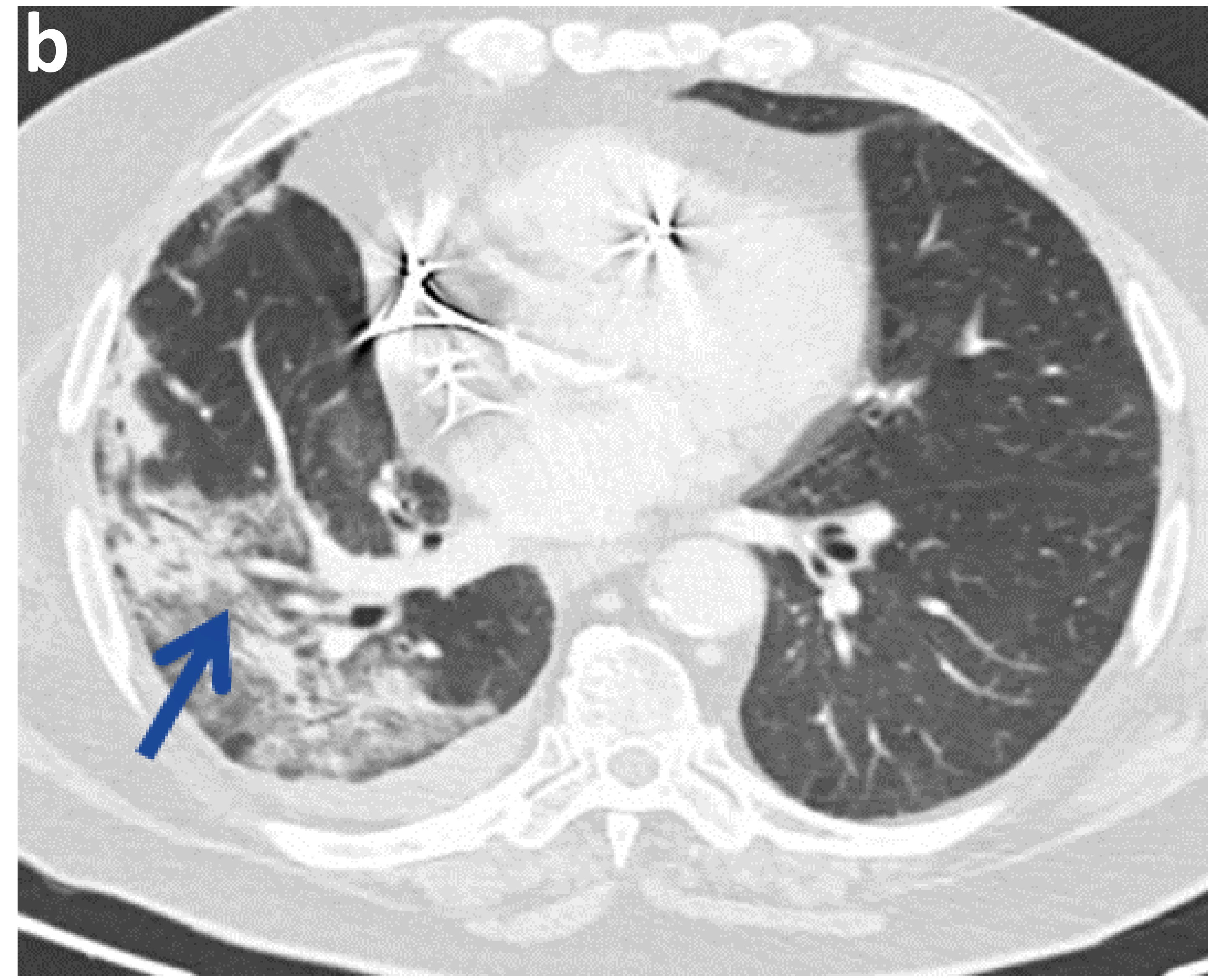
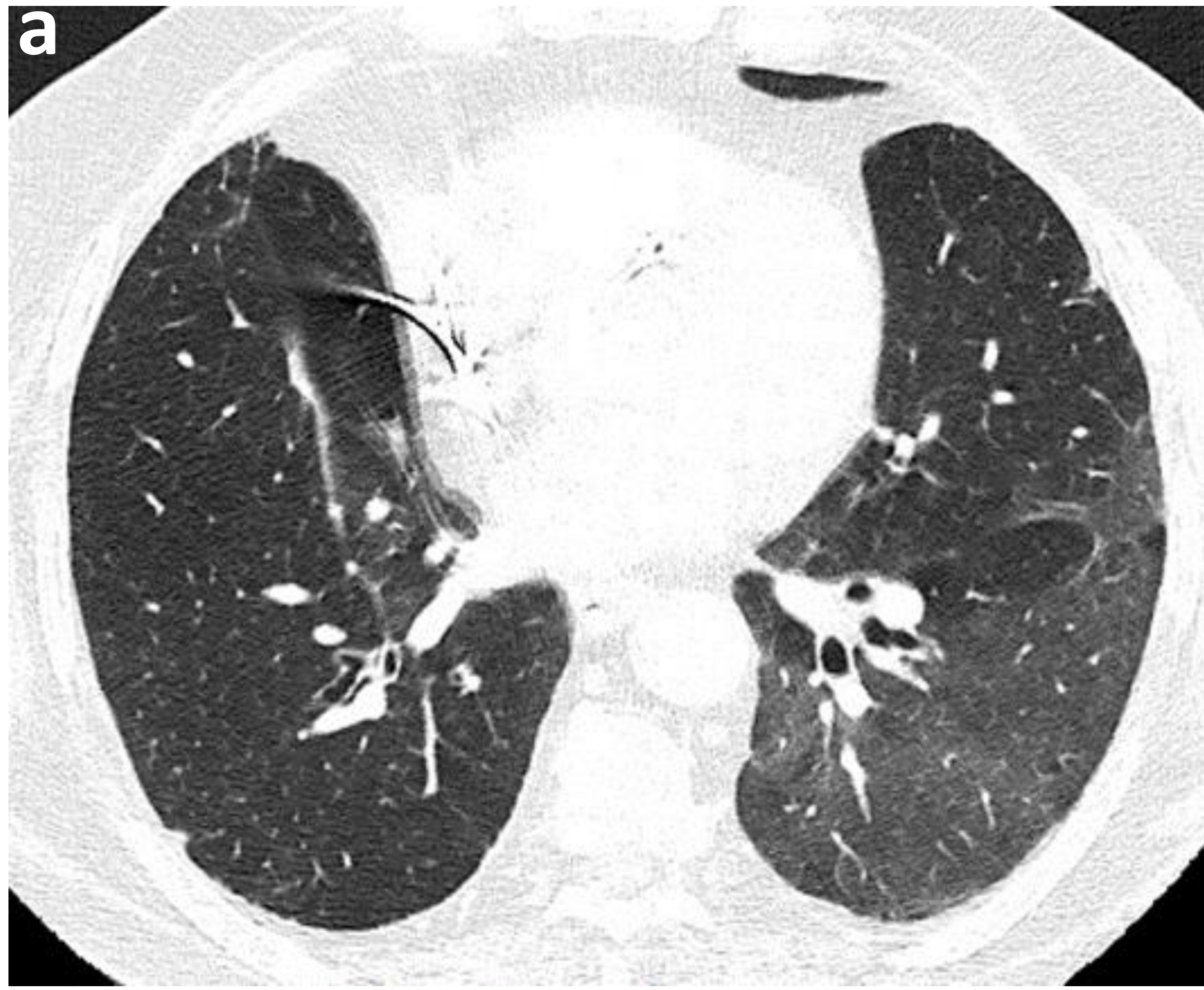


Figura 3. Neumonitis grado 2-3 con **patrón NINE** en un varón de 75 años en tratamiento con **Pembrolizumab** por adenocarcinoma de pulmón estadio IIIA (a) Corte axial de TC de tórax basal 2 meses previo al comienzo con Pembrolizumab. (b, c, d) Corte axial de TC de tórax 4 semanas tras terminar el ciclo de Pembrolizumab muestra afectación en vidrio deslustrado (flecha azul) más evidentes en el lóbulo inferior derecho, de aspecto inespecífico (e) Corte axial de TC de tórax de control 3 meses tras suspender el tratamiento y administrar corticoterapia.

