

CASO CLÍNICO**MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA A INMUNOTERAPIA EN ADENOCARCINOMA DE PULMÓN PD-L1 POSITIVO MEDIANTE ^{18}F - FDG PET/TC****MONITORING THE RESPONSE TO IMMUNOTHERAPY IN PD-L1-POSITIVE LUNG ADENOCARCINOMA USING ^{18}F -FDG PET/CT**

Teresa Escalera Temprado¹; Gabriela Martínez Arias¹; Leticia Tardín Cardoso¹; Montserrat Delgado Castro¹; Paula Razola Alba¹; Alejandro Andrés Gracia¹

1. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Palabras clave:

^{18}F -FDG;
PET/TC;
Inmunoterapia;
PD-L1;
Adenocarcinoma pulmonar.

Keywords:

^{18}F -FDG;
PET/CT;
Immunotherapy;
PD-L1;
Lung adenocarcinoma.

Resumen

Paciente de 74 años en seguimiento por Medicina Interna por dolores óseos generalizados y artralgias, antecedente de cáncer de próstata y múltiples factores de riesgo cardiovasculares. Ante la sospecha de patología ósea inflamatoria o metastásica, se solicitó PET/TC con ^{18}F -FDG, que mostró adenopatías cervicomediastínicas hipermetabólicas y un micronódulo pulmonar ametabólico. Se realizó ecobroncoscopia, obteniendo biopsia positiva de la adenopatía subcarinal, compatible con adenocarcinoma de pulmón estadio IV, con expresión de PD-L1 del 95%. Se inició tratamiento con Pembrolizumab, objetivándose respuesta metabólica completa desde el primer control. La evolución fue favorable hasta la suspensión del tratamiento por nefritis immunomedida. En controles el paciente mantiene remisión metabólica completa. Se analizan las bases de la inmunoterapia, su papel en el tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña y la utilidad del PET/TC en el diagnóstico y seguimiento.

Abstract

A 74-year-old patient was being monitored by Internal Medicine for generalized bone pain and arthralgia, a history of treated prostate cancer, and multiple cardiovascular risk factors. Given the suspicion of inflammatory or metastatic bone disease, an ^{18}F -FDG PET/CT scan was requested, which showed hypermetabolic cervical-mediastinal lymphadenopathy and an ametabolic pulmonary micronodule. An echobronchoscopy was performed, obtaining a positive biopsy of the subcarinal lymph node, consistent with stage IV lung adenocarcinoma, with 95% PD-L1 expression. Treatment with pembrolizumab was initiated, with complete metabolic response observed from the first follow-up. The patient's progress was favorable until treatment was suspended due to immune-mediated nephritis. In check-ups, the patient remains in complete metabolic remission. The basis of immunotherapy, its role in the treatment of non-small cell lung cancer, and the usefulness of PET/CT in diagnosis and follow-up are analyzed.

INTRODUCCIÓN

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET/TC) con ^{18}F -FDG es una herramienta fundamental en la valoración inicial y en el seguimiento de la inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Su utilidad radica en la detección precoz de enfermedad metastásica, la evaluación de la respuesta metabólica y la identificación de posibles toxicidades inmunorrelacionadas. Los estudios se realizaron con TC de baja dosis sin contraste intravenoso,

según protocolo habitual. Presentamos un caso de CPCNP con alta expresión de PD-L1, en el que el PET/TC desempeñó un papel importante en el diagnóstico y monitorización de la respuesta a Pembrolizumab.

