

## **Puntos clave en el seguimiento del cáncer de pulmón: Efectos de la radioterapia y su diagnóstico diferencial.**

**Tipo:** Presentación Electrónica Educativa

**Autores:** Ana Alvarez Vázquez, Chawar Hayoun Chaara, Antonio Maldonado Suarez, Ana Fernández Alfonso, Felipe Couñago Lorenzo, Vicente Martinez De Vega

### **Objetivos Docentes**

Explicar las nuevas técnicas de radioterapia utilizadas y mostrar los patrones de alteración radiológica que condicionan.

Demostrar la importancia de conocer la técnica, los tiempos y los campos de irradiación para poder entender los cambios secundarios a radioterapia.

Remarcar la importancia de una aproximación multimodal y el uso del PET-TC.

Describir y ejemplificar los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta.

Definir los puntos clave para el seguimiento por imagen del cáncer de pulmón.

### **Revisión del tema**

#### **Introducción**

El cáncer de pulmón es una de las patologías más frecuentes en nuestro medio. Con los nuevos tratamientos se consigue aumentar la supervivencia a largo plazo, incluso en los estadios más avanzados. De esta forma, tras el diagnóstico, el control por imagen del tratamiento es parte fundamental del trabajo diario del radiólogo torácico.

En la actualidad, las nuevas técnicas de radioterapia (RT) tienen un papel muy importante en el tratamiento, sobre todo en pacientes no operables en estadios I y II, (con intención curativa), en los tumores resecables en estadios avanzados (como tratamiento adyuvante) y en los pacientes con tumores localmente avanzados e irresecables, siendo junto con Quimioterapia (QT) el tratamiento primario local. También se usa como tratamiento paliativo en estadios avanzados y como control local en las recidivas locales.

Así, en el seguimiento por imagen de los pacientes tratados de cáncer de pulmón, muchas de las veces nos encontraremos ante un pulmón irradiado. Es de suma importancia que los radiólogos estemos familiarizados con el espectro de alteraciones secundarias a RT para realizar una interpretación y diagnóstico diferencial adecuados.

Por esta razón, nos parece oportuno explicar las diferentes técnicas de radioterapia utilizadas, los

patrones de alteración radiológica que condicionan, su diagnóstico diferencial y la utilidad de una aproximación multimodal y del uso del PET-TC.

### **Nuevas técnicas de Radioterapia**

Está ampliamente demostrado que a mayor dosis de radiación, mejor control local del tumor, encontrándose la dosis máxima de RT limitada por la exposición de pulmón sano y los efectos secundarios sobre él. Por ello, se han desarrollado nuevas técnicas de RT buscando disminuir la cantidad de pulmón sano irradiado, disminuyendo así la toxicidad pulmonar, y posibilitando aumentar la dosis en el tumor. La aparición de estas nuevas técnicas se ha visto favorecida por mejoras en las técnicas diagnósticas que nos permiten definir mejor el volumen tumoral, mejoras en el tratamiento de QT y las mejoras en la planificación de la RT que permite complejos campos de irradiación en varias direcciones y planos.

Únicamente queremos resumir unas nociones básicas para el radiólogo sobre las técnicas avanzadas de RT, para entender en qué consiste el tratamiento y así comprender mejor los hallazgos radiológicos secundarios al mismo.

RT conformada en 3D (3DCRT) se integra la información de un TC para detectar y planificar el volumen *tridimensional* de tratamiento, y, a continuación, diseñar con un programa informático los *múltiples haces* de irradiación con varias orientaciones. Se usan varios campos de irradiación para acabar dando una dosis fraccionada por día menor de 2Gy por campo que se mantiene 6-7 semanas. Al distribuirse la radiación en múltiples haces las estructuras normales obtienen dosis menores y el tumor dosis muy altas (hasta 70Gy). ([Figura 2](#))

RT estereotáxica (SBRT) usa un sistema de referencia externo, compuesto por coordenadas tridimensionales, que permite localizar el *punto exacto para dar dosis altas hipofraccionadas* sin irradiar el mediastino y minimizando la radiación en tejidos sanos, generando un mayor gradiente entre la periferia de la lesión y el pulmón adyacente. Es una técnica enfocada a los tumores pequeños (T1 y T2) inferiores a 6cm. Se usa un esquema hipofraccional con un total de 50-60Gy en 3-5 fracciones en 1-2 semanas con una alta dosis ablativa por fracción (10-20Gy), resultando en reducción del tiempo de tratamiento. ([Figura 3](#))

RT de intensidad modulada, (IMRT) Consiste en alterar la intensidad de la radiación de forma no uniforme en distintas áreas de un mismo campo de tratamiento mediante la interposición de filtros o moviendo el colimador multiláminas durante la emisión del haz de irradiación. En resumen, focaliza la mayor dosis en el tumor, usando un acelerador lineal con gradientes marcados con los tejidos adyacentes. Se suelen usar hasta 5-7 campos *adaptados a la morfología del tumor* con distintas dosis de irradiación. ([Figura 4](#))

### **Efectos de la RT en el pulmón**

Hay una serie de factores interrelacionados entre sí que influyen en las probabilidades de daño pulmonar por RT. A continuación, resumimos algunos de los más estudiados clásicamente. Nos parece importante estar familiarizados con estos conceptos a la hora de abordar un seguimiento radiológico, para tener referencias del riesgo de alteraciones clínicas y morfológicas en el curso del tratamiento. ([Figura 5](#))

Influyen factores del paciente, como la edad, enfermedad pulmonar preexistente y capacidad pulmonar. Varios agentes de QT pueden potenciar los efectos de la radiación, como por ejemplo: Actinomicina D, Adriamicina, Bleomicina y Busulfan.

En relación con los parámetros de RT:

Dosis total: la asociación entre la dosis y el daño pulmonar es exponencial. Uno de los parámetros más utilizados para calcular el riesgo de daño pulmonar en la dosis media pulmonar. Raramente tendremos manifestaciones radiológicas de neumonitis por debajo de 20Gy y casi siempre por encima de 40Gy.

Dosis fraccionada: fraccionar la dosis total reduce el impacto biológico. El número y el tamaño de las dosis diarias también tiene efecto sobre el riesgo.

El volumen de pulmón irradiado: Cuando más del 50% del pulmón es irradiado la neumonitis sintomática tiene mayor prevalencia.

V20: porcentaje de pulmón sano que recibe dosis igual o mayor a 20Gy, es otro de los factores más utilizados para el estratificar el riesgo de neumonitis, independientemente del tamaño tumoral.

### **Hallazgos por imagen**

Los efectos de la radioterapia en el pulmón pueden dividirse en dos estadios clínicos: uno precoz y transitorio donde predomina la neumonitis por radiación y uno más tardío que se caracteriza por fibrosis crónica. Estos estadios son la expresión del daño alveolar difuso que evoluciona temporalmente, pasando por tres fases distintas: exudativa, proliferativa y crónica fibrótica. [\(Figura 6\)](#)

Para la estadificación temporal tomaremos de referencia el último día que se administró radioterapia, un dato fundamental que debemos conocer antes de abordar el seguimiento del cáncer de pulmón.

Inmediatamente después de la radiación podremos ver disminución de tamaño de la tumoración sin otros hallazgos asociados.

La neumonitis por radiación normalmente ocurre entre 4-12 semanas después de haberse completado el tratamiento hasta 6 meses después. Es una reacción temprana y transitoria, pudiendo incluso aparecer en la primera semana tras el tratamiento si existen factores predisponentes asociados. Asocia síntomas típicos: tos, disnea, febrícula, dolor pleurítico u opresión torácica.

Inicialmente se observa un aumento de densidad difuso que borra las estructuras vasculares. Después aparecen opacidades nodulares en vidrio deslustrado y/o consolidaciones parcheadas con tendencia a la confluencia en la zona irradiada. [\(Figura 7\)](#)

A veces asocian patrón en árbol en brote, derrame pleural o atelectasia.

Característicamente la neumonitis por RT tiene metabolismo aumentado en los estudios de PET-TC. [\(Figura 8\)](#)

Estos hallazgos son consecuencia de las alteraciones a nivel histopatológico que ocurren tras la RT pérdida de los neumocitos tipo I, aumento de la permeabilidad capilar, edema alveolar e intersticial y ocupación de los espacios alveolares por células inflamatorias.

