

Complicaciones parenquimatosas pulmonares en pacientes con neoplasia de pulmón tratados con radioterapia.

Paulina Miranda Martínez¹, Gemma Solana Tubau¹,
Francesco Gabriele Amorelli¹, Álvaro Martínez Moñino¹,
Santiago Carbullanca Toledo¹, Dídac Ramal Leiva¹,
Angel Gayete Cara¹, Jose Maiques Llacer¹, Flavio
Zuccarino¹.

¹Hospital del Mar, Barcelona

Objetivo docente

- Identificar los diferentes patrones radiológicos causados por radioterapia en el parénquima pulmonar, así como frecuencia y su evolución.
- Conocer los distintos signos de alarma que ayudan a diferenciar los cambios esperables post-radioterapia de una recidiva tumoral.

Revisión del tema

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte (relacionadas con el cáncer) en todo mundo, siendo aproximadamente un 13% de los cánceres de nuevo diagnóstico.

El tratamiento quirúrgico sigue siendo de elección en aquellos pacientes en estadios precoces, siempre que se den ciertos factores como la tolerancia del paciente a la cirugía, una función pulmonar adecuada y resecabilidad del tumor.

La radioterapia (RT) ofrece un tratamiento local de las neoplasias pulmonares, pero no está exenta de daño a tejidos circundantes, especialmente el parénquima pulmonar, por lo que resulta fundamental diferenciar los distintos cambios inducidos post radioterapia desde eventual recurrencia tumoral o patología pulmonar no radioinducida. ^[1]

FISIOPATOLOGÍA

El daño pulmonar radioinducido está relacionado con un daño oxidativo causado por la formación de radicales libres.

La fecha de finalización de la radioterapia es el punto de referencia para determinar las fechas de los cambios tisulares.

El daño parenquimatoso usualmente ocurre con dosis > 40 Gy, pero ocasionalmente puede ocurrir con dosis < 20 Gy.

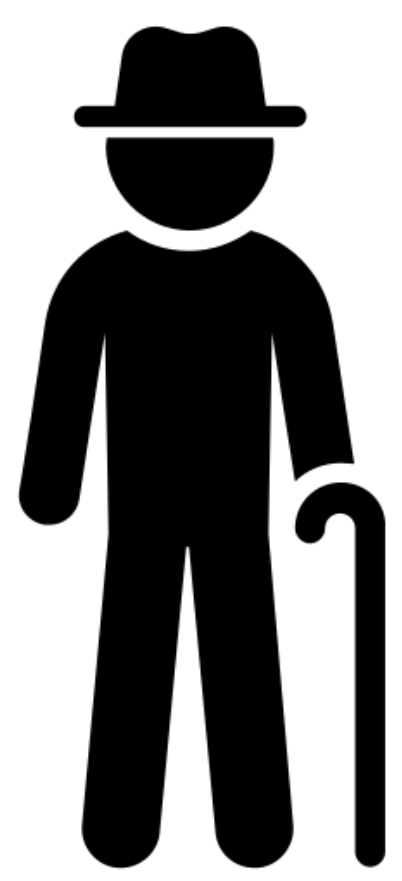
Se describen tres etapas principales:

Una **fase exudativa** (4 y 12 semanas post radioterapia) en donde se produce daño de las células epiteliales alveolares y del endotelio vascular condicionando liberación de mediadores inflamatorios.

Luego sigue una **fase organizativa o proliferativa** (3 y 9 meses post radioterapia) se produce acumulación de exudados y células inflamatorias en el sitio de tejido dañado.

Si esta respuesta inflamatoria exacerbada es mantenida en el tiempo, se produce una **fase fibrótica** con proliferación de fibroblastos y engrosamiento progresivo del tabique alveolar, con consecuente daño tisular pulmonar con desarrollo de cicatrización o fibrosis en estadios tardíos. [2, 3]

FACTORES DE RIESGO para el desarrollo de daño pulmonar radioinducido. [1, 3-4]



