

El uso de inhibidores de puntos de control en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado en un receptor de trasplante bipulmonar

The use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in a bilateral lung transplant recipient

Noret Ballarin-Cunillera^{1*}, Cristina Berastegui², Alexandra Giraldo³, Jaume Mestre⁴, Ana Villar-Gómez² y Alex Martínez-Martí¹

¹Servicio de Oncología Médica; ²Servicio de Neumología; ³Servicio de Oncología Radioterápica; ⁴Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

Resumen

Introducción: El uso de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) en receptores de trasplante de órgano sólido (SOT) presenta una experiencia limitada y con riesgo de rechazo del aloinjerto del 25-43% y de pérdida del injerto en hasta el 70% de los casos, especialmente en los primeros meses de tratamiento. **Caso clínico:** Se presenta el caso de un hombre de 44 años con mutación en el gen SFTPA1, receptor de trasplante bipulmonar en 2021 por enfermedad intersticial pulmonar. En el explante se identificó un adenocarcinoma de pulmón estadio IIB, PD-L1 negativo y sin mutaciones accionables. El paciente desarrolló recaída metastásica pleural, adenopática, ósea y suprarrenal, recibiendo múltiples líneas de tratamiento sistémico. Se inició una sexta línea con atezolizumab, alcanzándose estabilidad de la enfermedad tras tres ciclos; posteriormente el paciente presentó insuficiencia respiratoria en probable relación con neumonitis broncoaspirativa que comportó su fallecimiento. **Discusión:** El uso de ICI en pacientes trasplantados, especialmente pulmonares, conlleva un elevado riesgo de rechazo del injerto. En este caso no se evidenció rechazo agudo durante el tratamiento, aunque la evidencia sigue siendo limitada. **Conclusiones:** El caso ilustra los desafíos del tratamiento con ICI en receptores de trasplante pulmonar y subraya la necesidad de un manejo multidisciplinar individualizado.

Palabras clave: NSCLC. SOT. Inmunoterapia. Neumonitis. SFTPA1. Reporte de caso.

Abstract

Introduction: The use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in solid organ transplant (SOT) recipients remains limited and is associated with a risk of allograft rejection of 25-43% and graft loss in up to 70% of cases, particularly during the first months of treatment. **Case presentation:** We present the case of a 44-year-old man with an SFTPA1 gene mutation who underwent bilateral lung transplantation in 2021 due to interstitial lung disease. Examination of the explanted lungs revealed stage IIB lung adenocarcinoma, PD-L1 negative and without actionable mutations. The patient subsequently developed metastatic recurrence involving the pleura, lymph nodes, bone, and adrenal glands, and received multiple lines of systemic therapy.

*Correspondencia:

Noret Ballarin-Cunillera
E-mail: noret.ballarin@vallhebron.cat

Recibido: 15-01-2026
Aceptado: 19-05-2026
DOI: 10.24875/GECPLC.26000002

Disponible en línea: 05-10-2026
Lung Cancer Clin. Res. J. 2026;2(2):64-67
www.lccrjournal.com

3081-6335 / 2026 © Grupo Español de Cáncer de Pulmón. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*A sixth-line treatment with atezolizumab was initiated, achieving disease stabilization after three cycles. Subsequently, the patient developed respiratory failure, likely related to aspiration pneumonitis, which ultimately led to his death. **Discussion:** The use of ICIs in transplant recipients, particularly lung transplant patients, carries a high risk of allograft rejection. In this case, no evidence of acute graft rejection was observed during treatment, although available evidence remains limited. **Conclusions:** This case illustrates the challenges of ICI therapy in lung transplant recipients and highlights the need for individualized, multidisciplinary management.*

Keywords: NSCLC. SOT. Immunotherapy. Pneumonitis. SFTPA1. Case report.

Introducción

La incorporación de la inmunoterapia (IT) mediante inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) ha revolucionado el tratamiento de múltiples neoplasias. No obstante, dichos fármacos pueden producir efectos adversos inmunorrelacionados y alterar la inmunotolerancia requerida para la supervivencia de aloinjertos.

En el trasplante de órgano sólido (SOT), el desarrollo de neoplasias constituye la segunda complicación más frecuente, favorecido por la inmunosupresión crónica y la coinfección por virus oncogénicos. Tanto CTLA-4 como PD-1/PD-L1 desempeñan un papel esencial en el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria al injerto. La incidencia del rechazo del aloinjerto en pacientes tratados con IT es del 25-43%¹, la mayoría de los casos dentro de los dos primeros meses desde el inicio del tratamiento, y conlleva pérdida del injerto en hasta un 70% de los pacientes². El órgano trasplantado más frecuente es el riñón³, en consecuencia, la mayor parte de la evidencia disponible sobre el uso de ICI en receptores de SOT procede de esta población. En los pacientes trasplantados se ha observado una eficacia antitumoral similar a los pacientes no trasplantados⁴.

El trasplante pulmonar (TP) requiere una inmunosupresión más intensa dado el alto nivel de inmunogenicidad del órgano. El mantenimiento de la función del injerto se basa en la combinación de inhibidores de la síntesis de ADN (como el micofenolato de mofetilo), inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), inhibidores mTOR (sirolimus) y corticosteroides, con dosis objetivo de prednisona inferiores a 10 mg/día.