La mayoría de las veces, las alteraciones de la neumonitis rádica se quedan limitadas al campo de irradiación; es importante darse cuenta de que los hallazgos no cumplen una distribución con límites anatómicos sino, límites bien definidos de los haces de irradiación.

Sin embargo, en ocasiones, se identifican alteraciones radiológicas similares en zonas de pulmón no irradiadas, cuya explicación parece ser que son cambios secundarios a alveolitis inmune a distancia desencadenada por la RT. Debemos tener en cuenta esto cuando aparecen opacidades parcheadas del mismo aspecto radiológico fuera del campo de irradiación en los 6 meses siguientes al tratamiento.

[\(Figura 9\)](#)

Muchos de estos hallazgos van desapareciendo poco a poco pero algunas veces, sobre todo a mayor dosis de radiación, puede generarse un daño severo y evolucionar a cambios fibróticos.

La fibrosis crónica se desarrollan en los 6-12 meses posteriores al tratamiento y pueden continuar progresando hasta los 2 años después. Posteriormente los cambios fibróticos permanecen estables.

Esta fibrosis es consecuencia de los cambios inflamatorios anteriormente descritos, que inducen, a través de mediadores profibróticos, estimulación de fibroblastos productores de colágeno. Con la evolución de los cambios fibróticos, la separación entre pulmón irradiado y sano se hace más definida y evidente, observando áreas bien definidas de pérdida de volumen, cicatrices lineales y consolidaciones de borde recto, normalmente con broncograma aéreo en su interior y sin actividad metabólica patológica en el PET-TC. [\(Figura 10\)](#)

Condiciona distorsión del parénquima circundante, bronquiectasias de tracción, desviación del mediastino y engrosamiento de la pleura y/o pequeño derrame pleural asociado. Debemos pensar en ello cuando observemos una consolidación de bordes bien definidos que se adapta mejor a lo que sería un campo de radiación que a estructuras anatómicas. [\(Figura 11\)](#)

La fibrosis crónica es asintomática la mayoría de las veces, pero puede provocar disnea y tos seca persistente progresivos y hasta condicionar cor pulmonale.

## Hallazgos por imagen de las nuevas técnicas

A continuación describimos algunas características de los cambios secundarios al tratamiento con las técnicas avanzadas de RT.

Debido a que con las nuevas técnicas varían los campos, los haces y los ángulos de irradiación dependiendo de cada tumoración, el daño pulmonar puede ser muy variable en forma y distribución mostrando características atípicas. Pueden aparecer opacidades pulmonares en localizaciones no usuales distantes a la tumoración primaria, (en el mismo hemitórax o en el contralateral), con disposición geográfica imitando los haces o incluso afectando a zonas que han recibido menos de 20Gy. (Figura 12)

La neumonitis por radiación en 3DCRT ocurre en los primeros 6 meses tras completar el tratamiento, siendo más prominente a los 3-4 meses (ligeramente más tardía que la neumonitis clásica).

Debido a que la dosis en SBRT está confinada al tumor, la presencia de enfermedad pulmonar sintomática es menos común y no se ven hallazgos radiológicos lejos del tumor, encontrándose circunscritos a la zona que recibe alta dosis respetando típicamente la morfología tumoral con aspecto más redondo y menos lineal (Figura 13). Los hallazgos por imagen no suelen aparecer hasta 2-3 meses después de completar la terapia y se pueden clasificar en cuatro tipos: consolidación, opacidad en vidrio deslustrado, consolidaciones parcheadas y opacidades en vidrio deslustrado parcheadas.

IMRT es una técnica más avanzada y cara que la 3DCRT que normalmente asocia menos neumonitis sintomática debido a que disminuye el V20. No obstante, se debe tener cuidado porque puede aumentar volumen de pulmón que recibe dosis bajas y medias condicionando toxicidad. La neumonitis se suele manifestar como un área focal con opacidades en vidrio deslustrado normalmente en la periferia de la lesión diana, con un patrón centrífugo, a veces con un área de respeto de 1 cm circundante. (Figura 14)

Los cambios fibróticos crónicos tras el tratamiento con las nuevas técnicas se clasifican en tres patrones: patrón clásico modificado, de masa o de cicatriz.

El patrón clásico modificado consiste en una consolidación bien definida con pérdida de volumen y bronquiectasis de tracción, muy similar al patrón de fibrosis clásico pero menos extenso que aquel, no incluyendo todo el pulmón irradiado desde la superficie pleural y con márgenes no tan artificiales ni rectos. (Figura 15)

El patrón de masa consiste en una consolidación con bronquiectasias de tracción confinada al área del tumor. (Figura 16)

El patrón de cicatriz consiste en una opacidad lineal menos de 1cm de ancho que asocia pérdida de volumen y permanece en el sitio del tumor cuando la masa ha desaparecido. (Figura 17)

## Diagnóstico diferencial

Los hallazgos morfológicos y metabólicos que nos encontremos en el seguimiento del cáncer de pulmón estarán englobados en tres diagnósticos diferenciales principales: cambios de RT, origen tumoral o infección.

Si observamos alteraciones pulmonares en los 6 meses tras el tratamiento y en el campo de irradiación que ha recibido más de 40Gy, lo más habitual es que se trate de neumonitis rápida, incluso si aparecen aumentos de densidad parcheados en zonas alejadas de la lesión.

Sospecharemos proceso infeccioso pulmonar si las manifestaciones radiológicas aparecen antes de terminar el tratamiento de RT o fuera del campo de radiación o de forma bilateral. También un inicio brusco de los síntomas es más típico de infección frente a un curso más progresivo de la neumonitis por radiación (a no ser que haya un antecedente de abandono de tratamiento esteroideo que pueda desenmascarar un cuadro latente de neumonitis por RT). Recordar que el patrón en árbol en brote y lesiones cavitadas son más típico de infección. (Figura 18) También si aparece un área cavitada sobre un área de fibrosis pensar en sobreinfección añadida.

La recidiva local, normalmente ocurre en los dos primeros años tras el tratamiento siendo difícil de diferenciar de los cambios de RT y muchas veces tendremos que evaluar esta posibilidad con controles sucesivos. Sin embargo, cuando se estabiliza la fase fibrótica crónica, hay varios indicios que nos deben hacer sospechar recidiva: alteración del contorno y tamaño del área fibrótica, desaparición de

broncograma aéreo, ocupación bronquial o borde de la consolidación convexo. (Figura 19) La desaparición del broncograma aéreo dentro de un área fibrótica siempre debe hacer pensar en recurrencia local versus sobreinfección.

Linfangitis carcinomatosa: se caracteriza por disnea precoz desproporcionada para la manifestación radiológica, con progresión rápida e inexorable de la clínica y de los hallazgos radiológicos que incluyen engrosamiento septal nodular o lineal, opacidades en vidrio deslustrado, derrame pleural o adenopatías mediastínicas de nueva aparición. (Figura 20) Estos hallazgos si son bilaterales o fuera del campo de radiación son aún más específicos.

Progresión tumoral: pensar en ella si observamos nódulos fuera del campo de fibrosis por radiación, derrame pleural que aparece tiempo después de terminar el tratamiento, destrucción ósea, irregularidad de la vía aérea central, desviación contralateral de la tráquea, elevación del diafragma por infiltración del frénico por masa mediastínica (en ventana aortopulmonar)

Cáncer inducido por la radiación: aunque el riesgo es pequeño, estimado en menos de un 3%, debemos tenerlo en cuenta, sobre todo en los controles a largo plazo. Normalmente aparece a los 8-11 años de tratamiento y puede aparecer en el margen de la zona irradiada. Cualquier cambio en la apariencia de cambios fibróticos estables, debe hacernos sospechar.

Neumonía criptogénica organizada: Es un diagnóstico poco común cuando asociado a RT. Se caracteriza por opacidades en vidrio deslustrado parcheadas que cambian de lugar en los controles evolutivos. Histológicamente se diferencia de la neumonitis rástica porque se trata de tejido de granulación y masas polipoideas en la vía aérea de pequeño calibre. Se han descrito como factores desencadenantes: infecciones, drogas, enfermedades del tejido conjuntivo, trasplante, inhalación de humos y la radioterapia. Se ha descrito secundaria a RT de cáncer de mama la mayoría de las veces. (Figura 21).

