

Toxicidad cardiororácica inducida por terapias oncológicas:

“lo que el radiólogo debe saber”

Pablo del Nido Recio¹, Ana Ezponda Casajús¹, Manuel Rafael López de la Torre Carretero¹, Miguel Barrio Piqueras¹, César Urtasun Iriarte¹, Carmen Mbongo Habimana¹, Marcos Jiménez Vázquez¹, Daniel Zambrano Andrade¹

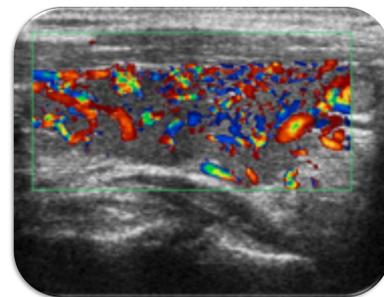
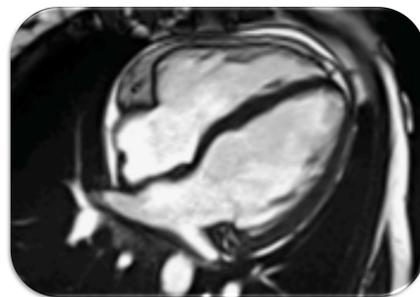
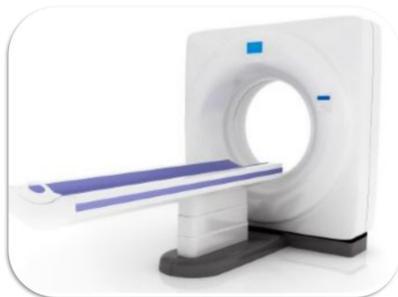
¹Clínica Universidad de Navarra, Navarra

Introducción

- Mecanismos de acción de **nuevas terapias oncológicas** dirigidas a tumores sólidos y hematológicos

Terapias dirigidas (**inhibidores de la tirosin-kinasa**) y de inmunoterápicos (**anti-PD1, anti-PDL1, anti-CTLA4...** o inmunoterapia celular, como las células **CAR-T**).

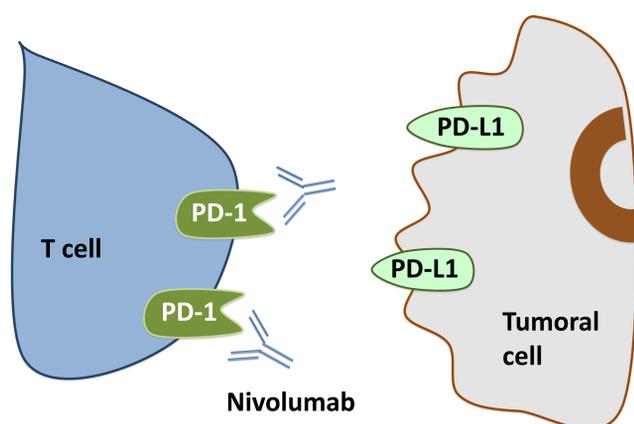
- **Hallazgos radiológicos** cardiotorácicos inducidos por las nuevas terapias
- **Mejores técnicas de imagen** para el correcto diagnóstico de la toxicidad cardiotorácica e indicar su gravedad



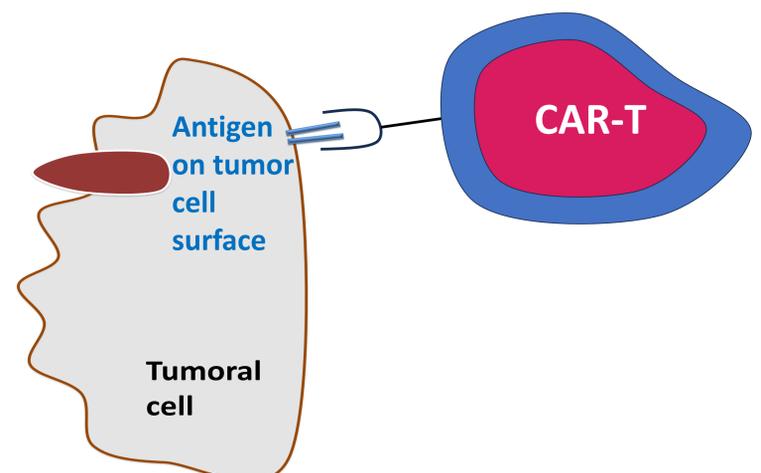
*Es necesario conocer la toxicidad secundaria a la inmunoterapia celular, que puede producir hallazgos radiológicos muchas veces no específicos (**derrame pleural, engrosamiento de septos interlobares**) o inducir un daño más severo en forma de **edema pulmonar no cardiogénico**. Aunque en muchos casos existe una **sospecha diagnóstica**, en otros, la presencia de **infiltrados pulmonares nuevos, la reducción progresiva de la atenuación de la glándula tiroidea o el incremento generalizado del tamaño de las adenopatías mediastínicas** en un paciente en respuesta parcial/estable son hallazgos “no esperados” que pueden indicar el efecto y toxicidad generados por las distintas terapias. El diagnóstico de la mayoría de ellas se realiza mediante **tomografía computarizada** de tórax si bien, en otros casos, es necesario realizar estudio dirigido (**ecografía tiroidea, resonancia cardíaca**).*

Inmunoterapia y nuevas terapias oncológicas

- La inmunoterapia estimula el sistema immune para atacar las células tumorales
- Incluye inhibidores de checkpoints (ICIs), anticuerpos monoclonales, CART-T cells...



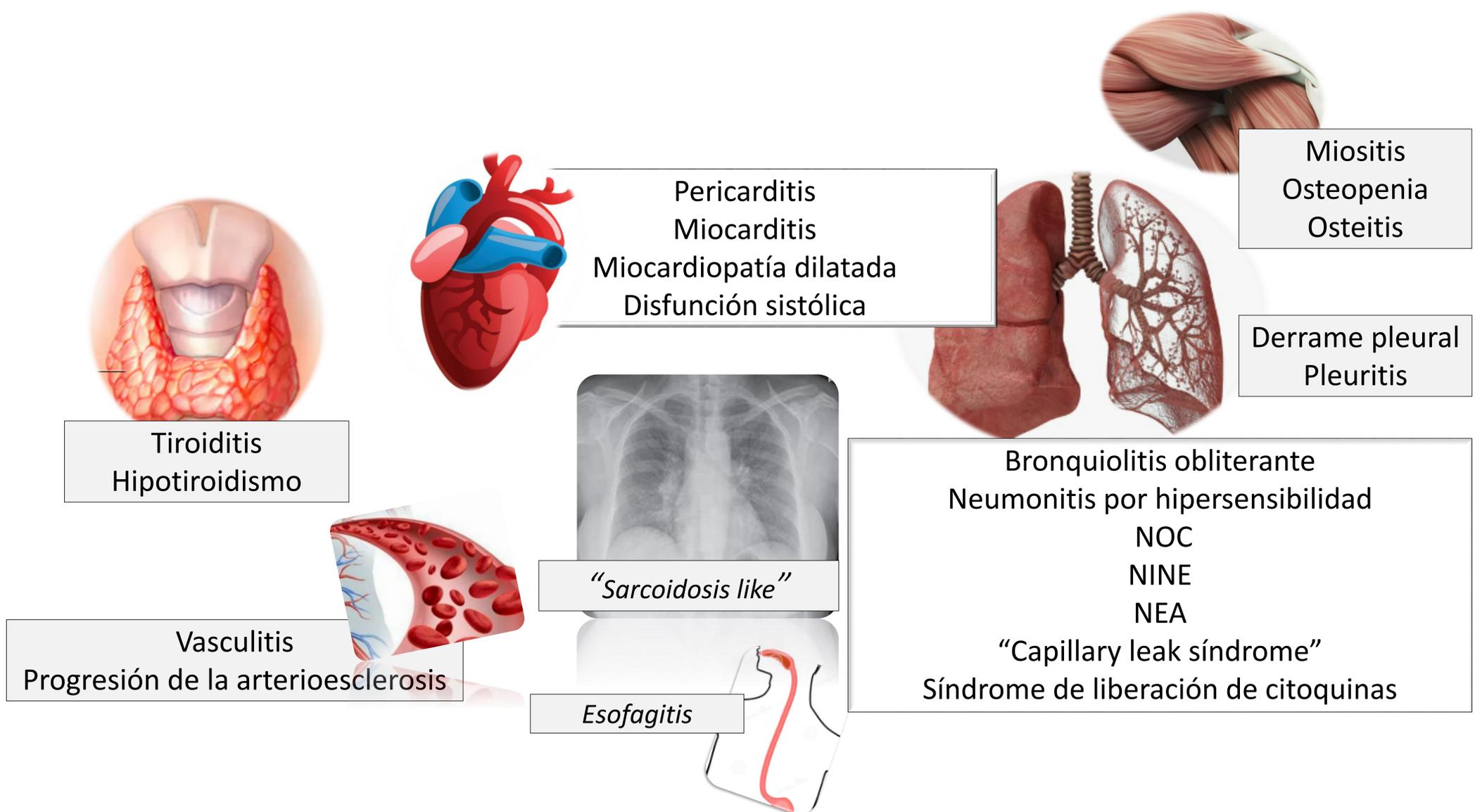
PD-L1 expresados en las células tumorales atacan a PD-1 (proteínas de checkpoint expresadas por las células T). ICIs (Nivolumab, Pembrolizumab) actúan bloqueando estos checkpoints y evitan su inactivación.



