

# Toxicidad pulmonar por pembrolizumab

## *Pulmonary Toxicity of Pembrolizumab*

Arrojo, Marisol<sup>1</sup>; González, Alejandra<sup>1</sup>; Zurita, Ingrid<sup>1</sup>; Fielli, Mariano<sup>1</sup>; Carreño, Ruth<sup>1</sup>

Recibido: 08/11/2022

Aceptado: 23/03/2023

### Correspondencia

Marisol Arrojo  
marisolarrojo@hotmail.com

## RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón metastásico que, luego de realizar cinco meses de tratamiento con pembrolizumab, presentó neumonitis grado 2, interpretada como toxicidad por pembrolizumab con buena respuesta y resolución de los infiltrados con la suspensión del inmunomodulador y la administración de corticoides.

**Palabras clave:** Pembrolizumab; toxicidad pulmonar; PD-L1 positivo; cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNCP)

## ABSTRACT

We present the case of a patient diagnosed with metastatic lung adenocarcinoma who, after five months of treatment with pembrolizumab, presented grade 2 pneumonitis, interpreted as pembrolizumab toxicity, with a good response and resolution of the infiltrates with the suspension of the immunomodulator and the administration of corticosteroids.

**Key words:** Pembrolizumab; Pulmonary Toxicity; PD-L1 Positive; non-small cell lung cancer (NSCLC)

## INTRODUCCIÓN

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal designado como terapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNCP) metastásico, cuyos tumores expresan la proteína de superficie PD-1 (*programmed death-ligand 1*)<sup>1,2</sup> (Figura 1).

El pembrolizumab prolonga la sobrevida y tiene un perfil riesgo-beneficio favorable en pacientes con CPNCP avanzado, PD-L1 positivo. Es considerado una nueva opción de tratamiento.<sup>3</sup> Los inmunomoduladores han revolucionado la terapia contra el cáncer, pero se debe tener en cuenta que el reconocimiento y tratamiento tempranos de los

efectos adversos es crítico. Si bien presentan un perfil de toxicidad relativamente leve, los eventos adversos inmunomediados pueden manifestarse y ser graves.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un hombre de 65 años de edad, extabaquista, con hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo [VEF1] del 78%), insuficiencia cardíaca, dislipemia e hipertrofia prostática benigna. Se encontraba en seguimiento por el servicio de oncología debido a un adenocarcinoma de pulmón del lóbulo superior derecho. La biopsia quirúrgica evidenció el siguiente patrón de mutaciones: CK7 positivo, EGFR no mutado, ALK negativo,

PD-L1 positivo, TPS 60%, con tomografía de tórax en la que se observó opacidad pulmonar en el lóbulo superior derecho, de bordes espiculados, heterogéneos, en contacto pleural con los nódulos en el lóbulo medio y el lóbulo inferior izquierdo (Figura 2).

Luego de cinco meses de tratamiento con pembrolizumab, presentó disnea y tos con caída de la saturación de oxígeno, por lo que es derivado a neumonología. Se realizó una radiografía de tórax que evidenció infiltrados heterogéneos bilaterales (Figura 3 A). En la tomografía de tórax, se observaba una imagen de bordes espiculados y cavitada en lóbulo superior derecho que se extendía al lóbulo inferior, de 76 mm × 45 mm y nódulos en el lóbulo medio y lóbulo inferior izquierdo con infiltrados intersticiales agregados. Adenomegalias hiliares derechas y mediastinales. Se desestimó sobreinfección (Figura 3 B).

Se presentó el caso en un ateneo multidisciplinario y se acordó suspender el tratamiento con pembrolizumab habiendo interpretado la disnea y los nuevos infiltrados como secundarios a toxicidad. Además, se inició la administración de meprednisona 40 mg/d, que produjo una franca mejoría a los 15 d. Se interpretó el cuadro como neumonía organizada criptogénica secundaria a pembrolizumab. Luego de 5 meses de tratamiento con corticoides el paciente no presentaba síntomas respiratorios y demostraba una mejoría significativa de los infiltrados radiológicos (Figura 4 A y B). Se dio por concluido el tratamiento con esteroides.

Durante los siguientes meses, el paciente se encontraba a la espera de tratamiento de segunda línea. Recibió radioterapia, ya que evolucionó con metástasis óseas. Posteriormente, intercurrió con infección por SARS COV-2, por lo que requirió internación y falleció.