### **Valor del PET-TC con FDG**

Queremos enfatizar la utilidad del PET-TC sobre todo en el contexto en que nos permite diferenciar fibrosis (sin actividad metabólica) de recidiva tumoral (con actividad metabólica) mostrando, además un alto valor predictivo negativo. Nos aporta más eficacia que el TC para distinguir tumor residual/recurrente de cambios de radiación, con una sensibilidad de 100% y especificidad de 92%. (Figura 22)

Como ya hemos remarcado, no debemos confundir el elevado metabolismo de neumonitis aguda con recidiva tumoral. La neumonitis puede presentar actividad hasta 15 meses después del fin de tratamiento, aunque su actividad suele ser menor que en la recurrencia tumoral. Dado que el valor de actividad está influenciado por múltiples factores, no se dispone de un valor absoluto para diferenciar estas entidades y son la experiencia con el propio equipo, con las terapias de RT y los hallazgos morfológicos, la clave para el diagnóstico. (Figura 23)

Se aconseja la realización de PET-TC al menos tres meses después de finalizar el tratamiento de RT para que no coincida con el periodo de máxima neumonitis aguda.

Por supuesto, en los casos en que las pruebas de imagen y los controles evolutivos no son suficientes para un diagnóstico definitivo, recurrimos a estudio histológico ya sea por biopsia endobronquial, percutánea o abierta.

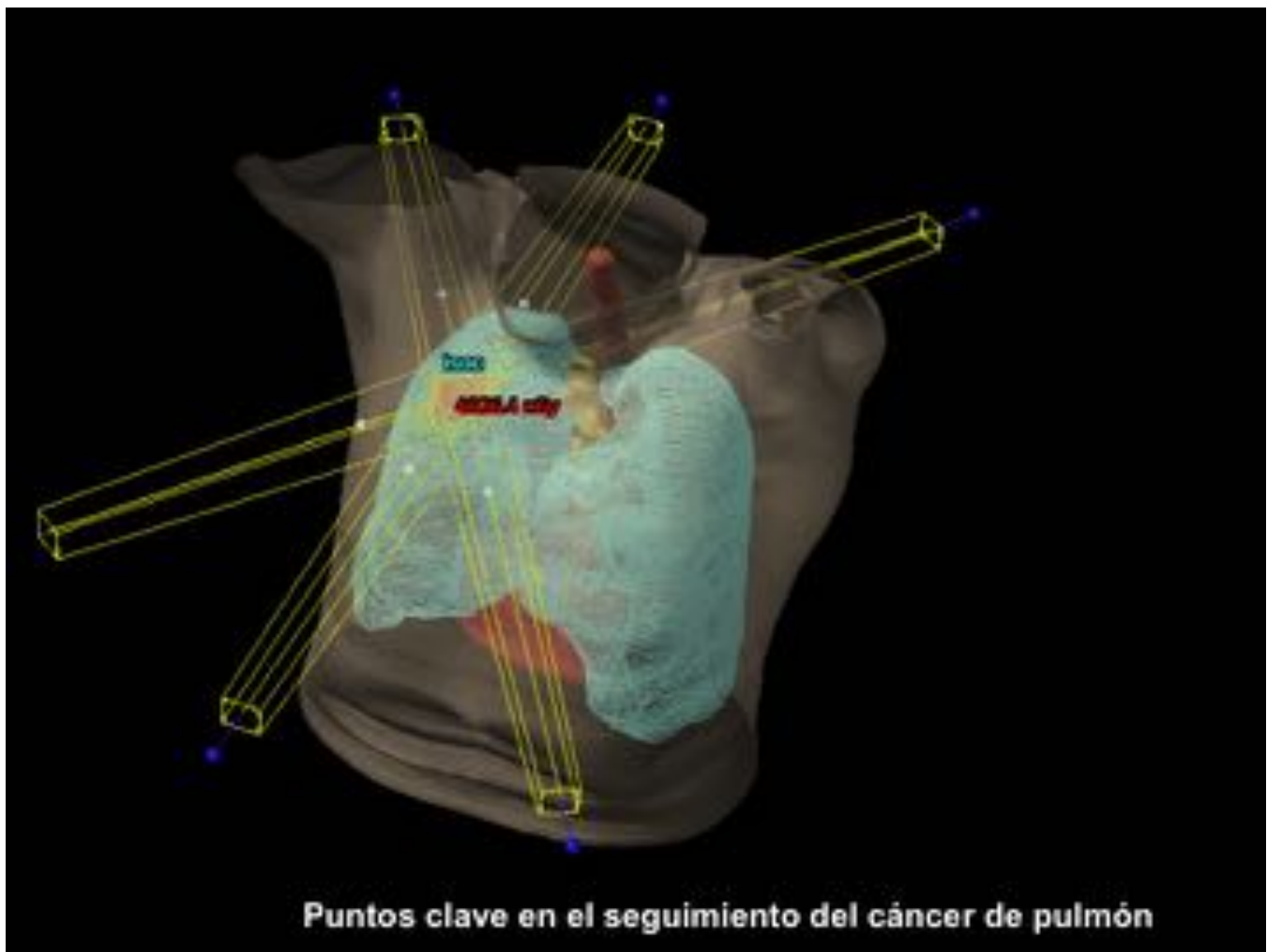
### **Puntos clave**

Resumimos una serie de puntos, la mayoría ya mencionados anteriormente, que nos parecen claves para realizar un correcto seguimiento de los pacientes tratados de cáncer de pulmón:

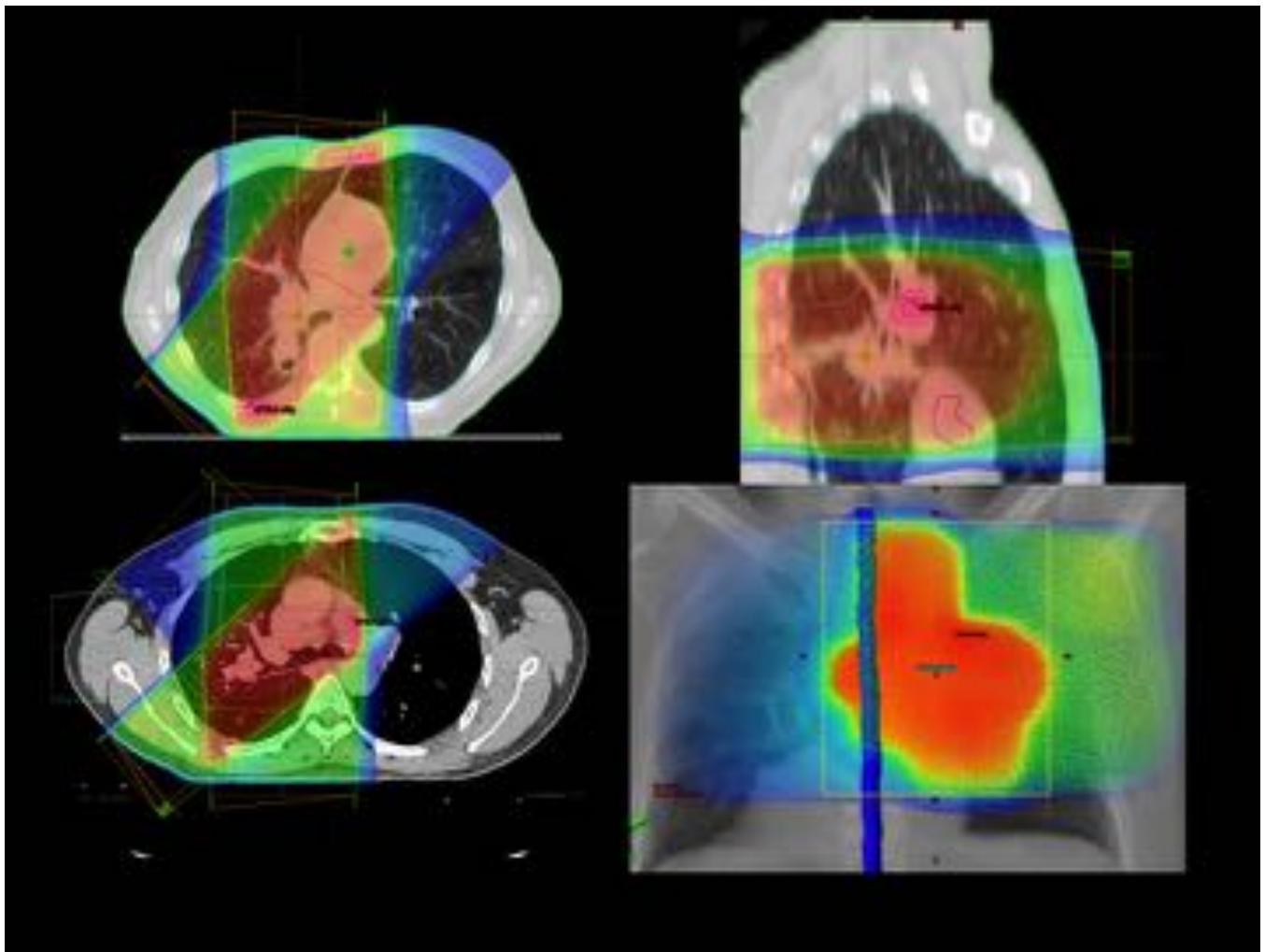
- Disponer de información clínica del paciente que incluya la fecha de última dosis de RT, la técnica de RT y la dosis.
- También es importante saber si se ha administrado quimioterapia concomitante y otros datos clínicos del paciente: edad, enfermedades concomitantes... que pudieran potenciar los cambios de RT. (Figura 24 y 25)
- Conocer la histología y el estadio inicial del tumor.