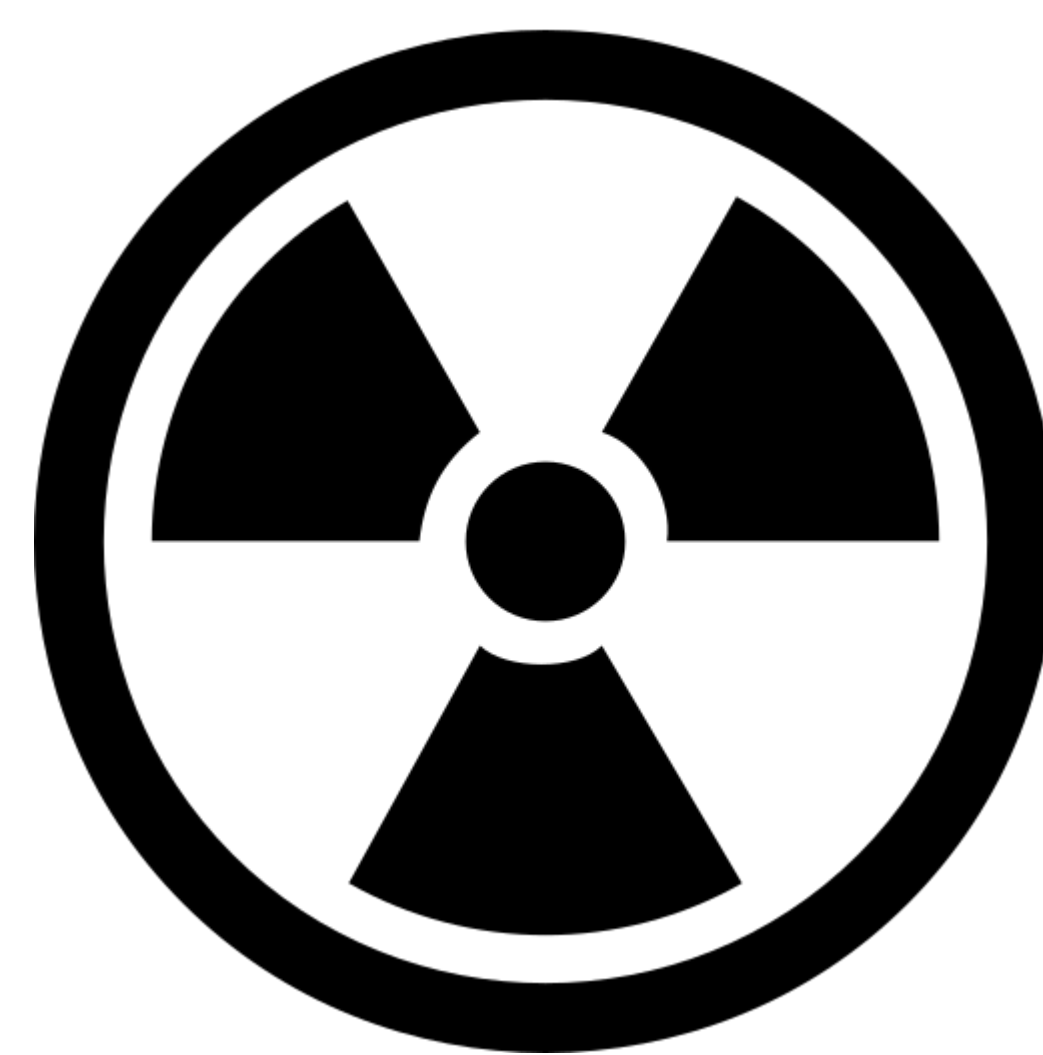
Paciente

> 70 años

Comorbilidad
pulmonar

Factores de riesgo
cardiovasculares

Tabaco



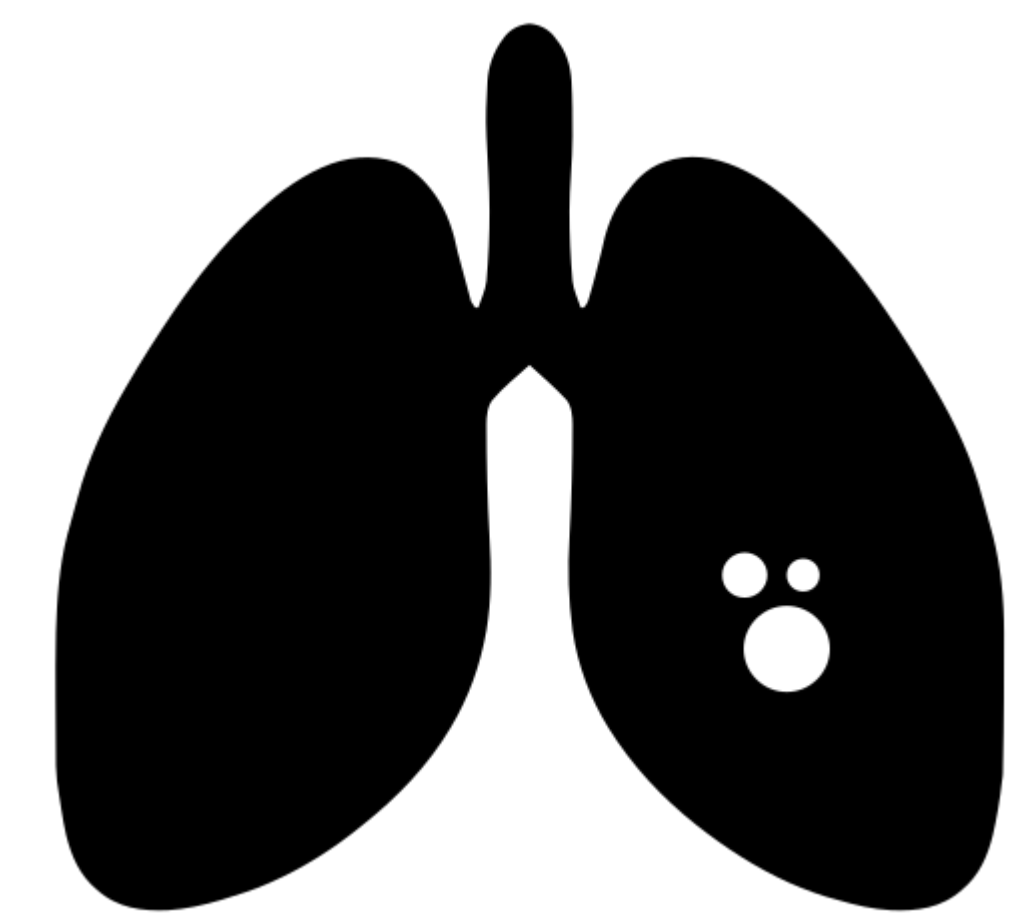
Tratamiento

Quimioterapia,
inmunoterapia

Tipo RT

Dosis elevadas RT
(<20Gy)

Hipofraccionamiento
dosis



Tumor

Localización campos
medios o bajos

Radioterapia previa

Tamaño

El daño parenquimatoso radioinducido se debe entender como un **proceso dinámico** en el tiempo, que varía en cada paciente y debe mantener un estado de alerta en el seguimiento para poder detectar posibles complicaciones o recurrencia tumoral.

Tienden a evolucionar a cambios de tipo fibróticos, con estabilidad de los mismos entre 18-24 meses. ⁽¹⁻⁵⁾

Para ello se debe de valorar de forma exhaustiva los hallazgos de la TC y contextualizarlo según el área de radioterapia recibida así como del tiempo transcurrido desde su administración.

Se pueden dividir en dos fases, una temprana (< 6 meses) y una tardía (> 6 meses).

Patrones radiológicos en **radioterapia convencional** ^[3].

- Consolidación difusa
- Crazy-paving
- Consolidación parcheada
- Patrón nodular

Patrones radiológicos en **SBRT** (Ikazoe) ^[1]

Etapa temprana (<6 meses)

- Consolidación difusa: que corresponde a una consolidación mayor a 5 cm. Se encuentra en 14-38% de los pacientes.
- Consolidación parcheada: consolidación menor de 5 cm. Se encuentra 8-33% de los pacientes.
- Opacidades en vidrio deslustrado difusas: de una longitud mayor a 5 cm, sin asociar consolidación. Se encuentra en un 4-12%.
- Opacidades en vidrio deslustrado parcheadas: de menos de 5 cm de longitud. Se encuentra en 4-12% de los pacientes.

Etapa tardía (>6 meses)

- Desestructuración parenquimatosa: consolidación asociada a pérdida de volumen y bronquiectasias. Se encuentra en un 46-71% de los pacientes.
- Scar-like: Opacidad en forma de banda asociada a ligera pérdida de volumen. Puede apreciarse en 1 ó 2 planos de reconstrucción de TC, mientras que en el tercer plano (axial, coronal o sagital) puede parecer plano, ocupando una gran superficie. Por lo tanto, se recomienda una evaluación cuidadosa de los 3 planos para identificarlo con precisión. Se encuentra en 11-22% de los pacientes.
- Mass-like: Consolidación focal bien definida, incluso de mayor tamaño que el tumor inicial, con o sin broncograma aéreo y carece de márgenes rectos. Este hallazgo se encuentra en 7-20% de los pacientes y presenta un reto diagnóstico al diferenciar la recurrencia tumoral.

COMPLICACIONES PULMONARES POST-RADIOTERAPIA ^[1-7]

De todos los órganos intratorácicos, el pulmón es el más radiosensible y por lo tanto el que tiende a desarrollar más cambios y patologías tras el tratamiento radioterápico. El principal riesgo de la radiación pulmonar es la neumonitis actínica, pudiéndose dividir en aguda y tardía.

Complicaciones pulmonares precoces

Ocurren fundamentalmente entre la 6ª y 12ª semana tras la finalización de la radioterapia. Se distinguen dos y el dato fundamental para realizar el diagnóstico diferencial entre ellas es la localización.

- Neumonitis post-actínica aguda (dentro de los 6 meses posteriores al tratamiento (con mayor frecuencia dentro de las 12 semanas).
- Neumonía organizativa.

NEUMONITIS POST ACTÍNICA AGUDA ^[3,5-7]

Las radiaciones ionizantes desencadenan radicales libres y producen un daño citotóxico directo, condicionando daño a neumocitos tipo I y II, aumento de la permeabilidad capilar que resulta en edema intersticial y alveolar e infiltración de células inflamatorias a los espacios alveolares.

Estos daños ocurren en el campo radiado y depende directamente de la dosis de radiación administrada.

Clínicamente, se manifiesta disnea, tos seca no productiva, fiebre baja, dolor torácico y pleurítico.

Hallazgos TC :

- Opacidades mal delimitadas en vidrio deslustrado o condensación alveolar
- Patrón de "crazy paving".
- Signo del halo / Signo del halo invertido.
- Opacidades consolidativas focales o nodulares.
- Atelectasias.
- Necrosis pulmonar.

- Característicamente, no respetan márgenes anatómicos y se distribuyen en el campo radiado.
- Este daño puede resolverse en los 6 meses o evolucionar a cambios fibróticos.

NEUMONÍA ORGANIZATIVA ^[1, 3, 5-7]

La neumonía organizada es un patrón histológico caracterizado por áreas parcheadas de células mononucleares, macrófagos espumosos y fibrosis organizada en los espacios aéreos periféricos.

El mecanismo por el cual se produce es desconocido, pero se ha planteado un mecanismo mediado por hipersensibilidad. Puede presentarse en alrededor de un 5% de los pacientes. Siendo más frecuente entre los 2-9 meses tras finalizar la radioterapia.

Síntomas: disnea, tos no productiva, fiebre y malestar general.

Hallazgos TC: son similares a los encontrados en neumonitis post actínica, pero a diferencia de ella, los infiltrados parenquimatosos se encuentran **fuera del campo radiado**, pudiendo encontrarse incluso en el pulmón contralateral.

