

Patrones radiológicos de enfermedad pulmonar intersticial como efecto adverso en pacientes tratados con inhibidores del checkpoint

José Ignacio Tudela Martínez¹, Francisco Sarabia Tirado¹, Álvaro García Jiménez¹, Lucía Contreras Espejo¹, Pablo Alcaraz Pérez¹, Pedro Ruiz Bernal¹,
Carmen Ferre Fernández¹

¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca,
Murcia

Índice

1. Introducción teórica

- Inhibidores del checkpoint (IC)
 - Concepto
 - Vías implicadas
- Neumonitis por IC
 - Efectos adversos inmunomediados: concepto
 - Conceptos generales de la neumonitis por IC

2. Patrones radiológicos de neumonitis por IC

- Neumonía organizada (NO)
- Neumonía intersticial no específica (NINE)
- Neumonitis por hipersensibilidad (NH)
- Neumonía intersticial aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo (NIA-SDRA)
- Bronquiolitis

3. Otros patrones a tener en cuenta

- Radiation recall
- Síndrome sarcoidosis-like

4. Tabla-resumen

5. Conclusiones

6. Referencias

Inhibidores del checkpoint

- Los **inhibidores del checkpoint (IC)** son un tipo de **inmunoterapia activa**
- Su fundamento se basa en **activar (impedir la inhibición)** del sistema inmune, con objeto de potenciar la respuesta antitumoral
- Ejercen su acción a nivel de la **sinapsis inmunológica** entre células presentadoras de antígenos (CPA) y linfocitos T (LT), concretamente a nivel de **señales coestimuladoras**:
 - Las CPA expresan CD80/86 (B7), que puede unirse a dos moléculas del LT: CD28 (ligando activador) y el **antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4, ligando inhibidor)**. La **unión de B7 y CTLA-4** produce una **inhibición de la respuesta del LT**
 - El bloqueo de esta vía aumenta la actividad inmunológica CD4 y CD8
 - Las células tumorales pueden actuar como CPA y expresar en su superficie el **ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1)**, que se une a la **molécula de muerte celular programada 1 (PD-1)**, presente en el LT. Esto produce la **inactivación del LT**
 - El bloqueo de esta vía permite la activación de LT y aumenta su función citotóxica
 - La última diana terapéutica explorada es el **gen de activación linfocitaria 3 (LAG-3)**, molécula expresada por los LT y cuyo mecanismo de acción no se conoce con exactitud, si bien se sabe que ejerce una coestimulación negativa al unirse a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo 2 (MHC-2)

PD-1	PD-L1	CTLA-4	LAG-3
Pembrolizumab Nivolumab Cemiplimab Dostarlimab Retifanlimab Toripalimab	Atezolizumab Avelumab Durvalumab	Ipilimumab Tremelimumab	Relatlimab

Tabla 1. Fármacos inhibidores del checkpoint agrupados por su diana terapéutica

Neumonitis por IC: concepto

- Dado su peculiar mecanismo de acción, los IC presentan unos efectos adversos característicos, fruto de la desinhibición del sistema inmune. A estos efectos se les conoce como **efectos adversos inmunomediados (irAE)**, por sus siglas en inglés)
 - El grupo farmacológico **más asociado a irAE** son los **inhibidores de CTLA-4**
 - La mayoría de los irAE ocurren en los primeros 3 meses del inicio del tratamiento
- A nivel pulmonar, los irAE se manifiestan modo de enfermedad intersticial, que recibe el nombre de **enfermedad intersticial asociada a IC o neumonitis por IC**, indistintamente. La **neumonitis por IC** es un irAE que puede acarrear importante morbilidad para el paciente, llevando incluso a la suspensión del tratamiento
- La neumonitis es más frecuente en pacientes con **cáncer pulmonar no microcítico o renal**
- El grupo farmacológico más implicado son los **inhibidores de PD-1**
 - Más frecuente con **combinaciones de IC**
- Mediana de aparición: **3 meses**
- **Clínica inicialmente inespecífica**: disnea y tos
 - 1/3 son asintomáticos
- Se clasifica en **5 grados (ver tabla 2)**
- **Diagnóstico por imagen**:
 - **Radiografía de tórax**:
 - Útil para el **cribado**
 - **Insuficiente** para la correcta caracterización de la patología
 - **TC de tórax sin contraste**:
 - Método de elección
 - Distingue **cambios sutiles**
 - Ayuda a **diferenciar subtipos**
 - Útil para el seguimiento

Grados	Clínica	Consideraciones
1	Asintomática	No se suspende IC
2	Síntomas leves	IC se suspende hasta que revierten síntomas
3	Síntomas graves	Se suspende IC, temporal o permanentemente
4	Riesgo vital	IC se suspende permanentemente
5	Muerte	-

Tabla 2. Clasificación de la neumonitis según la **CTCAE** (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). **IC**: inhibidor del checkpoint

Patrones radiológicos de neumonitis por IC

Neumonía organizada (NO)

- Es el **patrón más frecuente** asociado a neumonitis por IC
- Se asocia generalmente a una **toxicidad grado 2 de la CTCAE**
- **Distribución:**
 - Campos **medio e inferior**
 - **Consolidaciones/opacidades en vidrio deslustrado parcheadas de predominio subpleural**
 - También pueden ser peribroncovasculares e incluso adoptar una morfología nodular
 - Las bandas de consolidación adoptan una **morfología en arcada** alrededor del lobulillo secundario
 - **Signo del atolón o halo invertido** (más específico): área focal en vidrio deslustrado rodeada de una consolidación, que puede ser total o parcial
- La neumonía organizada puede **debutar con grandes consolidaciones**. Esto exige realizar un **diagnóstico diferencial con la progresión tumoral**. Para distinguirlas, la progresión tumoral generalmente ocurrirá además en otras localizaciones y no responderá a terapia inmunosupresora