Los receptores de antígeno quimérico (CARs) reconocen y se unen a proteínas específicas o antígenos localizados en la superficie de células tumorales. Las células T son extraídas de la sangre (aféresis) y genéticamente cambiadas en el laboratorio para reconocer las CARs y atacar a las células tumorales.

El **Nivolumab** es un anticuerpo IgG4 que inhibe PD-1 y permite la activación de los linfocitos

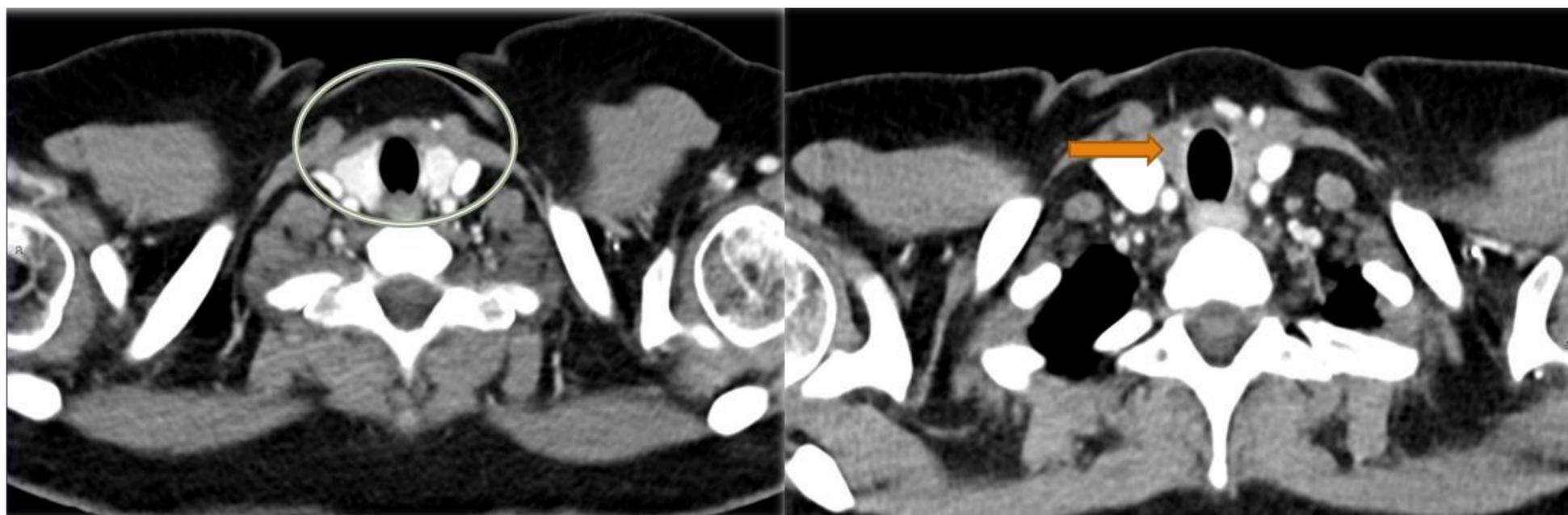
Clasificación



En este trabajo se realiza una revisión de la toxicidad inducida por las nuevas terapias detectada en función del órgano afecto: patología tiroidea (tiroiditis e hipotiroidismo), pulmonar (bronquiolitis obliterante, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía organizativa criptogénica, neumonía intersticial no específica, neumonía eosinofílica crónica, "capillary leak síndrome" y síndrome de liberación de citoquinas), cardíaca (pericarditis y miocarditis, miocardiopatía dilatada y disfunción sistólica), vascular (vasculitis, progresión de la enfermedad arteriosclerótica), adenopática (reacciones tipo "sarcoidosis"), músculo-esquelética (miositis, osteopenia, osteítis) o pleural (derrame pleural y pleuritis).

Tiroiditis inmunomediada

Pre y postratamiento

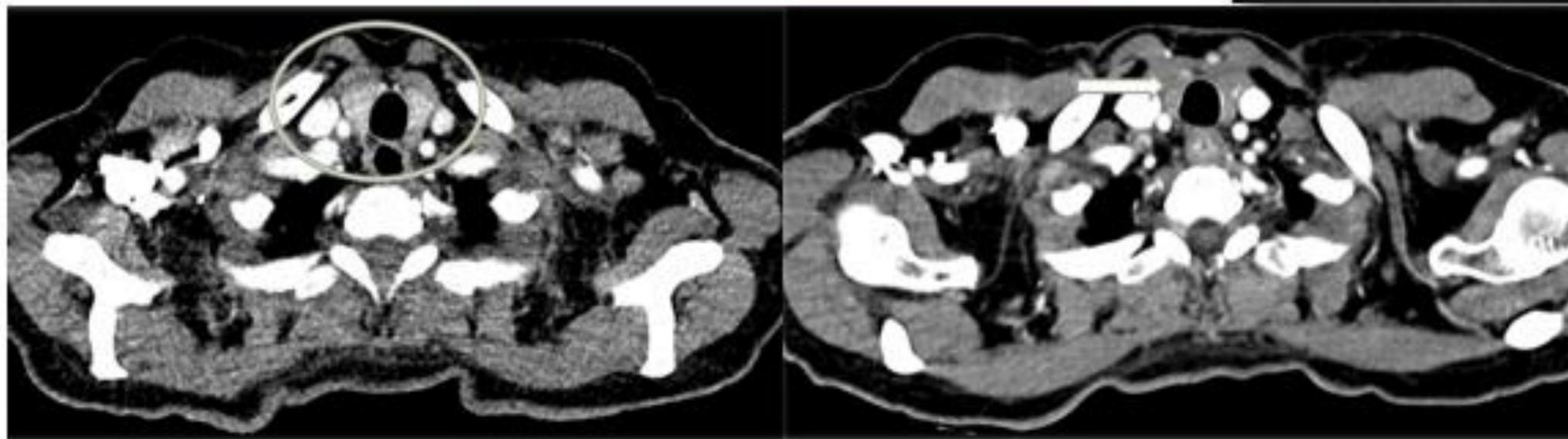
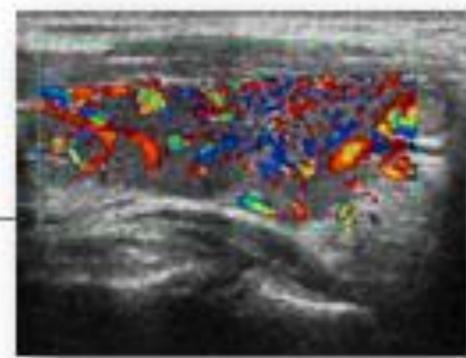