CASO CLÍNICO

Varón de 74 años, exfumador, con antecedentes de cáncer de próstata tratado mediante radiote-

Autor para la correspondencia

Teresa Escalera Temprado

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Avda. San Juan Bosco, 11 · 50018, Zaragoza

E-Mail: tescalera@salud.aragon.es

ripias, ateromatosis generalizada, EPOC, osteoporosis y diverticulosis. En seguimiento por Medicina Interna por dolores óseos generalizados y artralgias, se solicitó PET/TC con ¹⁸F-FDG para descartar enfermedad metastásica, ante una resonancia magnética previa que mostraba fracturas vertebrales con edema. No se disponía de otros estudios de imagen recientes. El PET/TC evidenció adenopatías hipermetabólicas en compartimento yugulocarotídeo derecho, en sectores supraclavicular derecho y mediastínicos y un micronódulo pulmonar ametabólico en lóbulo medio (Fig.1.A). Se realizó análisis visual y semicuantitativo con cálculo de SUVmax de las adenopatías (Fig.2.A). Como hallazgos adicionales, se observó extensa calcificación coronaria, concordante con la ateromatosis generalizada del paciente, de interés para la valoración del riesgo cardiovascular. Asimismo, se objetivó aumento del metabolismo en el hemicolon izquierdo (SUVmax= 8,4), sugestivo de afectación inflamatoria, que posteriormente fue confirmada como sigmoiditis crónica en la colonoscopia con biopsia.

La ecografía cervical identificó una adenopatía yugulocarotídea derecha, correspondiente a la visualizada en el PET/TC. La fibrobroncos-

copia no obtuvo hallazgos concluyentes. Tras ecobroncoscopia, con punción de las adenopatías sectores 7 y 4R, el análisis anatomo-patológico mostró carcinoma no microcítico compatible con adenocarcinoma, TTF1 positivo, P40 negativo, sin mutaciones EGFR, ALK ni ROS1, KRAS negativo y expresión de PD-L1 del 95%. Se completó estudio de extensión con RM cerebral, con resultado negativo para malignidad. El paciente se estadificó como adenocarcinoma de pulmón estadio IV.

Se inició Pembrolizumab 200 mg cada 21 días. El PET/TC tras el primer ciclo mostró respuesta metabólica completa de la afectación ganglionar (Fig. 2 B), persistiendo el micronódulo pulmonar en lóbulo medio sin captación (Fig. 1 B).

Tras 15 ciclos, la inmunoterapia fue suspendida por nefritis inmunomediada con deterioro del filtrado glomerular. No se objetivó aumento cortical renal en el PET/TC, probablemente enmascarado por la excreción fisiológica del radiofármaco. La función renal mejoró con tratamiento conservador. En la actualidad el paciente continúa en controles trimestrales con respuesta metabólica completa, con buen estado general.