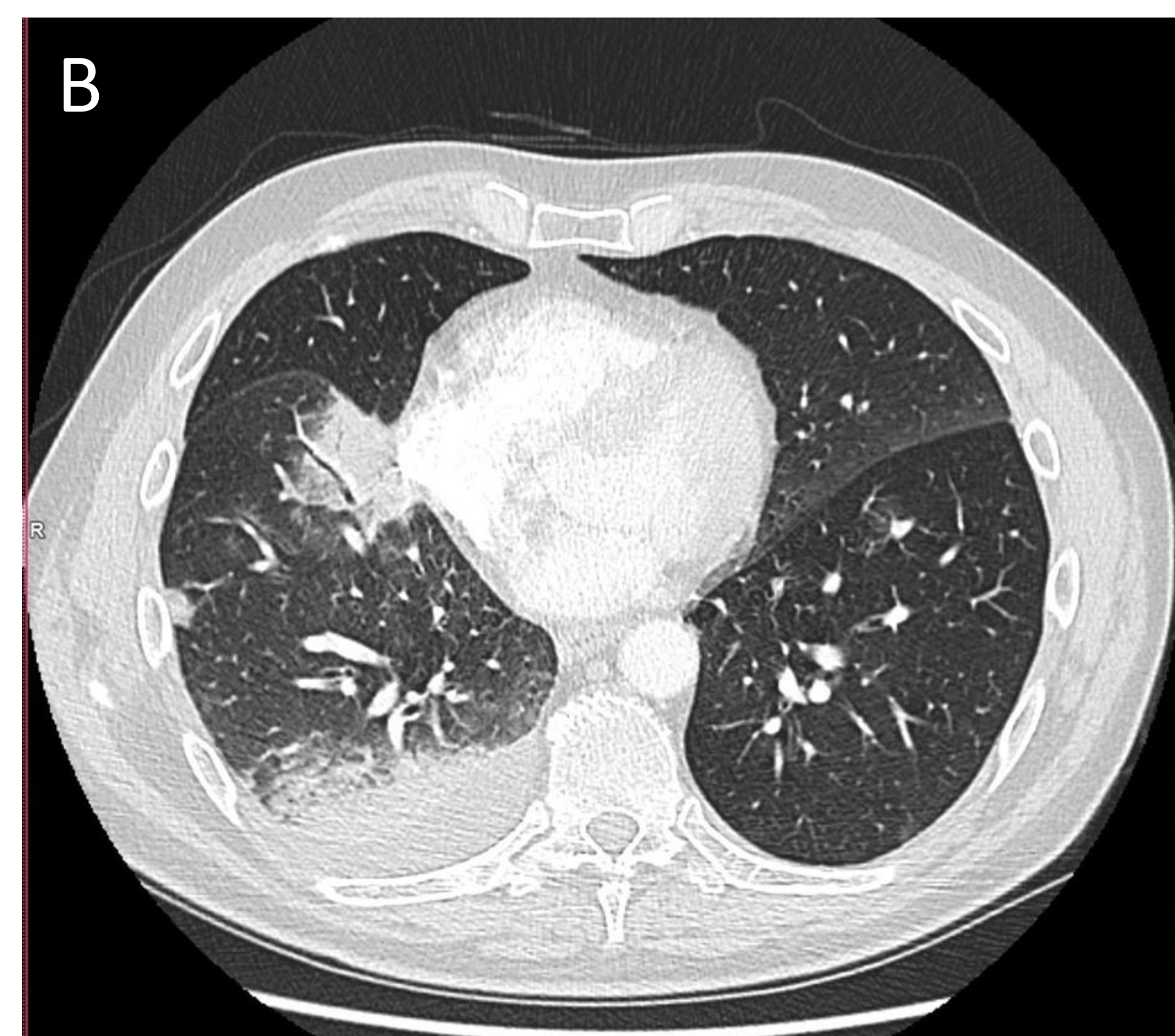


Fig. 1. Patrón de **neumonía organizada** en TC torácica

- A. Varón con carcinoma de pulmón, en tratamiento de segunda línea con fármaco IC del grupo anti-PD-1. Debuta con síntomas CTCAE 2 a las 4 semanas del inicio de la inmunoterapia. **Signo del atolón o del halo invertido**
- B. Paciente con carcinoma de pulmón, en tratamiento con fármaco IC del grupo anti-PD-L1. Debuta con síntomas CTCAE 2 a las 5 semanas del inicio de la inmunoterapia. **Consolidaciones parchadas subpleurales** en lóbulos inferiores y derrame pleural derecho

Patrones radiológicos de neumonitis por IC

Neumonía intersticial no específica (NINE)

- Es el **segundo patrón** más frecuente
- Se asocia a una **toxicidad menor** que la neumonía organizada (grado 1 de la CTCAE)
- **Distribución:**
 - **Lóbulos inferiores**
 - **Opacidades en vidrio deslustrado y reticulación**
 - Patrón generalmente bilateral y simétrico
 - Son poco frecuentes las consolidaciones, a diferencia de la NO
 - **Respeto de espacio subpleural (más específico)**
 - La NINE por IC no se asocia a pérdida de volumen en lóbulos inferiores ni a bronquiectasias