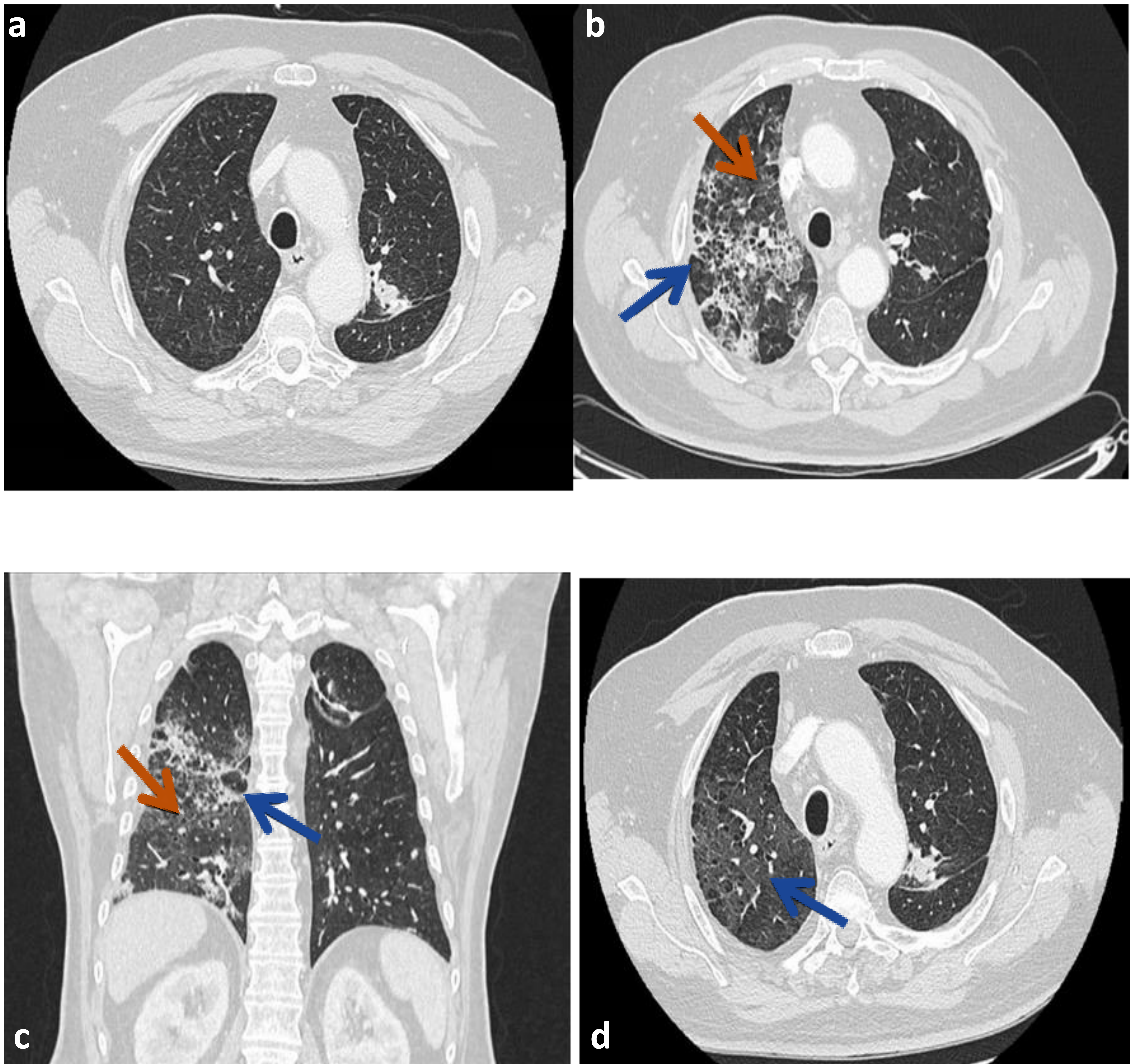


Figura 4. Neumonitis grado 3 **patrón NINE** en un varón de 70 años en tratamiento con **Nivolumab** por un adenocarcinoma de pulmón. (a) Corte axial de Tc de tórax basal antes de iniciar la inmunoterapia. (b, c) Corte axial y coronal de TC de tórax a los 4 meses de comenzar con Nivolumab donde vemos opacidades consolidado-atelectásicas (flecha continua), distorsión-fibrosis en evolución y otras áreas con patrón en empedrado (flecha naranja) (d) Corte axial de TC de tórax a las 4 semanas de interrumpir el tratamiento y administrar corticoterapia en el que se visualiza consolidación en vidrio deslustrado tenue con tendencia a la resolución residual (flecha azul).