- Consolidaciones parcheadas u opacidades en vidrio deslustrado.
- Bilaterales y migratorias de predominio en segmentos basales.
- Periféricos o peribronquiales.
- Nódulos centrilobulillares asociados.
- Halo invertido (más específico, pero no presente en la mayoría de los casos).

COMPLICACIONES PULMONARES TARDÍAS [3, 5-7]

Por definición, las complicaciones pulmonares tardías post radioterapia son aquellas que ocurren a partir de los 3 meses de la finalización de la misma.

Sin embargo, las complicaciones precoces y tardías no son fases secuenciales, por lo que no es infrecuente que se solapen en el tiempo.

Son las siguientes:

- Fibrosis post-radioterapia
- Recurrencia tumoral
- Infección
- Necrosis pulmonar

FIBROSIS POST RADIOTERAPIA ^[3-7]

Se observa a partir de los 3 meses, estabilizándose los hallazgos sobre los 12-15 meses.

Síntomas: la mayoría de los pacientes son asintomáticos, pueden presentar tos seca persistente y disnea crónica.

Hallazgos TC:

- Consolidaciones densas crónicas a menudo con broncograma aéreo generalmente tienen una distribución geográfica no anatómica y puede cruzar cisuras.
- Pérdida de volumen
- Bronquiectasias de tracción
- Distorsión de la arquitectura parenquimatosa.
- Cicatrización lineal y opacidades reticulares.

Todo ello habitualmente delimitado en el área irradiada y sin respetar los límites anatómicos.

RECURRENCIA TUMORAL ^[1, 3-6]

Generalmente, ocurre dentro de los primeros 2 años después del tratamiento.

Detectar recurrencia local puede resultar difícil dado el solapamiento de los hallazgos radiológicos secundarios a la radioterapia, por lo que se han descrito algunos signos de alarma que deben hacer sospecharla.

- Opacidad que aumenta de tamaño después de 12-15 meses
- Pérdida de margen lineal de consolidación residual
- Desarrollo de contornos lobulados o convexos en la zona irradiada.
- Desaparición de broncograma aéreo
- Realce de contraste focal dentro de cambios fibróticos posradiación.

Para identificar estos cambios sutiles que indican una recidiva temprana en el campo de radiación, es imprescindible la comparación con estudios de imagen previos.

INFECCIÓN ^[5-7]

Debe sospecharse cuando los parámetros temporales y/o espaciales no se corresponden con el tiempo de la irradiación, como en los casos en los que aparecen opacidades pulmonares antes de finalizar el tratamiento o más allá del campo de radiación.

Un inicio abrupto de la clínica hace sospechar una infección.

Opacidades del espacio aéreo, consolidaciones, nódulos centrolobulillares y/o opacidades lineales ramificadas.

La cavitación y/o el desarrollo de opacidades de árbol en brote son fuertemente indicativos de sobreinfección en un contexto clínico compatible.

NECROSIS PULMONAR ^[3, 5, 7]

Complicación poco frecuente que suele presentarse en forma de cavitación en área de fibrosis o consolidación previa. No olvidar que la recurrencia local también puede presentarse en forma de cavitación (pero por lo que general ocurre en un intervalo posterior después de completar la radioterapia).