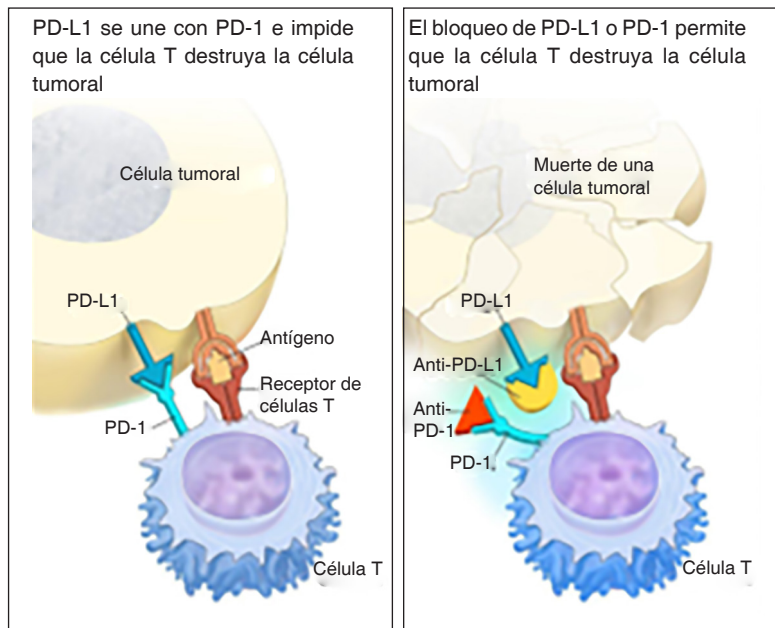


Figura 1. Inhibidores de puntos de control inmunitario.

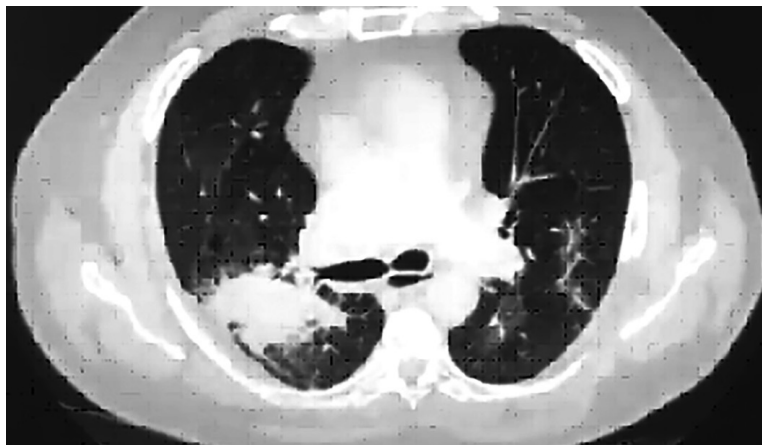
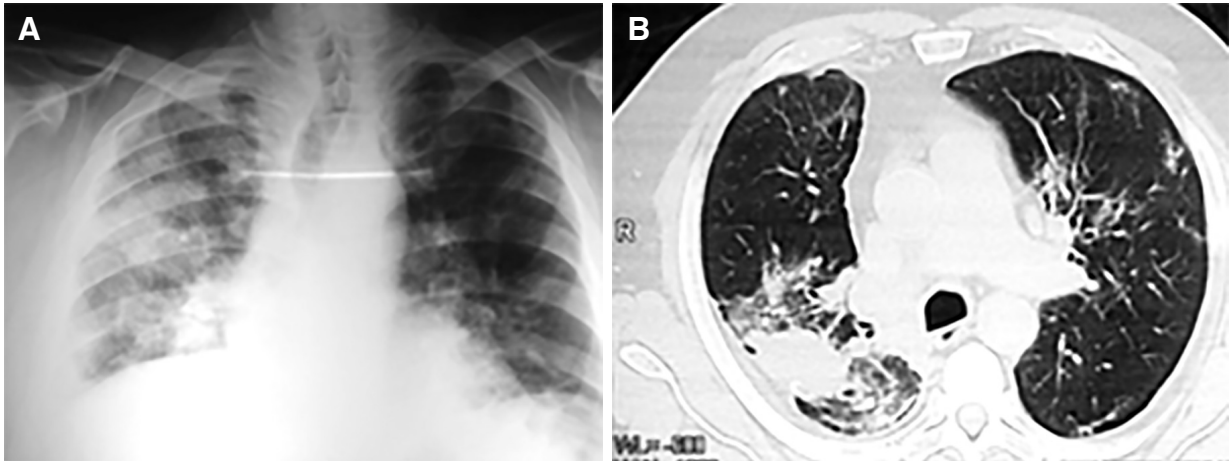
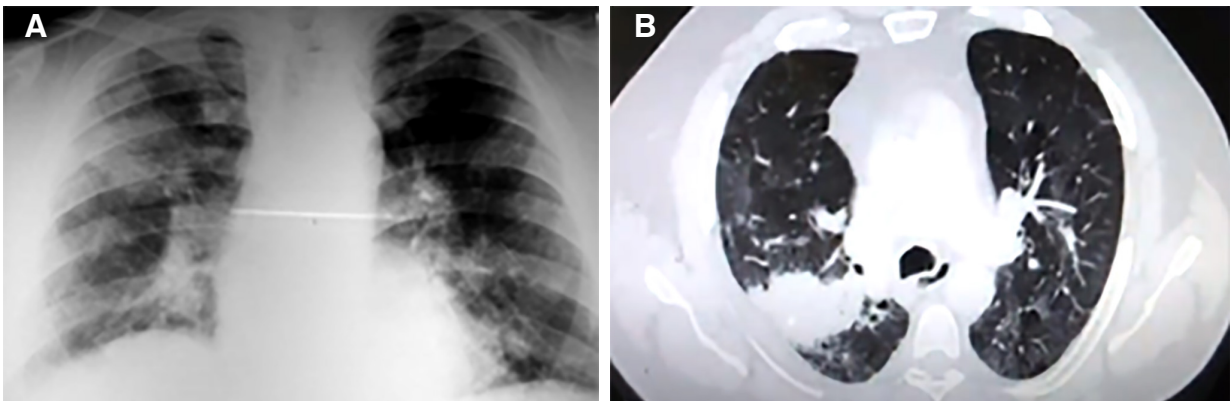