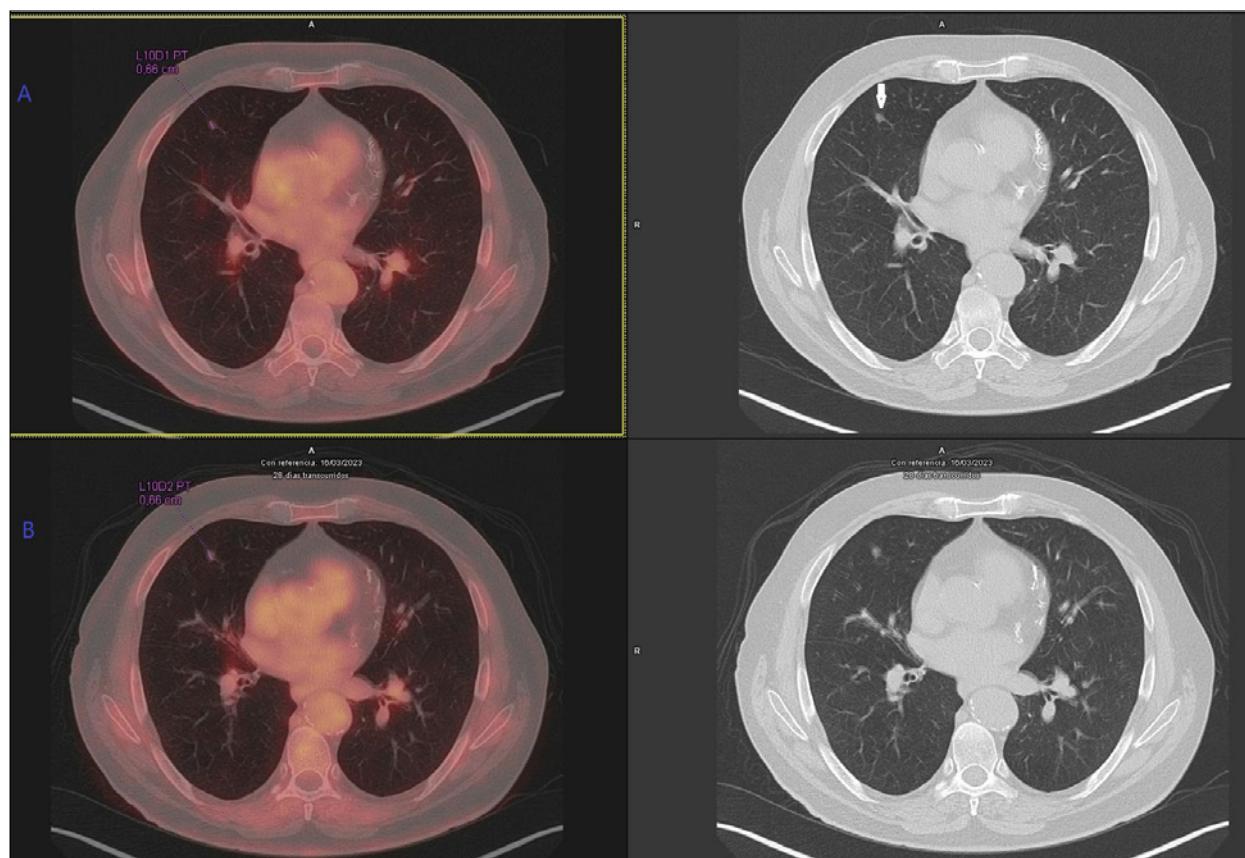


Figura 1.A. Estudio basal: corte axial de PET/TC con ¹⁸F-FDG en ventana pulmonar, que muestra un nódulo sólido pulmonar en segmento medial de lóbulo medio, de 6.6 mm de diámetro anteroposterior (flecha) sin captación del radiofármaco.

Figura 1.B. Estudio de control tras inicio de inmunoterapia: persistencia del micronódulo pulmonar sin cambios morfológicos ni metabólicos.