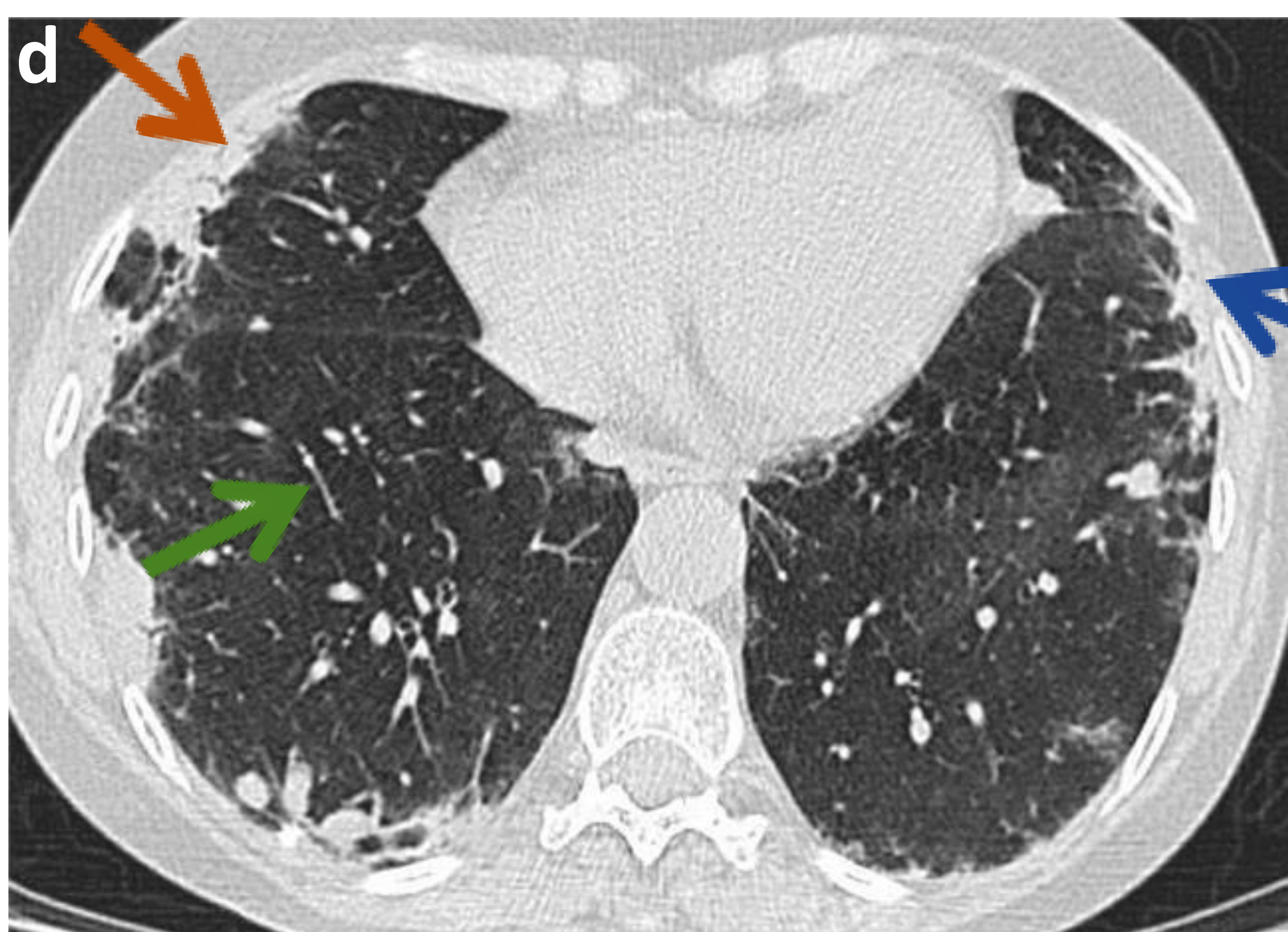
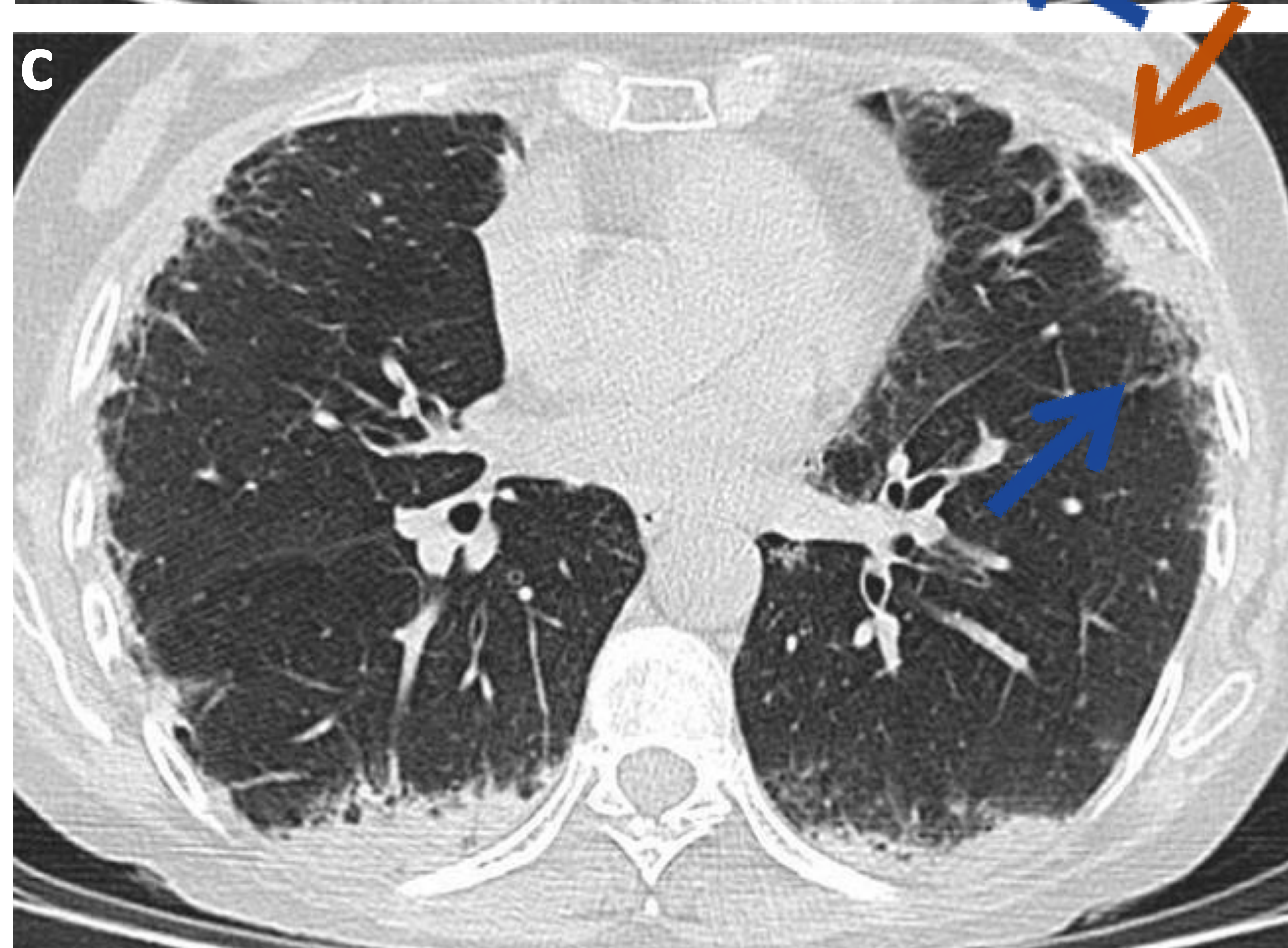
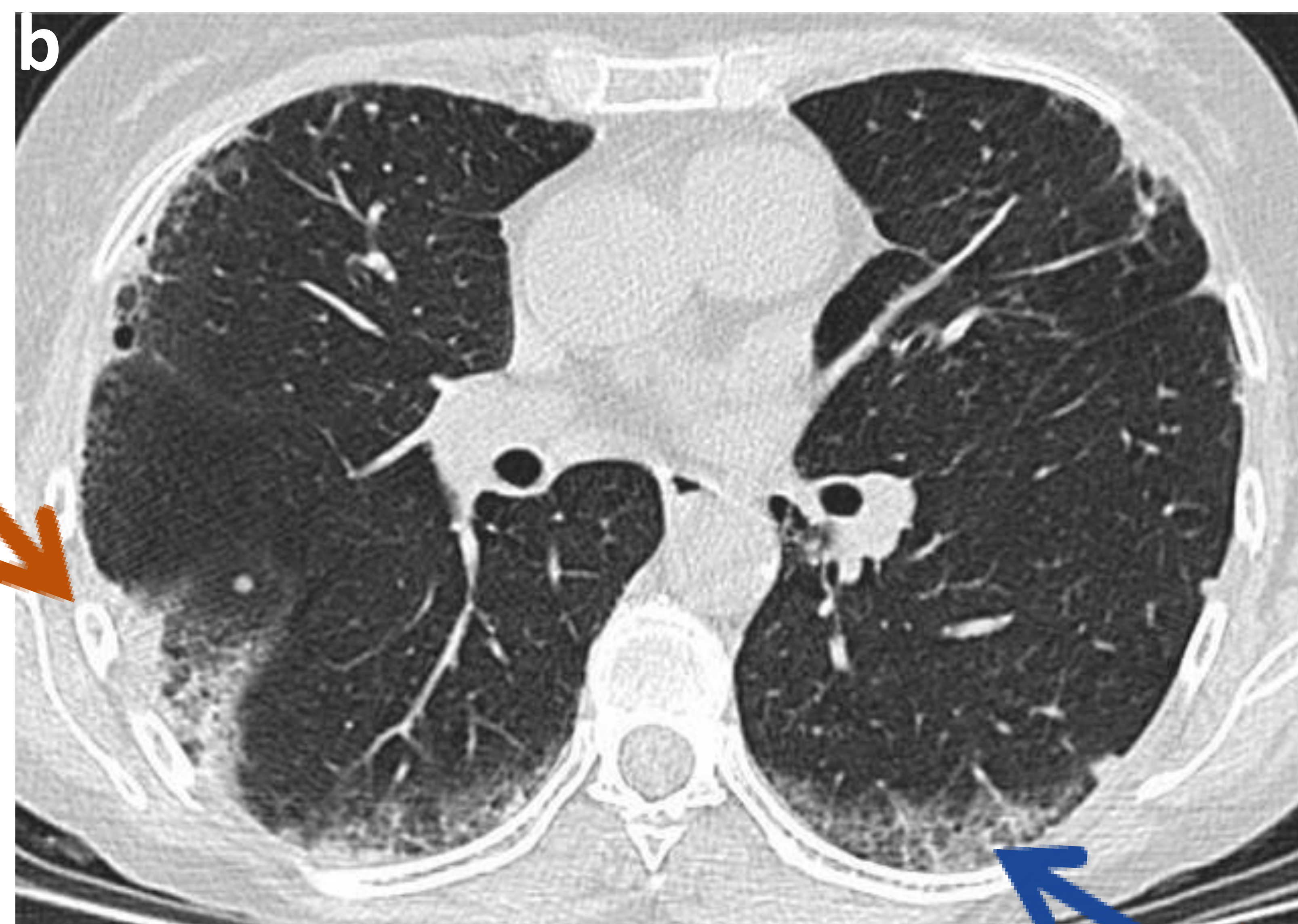


Figura 5. Neumonitis grado 3 con **patrón NINE** en una mujer de 61 años en tratamiento con **Ipilimumab** y **Nivolumab** por adenocarcinoma pulmonar estadio IV (a) Corte axial de Tc de tórax basal antes de iniciar la inmunoterapia. (b, c, d) Cortes axiales de TC de tórax a los 2 meses de comenzar con el tratamiento donde vemos un patrón de engrosamiento subpleural (flecha naranja) e intersticial (flecha azul) periférico bilateral, con retracción (flecha verde) (f) Corte axial de TC de tórax a los 6 meses de interrumpir la inmunoterapia y administrar corticoterapia con resolución de las alteraciones.