Figura 1. Neumonitis r dica

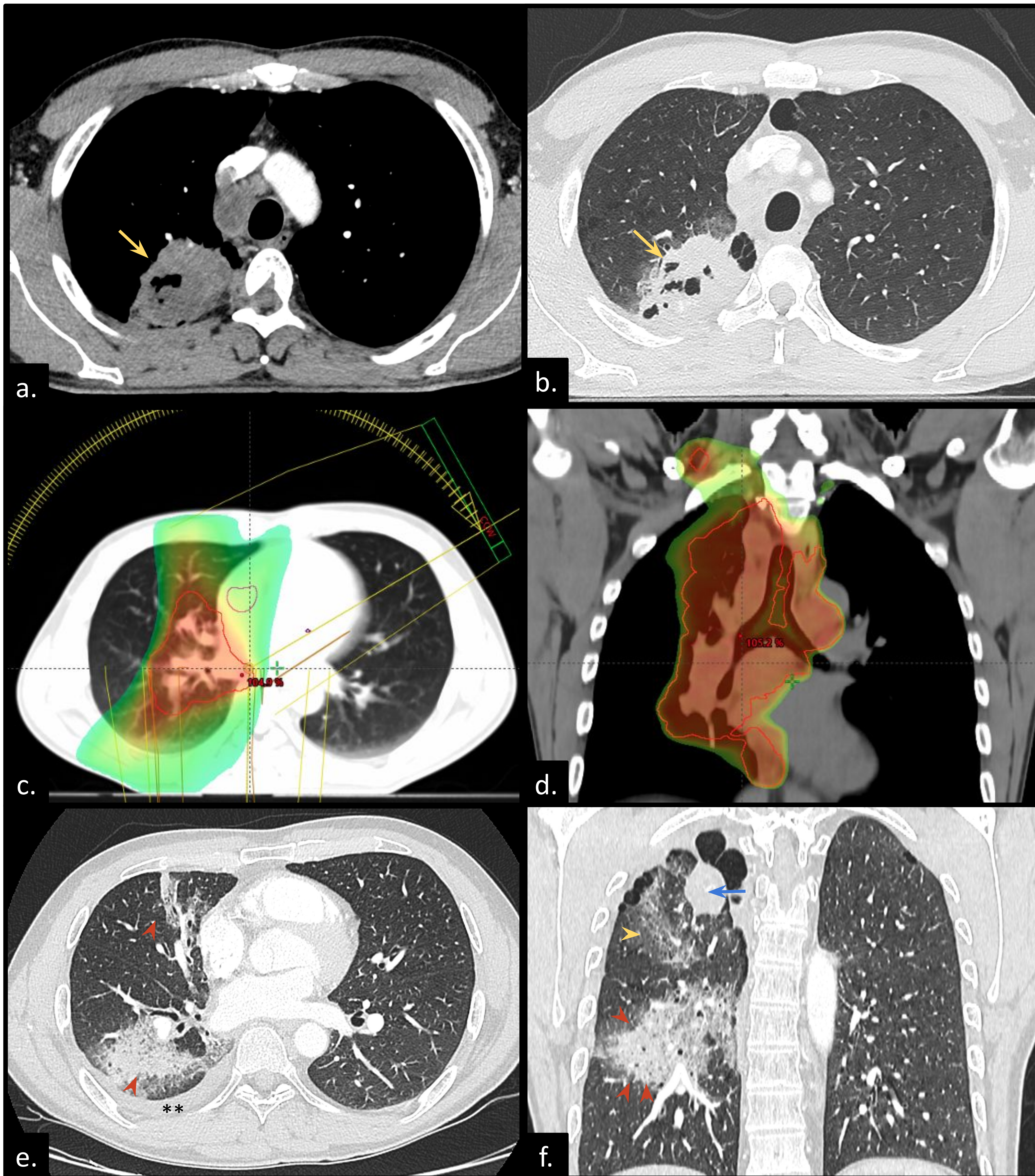


Figura 2. Cambios crónicos post radioterapia

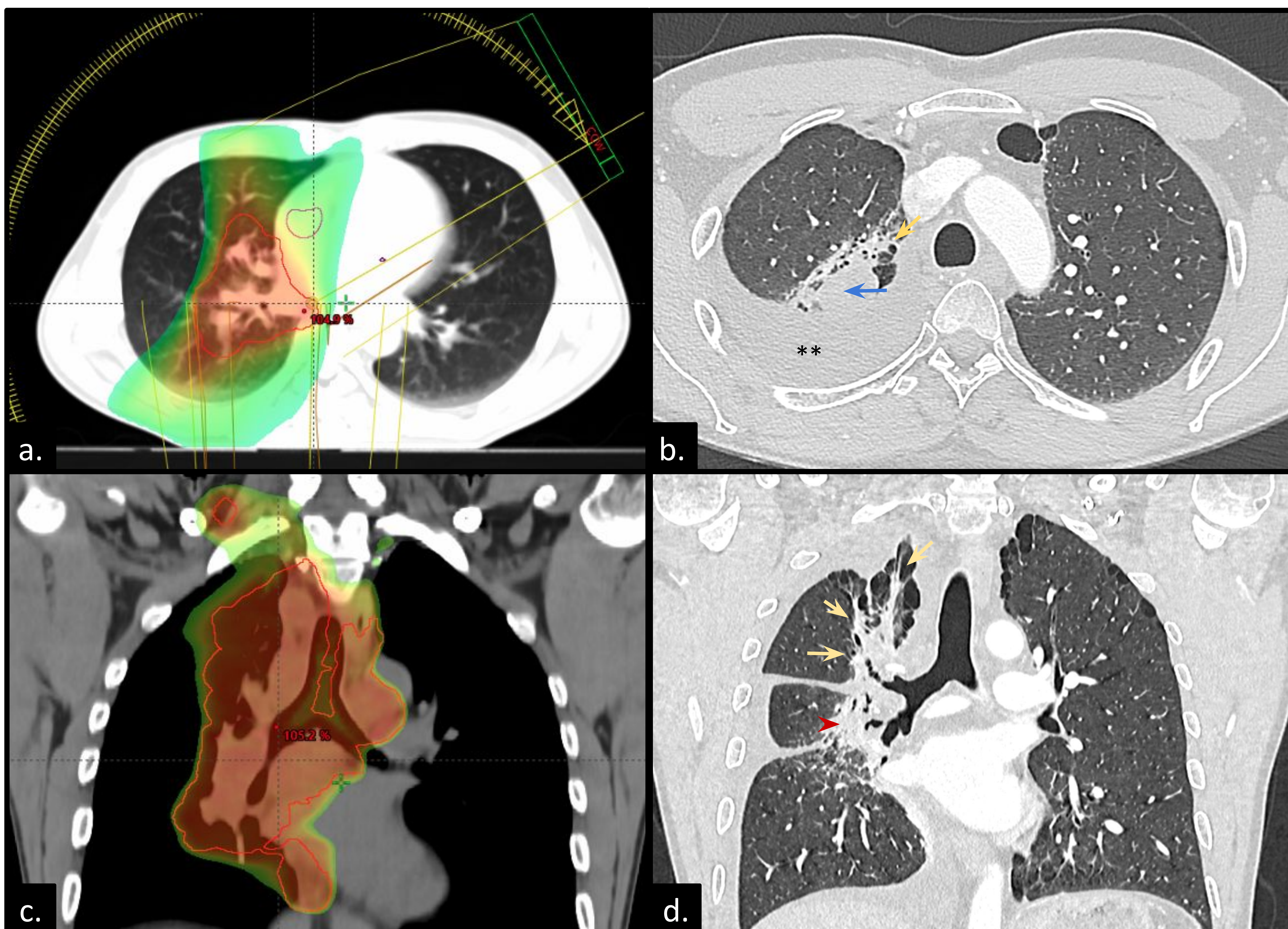


Figura 2. Estudio de control en la misma paciente anterior. (a) Imagen axial de TC en ventana de pulmón y (c) reconstrucción coronal de TC en ventana de partes blandas reconstruida dosimétricamente que muestra la lesión primaria tratada con radioterapia. (b) Imagen axial y (d) reconstrucción coronal de TC en ventana de pulmón obtenida 9 meses después de la finalización de la radioterapia, muestra las manifestaciones típicas de la lesión pulmonar tardía inducida por la radiación. La consolidación en el campo de radiación se ha reducido. Un borde nítido separa la lesión pulmonar inducida por la radiación del tejido pulmonar normal, con persistencia de la lesión tumoral (flecha azul). Es frecuente que los distintos tipos de patrones radiológicos post radioterapia se solapen, encontrándose varios en un mismo paciente; en este caso podemos identificar cambios tipo mass-like (cabeza de flecha roja) asociado a desestructuración parenquimatosa con pérdida de volumen formación de bullas y bronquiectasias de tracción (flechas amarillas), además de derrame pleural crónico (**).