29/12/20

31/08/23

Hipotiroidismo

Pre y postratamiento: Durmalumab



07/11/22

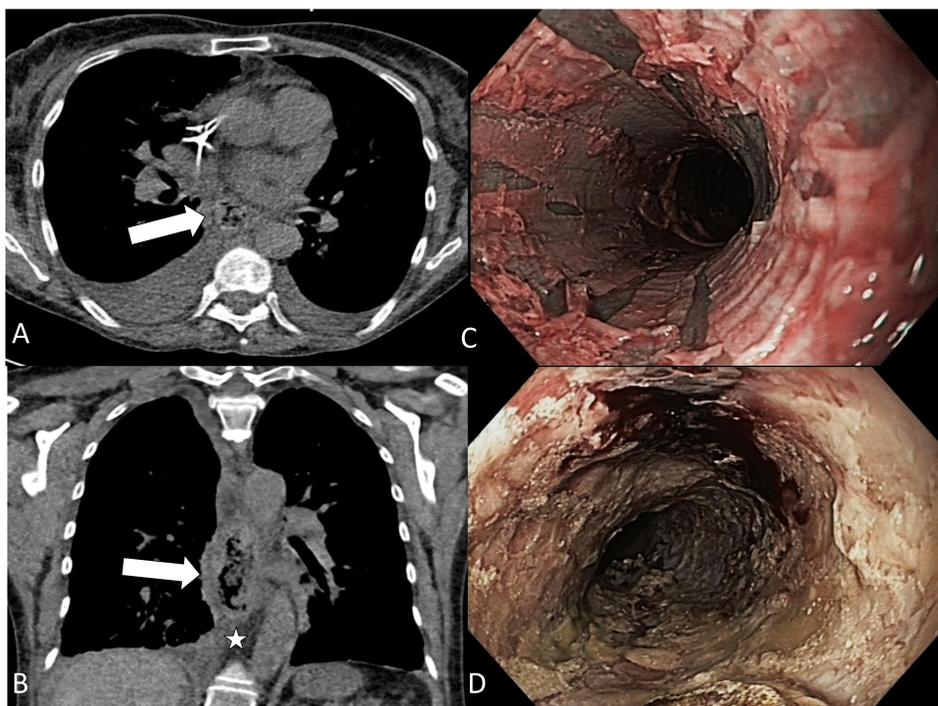
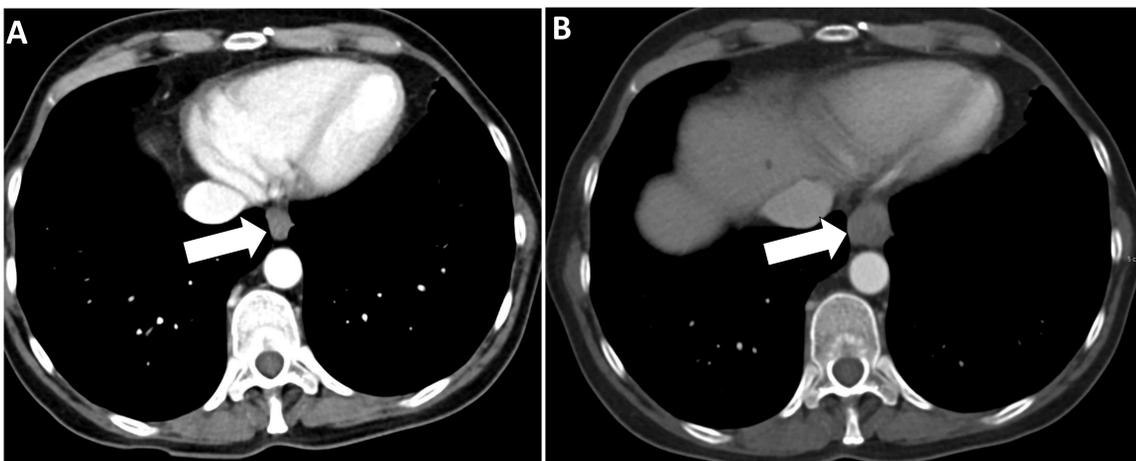
08/03/23

Esofagitis por RT/QT

- Toxicidad frecuente, especialmente si **QT** concomitante
- Disfagia, náuseas, odinofagia, molestia subesternal...

- Engrosamiento mural circunferencial
- Realce de la mucosa
- Edema submucosa
- Ulceración
- Fístula

AdenoCa gástrico. Pre (A) y post (B) FOLFIRI



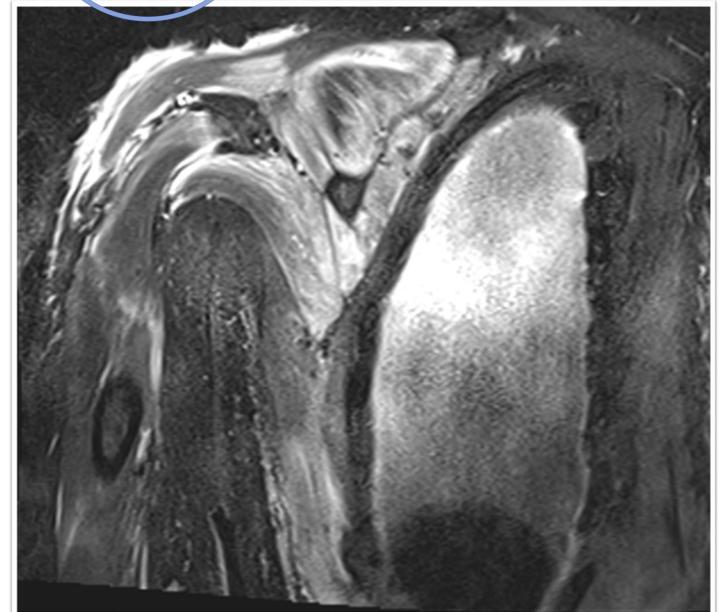
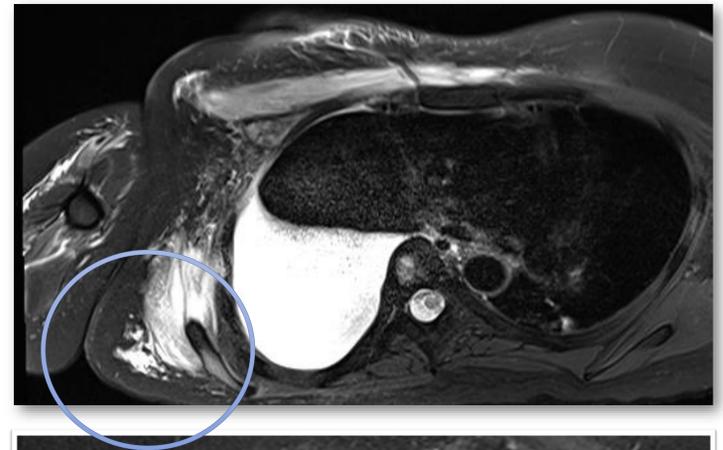
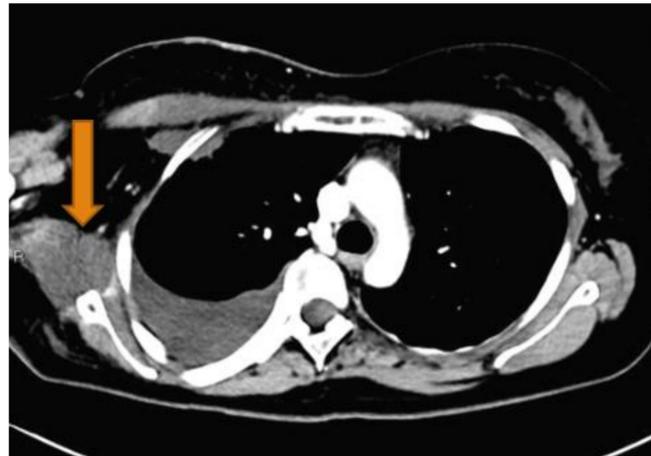
Esofagitis necrotizante
LNH y SMD 15 d post-TMO

Mujer de 62 años con LNH y SMD en el día 15 después de trasplante alogénico de células madre. Presenta fiebre, neutropenia, vómitos, dolor epigástrico, disfagia e hipotensión. Se observa un esófago dilatado (flechas blancas) con burbujas de aire en el interior de una pared esofágica gruesa, sugestiva de necrosis aguda esofágica confirmada en la endoscopia.