- Desde nuestra experiencia, recomendamos revisar las imágenes de diagnóstico, para familiarizarnos con la imagen que presenta el tumor primario, saber qué nodulos pulmonares y adenopatías ya estaban presentes al diagnóstico
- Comparar con las pruebas de imagen previas y no únicamente con la más reciente para mejor valoración de cambios sutiles.
- Valorar los dos grupos de diagnósticos diferenciales principales de la neumonitis rádica: tumoral o infeccioso
- Realizar una aproximación multimodal y conocer la utlidad del PET-TC.
- Participar en comités multidisciplinares de tórax, donde se haga una correlación clínico-radiológica-patológica individualizada de cada paciente.
- Tener acceso a las imágenes de planificación de RT, es decir, la reconstrucción de la dosimetría del volumen de tratamiento superpuesta a TC de planificación para conocer el campo de irradiación y los haces complejos en 3D y así entender mejor los cambios en el pulmón radiado. ([Figura 26](#)).

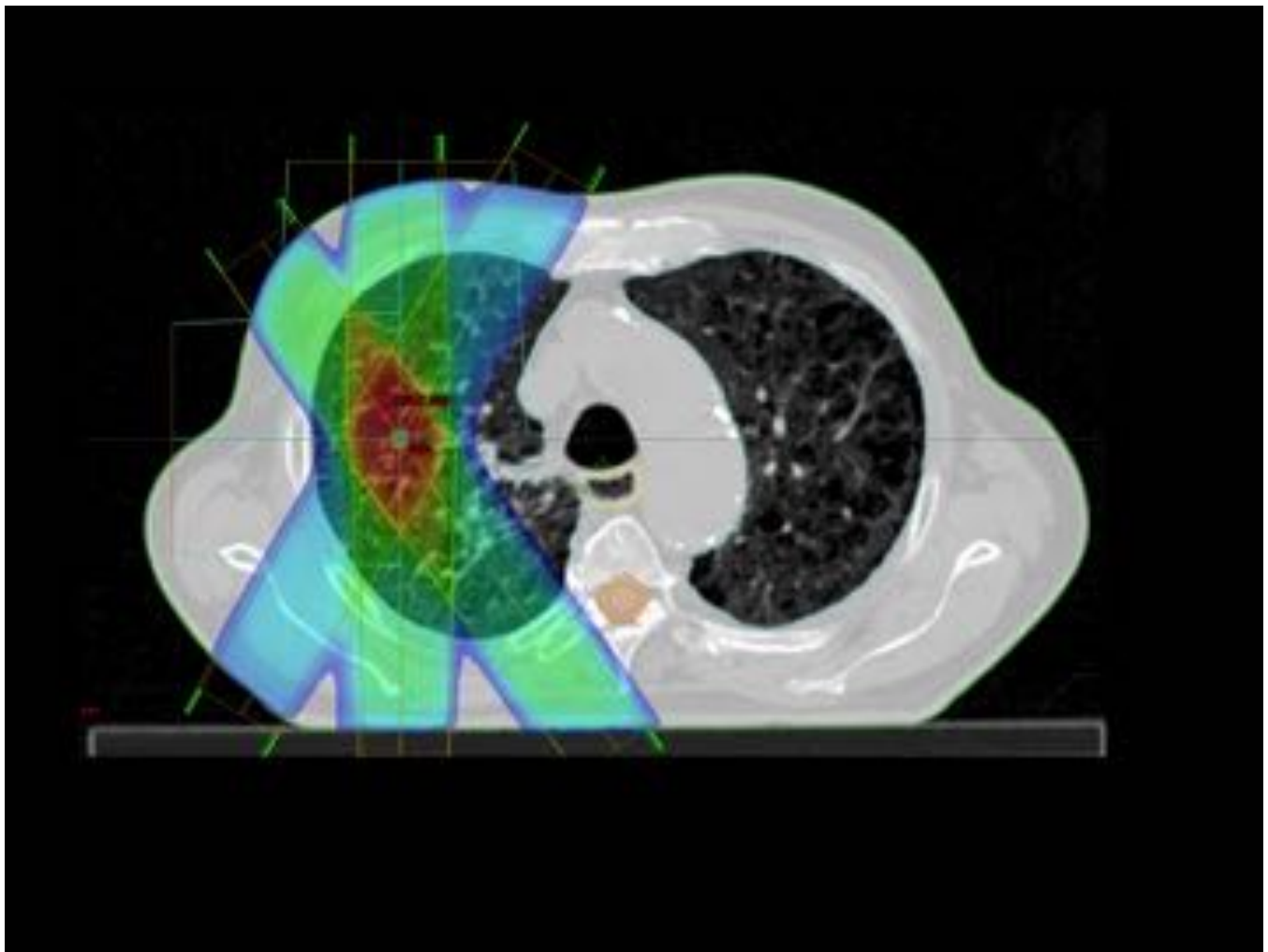
### Imágenes en esta sección:



**Fig. 1:** Portada

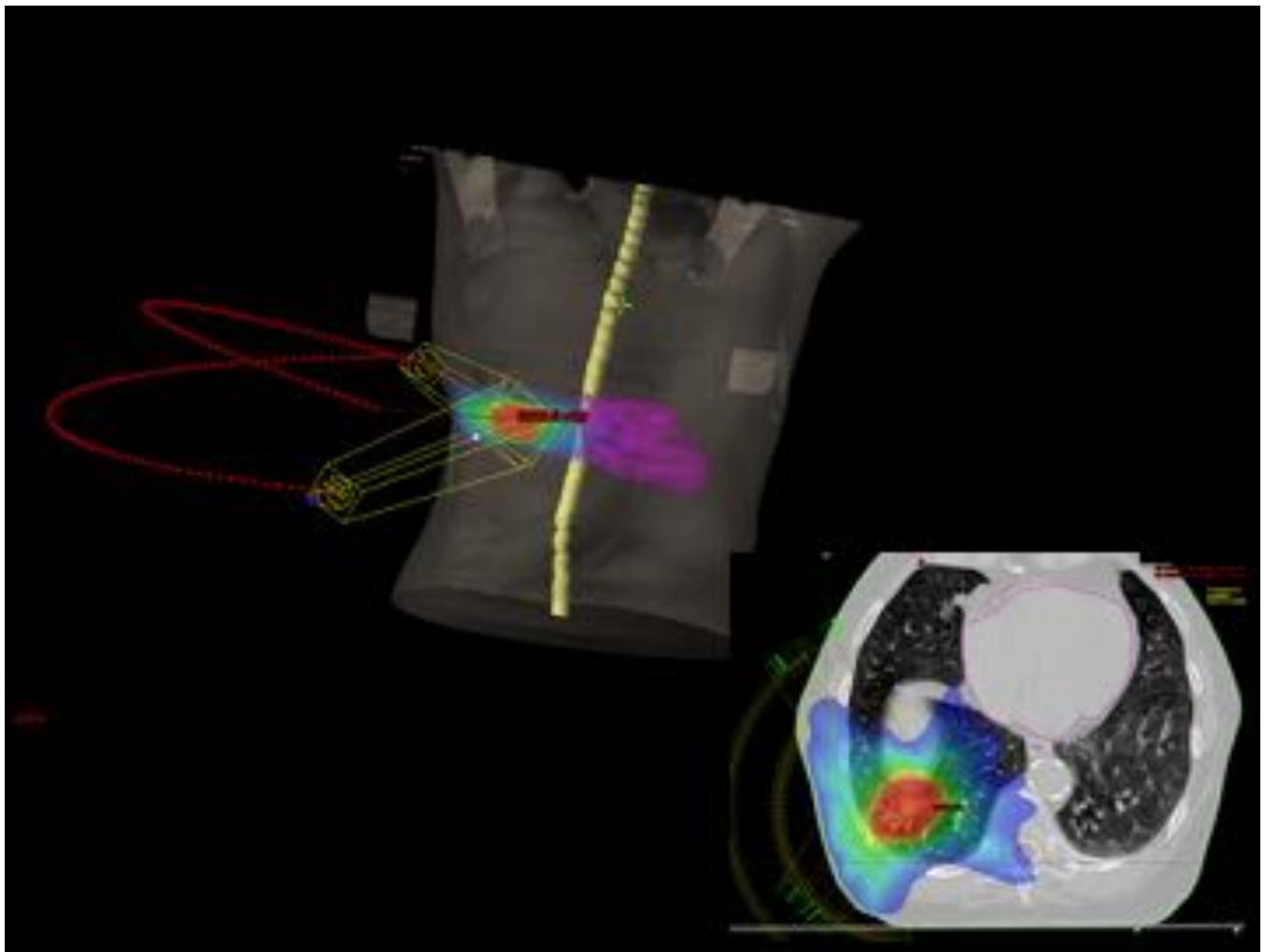


**Fig. 2:** Imágenes de planificación de tratamiento 3DCRT



**Fig. 3:** Imágenes de planificación de SBRT

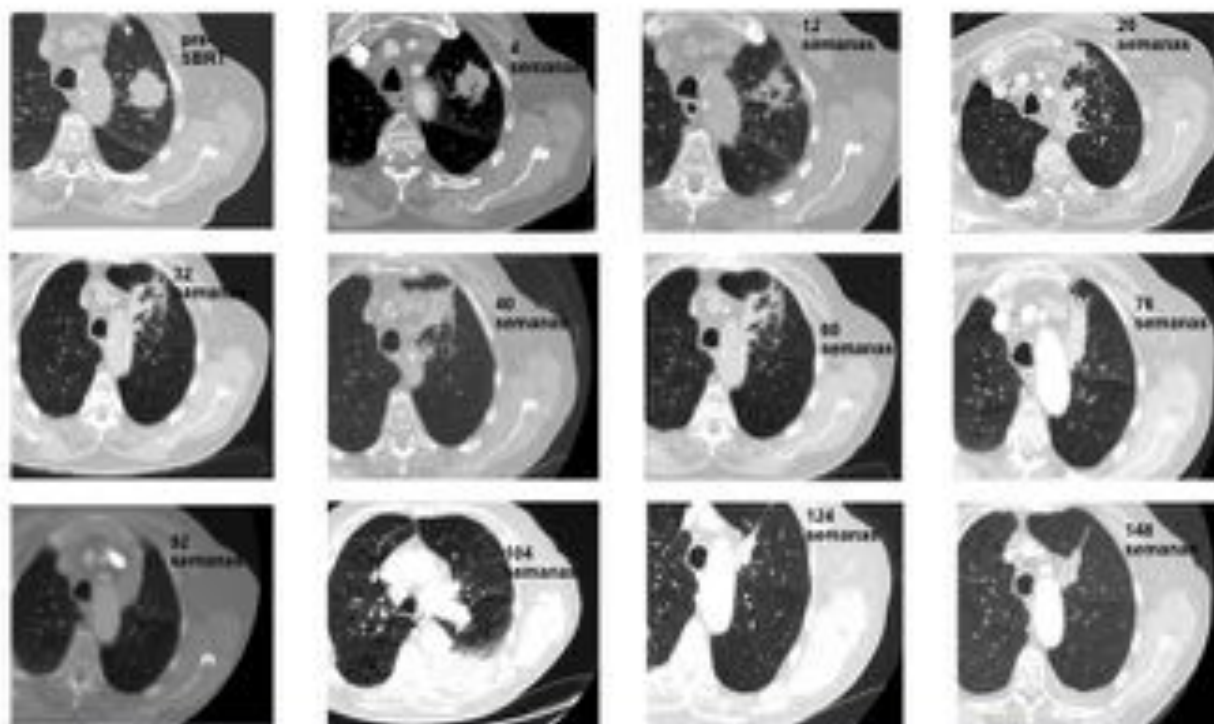




**Fig. 4:** Imágenes de planificación de IMRT con arco