Figura 3. Neumonitis r dica aguda

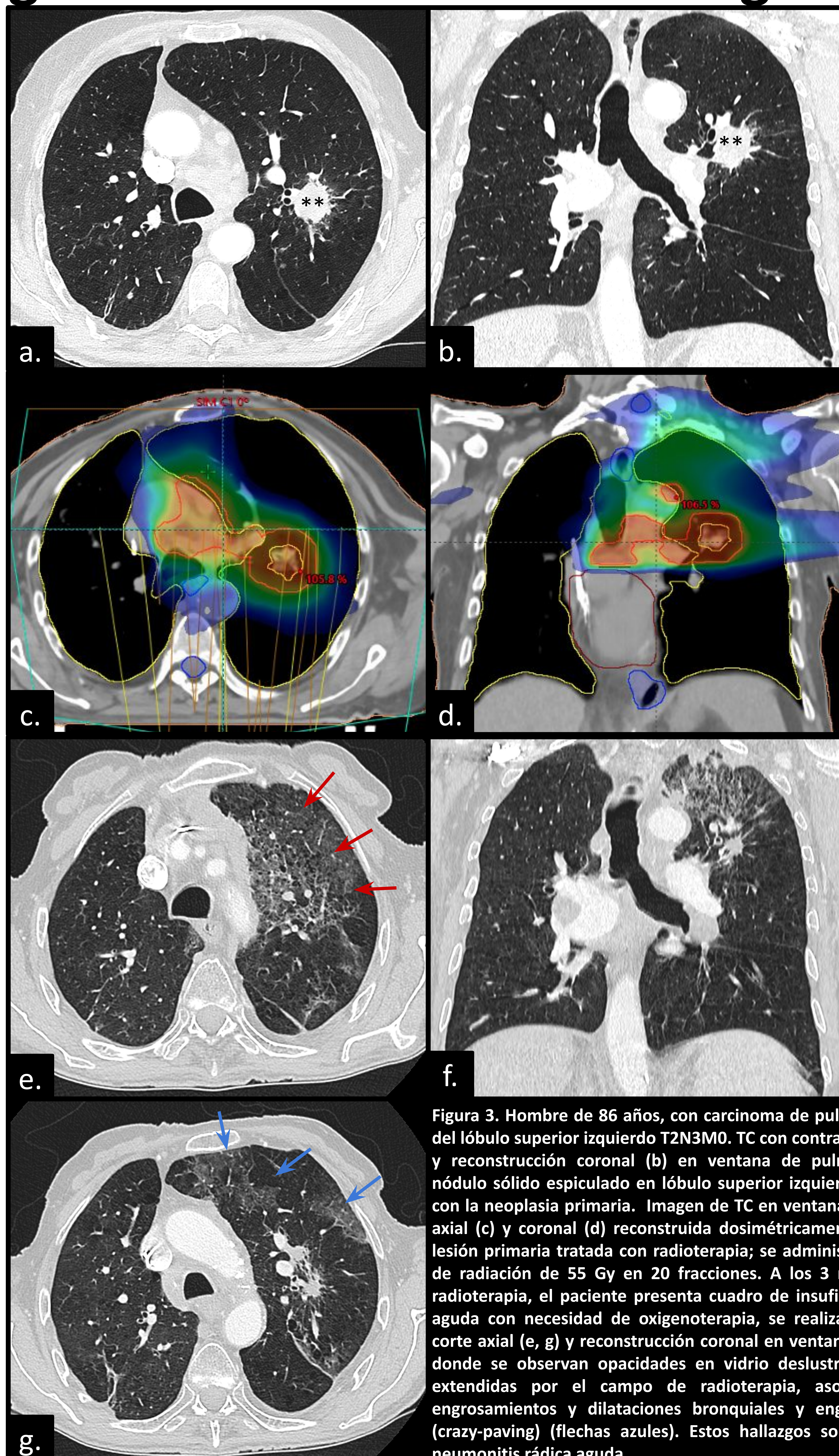


Figura 3. Hombre de 86 años, con carcinoma de pulmón no microcítico del lóbulo superior izquierdo T2N3M0. TC con contraste imagen axial (a) y reconstrucción coronal (b) en ventana de pulmón, que muestra nódulo sólido espiculado en lóbulo superior izquierdo (**) compatible con la neoplasia primaria. Imagen de TC en ventana de partes blandas axial (c) y coronal (d) reconstruida dosimétricamente que muestra la lesión primaria tratada con radioterapia; se administró una dosis total de radiación de 55 Gy en 20 fracciones. A los 3 meses finalizada la radioterapia, el paciente presenta cuadro de insuficiencia respiratoria aguda con necesidad de oxigenoterapia, se realiza TC con contraste corte axial (e, g) y reconstrucción coronal en ventana de pulmón (f) en donde se observan opacidades en vidrio deslustrado (flechas rojas) extendidas por el campo de radioterapia, asociado a discretos engrosamientos y dilataciones bronquiales y engrosamiento septal (crazy-paving) (flechas azules). Estos hallazgos son compatibles con neumonitis r dica aguda.

Figura 4-1. Cambios crónicos post-RT con recidiva a los 4 años.

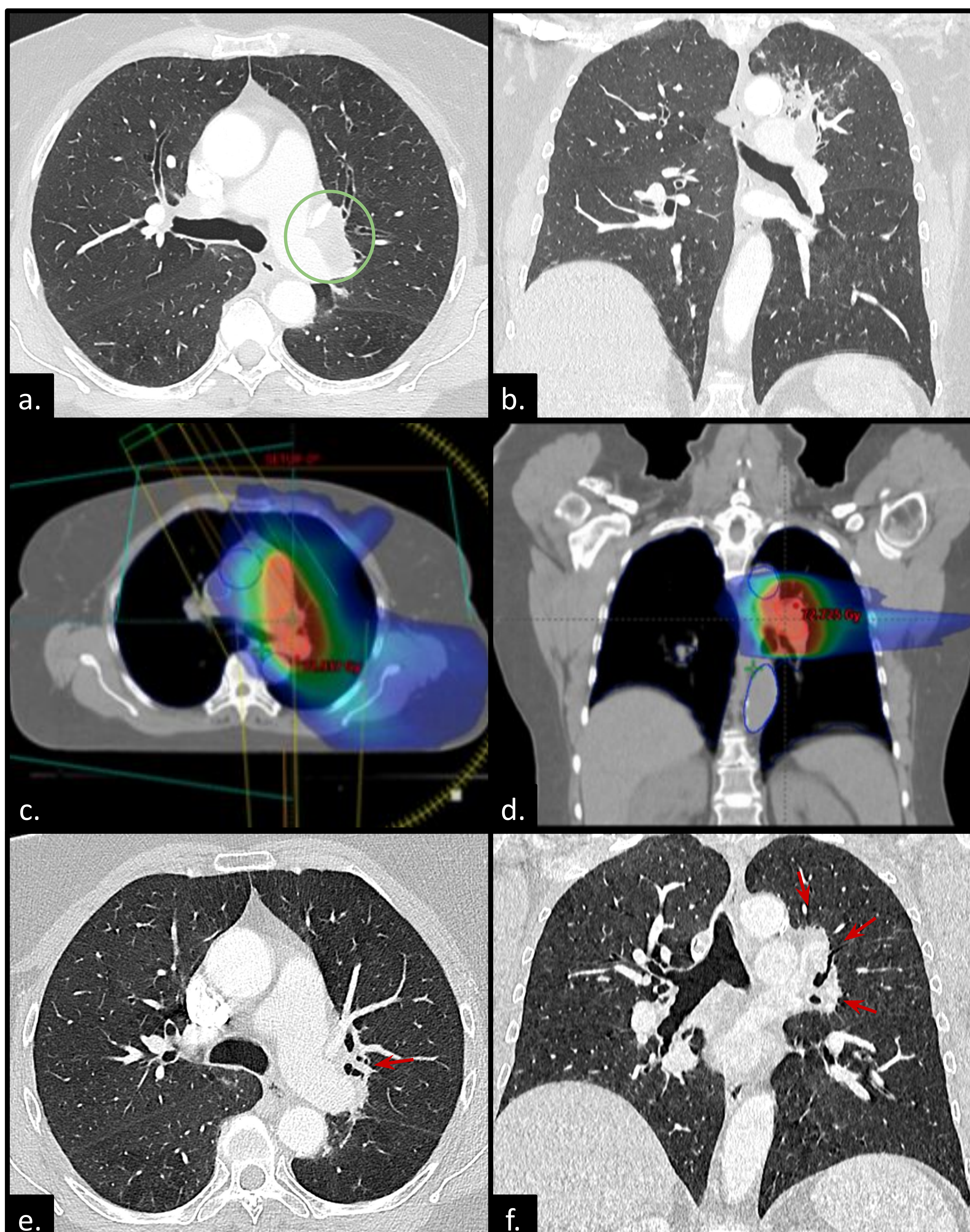


Figura 4-1. Mujer de 61 años, con carcinoma escamoso de pulmón en lóbulo superior izquierdo T4N2M0. TC con contraste imagen axial (a) y reconstrucción coronal (b) en ventana de pulmón, que muestra lesión sólida parahiliar superior izquierda (círculo verde), adyacente a estructuras broncovasculares centrales, compatible la neoplasia primaria pulmonar. Imagen de TC en ventana de partes blandas axial (c) y coronal (d) reconstruida dosimétricamente que muestra la lesión primaria tratada con radioterapia; se administró una dosis total de radiación de 70 Gy en 35 fracciones. TC a los 15 meses finalizada la radioterapia, en ventana de pulmón corte axial (e) y reconstrucción coronal (f) donde se observa modificación del patrón convencional (flecha roja) coincidiendo con área de radioterapia, de bordes bien definidos.

Figura 4-2. Cambios crónicos post-RT con recidiva a los 4 años.