Miositis post-RT/QT



Adenocarcinoma de pulmón
RT
Cisplatino y Gemcitabina



Revisión en 2022 con dolor en región axilar y aumenta con movimientos. Derrame pleural y neumonitis r dica. Tambien presentó cáncer de mama.

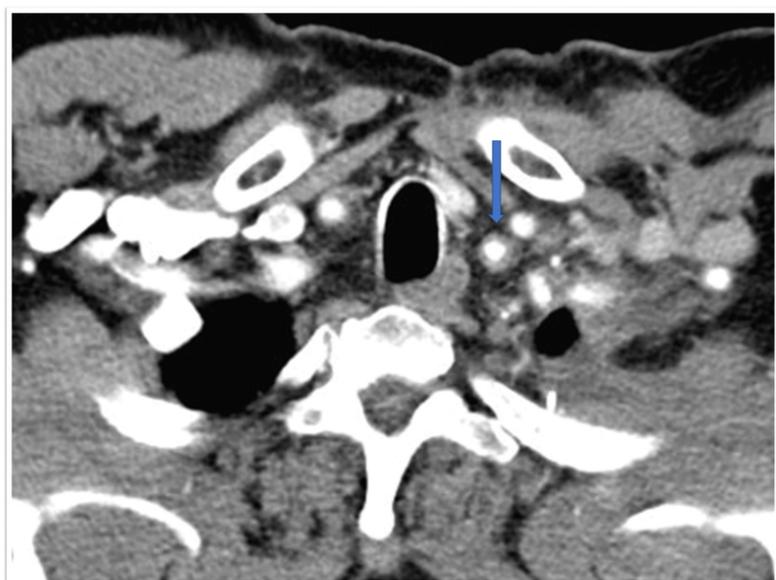
Miositis post tratamientos de la musculatura **paraescapular** y **pectorales**.

Aumento del volumen y áreas de hipodensidad afectando a los músculos pectoral mayor y menor y a la musculatura paraescapular ipsilateral, secundario a la afectación inflamatorio por tratamiento.

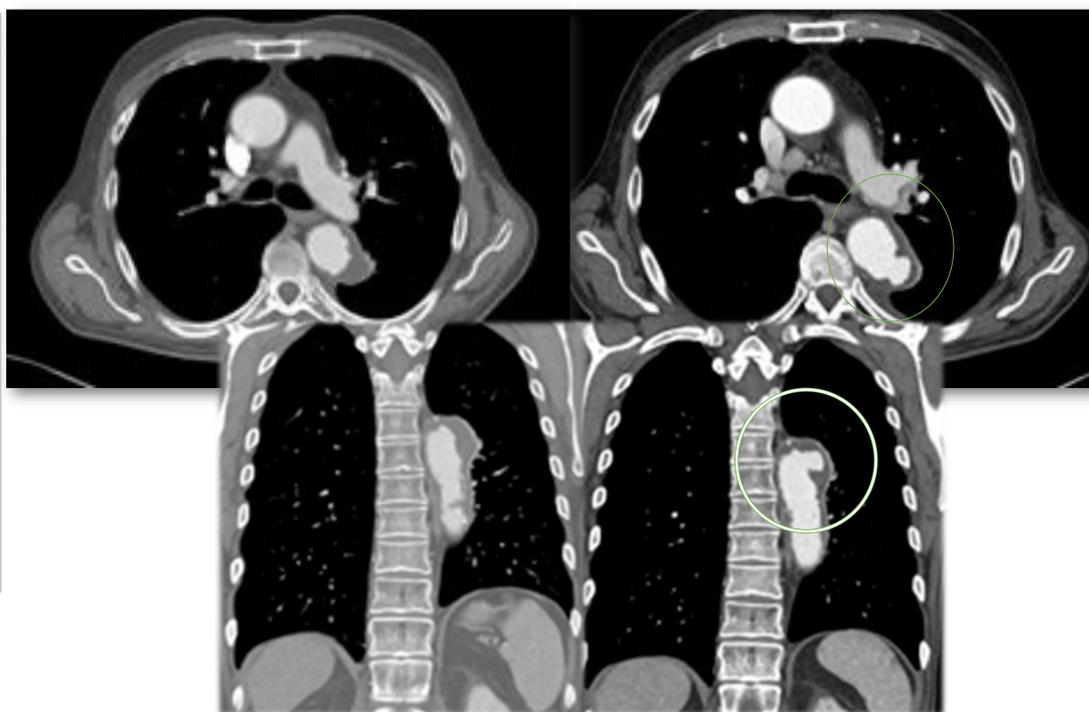
La RM muestra edema a este nivel, manifestado como un **aumento de señal en T2 STIR y T2WI**.

Vasculitis post-RT

Úlcera aórtica: progresión



ACI: arteritis postrádica



Afectación pulmonar

Neumonitis por inmunoterapia: **5 patrones radiológicos:**

1. NOC
2. Opacidades en vidrio deslustrado
3. NINE
4. Por hipersensibilidad
5. Indeterminada

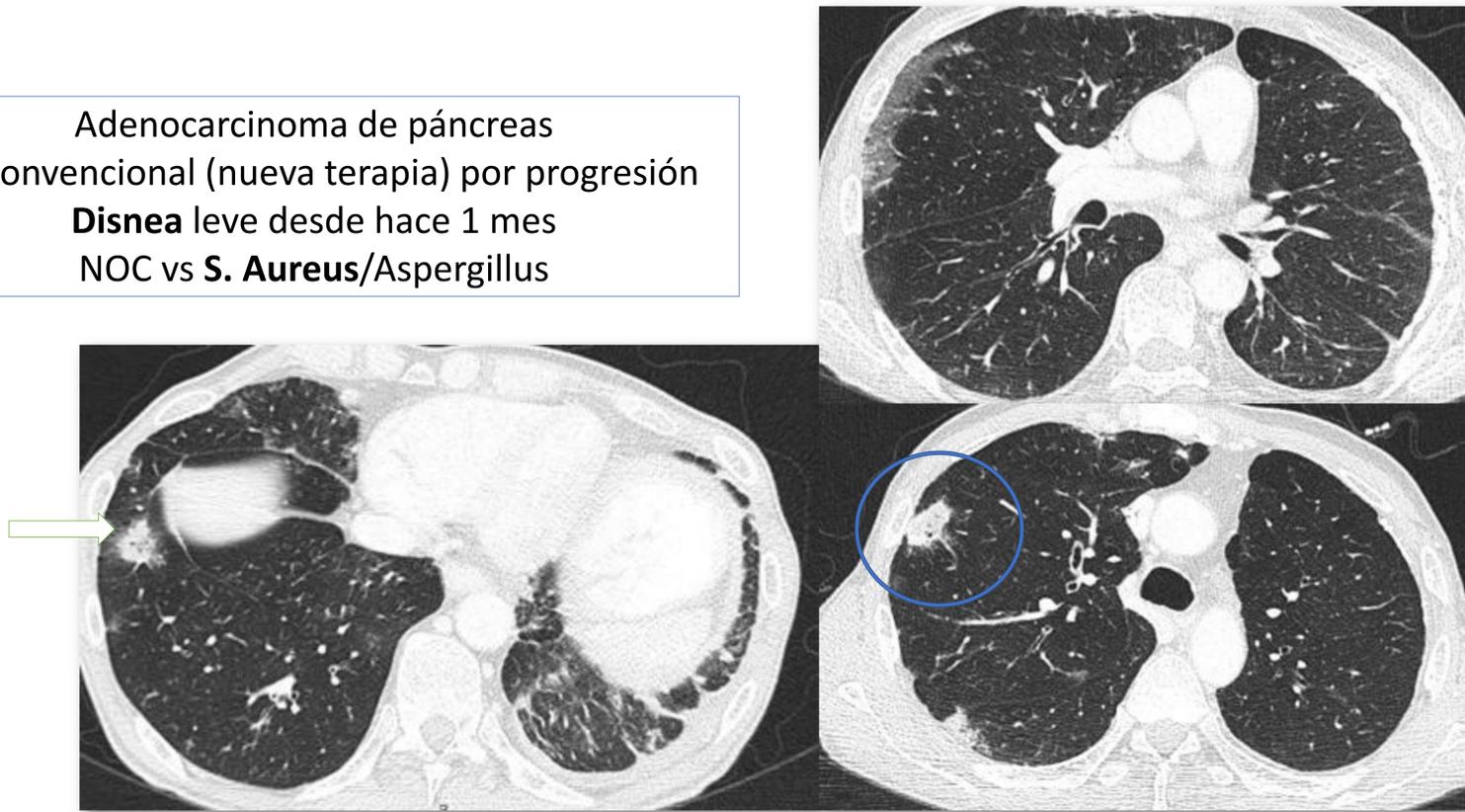


Mediana de tiempo de instauración:
2,8 a 7,2 meses (desde 9 días a 19 meses)