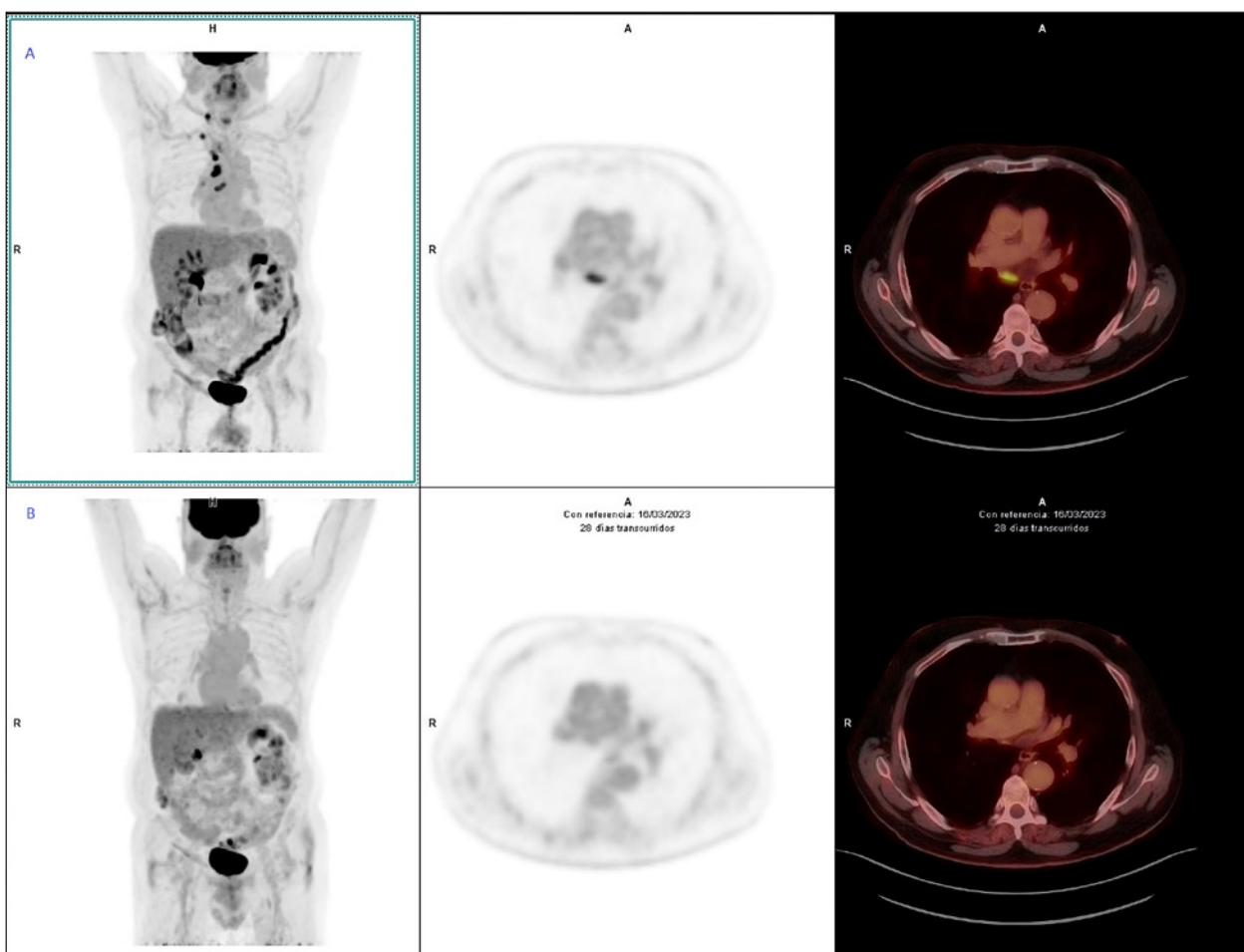


Figura 2.A. Estudio basal: proyección de máxima intensidad (MIP) y cortes axiales de PET y PET/TC, que muestran múltiples adenopatías hipermetabólicas, correspondientes a enfermedad ganglionar metastásica, en regiones cervicales derechas y mediastínicas: 2R ($SUV_{max}=4.3$), 4R ($SUV_{max}=8$), 10R ($SUV_{max}=2.9$). A la derecha, en ventana de partes blandas, se muestra la adenopatía hipermetabólica en sector 7 ($SUV_{max}=4.7$).

Figura 2.B. Estudio de control tras el primer ciclo de tratamiento con Pembrolizumab: respuesta metabólica completa de las adenopatías previamente detectadas, sin aparición de nuevas lesiones hipermetabólicas.

DISCUSIÓN

La inmunoterapia con los inhibidores de los puntos de control inmunológico se ha consolidado como tratamiento en CPCNP en estadios III-IV (1). Es una inmunoterapia pasiva a partir de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos de las células tumorales. Se basa en bloquear ciertos receptores de membrana expresados por el tumor como PD-L1 (programmed death ligand-1 o ligando 1 de la muerte programada). La PD-L1 es una proteína de membrana inmunorreguladora frecuentemente sobreexpresada en las células tumorales de CPCNP, que bloquea la activación de los linfocitos T citotóxicos mediadores en la respuesta inmune antitumoral. El Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 dirigido contra PD-L1(2). La expresión de PD-L1 se toma como factor predictivo para seleccionar pacientes con mayor probabilidad de respuesta, incluso en monoterapia (3).