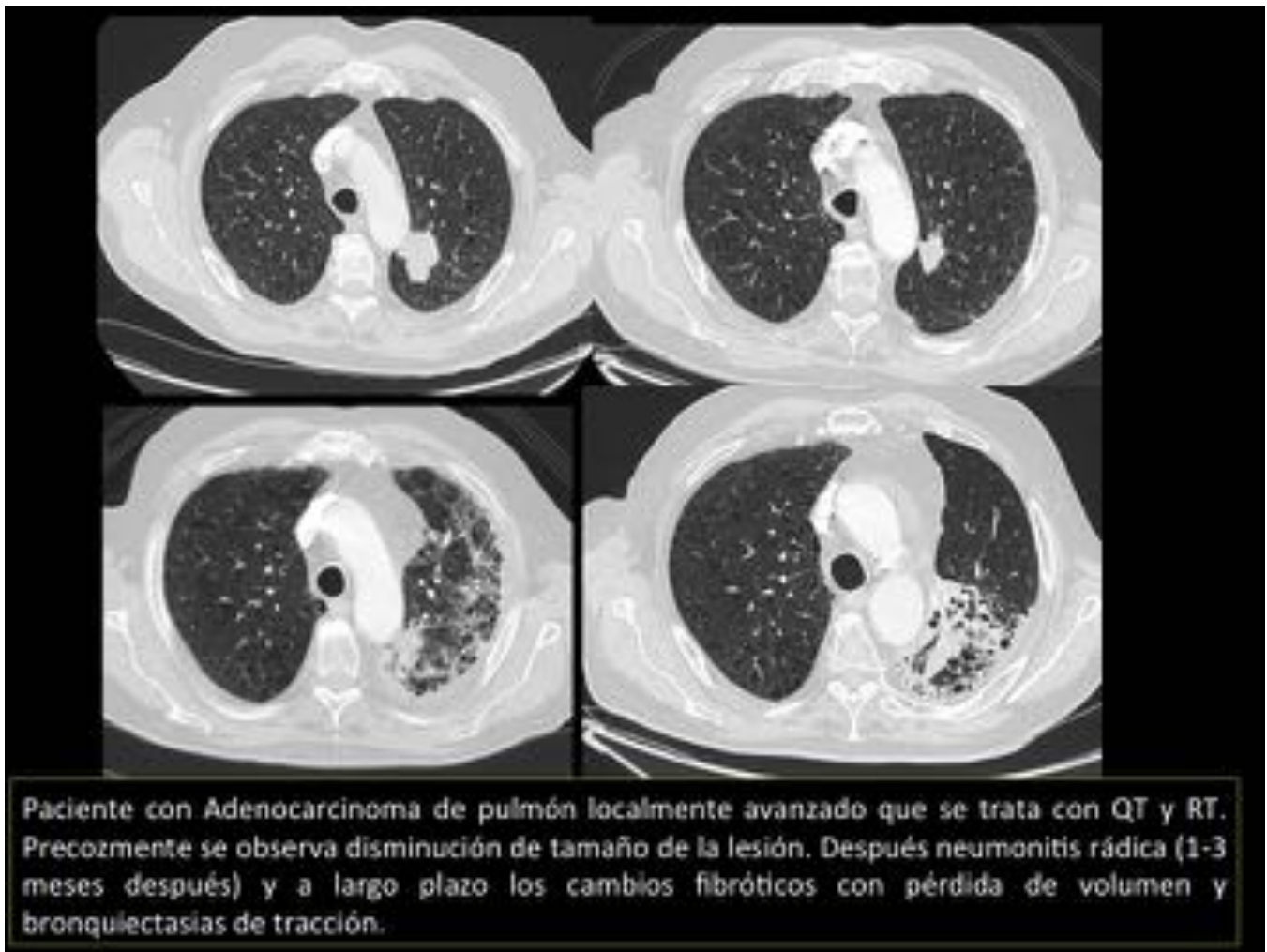


Fig. 5: Fig.5

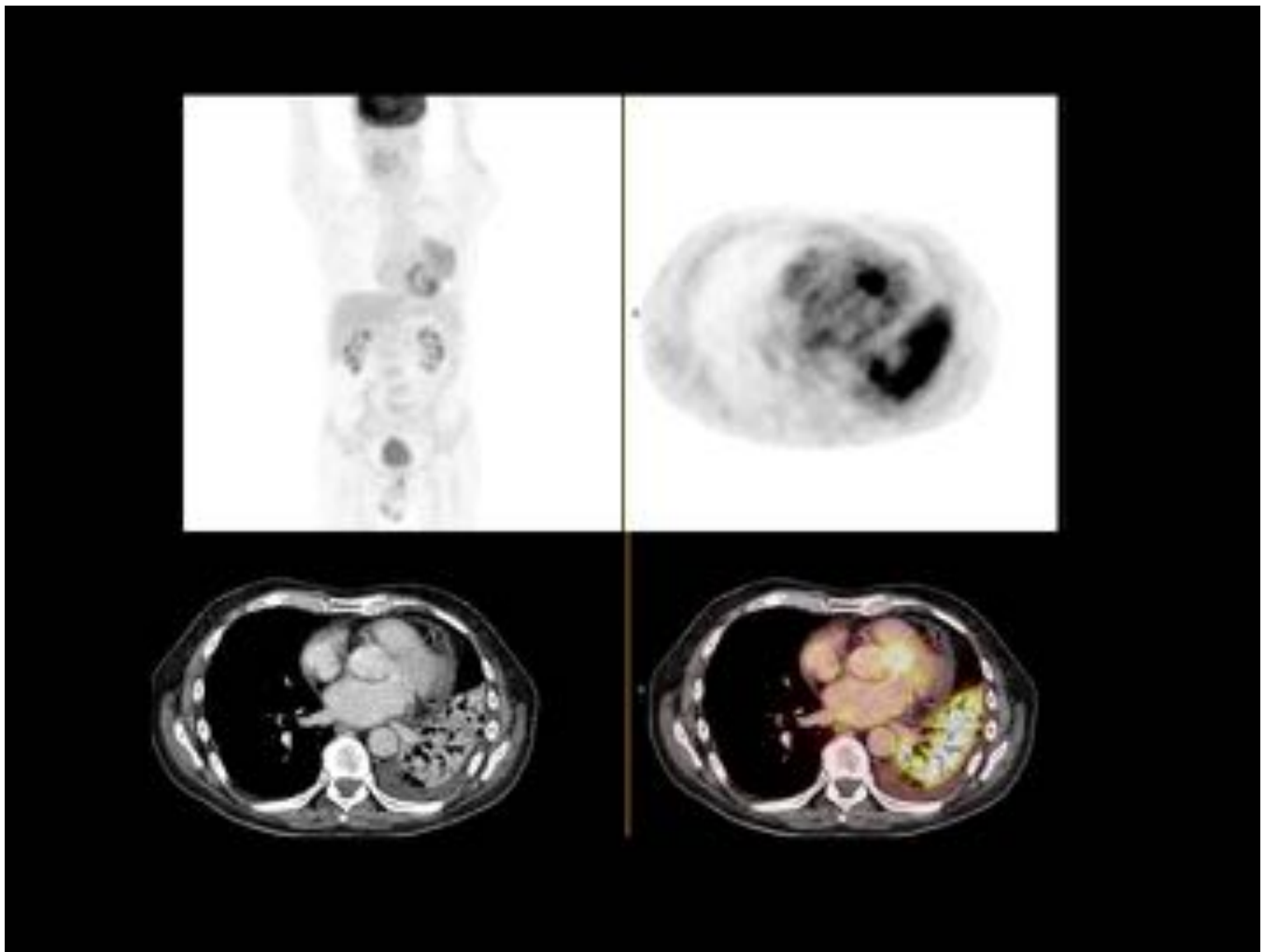


Evolución temporal de los cambios secundarios a SBRT sobre lesión en LSI.  
En la semana 104 derrame pleural izquierdo secundario a episodio de sobreinfección pulmonar.