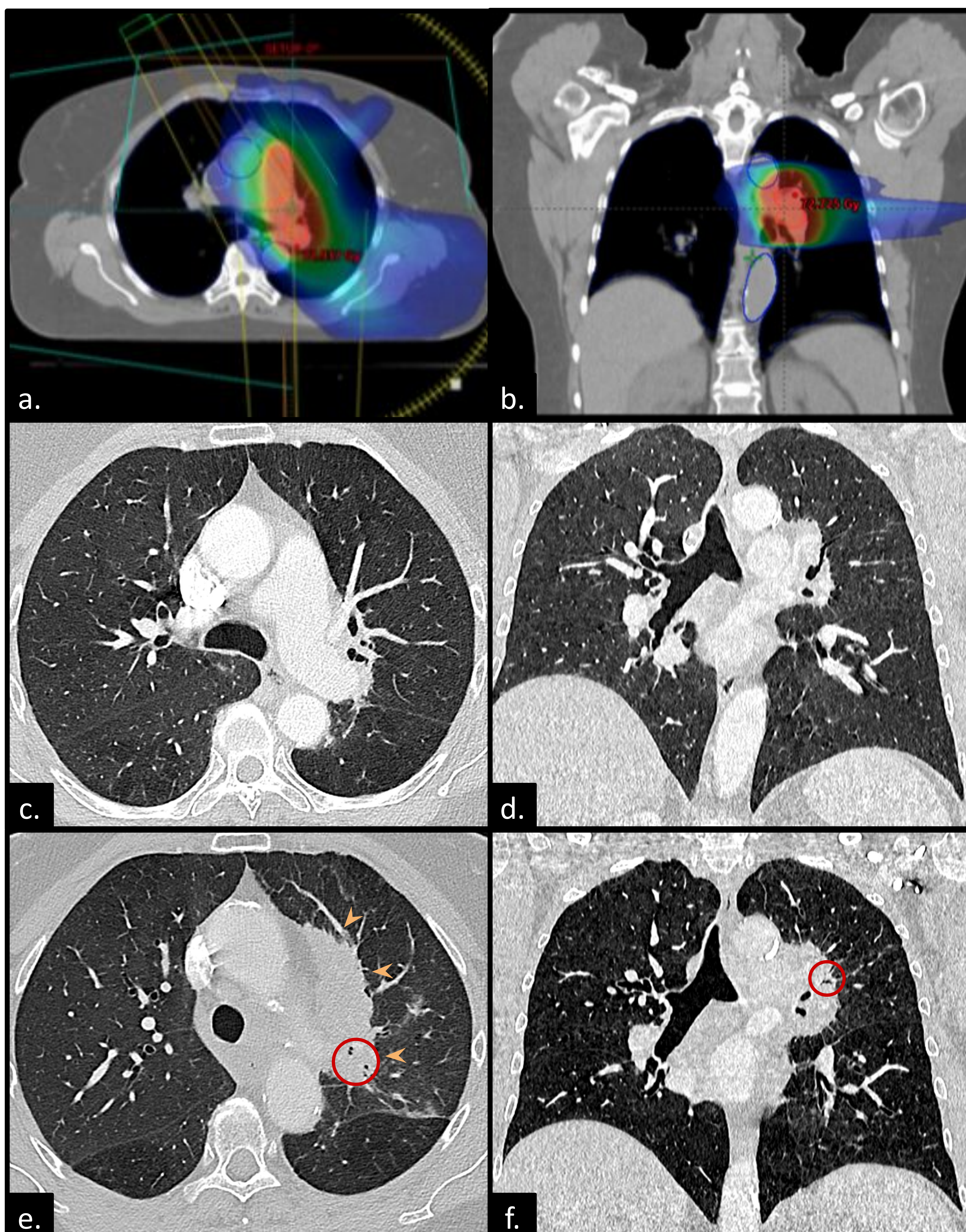


Figura 4-2. Mismo paciente que en figura anterior. Imagen de TC en ventana de partes blandas axial (a) y coronal (b) reconstruida dosimétricamente que muestra la lesión primaria tratada con radioterapia. TC torácico a los 15 meses acabada la radioterapia, imagen axial (c) y reconstrucción coronal (d) en ventana de pulmón, que muestra cambios crónicos mass-like, con pequeñas dilataciones bronquiales centrales. TC a los 4 años acabada la radioterapia, imagen en ventana de pulmón corte axial (e) y reconstrucción coronal (f) donde se evidencia crecimiento de aspecto sólido de los cambios crónicos conocidos, con lobulación de los márgenes (cabeza de flecha naranja) y obliteración parcial de vía aérea previamente aireada (círculo rojo). Se realizó biopsia, siendo positivo para malignidad.

Figura 5. Neumonía organizativa.

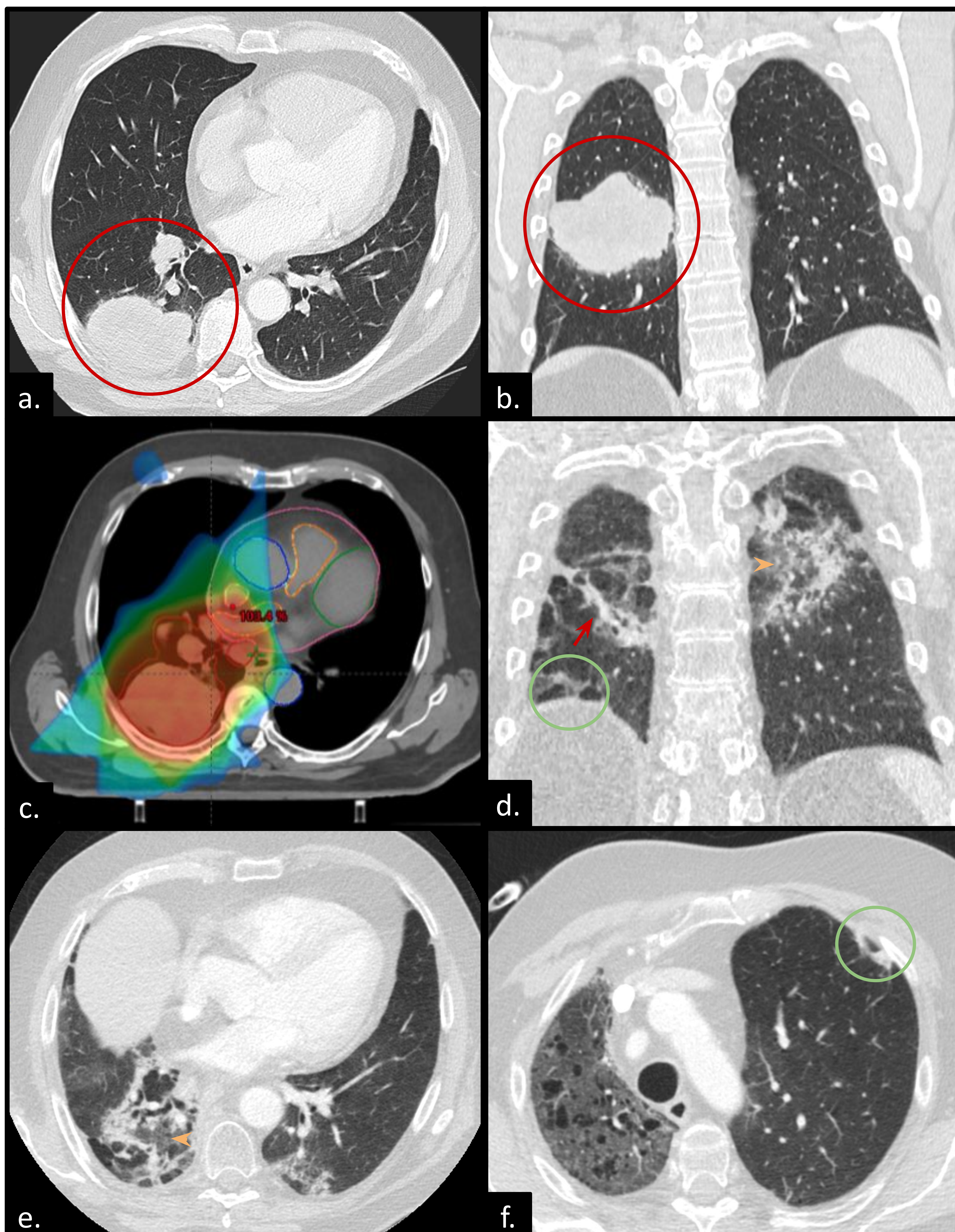


Figura 5. Hombre de 66 años, con adenocarcinoma de pulmón en lóbulo inferior derecho T4N2M0. Imagen axial (a) y reconstrucción coronal (b) en ventana de pulmón, que muestra voluminosa masa sólida en lóbulo inferior derecho, de bordes lobulados, con nódulos sólidos satélites (círculo rojo), compatible con la lesión neoplásica primaria pulmonar. Imagen de TC en ventana de partes blandas axial (c) reconstruida dosimétricamente que muestra la lesión primaria tratada con radioterapia; se administró una dosis total de radiación de 60 Gy en 30 fracciones. TC a los 5 meses finalizada la radioterapia, en ventana de pulmón corte coronal (d) y axial (e, f) se observan opacidades en vidrio deslustrado con tendencia a la consolidación (cabeza de flecha naranja), formación de bandas parenquimatosas (flecha roja), signo del halo invertido (círculo verde). Se evidencia afectación tanto a nivel del campo de radioterapia como en pulmón contralateral, estos hallazgos son sugestivos de neumonía organizativa radioinducida.

Figura 6. Cambios crónicos post RT.