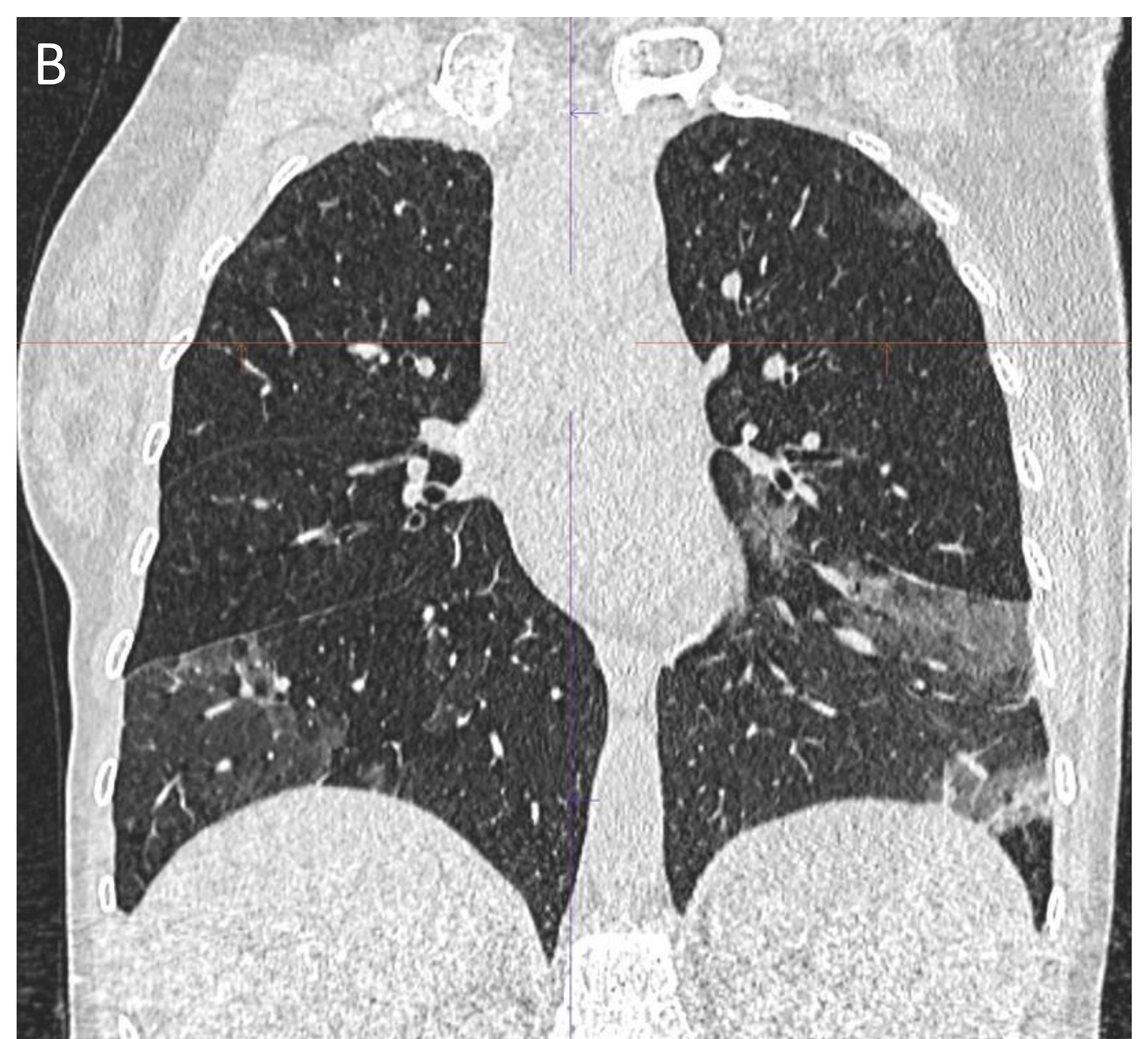


Fig. 2. Mujer con cáncer renal en tratamiento con IC del grupo anti-CTLA-4. Se encuentra asintomática (CTCAE 1) y se realiza TC torácico de control. Se encuentran hallazgos compatibles con **NINE: opacidades en vidrio deslustrado bilaterales en ambos lóbulos inferiores**

A. Proyección de máxima intensidad (MIP), que muestra banda de **respeto subpleural**

B. Reconstrucción coronal, que muestra **distribución bilateral y relativamente simétrica**

Patrones radiológicos de neumonitis por IC

Neumonitis por hipersensibilidad (NH)

- Patrón poco común
- Asociado a **sintomatología leve (CTCAE 1)**, al igual que la NINE
- Indistinguible de la neumonitis por hipersensibilidad de otra causa
- **Distribución:**
 - **Lóbulos superiores (LLSS)**
 - **Opacidades nodulares centrolobulillares en vidrio deslustrado**
 - Puede existir **atrapamiento aéreo**
 - Al igual que con la NINE, la NH por IC **no se asocia a fibrosis, pérdida de volumen ni bronquiectasias por tracción**