Se suele resolver en **2 meses**

NOC

Adenocarcinoma de páncreas
QT convencional (nueva terapia) por progresión
Disnea leve desde hace 1 mes
NOC vs **S. Aureus**/Aspergillus

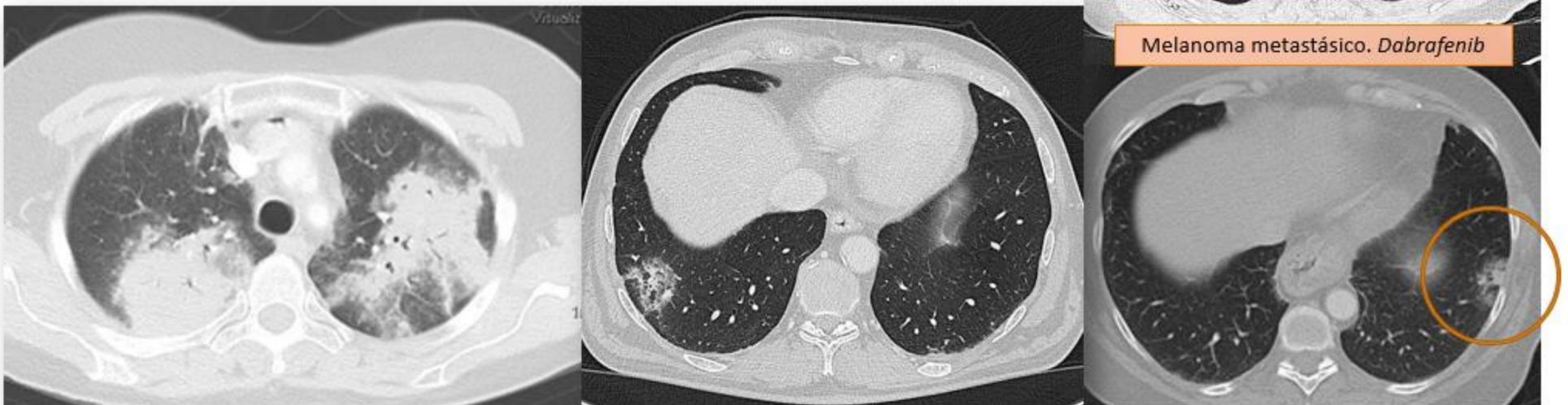


Ca de pulmón. Inmunoterapia

Ca de colon. Capecitabina y oxiliplatino

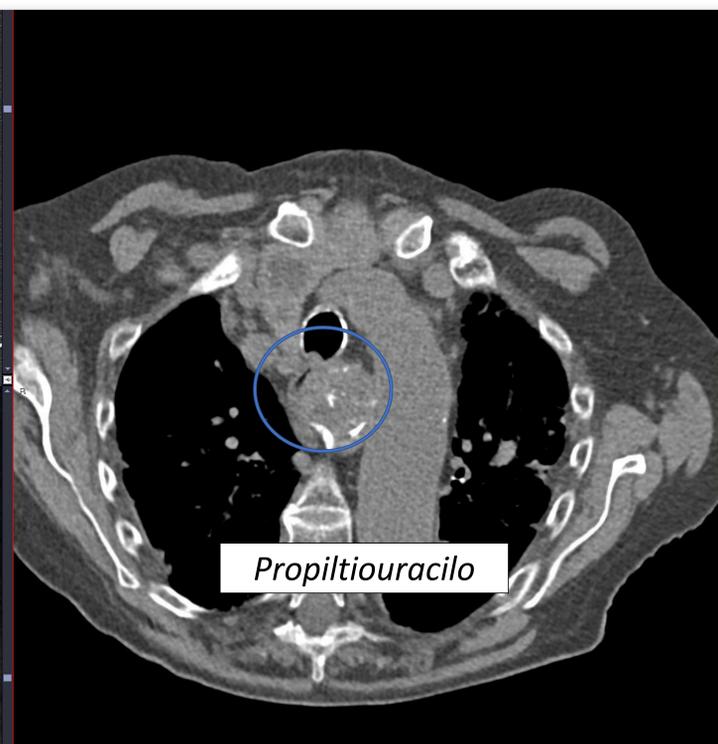
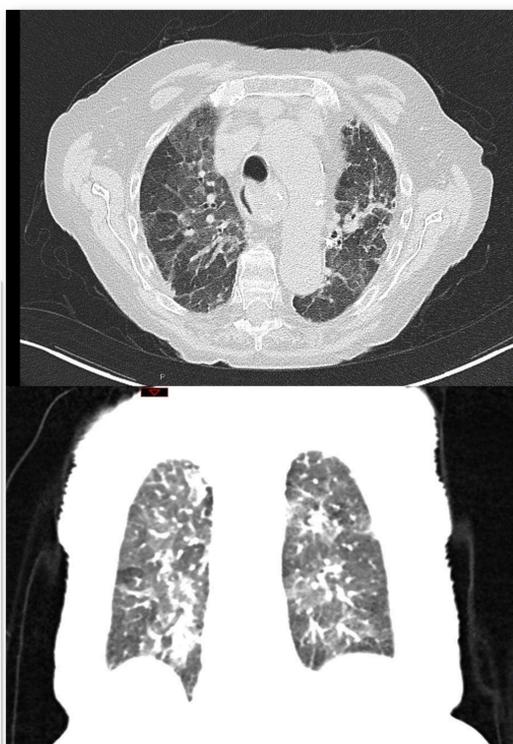
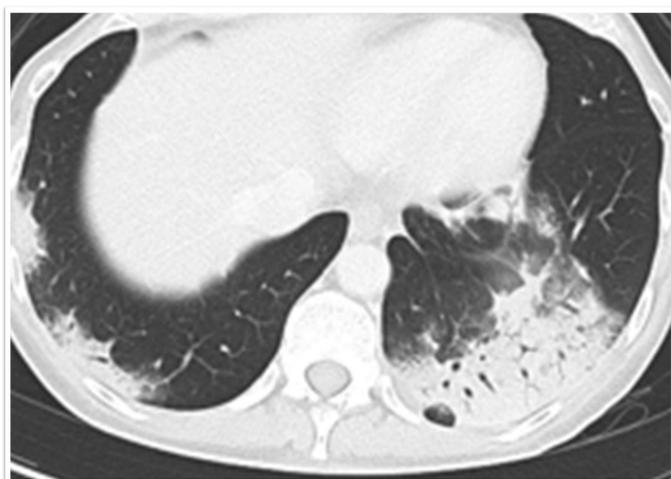