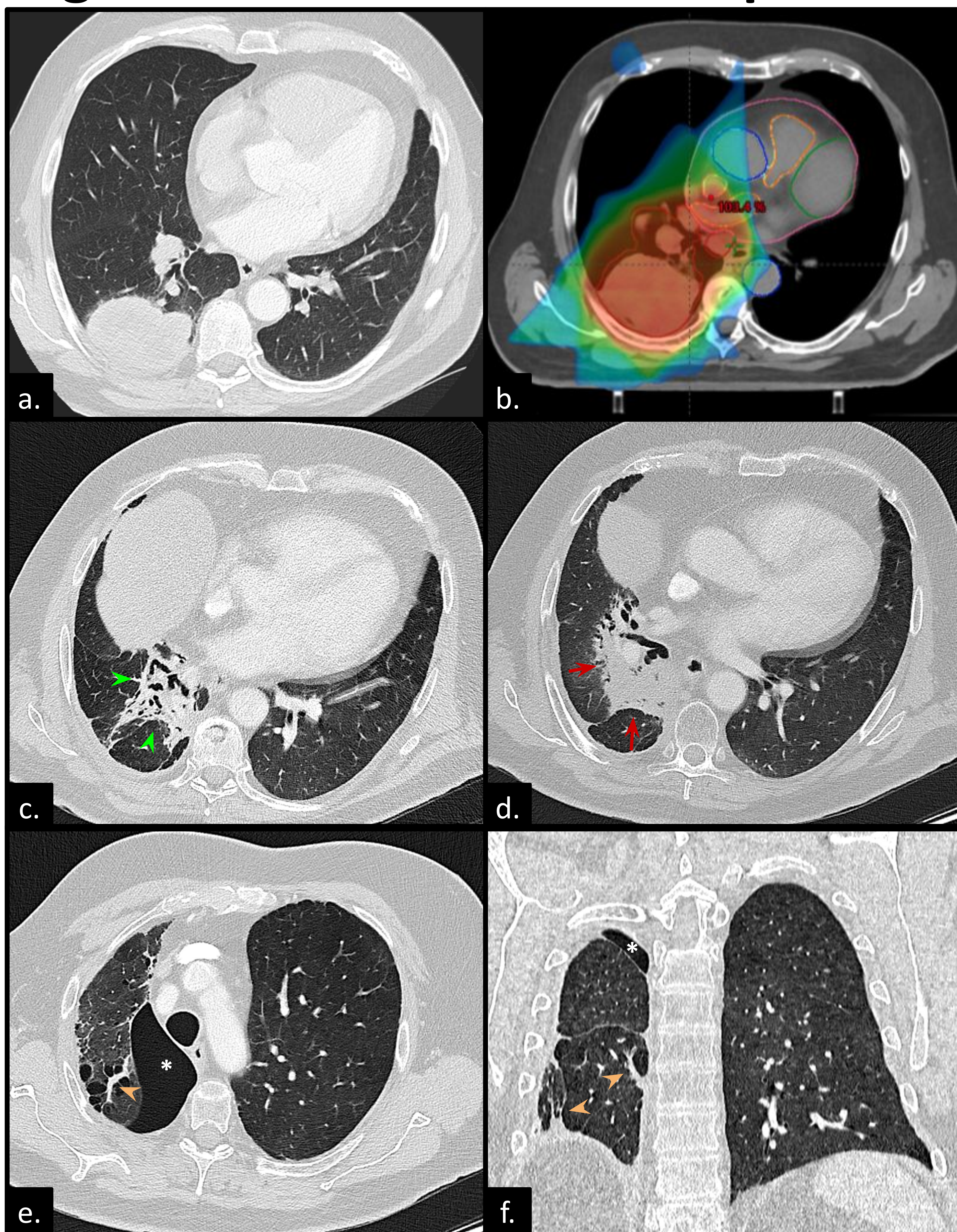


Figura 7. Cambios crónicos post RT.

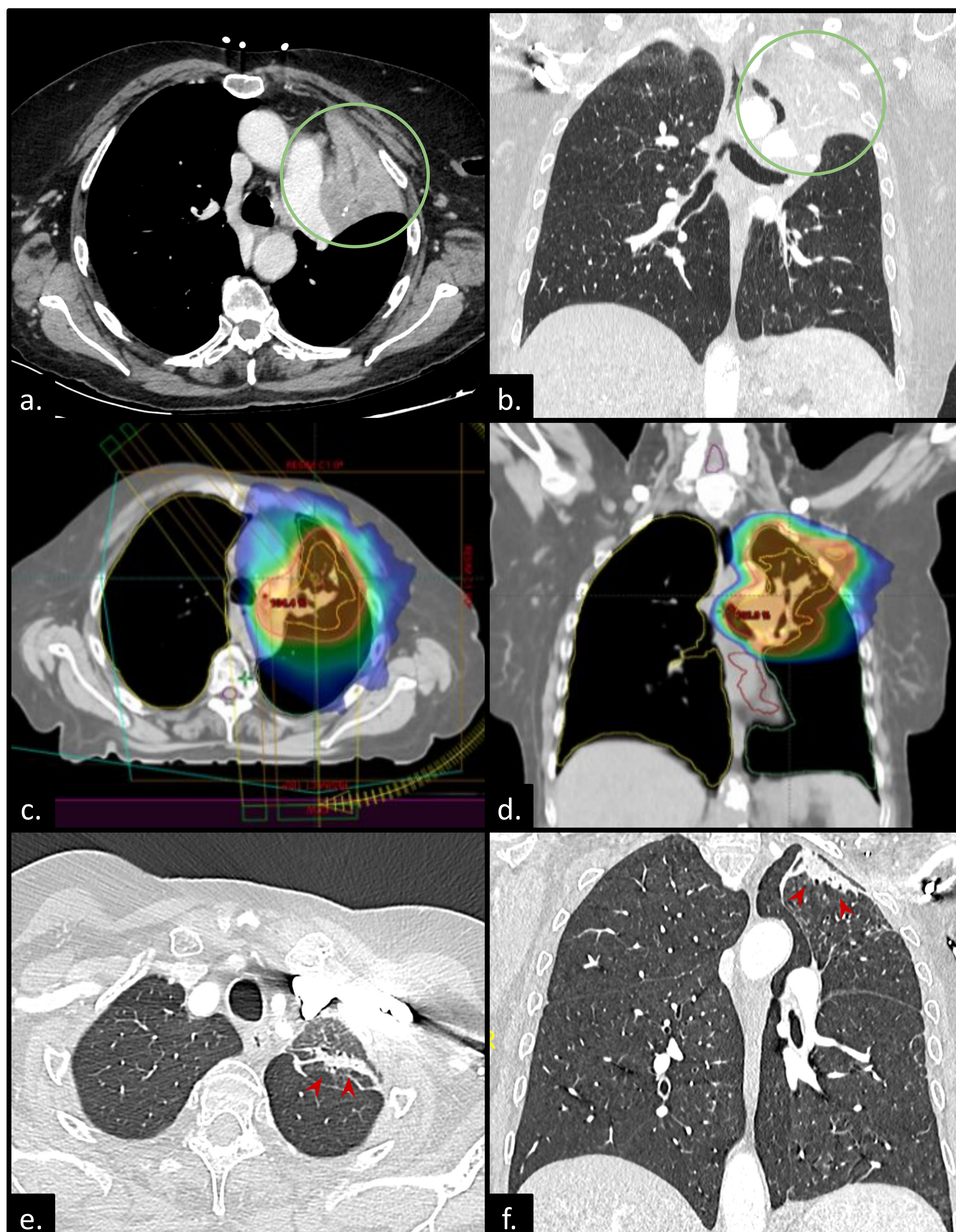


Figura 7. Mujer de 75 años, con carcinoma escamoso de pulmón en lóbulo superior izquierdo T4N2M0. TC con contraste, imagen axial en ventana de partes blandas (a) y reconstrucción coronal (b) en ventana de pulmón, que muestra una masa sólida central hiliar izquierda que asocia colapso total del lóbulo superior izquierdo (círculo verde), compatible con la lesión neoplásica primaria pulmonar. Imagen de TC en ventana de partes blandas axial (c) y coronal (d) reconstruida dosimétricamente que muestra la lesión primaria tratada con SBRT; se administró una dosis total de radiación de 66 Gy 33 fracciones. TC a los 9 meses finalizada la radioterapia, en ventana de pulmón corte axial (e) y reconstrucción en coronal (f) se observan cambios tipo scar-like en zona de radioterapia (cabeza de flecha roja).