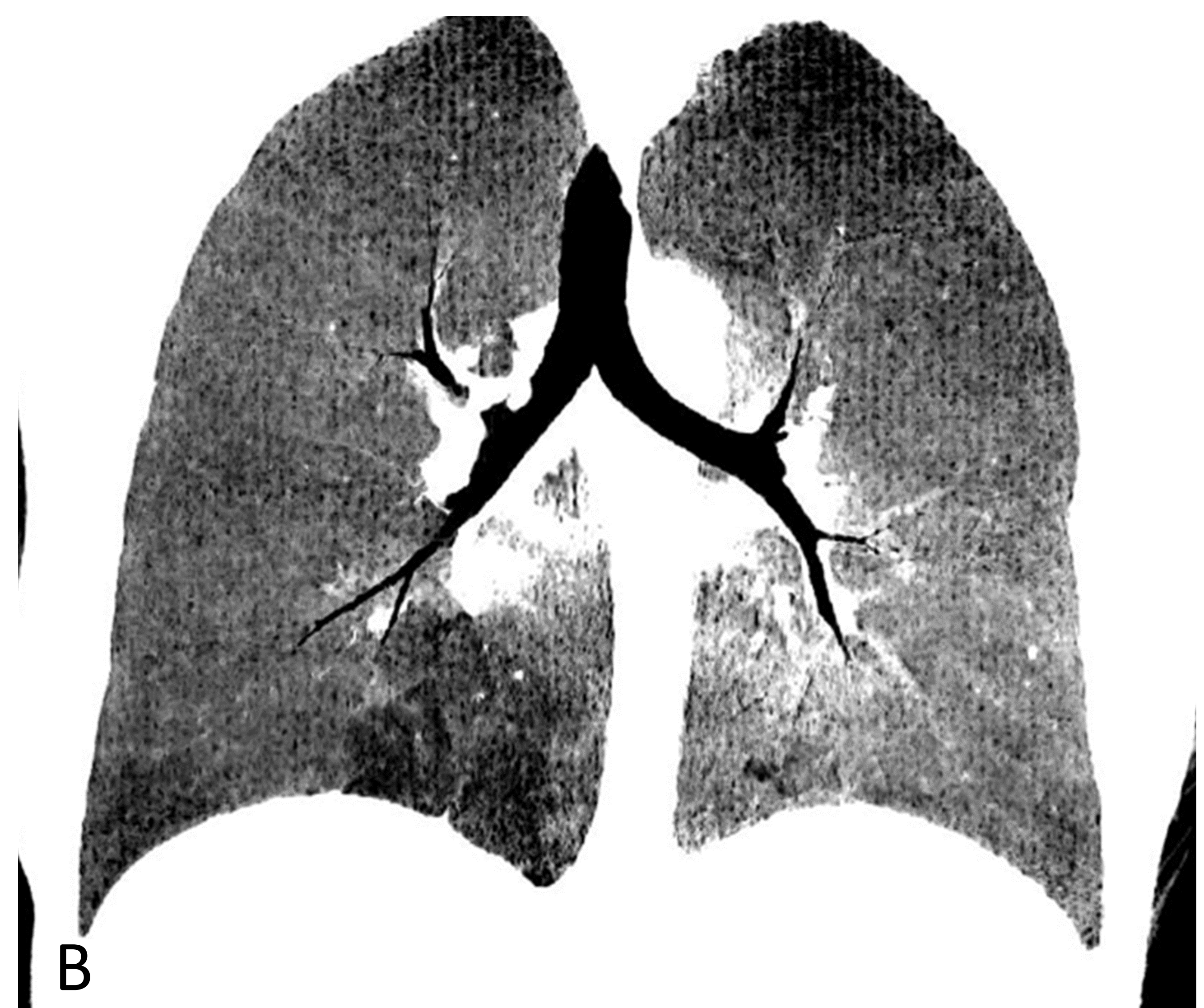
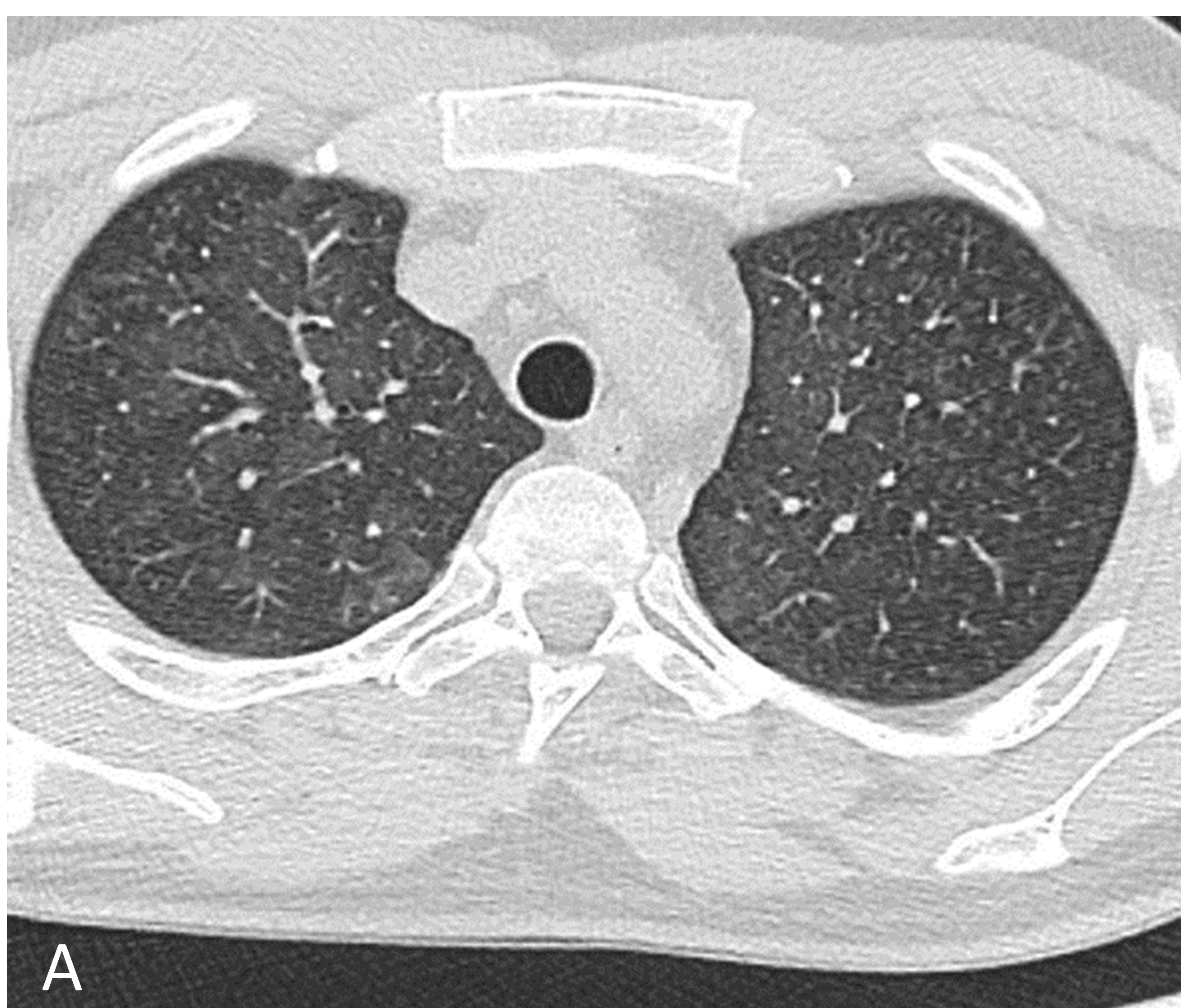