Melanoma metastásico. Dabrafenib

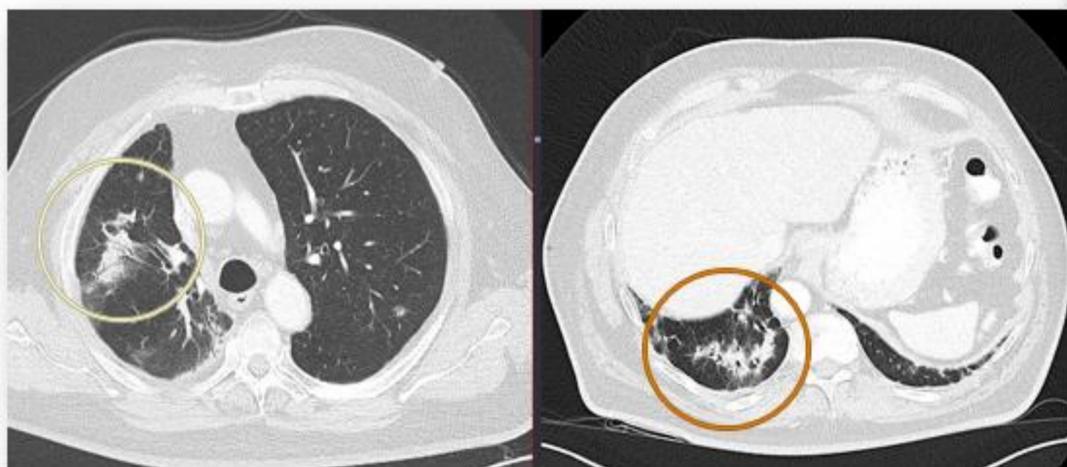


Neumonitis por hipersensibilidad

PDL1



Pembrolizumab

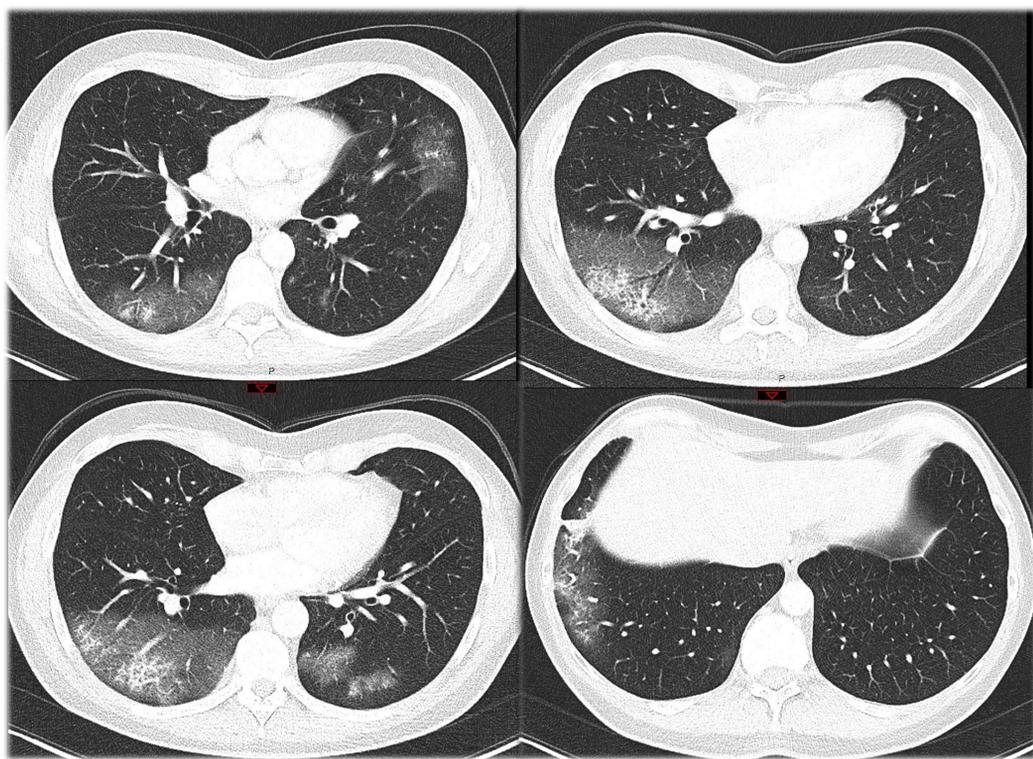


Adenocarcinoma de cervix
Nivolumab-Ipilimumab



NINE

Oxaliplatino y capecitabina



Cáncer microcítico de próstata



← 12/04/22

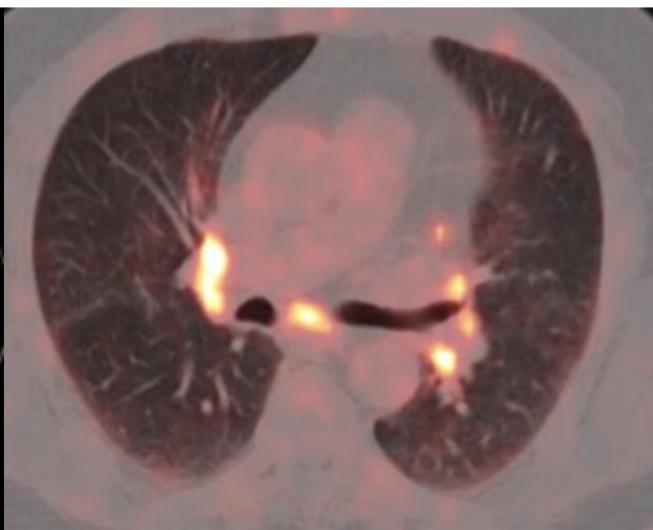
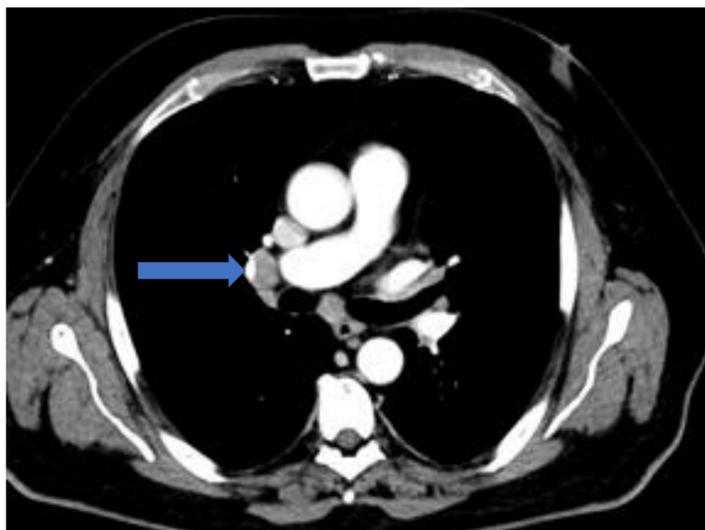
06/06/22 →



Reacción Sarcoidosis-like

- Asintomáticos
- PET: ayuda a diferenciar la afectación granulomatosa de la maligna
- Resolución en **3 meses**

Melanoma nasal
Ipilimumab y Nivolumab



NEA

- Típicamente afectación **periférica**
- **Lóbulos superiores**

> Trastuzumab y Oxaliplatino



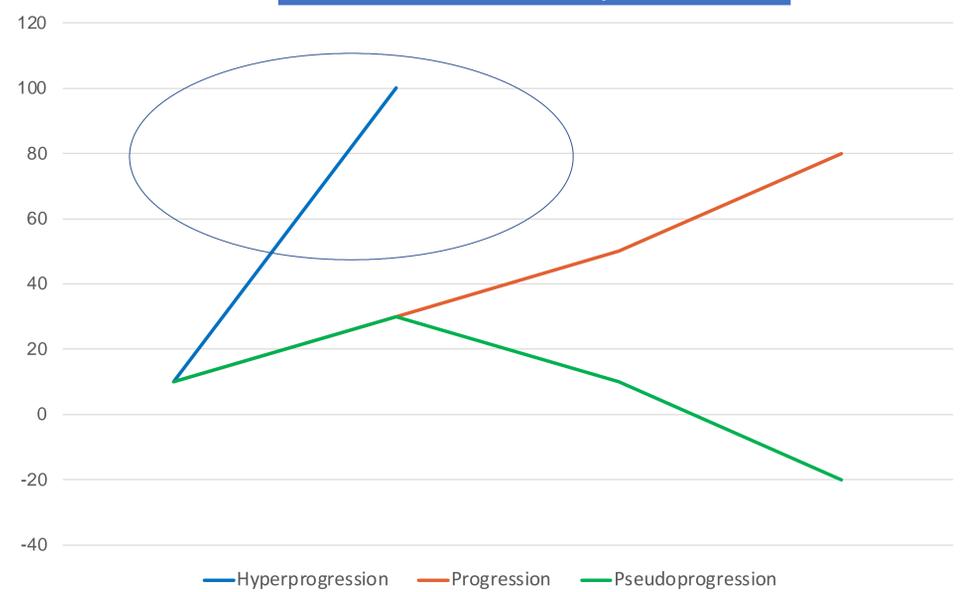
Eosinofilia
Elevación de Ig E

Hiperprogresión (HDP)

Peor pronóstico



Patrones de respuesta a la inmunoterapia



Pseudoprogresión and hiperprogresión como nuevas formas de respuesta a la inmunoterapia.