Hallazgos radiológicos en TC:

PATRÓN DE NEUMONÍA ORGANIZATIVA (NO) (Fig. 6, 7, 8 y 9)

Según algunos autores es el patrón más frecuente, tanto en tratamiento monoterápico como en combinación. Suele estar asociado con grados intermedios de toxicidad (grado 2).

- HALLAZGOS RADIOLÓGICOS: Opacidades de distribución peribroncovascular o periféricas y de predominio en campos pulmonares medios e inferiores, a veces migratorias. La afectación parenquimatosa incluye consolidaciones en vidrio deslustrado con broncograma aéreo que puede acompañarse de bronquiectasias. Otro hallazgo sugestivo son las consolidaciones con signo del halo inverso.
- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: Progresión tumoral, en los casos en los que se objetivan nodulaciones que simulan aspecto maligno. infecciones, sobre todo procesos atípicos y de origen fúngico como la aspergilosis pulmonar.

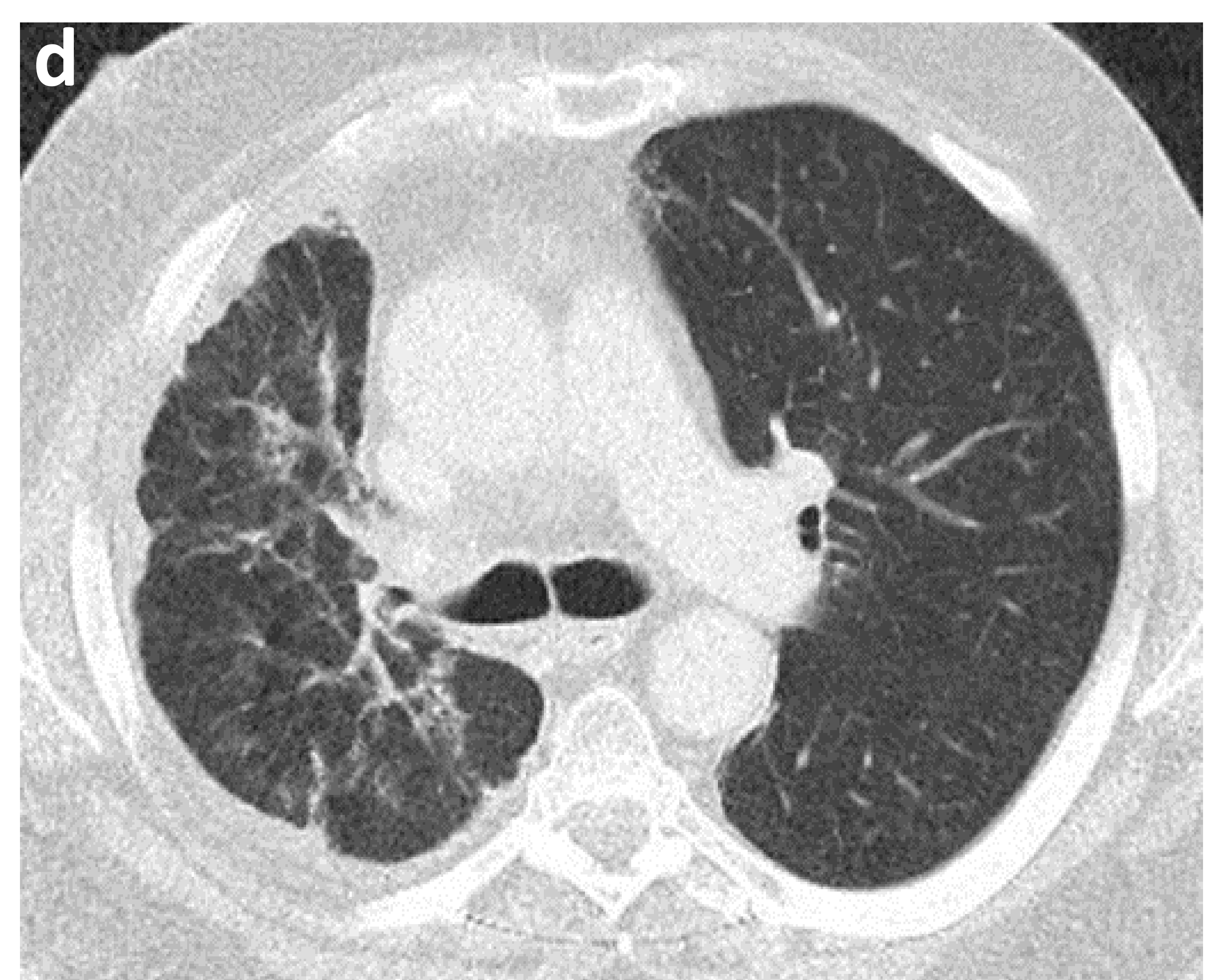
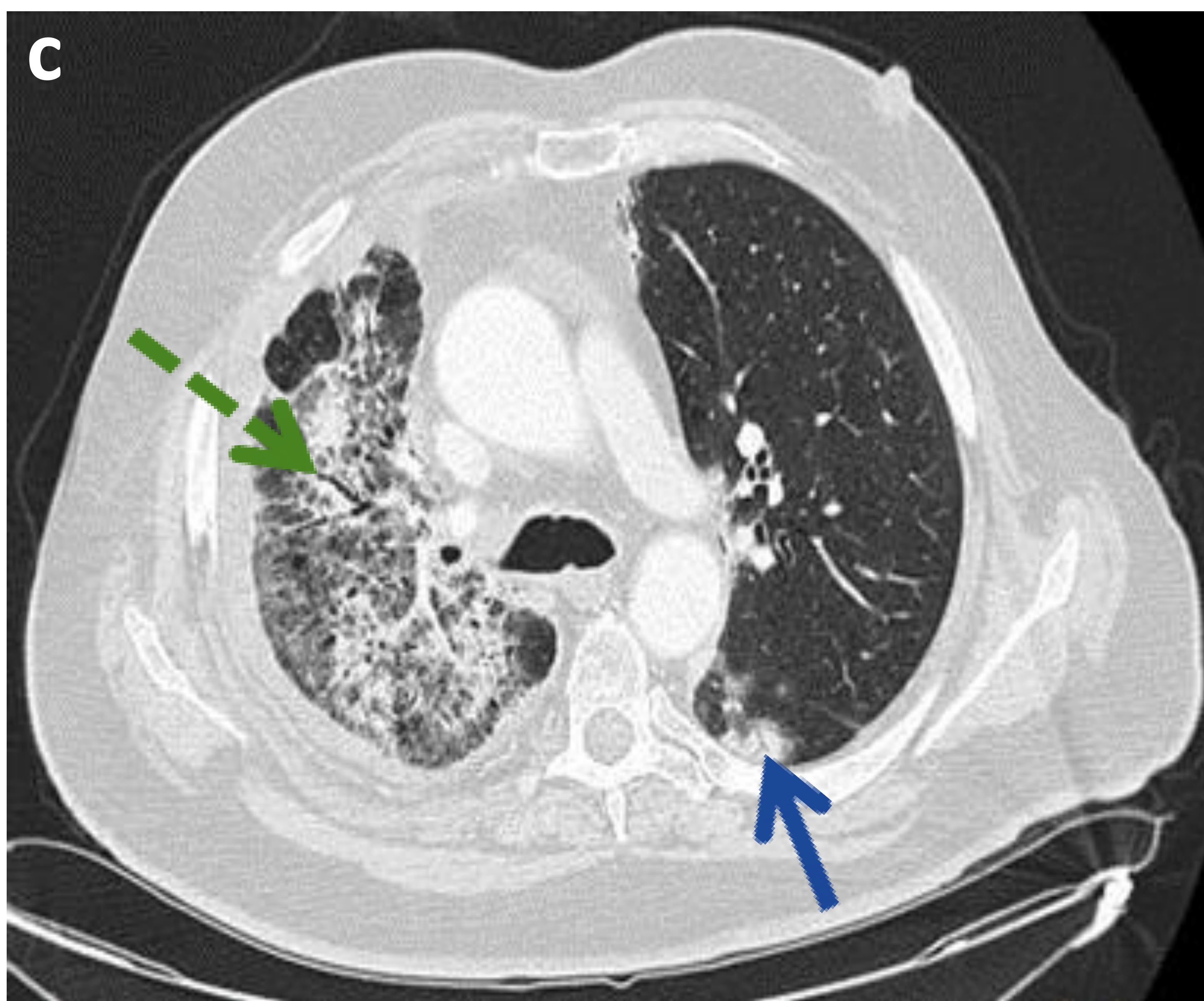
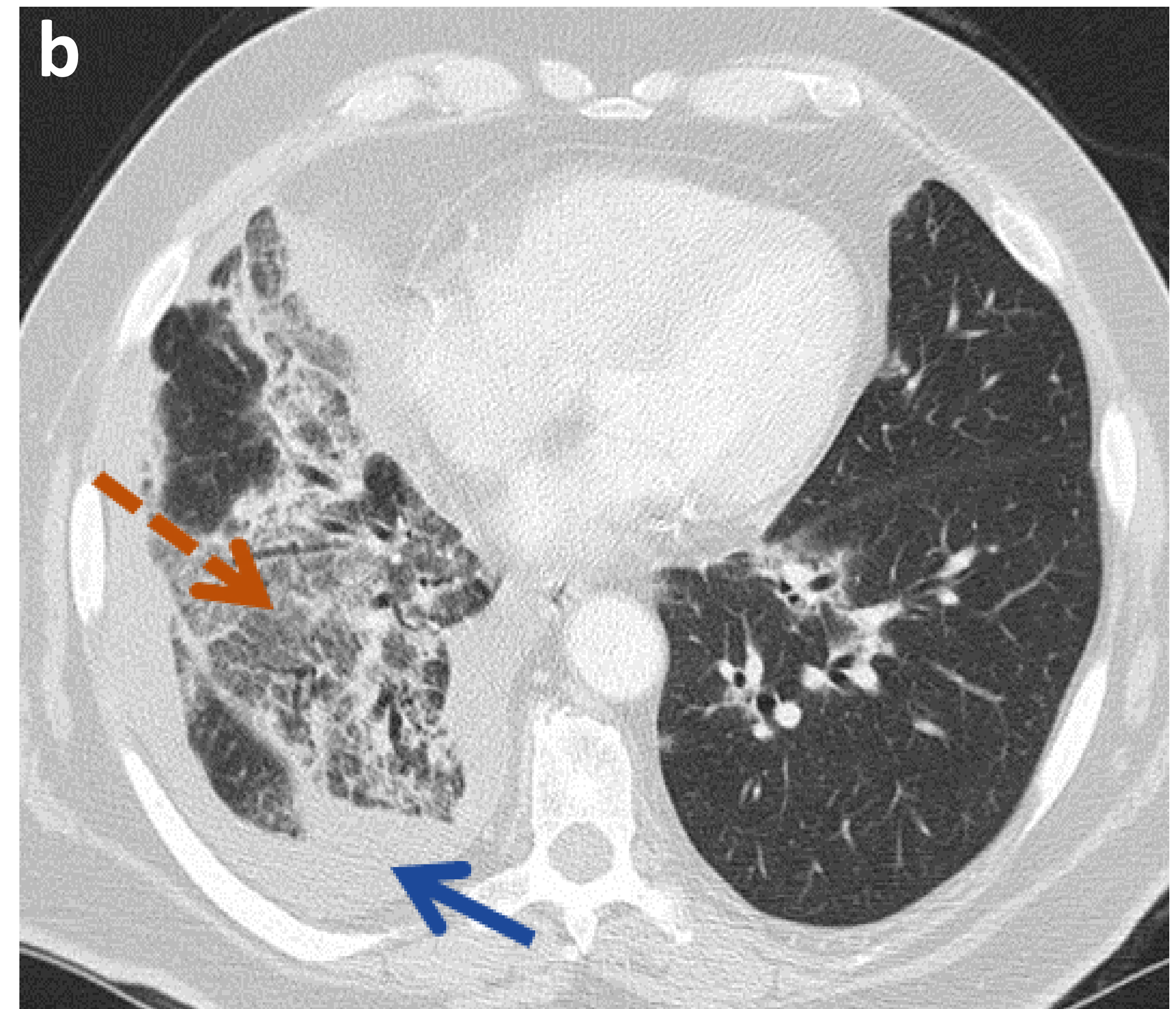
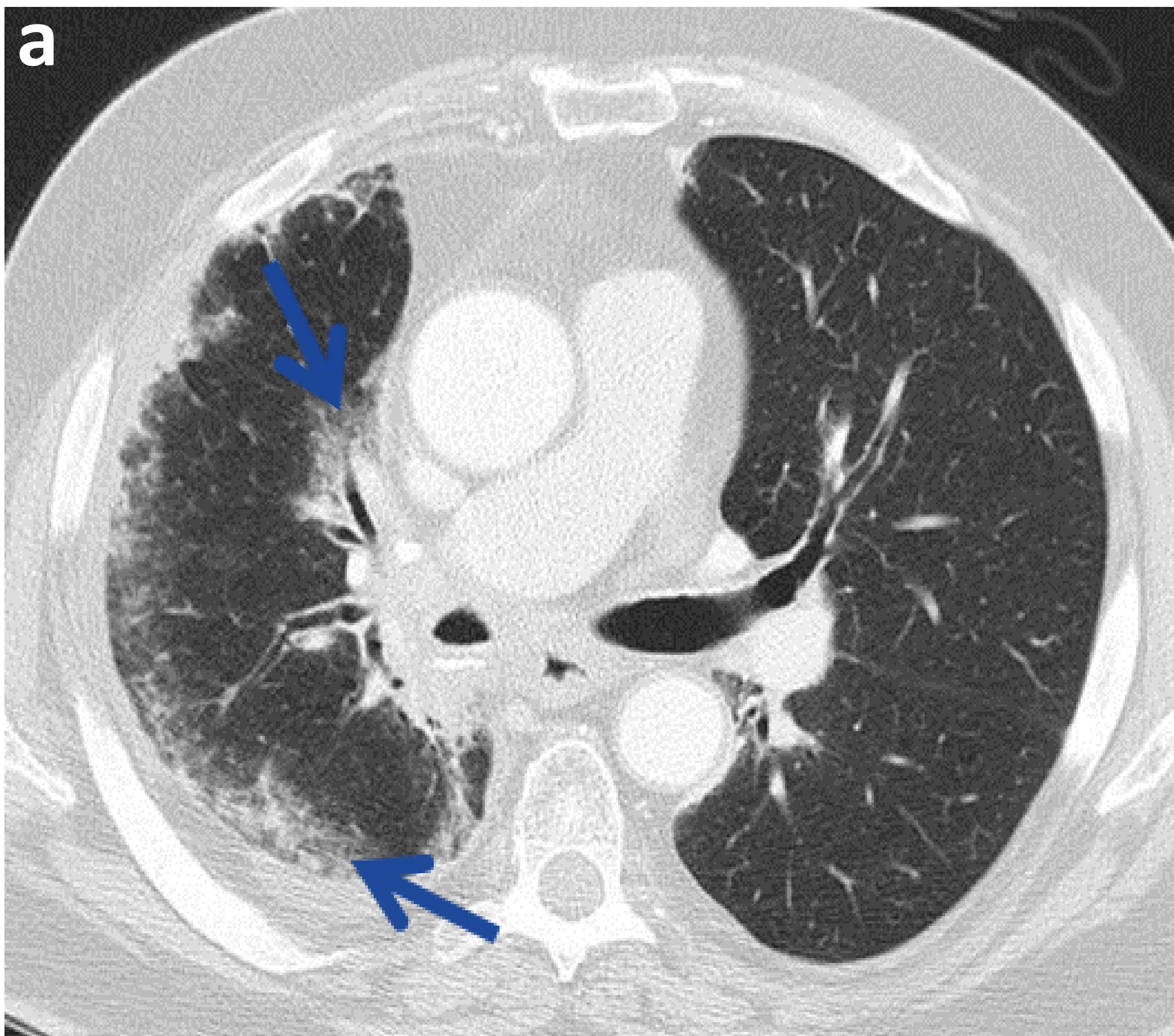