Fig. 3. Varón con melanoma avanzado en tratamiento con IC del grupo anti-CTLA-4. Debuta con clínica respiratoria leve (CTCAE 2), ante lo que se realiza TC torácica, que muestra **hallazgos compatibles con NH**

A. Múltiples **nódulos centrolobulillares en ambos LLSS**, que se asocian a sutiles opacidades en **vidrio deslustrado**

B. Reconstrucción coronal en proyección de mínima intensidad (MINIP) en la que se visualiza mejor la distribución de los hallazgos, en este caso difusa

Patrones radiológicos de neumonitis por IC

Neumonía intersticial aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo (NIA-SDRA)

- Patrón poco común
- Asociado a clínica grave (CTCAE 3)
- Distribución:
 - **Bipulmonar total**
 - Pueden existir áreas respetadas
 - **Consolidaciones/opacidades en vidrio deslustrado de distribución geográfica o difusa**
 - Puede existir **engrosamiento septal interlobulillar** e incluso áreas de **patrón tipo crazy paving** (vidrio deslustrado + septal interlobulillar + septal intralobulillar)

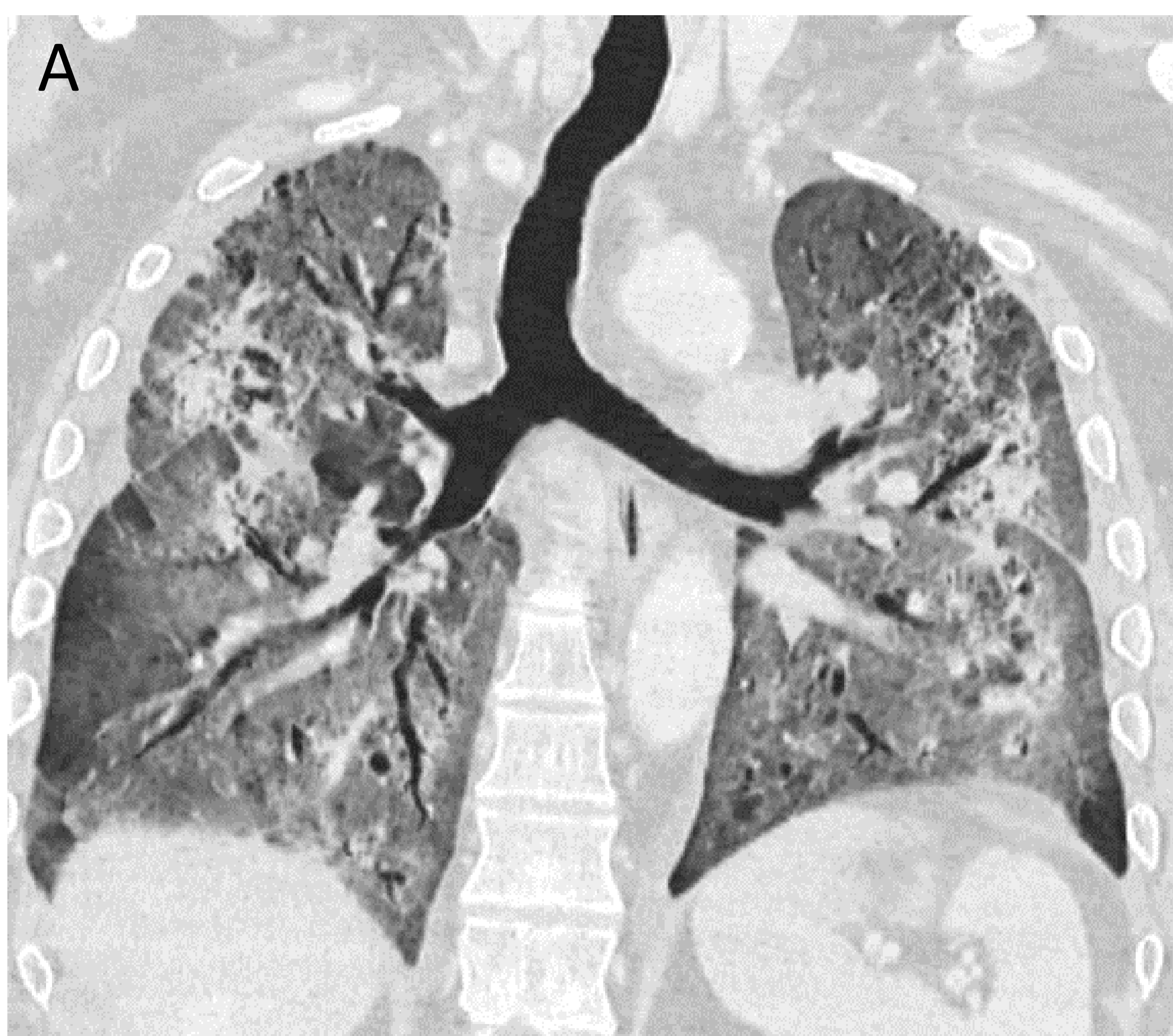


Fig. 4. Patrón de **NIA-SDRA** en TC torácica

- A. Paciente con carcinoma de pulmón, en tratamiento con IC tipo anti-PD-1. Debuta con clínica respiratoria severa (CTCAE 3) ante lo que se realiza TC torácica, en la que se aprecian extensas **opacidades en vidrio deslustrado distribuidas de manera difusa en ambos pulmones**. En este caso el paciente presentaba bronquiectasias conocidas
- B. Paciente con carcinoma urotelial en tratamiento con IC tipo anti-PD-L1. Debuta con clínica respiratoria muy severa (CTCAE 4) ante lo que se realiza TC torácica, en la que se identifican **consolidaciones y opacidades en vidrio deslustrado, simétricas y difusas**, compatibles con NIA-SDRA