La proteína *pulmonary surfactant protein A1* (SFTPA1) es una proteína de la subfamilia de las lectinas y participa en la homeostasis del tejido pulmonar y del sistema inmunitario. La mutación en el gen *SFTPA* está asociada a daño tisular pulmonar agudo y crónico, incluyendo fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y el cáncer de pulmón⁵. Variantes en estos genes pueden seguir un patrón de herencia autosómico dominante o

autosómico recesivo. Se ha descrito expresividad variable y penetrancia incompleta.

En conjunto, aunque la IT ha supuesto un avance en oncología y mantiene una eficacia comparable en pacientes trasplantados, su uso en el SOT implica un delicado equilibrio entre control tumoral y preservación del injerto, especialmente en el TP por su elevada inmunogenicidad. Asimismo, mutaciones en *SFTPA* se asocian tanto a FPI potencialmente tributaria de trasplante como a cáncer de pulmón.

Presentación del caso

Se trata de un hombre de 44 años exfumador con antecedente de poliangiitis microscópica con afectación pulmonar y cutánea, que requirió trasplante bipulmonar en 2021 por enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a mutación probablemente patogénica en el gen *SFTPA1* c.631T>C detectado en estudio de exoma. En el estudio histopatológico del explante se identificó en el pulmón izquierdo, con fibrosis pulmonar con panalización, mientras en el pulmón derecho se identificó carcinoma de pulmón tipo adenocarcinoma acinar, estadio pT2pN1 (ganglios N2 no remitidos) M0 estadio IIB, con expresión de PD-L1 < 1% y sin mutaciones accionables en el estudio molecular por secuenciación de nueva generación. Previo al alta hospitalaria se completó el estudio con tomografía computarizada (TC) toracoabdominal que descartó enfermedad a distancia.

Dado que se trataba de una cirugía no oncológica se solicitó en primera visita en consultas externas de oncología médica tomografía por emisión de positrones/TC (PET/TC), realizado dos meses posterior al trasplante, para evaluar inicio de quimioterapia adyuvante, observando recaída metastásica (ósea, adenopática y hepática), y recibió tratamiento secuencial con múltiples líneas sistémicas con supervivencias libre de progresión (SLP) entre 4 y 10 meses: 1L con carboplatino/paclitaxel/bevacizumab (SLP de 6 meses), 2L con pemetrexed (SLP 4 meses), 3L con gemcitabina (SLP 4 meses), 4L con docetaxel (SLP 4 meses) y 5L

con datopotamab-deruxtecán (SLP 10 meses) sin efectos secundarios. Tras nueva progresión tumoral presentó síndrome de vena cava superior resuelto con radioterapia mediastínica 20 Gy en 5 fracciones, colocación de *stents* bilateralmente, corticoterapia y furosemida. Ante la progresión a múltiples líneas de tratamiento, se realizó una valoración conjunta con la unidad de trasplantes de neumología trazando un plan de inmunosupresión (se inició prednisona 0,5 mg/kg/día días previos al inicio del tratamiento, manteniendo el tacrolimús a 0,5 mg cada 12 h y el sirolimús a 0,5 mg cada 12 h) y seguimiento estrecho mensual, y se propuso tratamiento con IT explicando efectos secundarios y potencial riesgo de rechazo. Se inició una 6L con atezolizumab en mayo de 2025. En la TC de reevaluación tras el tercer ciclo se objetivó estabilidad radiológica y sin aparición de toxicidad asociada al tratamiento durante su seguimiento.

A mediados de septiembre de 2025 acudió a urgencias por disnea progresiva, tos seca e insuficiencia respiratoria moderada, sin fiebre de 24 horas de evolución. La angiotomografía torácica urgente evidenció infiltrados bilaterales alveolares y se descartó progresión de enfermedad, así como tromboembolia pulmonar. Dada la distribución de los infiltrados, se realizó un diagnóstico diferencial inicial entre neumonitis inmunomediada, neumonitis aspirativa o disfunción crónica del injerto pulmonar. Se completó el estudio con monitorización de inmunosupresores y cultivos microbiológicos, iniciándose antibioterapia de amplio espectro y metilprednisolona (1 mg/kg/día). Presentó seguimiento conjunto por los servicios de neumología y medicina interna, descartándose el diagnóstico de disfunción crónica del injerto pulmonar por la presentación clínica y cifras terapéuticas de tacrolimús y rapamicina. No fue posible realizar broncoscopia para toma de muestras, dada la inestabilidad del paciente inicial con requerimientos de oxigenoterapia a altas concentraciones. Durante la hospitalización desarrolló disfagia orofaríngea moderada-grave (ya en estudio previo al ingreso), requiriendo colocación de sonda nasogástrica para nutrición enteral. El cuadro se orientó finalmente como neumonitis aspirativa como primera opción, dado que el paciente presentaba caquexia, episodios previos de broncoaspiración y estaba en estudio previo al ingreso por disfagia (origen no aclarado y no sugerente de miositis inmunomediada ante ausencia de otra clínica y creatinina normal). Presentó mejoría clínica inicial y se pudo iniciar descenso de la corticoterapia; completó el tratamiento antibiótico, permaneció a aire ambiente e inició rehabilitación. No obstante, presentó

un nuevo episodio de broncoaspiración con evolución a insuficiencia respiratoria refractaria pese tratamiento iniciado y con requerimientos de oxigenoterapia con mascarilla reservorio y declive funcional, falleciendo en octubre de 2025. No se realizó autopsia clínica debido a la negativa familiar.