Figura 8. Cavitación.

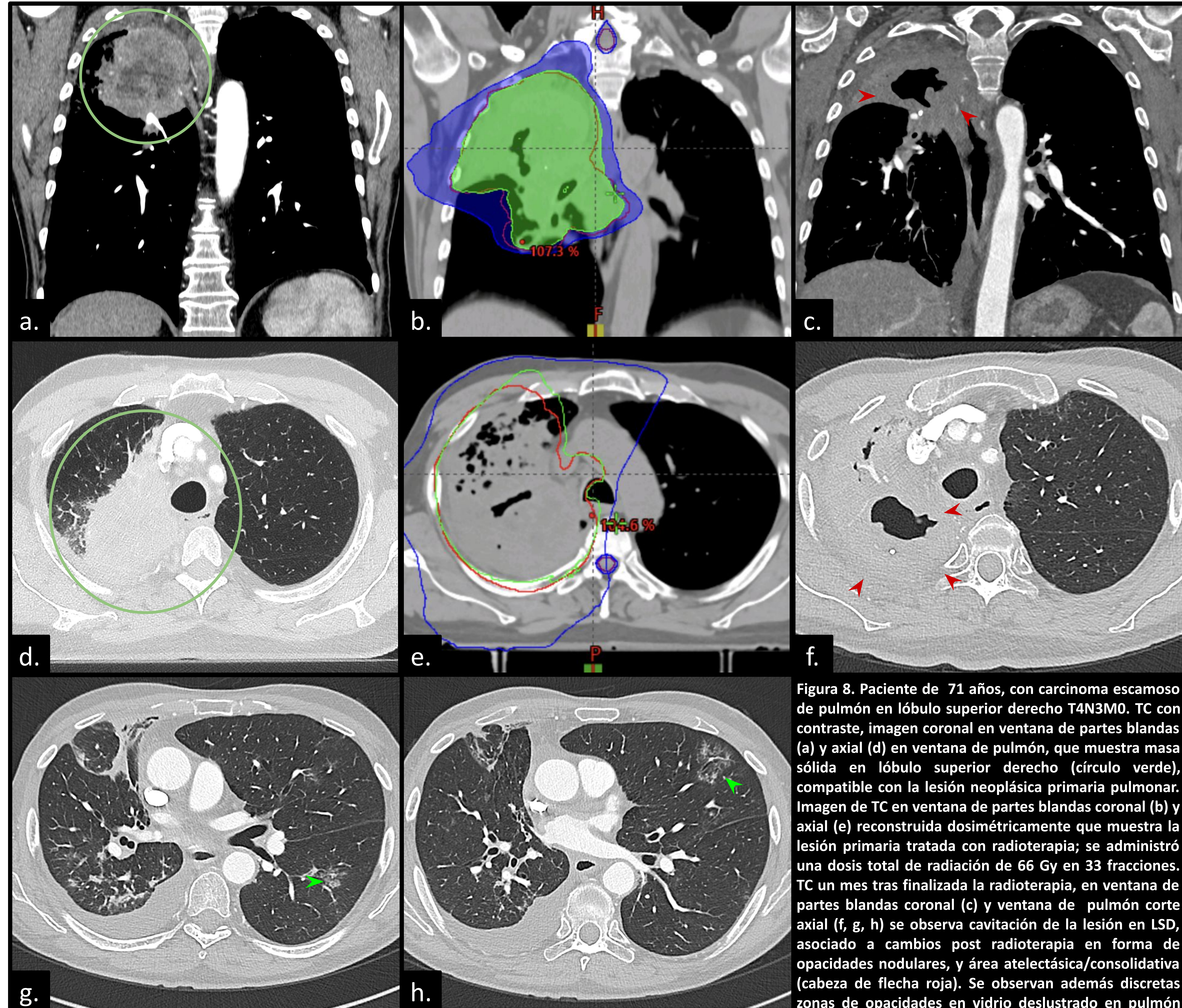


Figura 8. Paciente de 71 años, con carcinoma escamoso de pulmón en lóbulo superior derecho T4N3M0. TC con contraste, imagen coronal en ventana de partes blandas (a) y axial (d) en ventana de pulmón, que muestra masa sólida en lóbulo superior derecho (círculo verde), compatible con la lesión neoplásica primaria pulmonar. Imagen de TC en ventana de partes blandas coronal (b) y axial (e) reconstruida dosimétricamente que muestra la lesión primaria tratada con radioterapia; se administró una dosis total de radiación de 66 Gy en 33 fracciones. TC un mes tras finalizada la radioterapia, en ventana de partes blandas coronal (c) y ventana de pulmón corte axial (f, g, h) se observa cavitación de la lesión en LSD, asociado a cambios post radioterapia en forma de opacidades nodulares, y área atelectásica/consolidativa (cabeza de flecha roja). Se observan además discretas zonas de opacidades en vidrio deslustrado en pulmón contralateral que no permite descartar neumonía organizativa añadida vs focos infecciosos (cabeza de flecha verde).

Conclusión

- Para interpretar correctamente los hallazgos de las imágenes torácicas tras la irradiación torácica, el radiólogo debe estar familiarizado con las técnicas de administración de radiación más recientes, la fecha de la última administración de radioterapia, la dosis de tratamiento y el campo de tratamiento. Esta información ayuda a distinguir los cambios inducidos por la radiación de la infección o la progresión maligna.
- En nuestra práctica, encontramos que disponer de la imagen dosimétrica del plan de tratamiento mostrada lado a lado con la imagen obtenida actualmente durante la interpretación de la imagen es extremadamente útil. Especialmente cuando los cambios post tratamiento tienen morfología consolidativa nodular.
- Conocer las localizaciones anatómicas en las que se han administrado altas dosis de radiación ayuda a proporcionar una interpretación clínicamente útil, como, por ejemplo, la sugerencia de que un cambio nodular detectado es una evolución esperada de la radioterapia y no una infección o una recidiva.

Referencias

[1] Al-Umairi R, Tarique U, Moineddin R, Jimenez-Juan L, Kha LC, Cheung P, et al. CT patterns and serial CT Changes in lung Cancer patients post stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Cancer Imaging* [Internet]. 2022;22(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40644-022-00491-1>

[2] Chassagnon G, Martini K, Giraud P, Revel M-P. Radiological assessment after stereotactic body radiation of lung tumours. *Cancer Radiother* [Internet]. 2020;24(5):379–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2020.04.009>

[3] Benveniste MF, Gomez D, Carter BW, Betancourt Cuellar SL, Shroff GS, Benveniste APA, et al. Recognizing radiation therapy–related complications in the chest. *Radiographics* [Internet]. 2019;39(2):344–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2019180061>

[4] Febbo JA, Gaddikeri RS, Shah PN. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non–small cell lung cancer: A primer for radiologists. *Radiographics* [Internet]. 2018;38(5):1312–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2018170155>

[5] Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-induced lung injury. *Chest* [Internet]. 2019;156(1):150–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.033>

[6] Zhu X, Li X, Gu H, Yu W, Fu X. Radiation-induced lung injury patterns and the misdiagnosis after SBRT of lung cancer. *Eur J Radiol* [Internet]. 2019 [citado el 25 de marzo de 2024];121(108708):108708. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31704600/>

[7] Sánchez DRT, Fernández DIP, Monago DMG, Gómez DSF, Mesa DMR, Tejado PF. Cambios torácicos tras radioterapia: patrones radiológicos típicos y principales complicaciones asociadas. *seram* [Internet]. 2021 [citado el 25 de marzo de 2024];1(1). Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4135>