Patrones radiológicos de neumonitis por IC

Bronquiolitis

- **Muy poco común**
- **Distribución:**
 - **Nódulos centrolobulillares**
 - En ocasiones se acompañan de imágenes en **árbol en brote**
 - Frecuente **engrosamiento de paredes bronquiales**
 - Pueden existir opacidades en vidrio deslustrado y consolidaciones, pero no son el patrón predominante en este caso
- La imagen es **indistinguible de la bronquiolitis de causa infecciosa**, por lo que se debe valorar clínicamente esa posibilidad

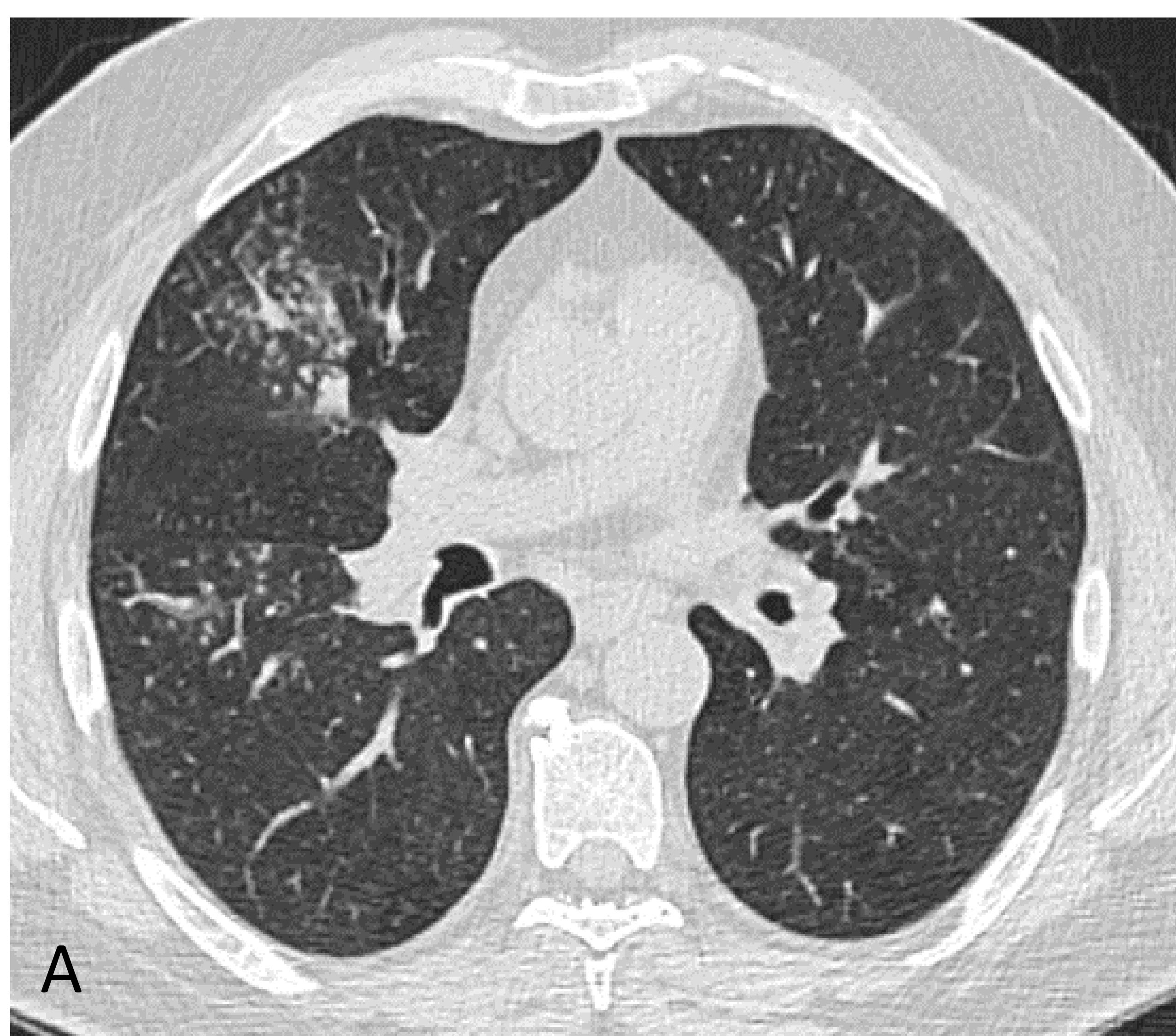


Fig. 5. Paciente con cáncer de colon avanzado en tratamiento con IC tipo anti-PD-1. Comienza con clínica respiratoria leve (CTCAE 1) sin datos clínicos de infección respiratoria. Se realiza TC torácica y se identifican hallazgos con **bronquiolitis** por IC

- A.** Engrosamiento de la vía aérea inferior acompañado de **nódulos centrolobulillares**, imágenes en **árbol en brote** y sutiles opacidades en vidrio deslustrado
- B.** Reconstrucción coronal que muestra la **distribución bipulmonar** y limitada de la bronquiolitis del paciente

Otros patrones a tener en cuenta

Radiation recall

- Recientemente asociada a IC
- Previamente descrita a nivel cutáneo
- Requiere **radioterapia previa**
- Aparece **hasta 2 años tras la radiación** (mediana de aparición de **95 días**)
- **Distribución:**
 - Consolidaciones u opacidades en vidrio deslustrado **limitadas a campo previamente radiado**
 - Los hallazgos **remiten con la retirada del IC** y suele requerir empleo de inmunosupresores

Reacción sarcoidosis-like

- irAE **independiente de la neumonitis** por IC
- Más asociada a **ipilimumab**, especialmente en melanoma
 - En pacientes con melanoma, **se ha asociado a respuesta terapéutica**
- **Distribución:**
 - Adenopatías hiliares y mediastínicas
 - Nódulos pulmonares de distribución perilinfática
- **Diagnóstico diferencial** con diseminación tumoral (incluso linfangitis carcinomatosa)