*BioDrugs volume 34, pages 463–476 (2020)
JAMA Netw Open. 2021;4(3):e211839.*

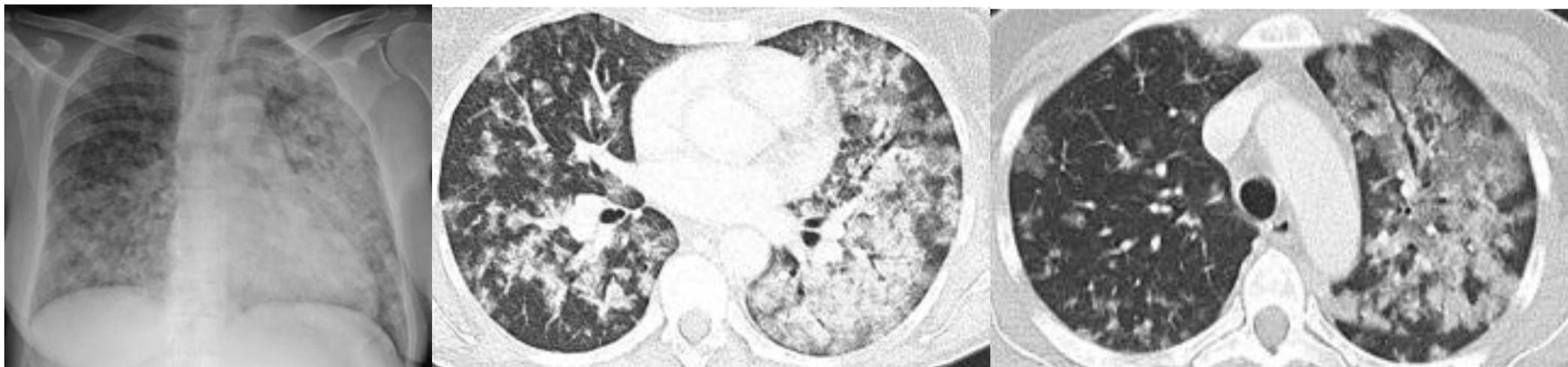
Síndrome de liberación de citoquinas (CRS)

CART-Cells

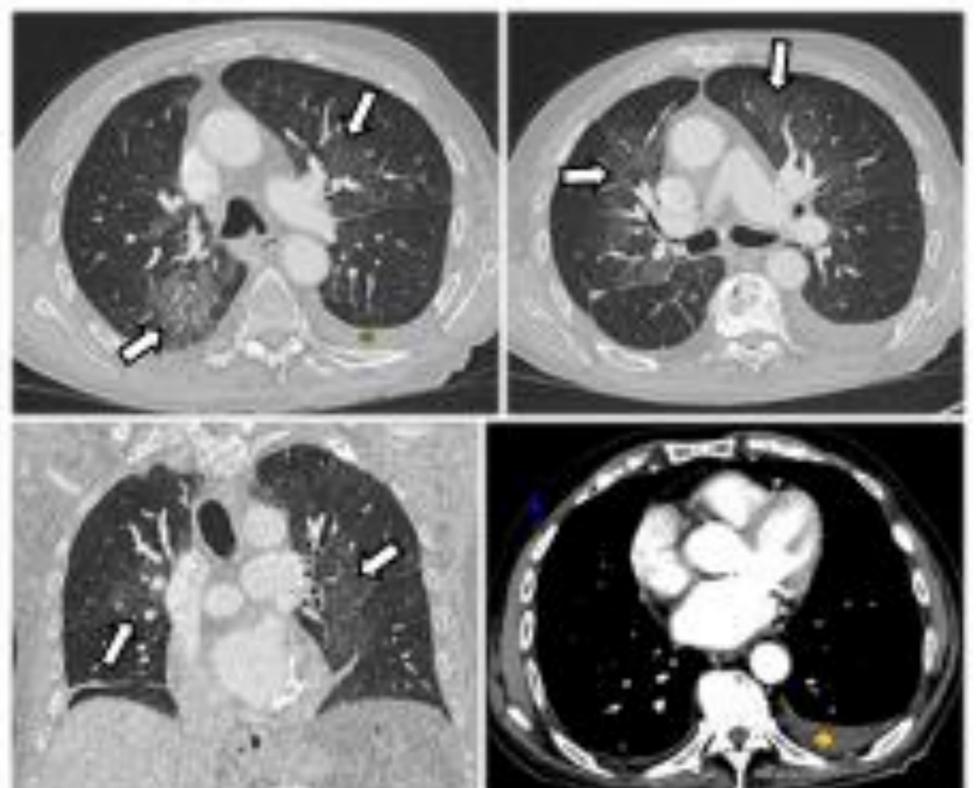
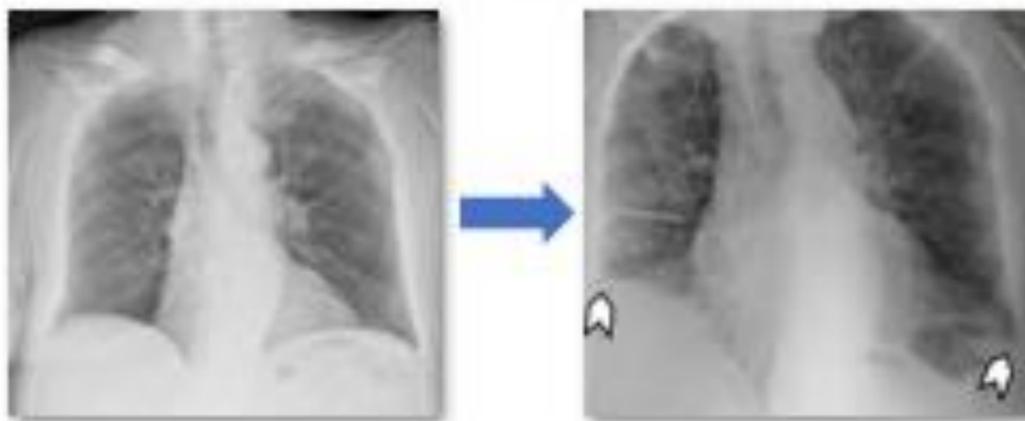


Tumores hematológicos (LLA, MM, linfoma de células B...)

CRS ocurre a los 3 días post-infusión
(a veces a las 2 semanas)

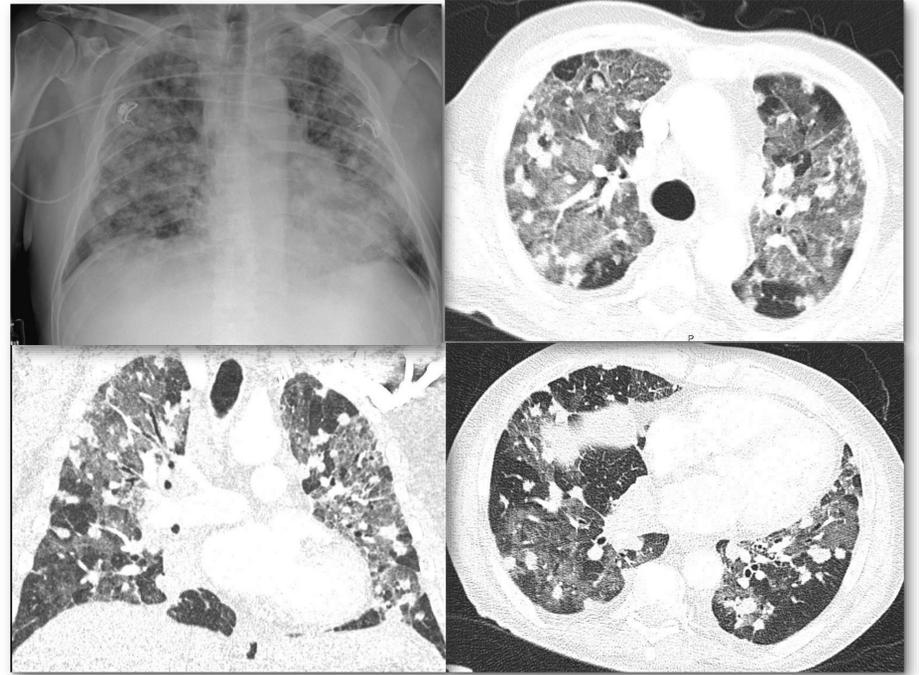


Fiebre, fatiga, edema, IRA, toxicidad cardíaca y síndrome de fufa capilar



Síndrome de fuga capilar (SFC)