**Fig. 6:** Evolución temporal de los cambios de RT



**Fig. 7:** Evolucion temporal de la neumonitis radica



**Fig. 8:** Hallazgos típicos de la neumonitis rádica

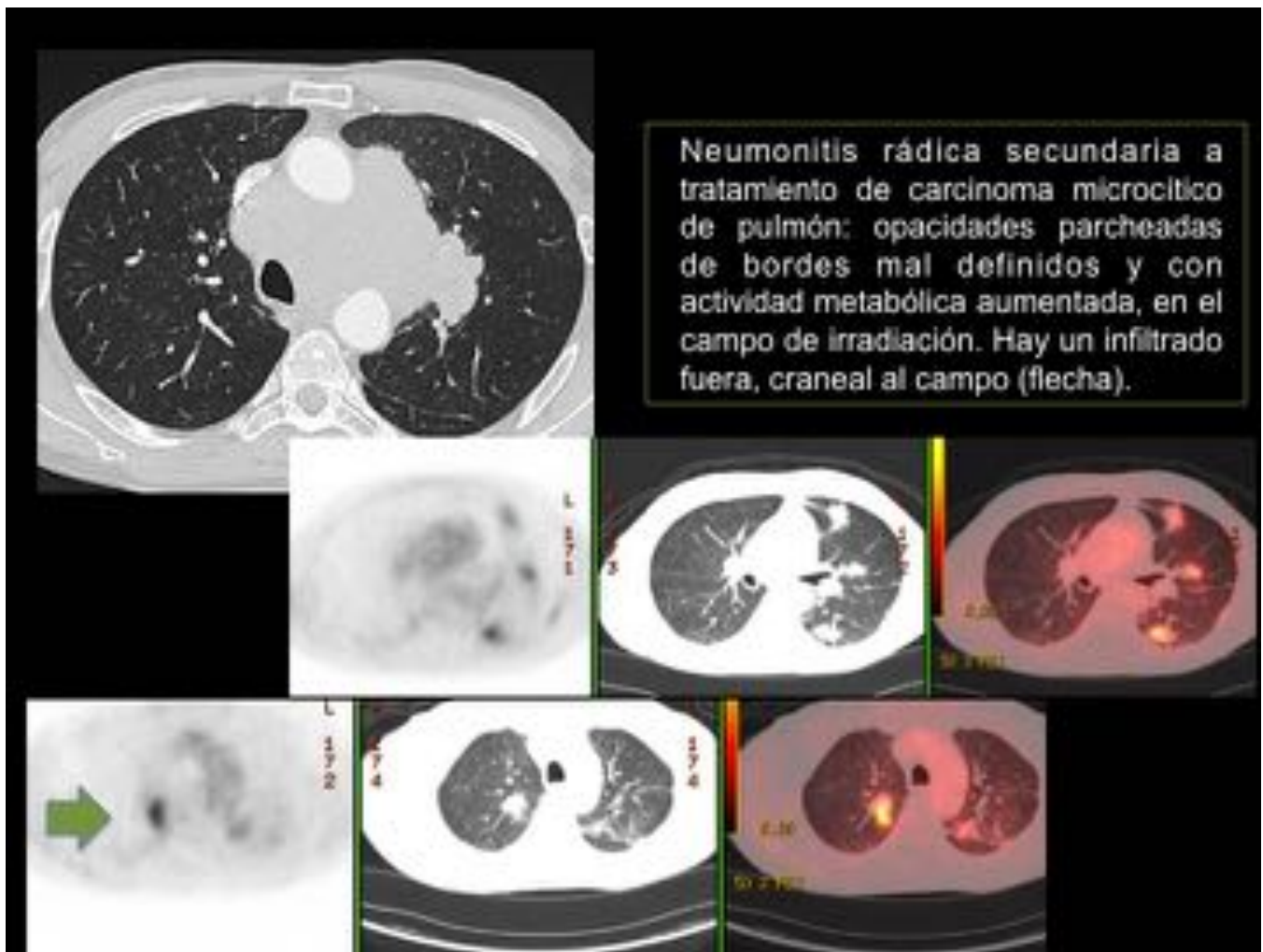
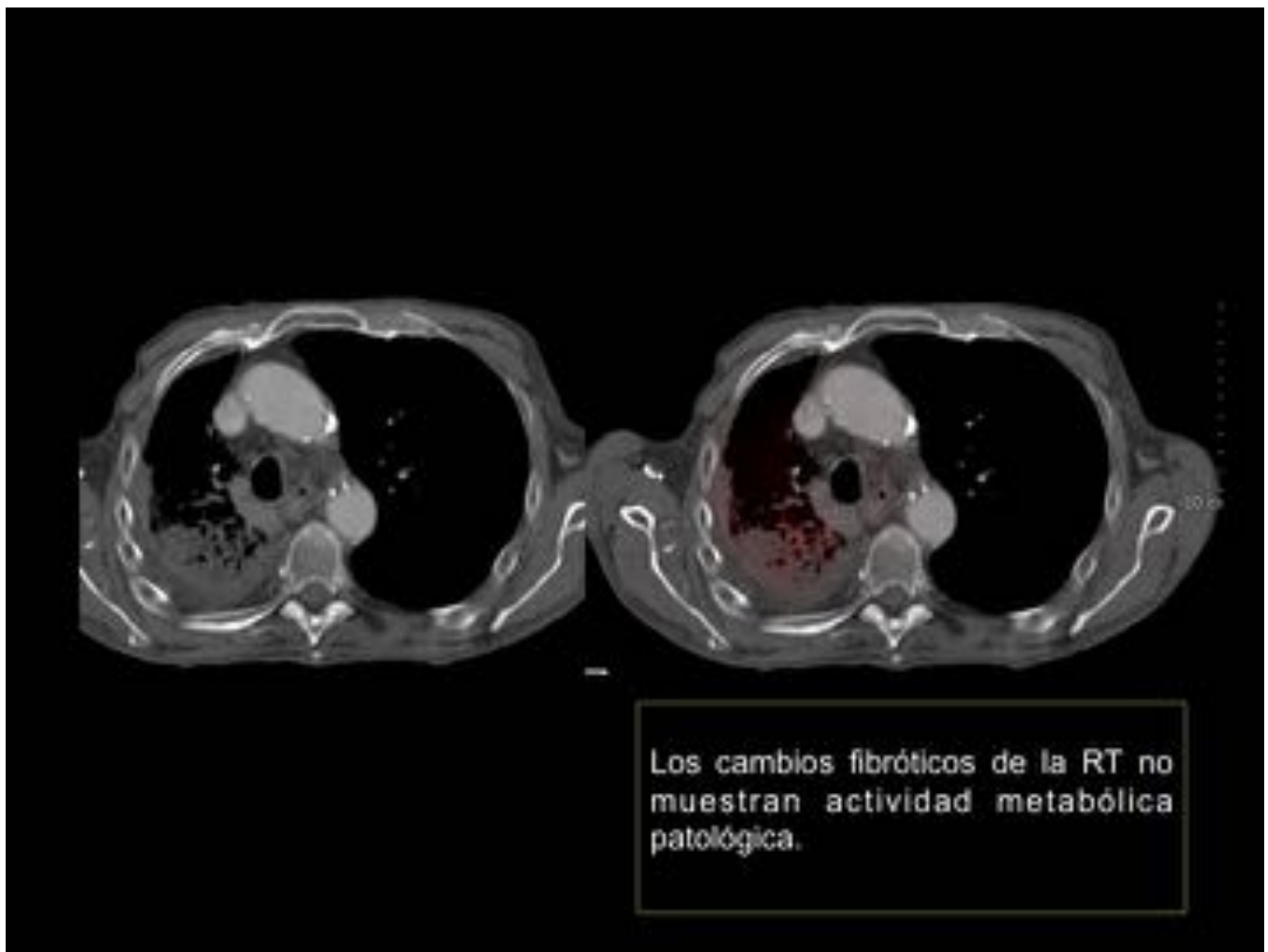
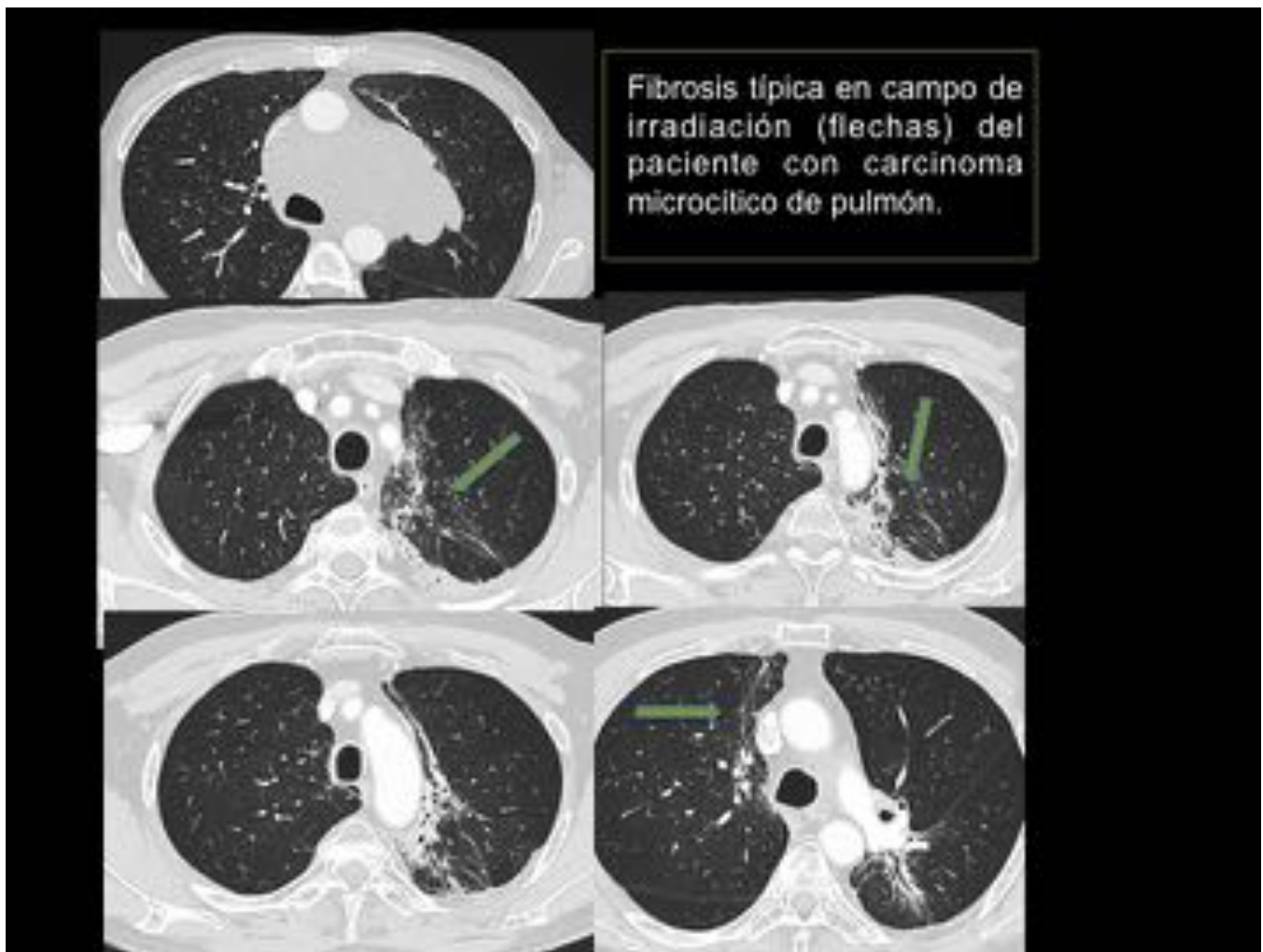