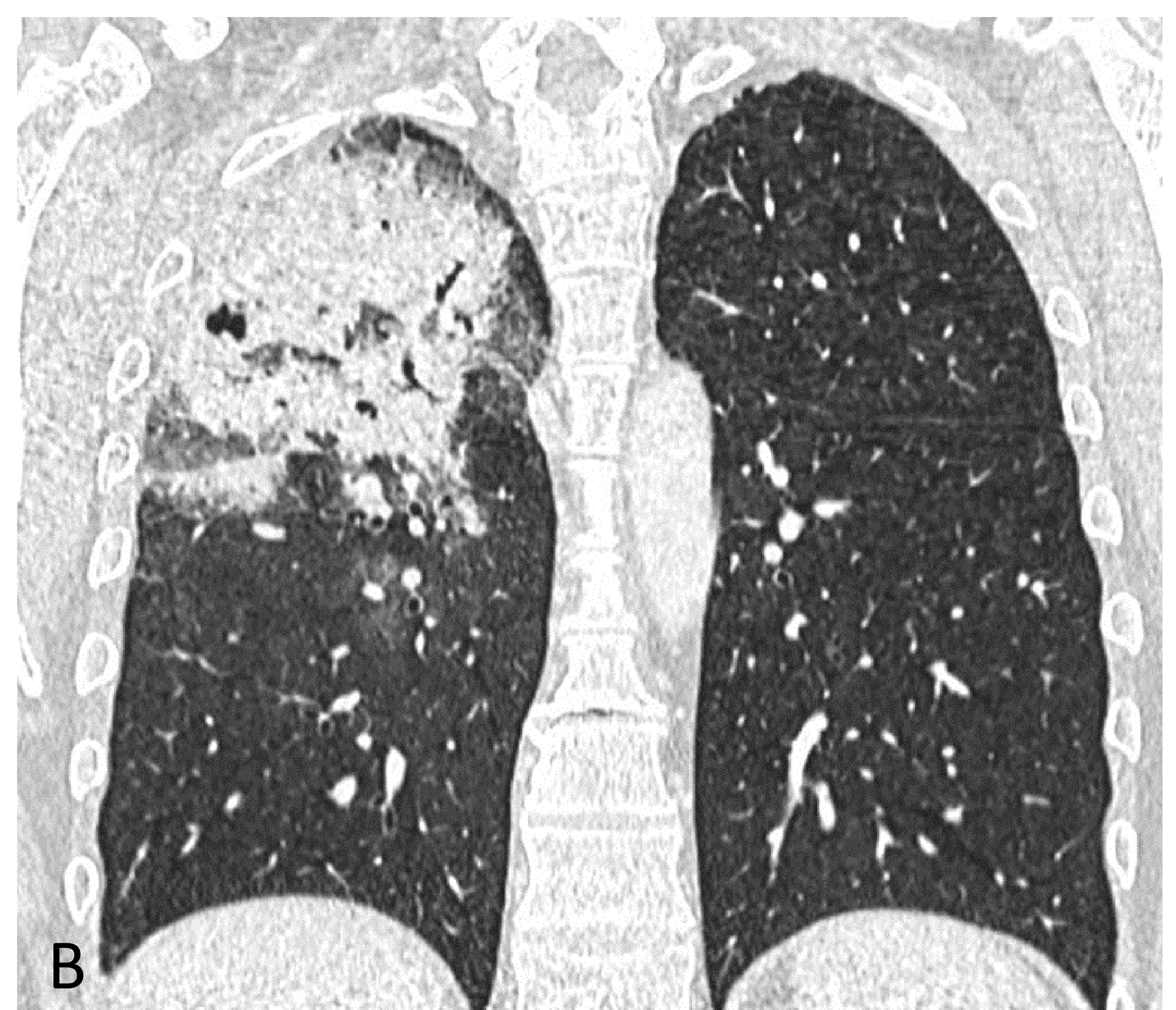
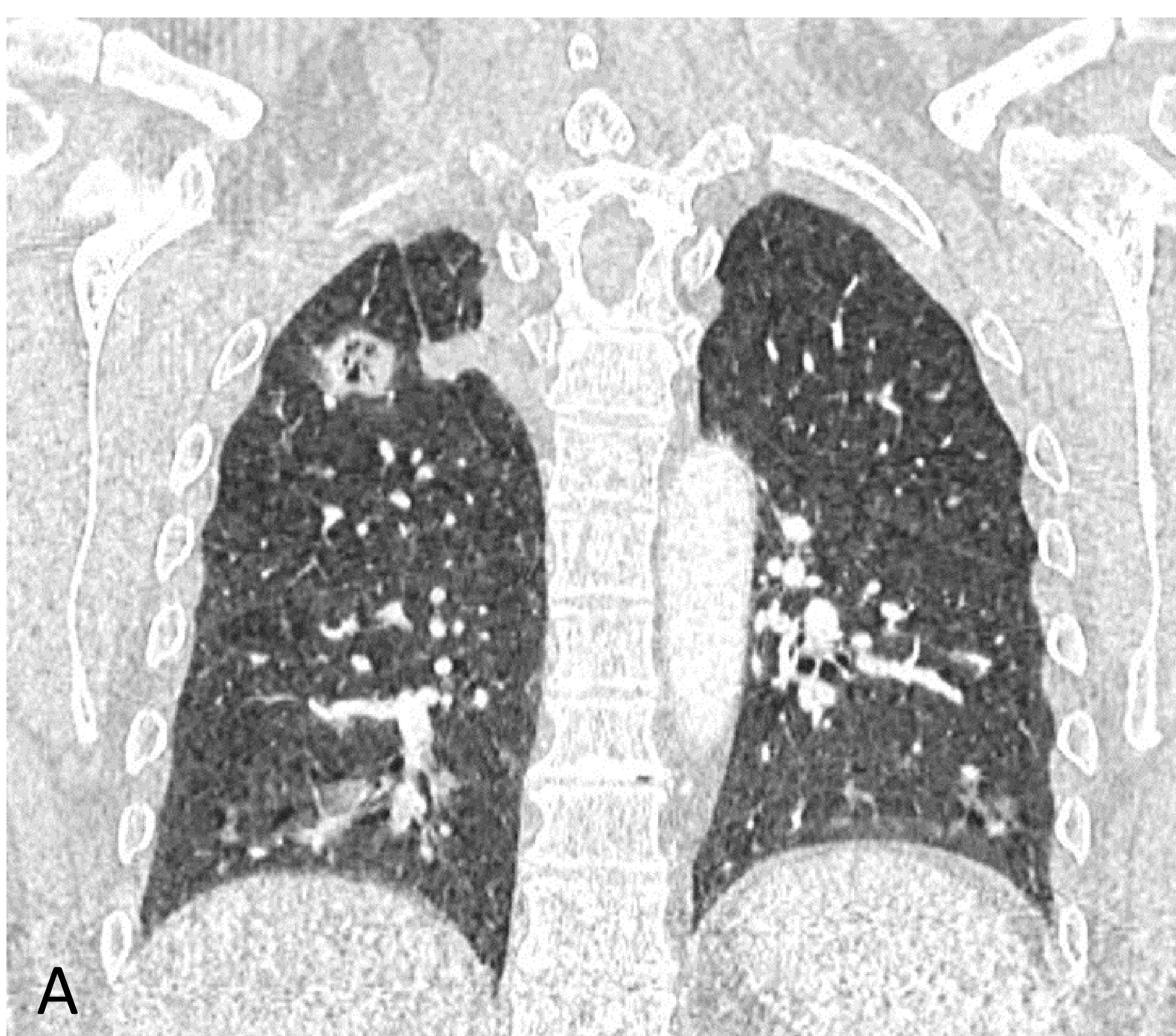