Figura 6. Neumonitis grado 1 con **patrón NO** en un varón de 79 años en tratamiento con **Pembrolizumab** por un carcinoma epidermoide estadio IIIA. (a, b) Numerosas opacidades parcheadas multifocales con afectación bilateral, aunque muy asimétrica predominando sobre parénquima pulmonar derecho y densidad en vidrio deslustrado (flecha continua). La distribución es periférica, aunque existen áreas de afectación peribroncovascular difusa, especialmente el lóbulo medio donde muestra patrón en empedrado (flecha naranja) (c) Consolidaciones más compactas, con reducción de volumen asociada (flecha azul), aunque sin distorsión significativa del parénquima pulmonar subyacente manifestada como bronquiectasias de tracción (flecha verde) (d) Corte axial de TC de tórax a las 4 semanas de interrumpir el tratamiento.

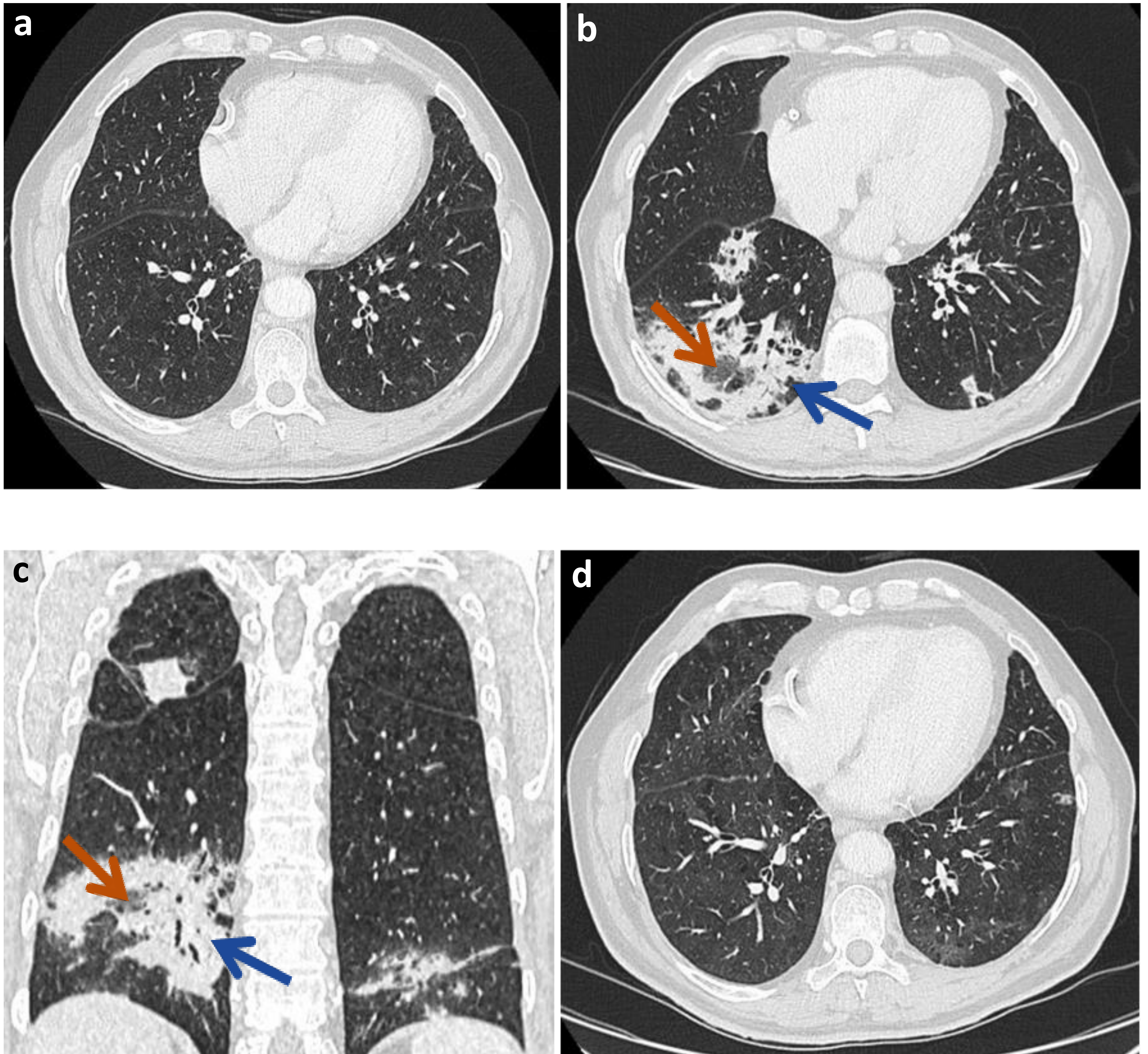


Figura 7. Neumonitis grado 3 con **patrón NO** en un varón de 70 años en tratamiento con **Pembrolizumab** por adenocarcinoma de pulmón estadio IV. (a) Corte axial de Tc de tórax basal antes de iniciar la inmunoterapia. (b, c) Corte axial y coronal de TC de tórax a los 6 meses de comenzar con Nivolumab con opacidades consolidado-atelectásicas (flecha azul), distorsión-fibrosis en evolución y otras áreas con patrón en empedrado (flecha naranja) (d) Corte axial de TC de tórax a los 6 meses de interrumpir el tratamiento y administrar corticoterapia.