Figura 2. Tomografía de tórax previa al pembrolizumab



**Figura 3** A. Radiografía de tórax de ingreso. B. Tomografía de tórax de ingreso.



**Figura 4** A. Radiografía de tórax a 2 meses del inicio del tratamiento con corticoides. B. Tomografía de tórax luego del uso de corticoides.

## DISCUSIÓN

El PD-1 L está presente en las células tumorales y tiene un efecto protector en estas. El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD-1 altamente selectivo diseñado para bloquear la interacción entre PD-1 y sus ligandos, lo que potencia la actividad celular antitumoral<sup>1</sup>.

Los estudios preclínicos han encontrado que la radioterapia mejora las respuestas inmunitarias antitumorales también. En una evaluación de 98 pacientes, en donde se comparó la combinación de tratamiento de pembrolizumab con radioterapia y sin esta, la supervivencia libre de progresión en el grupo con pembrolizumab y radioterapia fue significativamente mayor que en los pacientes sin radioterapia previa.<sup>4</sup> Por orden de frecuencia, los efectos adversos en un grupo de más de 500 pacientes que

recibieron pembrolizumab fueron fatiga, disminución del apetito, disnea y tos. Los eventos adversos inmunológicos más frecuentes fueron trastornos tiroideos (hipotiroidismo e hipertiroidismo). Los más graves fueron derrame pleural, neumonía, disnea, embolia pulmonar y neumonitis (3,5% de los pacientes).<sup>5</sup> Este último evento se vio más frecuentemente en aquellos pacientes con historia de EPOC, asma o que habían recibido radioterapia localizada en el tórax. En un trabajo, se describen 915 pacientes que recibieron anti-PD-1; 43 desarrollaron neumonitis, de los cuales, uno falleció durante el tratamiento inmunosupresor. El inicio de los síntomas fue muy variable (desde días hasta más de un año). Los pacientes presentaron disnea y tos como síntomas más frecuentes y, en menor proporción, fiebre y dolor de pecho. Incluso algunos no presentaron síntomas al inicio de la neumonitis

y más del 50% presentaron otras manifestaciones inmunomediadas, como hipofisitis, tiroiditis o artritis. El diagnóstico de neumonitis se sospecha a partir de la presencia de infiltrados pulmonares nuevos progresivos. La tomografía computarizada es la modalidad de imagen elegida. Los hallazgos tomográficos más frecuentes fueron neumonía organizada criptogénica<sup>6</sup> e infiltrados en “vidrio esmerilado”.<sup>7,8</sup> El manejo de la neumonitis depende de su grado clínico y radiológico<sup>7</sup>.

Por otro lado, Fujita y cols. publicó un caso de enfermedad pulmonar intersticial difusa luego de la cirugía torácica, en un paciente que había recibido previamente pembrolizumab como neoadyuvancia. Creemos que el caso expuesto reafirma la importancia de realizar un monitoreo frecuente de los posibles efectos adversos relacionados con el tratamiento del CPNCP con inmunomoduladores por su potencial gravedad y por la buena respuesta que presenta la toxicidad pulmonar por pembrolizumab a los corticoides sistémicos.<sup>9</sup>

#### Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de interés

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:2018-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>
2. Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, He K, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. *Oncologist*. 2016;21:643-50. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0498>
3. Leroy V, Templier C, Faivre JB, Scherpereel A, Fournier C, Mortier L, Wemeau-Stervinou L. Pembrolizumab-induced pneumonitis. *ERJ Open Res*. 2017;3:00081-2016. <https://doi.org/10.1183/23120541.00081-2016>
4. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:895-903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30380-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30380-7)
5. Leighl NB, Hellmann MD, Hui R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. *Lancet Respir Med*. 2019;7:347-57. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30500-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30500-9)
6. Fragkou P, Souli M, Theochari M, Kontopoulou C, Loukides S, Koumariou A. A Case of Organizing Pneumonia (OP) Associated with Pembrolizumab. *Drug Target Insights*. 2016;10:9-12. <https://doi.org/10.33393/dti.2016.1420>
7. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35:709-17. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2005>
8. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)
9. Fujita T, Hayama N, Kuroki T, et al. Pembrolizumab-induced interstitial lung disease following thoracic surgery in a patient with non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2019;10:2179-82. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13194>