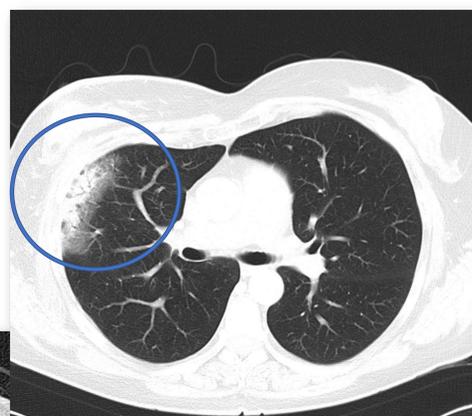
- **Extravasación de plasma sanguíneo** debido a un aumento de la permeabilidad capilar a proteínas (presión oncótica baja)
- Edema pulmonar no cardiogénico, edema muscular, fracaso renal...shock
- Rápida progresión y elevada tasa de mortalidad



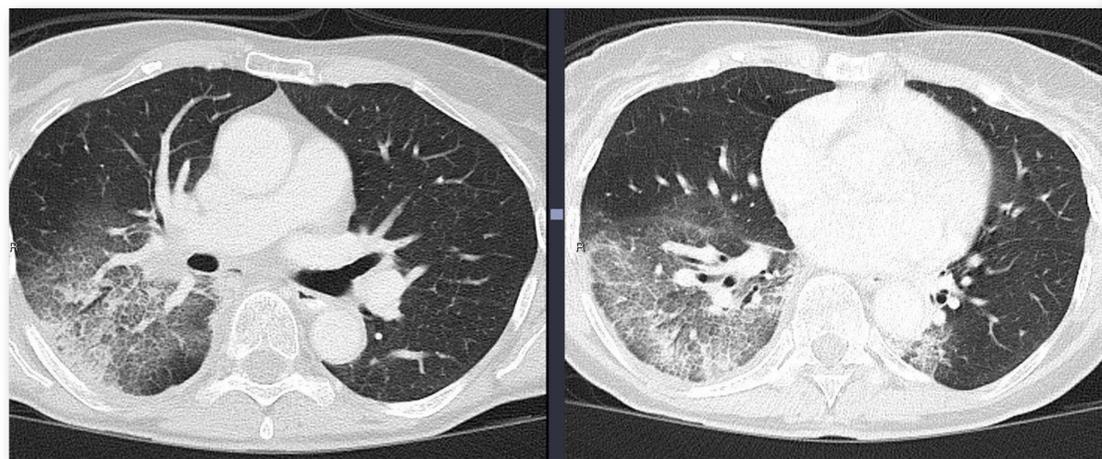
Adenocarcinoma colorectal estadio IV con metástasis pulmonares en tratamiento con inmunoterapia

Neumonitis post-RT

Shwanoma

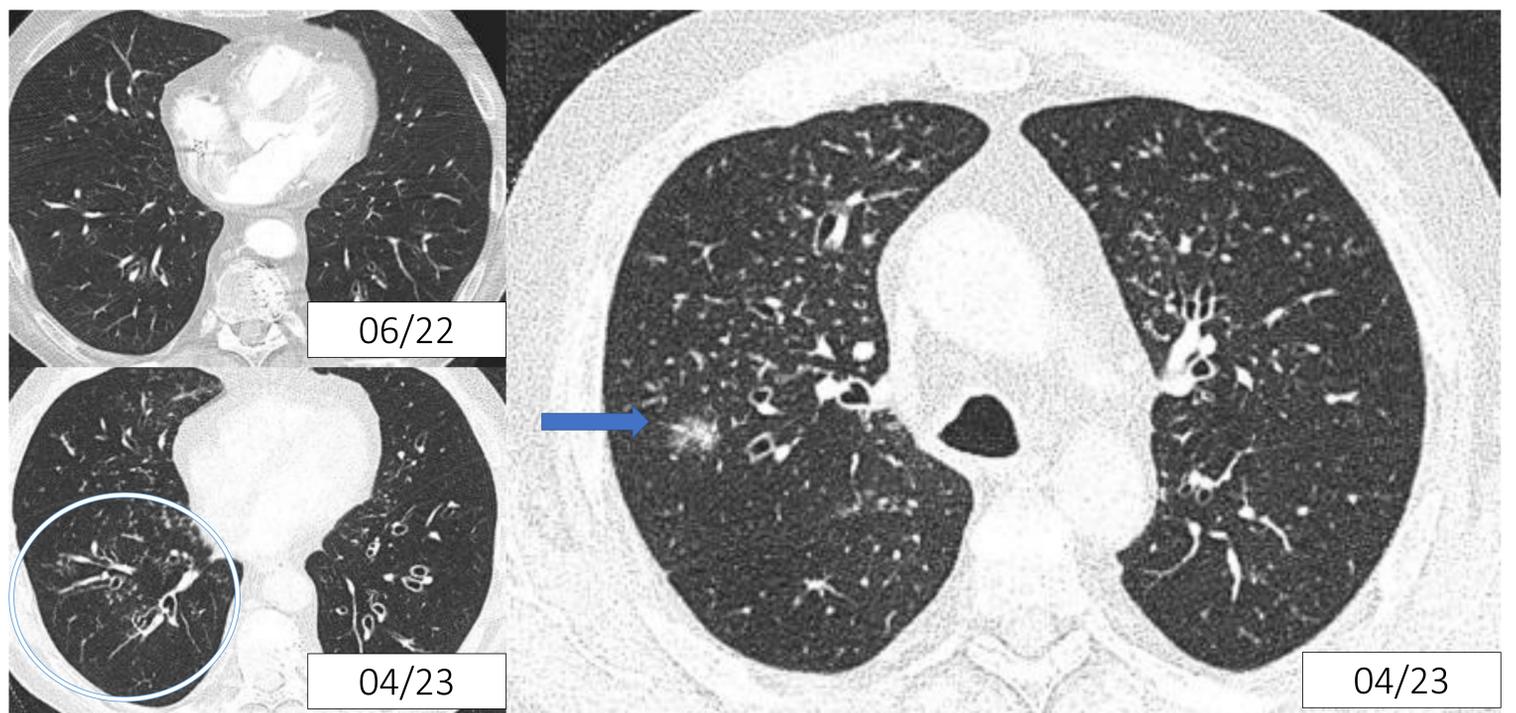


Cáncer de mama



Bronquitis y bronquiolitis post-TPH

*EICH pulmonar
vs
Bronquiolitis
obliterante*



Conclusiones

- La toxicidad cardiotorácica inducida por las terapias oncológicas supone un reto diagnóstico para el radiólogo, quien debe ser capaz de sospecharla y diferenciarla de otras entidades.
- El radiólogo cardiotorácico debe conocer los principales patrones radiológicos cardiotorácicos inducidos por las nuevas terapias, así como las técnicas de imagen que nos permiten una mejor evaluación de la respuesta al tratamiento.
- La toxicidad cardiotorácica es un diagnóstico de exclusión, por lo que resulta imprescindible una relación temporal.
- En la aproximación radiológica se debe valorar los antecedentes de tratamiento con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia o trasplante.

Bibliografía

- Souza et al.: New targeted molecular therapies for cancer: radiological response in intrathoracic malignancies and cardiopulmonary toxicity: what the radiologist needs to know. *Cancer Imaging* 2014 14:26.
- Díaz Arancibia, D., Nogueira Mañas, I., Margelí Cervera, V., Guasch Arriaga, I., Pérez Balaguero, A. C., & Casero Navarro, F. (2018). Afectación pulmonar por toxicidad farmacológica. *Seram*.
- Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Aug;17(8):474-502. doi: 10.1038/s41569-020-0348-1. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32231332; PMCID: PMC8782611.
- T. Lopez-Fernández, P. Thavendiranathan. Emerging Cardiac Imaging Modalities for the Early Detection of Cardiotoxicity Due to Anticancer Therapies. 2016. *Revista Española de Cardiología*.