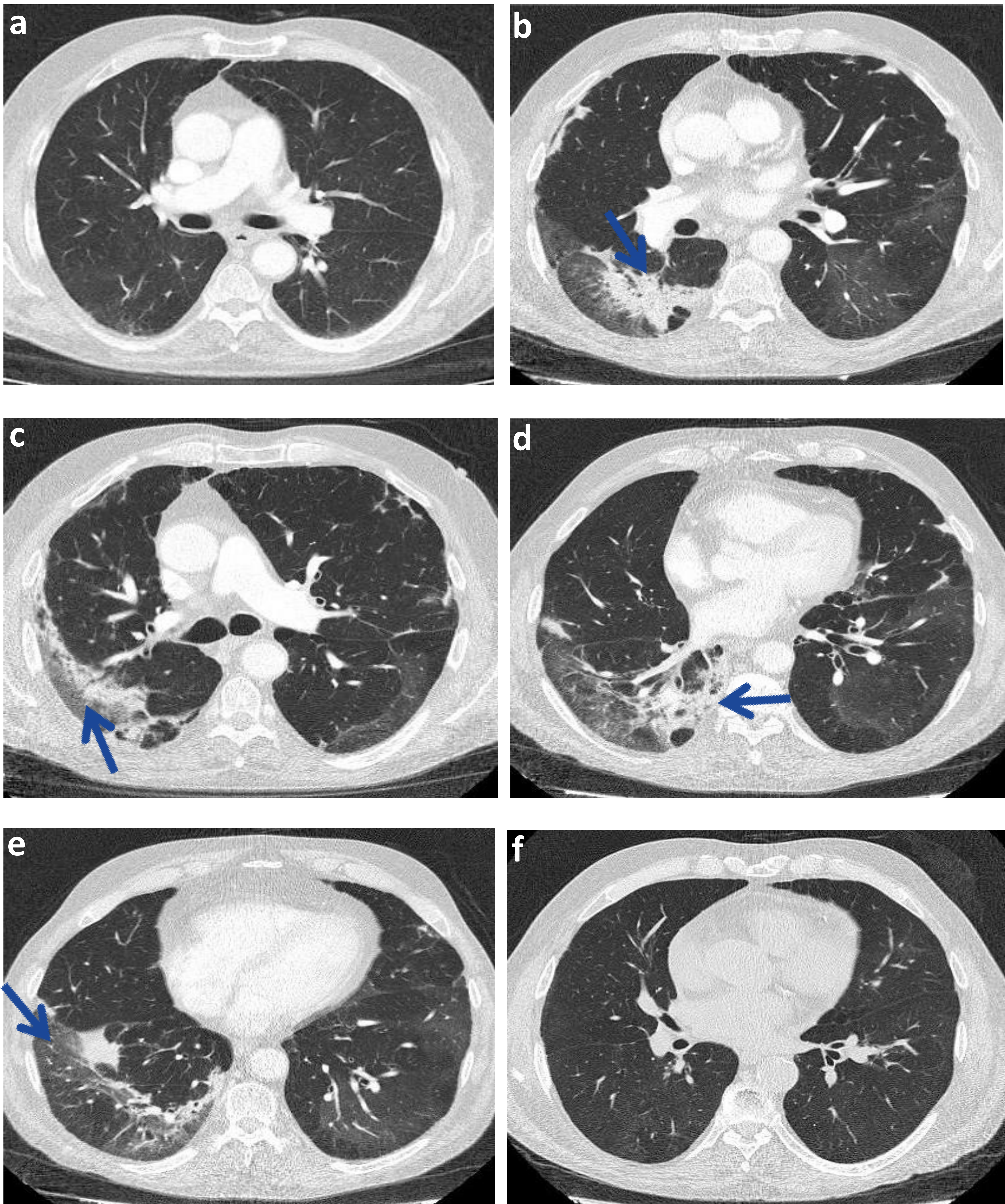


Figura 8. Neumonitis grado 3 con **patrón NO** en un varón de 83 años en tratamiento con **Pembrolizumab** por carcinoma epidermoide pulmonar (a) Corte axial de Tc de tórax basal antes de iniciar la inmunoterapia. (b, c, d, e) Cortes axiales de TC de tórax a los 4 meses de comenzar con Pembrolizumab donde vemos extensas consolidaciones parcheadas bilaterales con tendencia a la confluencia y distribución predominante peribroncovascular/periférica (flecha azul) (f) Corte axial de TC de tórax a los 6 meses de interrumpir el tratamiento y administrar corticoterapia.

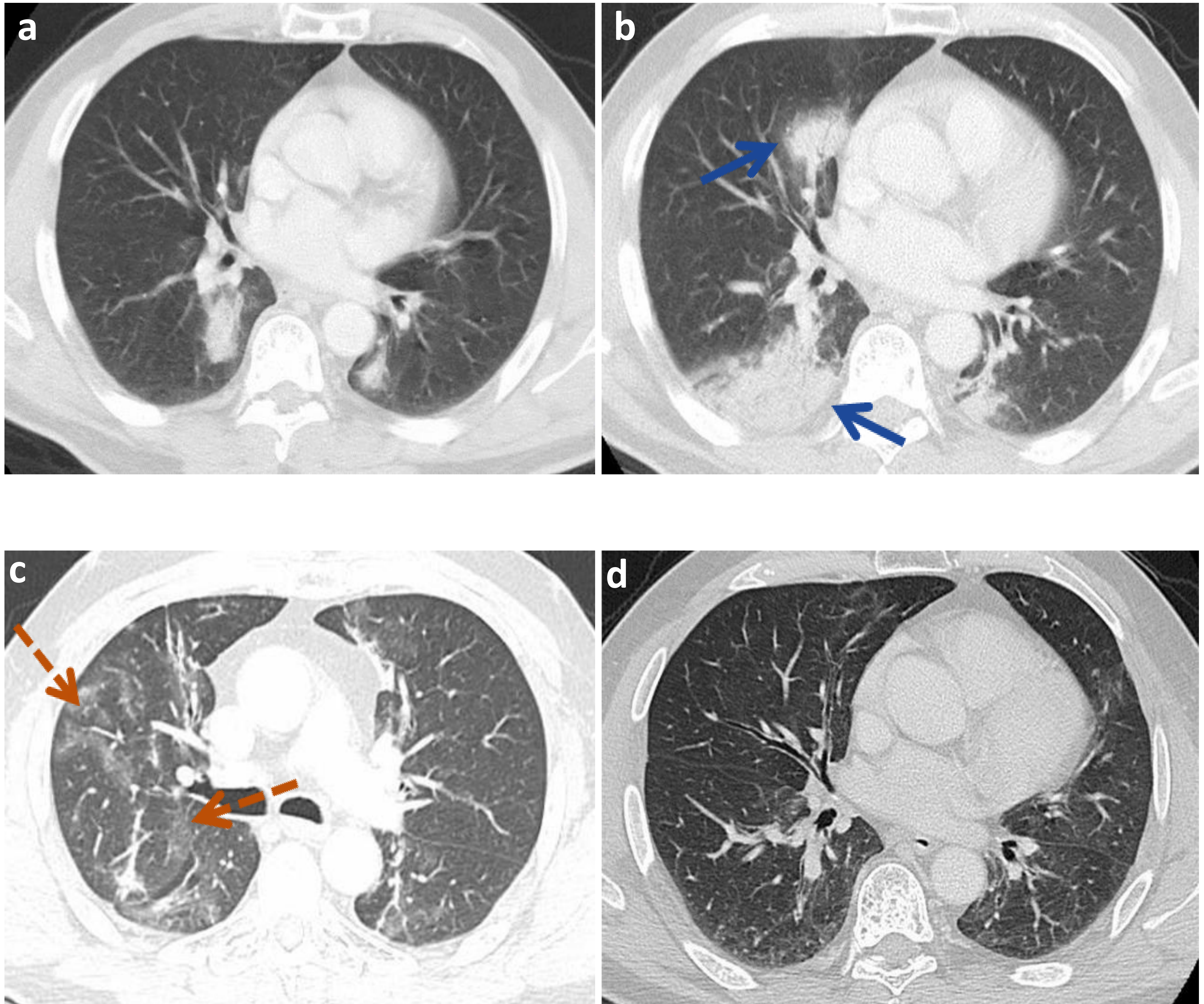


Figura 9. Neumonitis grado 2 con **patrón NO** en un hombre de 59 años en tratamiento combinado con **Ipilimumab** y **Nivolumab** por melanoma de coroides (a) Corte axial de Tc de tórax basal antes de iniciar la inmunoterapia. (b, c) Cortes axiales de TC de tórax al mes de comenzar con Ipilimumab y Nivolumab con focos de consolidación alveolar (flecha azul) junto con múltiples imágenes nodulares y seudonodulares en vidrio deslustrados bilaterales, algunas de ellas con signo del halo (flecha naranja) (e) Corte axial de TC de tórax a los 6 meses de interrumpir el tratamiento y administrar corticoterapia.

Hallazgos radiológicos en TC:

PATRÓN DE NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD (NH)

Se trata de un patrón poco frecuente que al igual que en el caso del NINE se asocia a grados bajos de toxicidad (grado 1).

- HALLAZGOS RADIOLÓGICOS: Los hallazgos son similares a los que se suelen describir para el subtipo no fibrosante, incluyendo nódulos en vidrio deslustrado de distribución centrolobulillar difusos o de predominio en campos superiores, a veces acompañado de atrapamiento aéreo.

- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: En muchas ocasiones no es posible diferenciarlo de la NH por exposición a determinados alérgenos. Además, la NH puede simular otros procesos que afectan a la vía aérea pequeña como la bronquiolitis, relacionada frecuentemente con el hábito tabáquico o con entidades de estirpe autoinmune. También habría que excluir las infecciones atípicas.

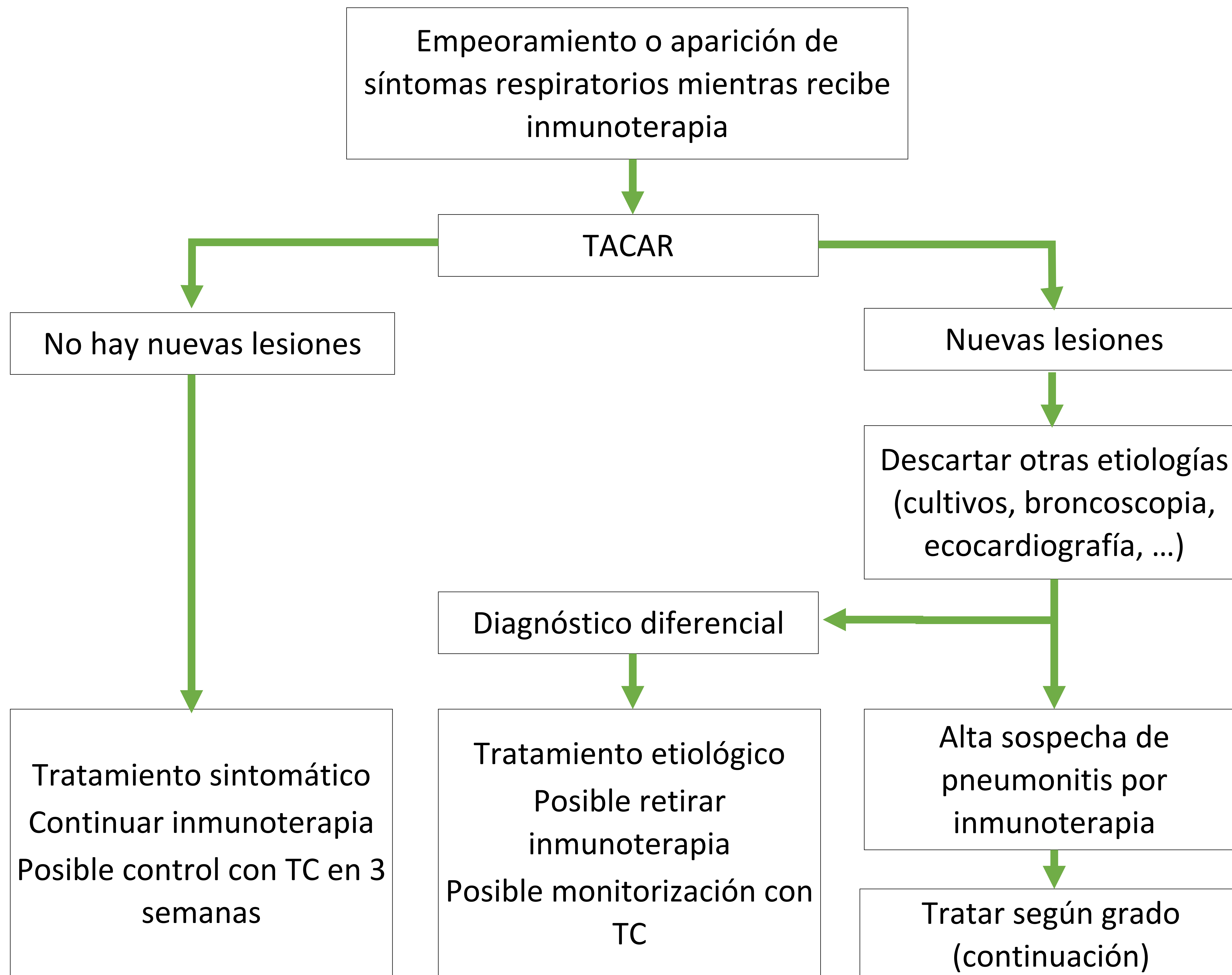
PATRÓN DE NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA ASOCIADA A DISTRÉS RESPIRATORIO DEL ADULTO (NIA-SDRA)

Patrón muy poco frecuente, aunque se asocia con un curso muy grave y extensa afectación pulmonar (grado 3).

- HALLAZGOS RADIOLÓGICOS: Patrón difuso en vidrio deslustrado asociado o no a patrón en empedrado que en ocasiones puede llegar a implicar a la práctica totalidad del parénquima (pulmón blanco bilateral), con escasas áreas de respeto focal.

- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: Hemorragia alveolar, edema pulmonar o incluso asociado a otras entidades extrapulmonares como la pancreatitis, la sepsis o reacciones transfusionales.

Manejo:



GRADO 1	Mantener tratamiento con observación y ajustar dosis según síntomas o progresión radiológica
GRADO 2	Mantener tratamiento, considerar broncoscopia y si no hay mejoría añadir corticoterapia 1 mg/Kg/día
GRADO 3	Suspender tratamiento, considerar fuertemente broncoscopia y añadir corticoterapia 1-2 mg/Kg/día o equivalentes, si no mejora en 3-5 días
GRADO 4	considerar añadir inmunosupresión adicional

Figura 10. Sugerencia de árbol de decisiones para el manejo de la pneumonitis por inmunoterapia (8)

Conclusiones:

- Las terapias inmunológicas están ganando gran protagonismo como tratamientos de primera y segunda línea en un creciente número de neoplasias, por lo que es importante entender su mecanismo molecular de acción para conocer los posibles efectos adversos, en especial los pulmonares, que pueden conllevar gran morbimortalidad.
- Las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiológicos son inespecíficos, aunque podemos encontrar ciertos patrones asociados que apoyen su sospecha y poder diferenciarlo de otros procesos inflamatorios o infecciosos.
- Ante una oncología cada vez más personalizada y las complejidades diagnósticas y terapéuticas es necesario trabajar en un equipo multidisciplinar para proporcionar a los pacientes un adecuado manejo.

Bibliografía:

1. Rashdan S, Minna JD, Gerber DE. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy. *The Lancet Respiratory Medicine*. junio de 2018;6(6):472-8.
2. López Sala P, Alberdi Aldasoro N, Unzué García-Falces G. Efectos adversos de las terapias dirigidas contra el cáncer: lo que el radiólogo debe saber. *Radiología*. mayo de 2020;62(3):229-42.
3. Widmann G, Nguyen VA, Plaickner J, Jaschke W. Imaging Features of Toxicities by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Radiol Rep*. noviembre de 2017;5(11):59.
4. Kalisz KR, Ramaiya NH, Laukamp KR, Gupta A. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy–related Pneumonitis: Patterns and Management. *RadioGraphics*. noviembre de 2019;39(7):1923-37.
5. Banavasi H, Kim S, Alkassis S, Daoud A, Laktineh A, Nagasaka M, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced pneumonitis: Incidence, clinical characteristics, and outcomes. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* [Internet]. 2021
6. Porcu M, De Silva P, Solinas C, Battaglia A, Schena M, Scartozzi M, et al. Immunotherapy Associated Pulmonary Toxicity: Biology Behind Clinical and Radiological Features. *Cancers*. 5 de marzo de 2019;11(3):305.
7. Bustos Fiore A, Gutiérrez AB, Acosta LG, Segura Cros C, Ramos de la Rosa R. Inmunoterapia en oncología: un nuevo desafío radiológico. *Radiología*. marzo de 2019;61(2):134-42.
8. Delaunay M, Prévot G, Collot S, Guilleminault L, Didier A, Mazières J. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur Respir Rev*. 31 de diciembre de 2019;28(154):190012.
9. Bade BC, Possick JD. Pulmonary Complications of Immunotherapy. *Clinics in Chest Medicine*. junio de 2020;41(2):295-305.
10. Ades F, Yamaguchi N. WHO, RECIST, and immune-related response criteria: is it time to revisit pembrolizumab results. *ecancer* [Internet]. 3 de diciembre de 2015 [citado 14 de marzo de 2022];9.