Discusión

El uso de los ICI en receptores de SOT constituye un desafío clínico significativo debido al riesgo de rechazo agudo del injerto y a la falta de ensayos clínicos que orienten su manejo. La activación de las vías PD-1/PD-L1 y CTLA-4 es fundamental para mantener la tolerancia inmunitaria, por lo que su inhibición puede precipitar una respuesta inmunitaria dirigida contra el aloinjerto. En estudios observacionales, la incidencia de rechazo en pacientes tratados con ICI oscila entre el 25 y el 43%¹, con una elevada pérdida del injerto. En el caso particular del TP, el riesgo podría ser aún mayor debido a la elevada inmunogenicidad del órgano y a la vulnerabilidad a lesiones inflamatorias y la ausencia de tratamientos sustitutivos en caso de pérdida del injerto, como sucede en los pacientes con trasplante renal, en los que en caso de pérdida el paciente reinicia terapia renal sustitutiva como hemodiálisis o diálisis peritoneal.

A pesar de estos riesgos, en pacientes con tumores avanzados sin alternativas terapéuticas, los ICI pueden considerarse de manera individualizada. En nuestro caso, el paciente recibió atezolizumab en sexta línea obteniendo estabilidad radiológica, lo que coincide con series previas que sugieren que la eficacia antitumoral puede mantenerse incluso en pacientes bajo inmunosupresión⁴. Se eligió atezolizumab entre otros ICI por el menor riesgo de neumonitis inmunomediada que conllevan los fármacos inhibidores de PD-L1 como el atezolizumab en comparación con los inhibidores de PD-1⁶. Hecho atribuido al bloqueo selectivo de PD-L1 que preserva la vía PD-1/PD-L2.

El episodio de insuficiencia respiratoria ilustró la dificultad diagnóstica en este contexto. Diferenciar una neumonitis inmunomediada de una neumonitis aspirativa, infección o disfunción crónica del injerto es complejo y, en muchas ocasiones, las pruebas invasivas no son factibles por la situación clínica del paciente como sucede en este caso. Además, el desarrollo de disfagia orofaríngea contribuyó decisivamente a la evolución desfavorable por broncoaspiraciones repetidas pese la colocación de sonda nasogástrica y el inicio de nutrición enteral y rehabilitación.

Este caso subraya la importancia de un abordaje multidisciplinar, la monitorización estrecha del injerto y la necesidad de identificación de las complicaciones pulmonares en pacientes trasplantados tratados con ICI para una precoz actuación y tratamiento.

Conclusiones

- La mutación en el gen *SFTPA1* se asocia a riesgo aumentado de adenocarcinoma de pulmón y de FPI.
- Los ICI representan una opción terapéutica eficaz en pacientes trasplantados, pero su uso conlleva riesgo de rechazo del injerto.
- La evaluación respiratoria en estos pacientes requiere de manejo multidisciplinar, dado el solapamiento clínico y radiológico entre neumonitis inmunomediada, farmacológica, infecciosa y disfunción del injerto.
- Es ideal realizar procedimientos invasivos, siempre que la situación lo permita, para evitar decisiones terapéuticas empíricas y poder discernir entre causas.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Kumar V, Shinagare AB, Rennke HG, Ghai S, Lorch JH, Ott PA, et al. The safety and efficacy of checkpoint inhibitors in transplant recipients: a case series and systematic review of literature. *Oncologist*. 2020;25(6):505-14.
2. van Vugt LK, van der Zwan M, Claassen-van Groningen MC, van Agteren M, Hullegie-Peelen DM, De Winter BCM, et al. A decade of experience with alemtuzumab therapy for severe or glucocorticoid-resistant kidney transplant rejection. *Transpl Int*. 2023;36:11834.
3. Remon J, Auclin E, Zubiri L, Schneider S, Rodríguez-Abreu D, Minatta N, et al. Immune checkpoint blockers in solid organ transplant recipients and cancer: the INNOVATED cohort. *ESMO Open*. 2024;9(5):103004.
4. Saleem N, Wang J, Rejuso A, Teixeira-Pinto A, Stephens JH, Wilson A, et al. Outcomes of solid organ transplant recipients with advanced cancers receiving immune checkpoint inhibitors. A systematic review and individual participant data meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2025;11(10):1150-9.
5. Yuan L, Wu X, Zhang L, Yang M, Wang X, Huang W, et al. *SFTPA1* is a potential prognostic biomarker correlated with immune cell infiltration and response to immunotherapy in lung adenocarcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2022;71(2):399-415.
6. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials. *Chest*. 2017;152(2):271-281.