Fig. 6. Paciente con cáncer renal. Presenta metástasis en lóbulo superior derecho, que fue trata con **radioterapia**. Posteriormente, se inicia **inmunoterapia con IC** del grupo anti-CTLA-4 y el paciente debuta con clínica respiratoria moderada (CTCAE 2-3) sin síntomas infecciosos asociados. Se realiza TC de tórax y se compara con el estudio previo

A. Metástasis pulmonar tratada con radioterapia en lóbulo superior derecho (estudio previo)

B. Consolidación centrada en lóbulo superior derecho, en el campo previamente radiado. Se resolvió tras terapia inmunosupresora e interrupción del IC

Tabla-resumen

Patrón	Distribución
Neumonía organizada	Campos medio e inferior Consolidaciones/opacidades en vidrio deslustrado parcheadas de predominio subpleural Consolidaciones poligonales o en arcada alrededor del lobulillo secundario Signo del atolón o halo invertido (más específico)
Neumonía intersticial no específica	Lóbulos inferiores Opacidades en vidrio deslustrado y reticulación Pueden existir pequeños focos consolidativos y áreas de panalización Respeto de espacio subpleural (más específico)
Neumonitis por hipersensibilidad	Lóbulos superiores Opacidades nodulares centrolobulillares en vidrio deslustrado Puede existir atrapamiento aéreo
Neumonía intersticial aguda – síndrome de distrés respiratorio agudo	Bipulmonar total Pueden existir áreas respetadas Consolidaciones/opacidades en vidrio deslustrado de distribución geográfica o difusa Puede existir engrosamiento septal interlobulillar y <i>crazy paving</i>
Bronquiolitis	Nódulos centrolobulillares Árbol en brote Engrosamiento de paredes bronquiales Pueden existir opacidades en vidrio deslustrado y consolidaciones (no son predominantes)
Radiation Recall	Consolidaciones u opacidades en vidrio deslustrado limitadas a campo previamente radiado

Tabla 3. Tabla-resumen con los principales hallazgos de las neumonitis por IC

Conclusiones

- Los **inhibidores del checkpoint** actúan potenciando la respuesta inmune anti-tumoral
- Sus efectos adversos se conocen como “**efectos adversos inmunomediados**” o irAEs
- Los irAEs son más frecuentes en los **anti-CTLA-4**
- La enfermedad intersticial o **neumonitis** por IC es más frecuente en los **anti-PD-1**
- La neumonitis por IC se clasifica clínicamente según su gravedad (**escala CTCAE**)
- El patrón de neumonitis por IC más frecuente es el de **neumonía organizada**
- Conocer los patrones de neumonitis por IC ayuda al radiólogo a identificar esta patología, siendo una pieza clave en el **manejo multidisciplinar** de estos pacientes

Referencias

1. Chocarro L, Blanco E, Zuazo M, Arasanz H, Bocanegra A, Fernández-Rubio L, Morente P, Fernández-Hinojal G, Echaide M, Garnica M, Ramos P, Vera R, Kochan G, Escors D. Understanding LAG-3 Signaling. Int J Mol Sci. 2021 May 17;22(10):52-82
2. Gomatou G, Tzilas V, Kotteas E, Syrigos K, Bouros D. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis. Respiration. 2020;99(11):932-42
3. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, Meyer N, Gounaut V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. European Respiratory Journal. 2017 Aug;50(2):170-81
4. 1. Kalisz KR, Ramaiya NH, Laukamp KR, Gupta A. Immune checkpoint inhibitor therapy-related pneumonitis: Patterns and management. RadioGraphics. 2019 Nov;39(7):1923-37
5. Nishino M. Imaging of oncologic treatment-related pneumonitis: A focused review on emerging issues of immune checkpoint inhibitor pneumonitis, from the AJR special series on inflammation. American Journal of Roentgenology. 2022 Jan;218(1):19-27
6. Shroff GS, Strange CD, Ahuja J, Altan M, Sheshadri A, Unlu E, et al. Imaging of immune checkpoint inhibitor immunotherapy for non-small cell lung cancer. RadioGraphics. 2022 Nov;42(7):1956-74