La PET/TC con ^{18}F -FDG constituye una herramienta de seguimiento por varias razones: permite la valoración visual y cálculos de semicuantificación con SUV_{max} (standardized uptake value), permite evaluar la respuesta metabólica a la terapia, que puede ser parcial o completa, así como distinguir progresión de pseudoprogresión (4) y detectar efectos adversos inmunorrelacionados de estas terapias (EAIR). Estos efectos se explican porque si se inhiben los puntos de control inmune, en un proceso inmunomodulado, también se pueden provocar efectos autoinmunes de tipo inflamatorio, que se reflejan con un aumento de captación de ^{18}F -FDG. Algunos de éstos son: colitis, hepatitis, neumonitis, tiroiditis, hipofisitis, pancreatitis, artritis y reacción sarcoidótica.

La PET/TC, mediante la integración del componente metabólico y morfológico, puede dar información y soporte clínico para la detección precoz de los EAIR, que conduzca a la toma de decisiones eficaces (5).

En el caso que exponemos, se llegó al diagnóstico molecular del ADC por biopsia ganglionar, con alta expresión de PD-L1.

En este caso no se confirmó el tumor primario pulmonar, que permaneció sin modificaciones. Su pequeño tamaño y/o baja carga tumoral justifican la no captación de FDG. También la heterogeneidad celular y las mutaciones a lo largo del tiempo pueden condicionar diferente captación de ¹⁸F-FDG del tumor respecto a sus metástasis a distancia (6).

Los controles realizados durante los 15 ciclos no mostraron EAIR. La nefritis inmunomediada del paciente, que obligó a suspender la inmunoterapia, no se reflejó en los estudios, debido a que la propia excreción fisiológica de la ¹⁸F-FDG enmascara la valoración. Sin embargo, la FDG-PET/TC sí que puede revelar un aumento de la captación del radiofármaco en la corteza renal durante la nefritis inmunomediada activa, lo que se correlaciona con la actividad inflamatoria y, en algunos casos, con la gravedad clínica y la respuesta al tratamiento (7).

El caso presentado muestra una respuesta metabólica completa mantenida a Pembrolizumab, incluso tras la suspensión del tratamiento, lo que confirma el valor pronóstico de la alta expresión de PD-L1 y la utilidad del PET/TC como herramienta de seguimiento.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marc-Andre Leger, Bertrand Routy and Daniel Juneau. FDG PET/TC for evaluation of immunotherapy response in lung cancer patients. *Semin Nucl Med* 2022; 52:707-719 <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2022.04.010>
2. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-28.
3. Attia CG, Fei N, Almubarak M, Ma PC, Mattes MD. Patterns of disease progression to checkpoint inhibitor immunotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2020 Dec;64(6):866-872
4. M. Simó-Perdigó, J.L. Vercher-Conejero, S. Viteri y M.J. García-Veloso. Inmunoterapia, cáncer y PET. *Rev Esp Med Nucl* 2021;40:123-135 <https://doi.org/10.1016/j.remn.2021.02.001>
5. Juliette Brezun, Nicolas Aide, Evelyne Peroux et al. [18F]FDG PET/CT Integration in Evaluating Immunotherapy for Lung Cancer: A Clinician's Practical Approach. *Diagnostics* 2024; 14: 2104
6. M. Jamal-Hanjani, G.A. Wilson, N. McGranahan et al. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376 (22): 2109-2121.
7. Awiwi MO, Abudayyeh A, Abdel-Wahab N, Diab A, Gjoni M, Xu G, Vikram R, Elsayes K. Imaging features of immune checkpoint inhibitor-related nephritis with clinical correlation: a retrospective series of biopsy-proven cases. *Eur Radiol.* 2023 Mar;33(3):2227-2238

Si desea citar nuestro artículo:

Escalera Temprado T, Martínez Arias G, Tardín Cardoso L, Delgado Castro M, Razola Alba P, Andrés Gracia A. Monitorización de la respuesta a inmunoterapia en adenocarcinoma de pulmón PD-L1 positivo mediante ¹⁸F- FDG PET/TC. An RANM. 2025;142(03): 287-290. DOI: 10.32440/ar.2025.142.03.cc02