Fig. 9: Fig.9

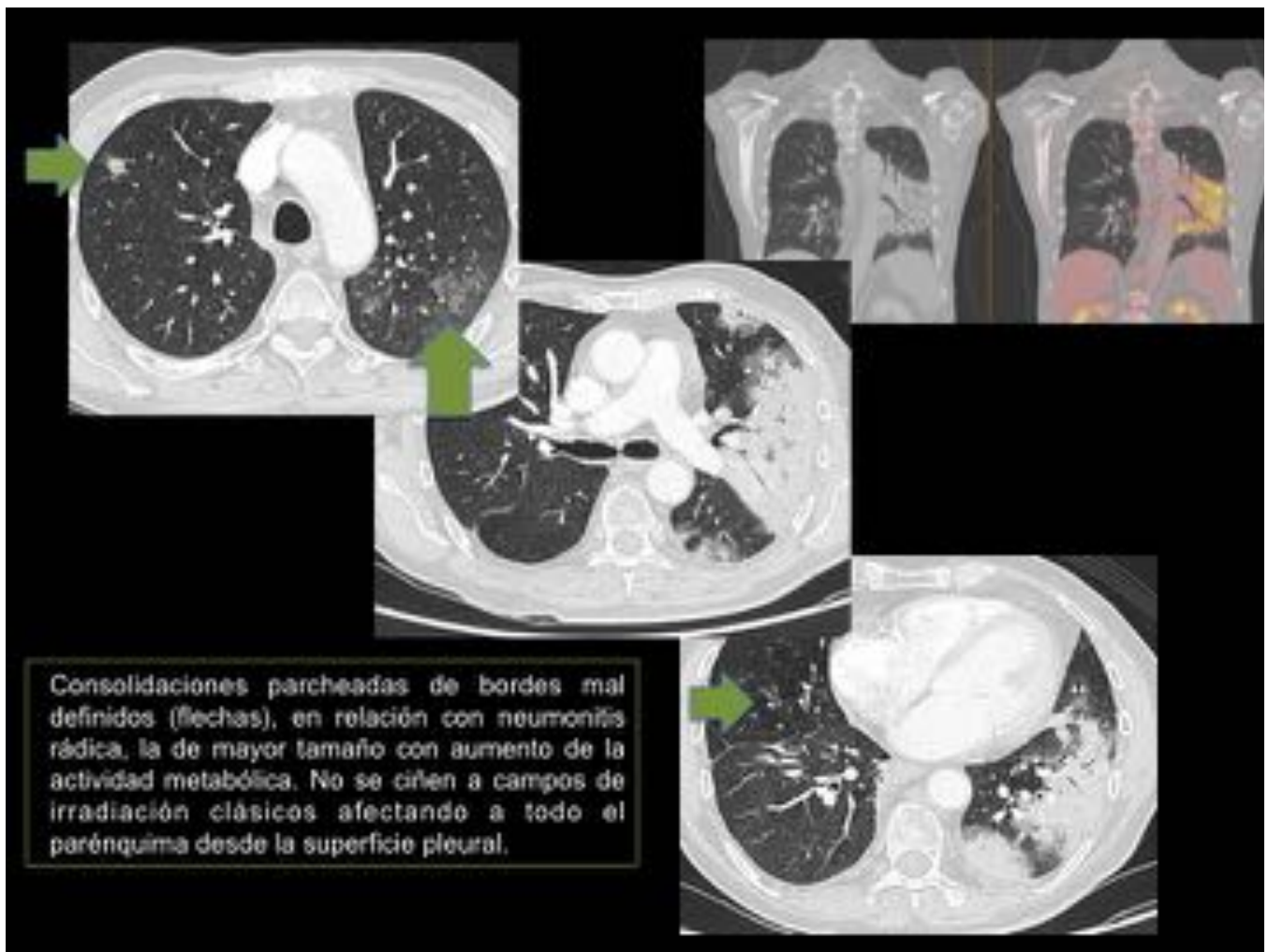


**Fig. 10:** Cambios fibróticos de RT

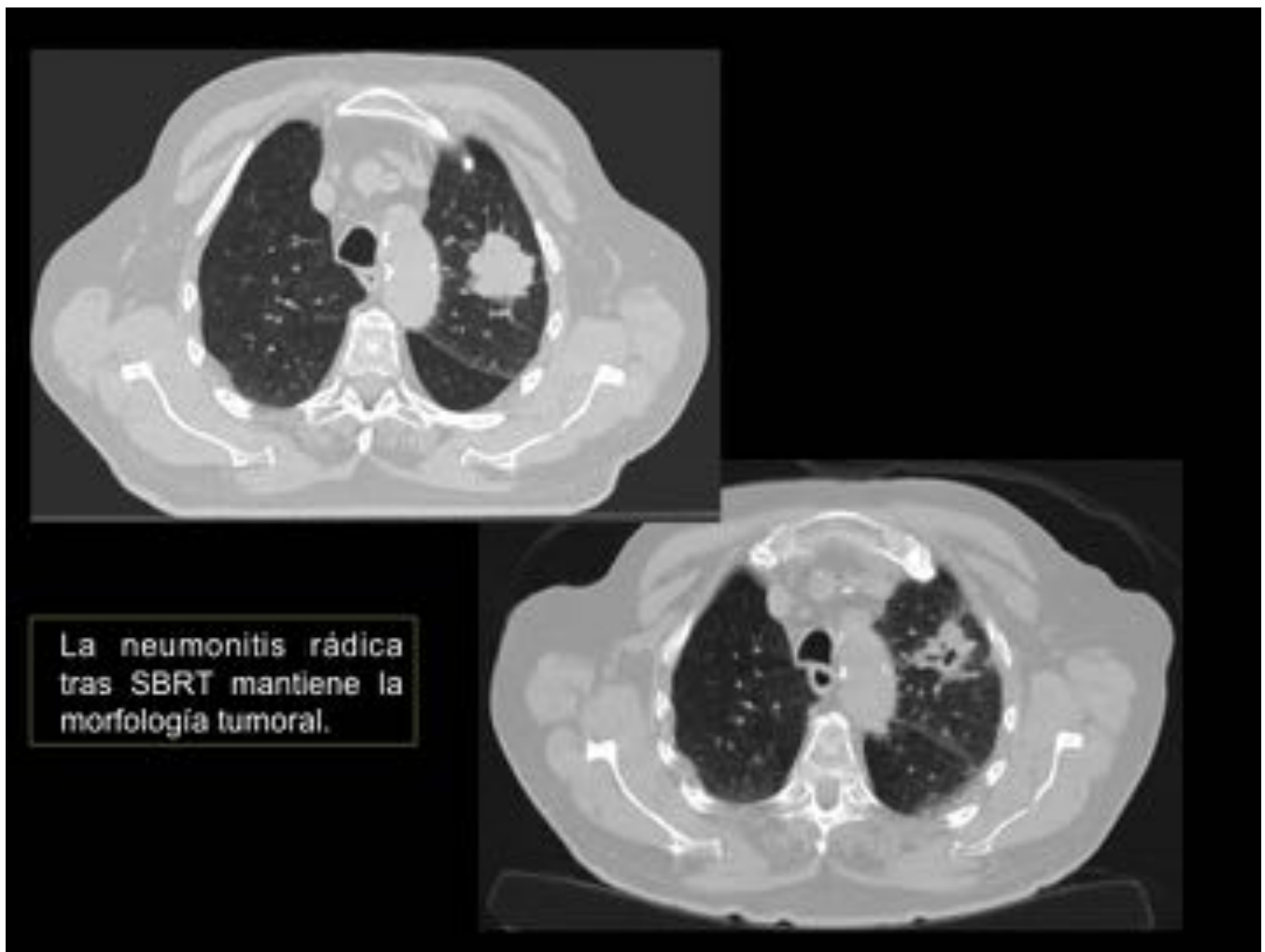


**Fig. 11:** Hallazgos típicos de la fibrosis por RT

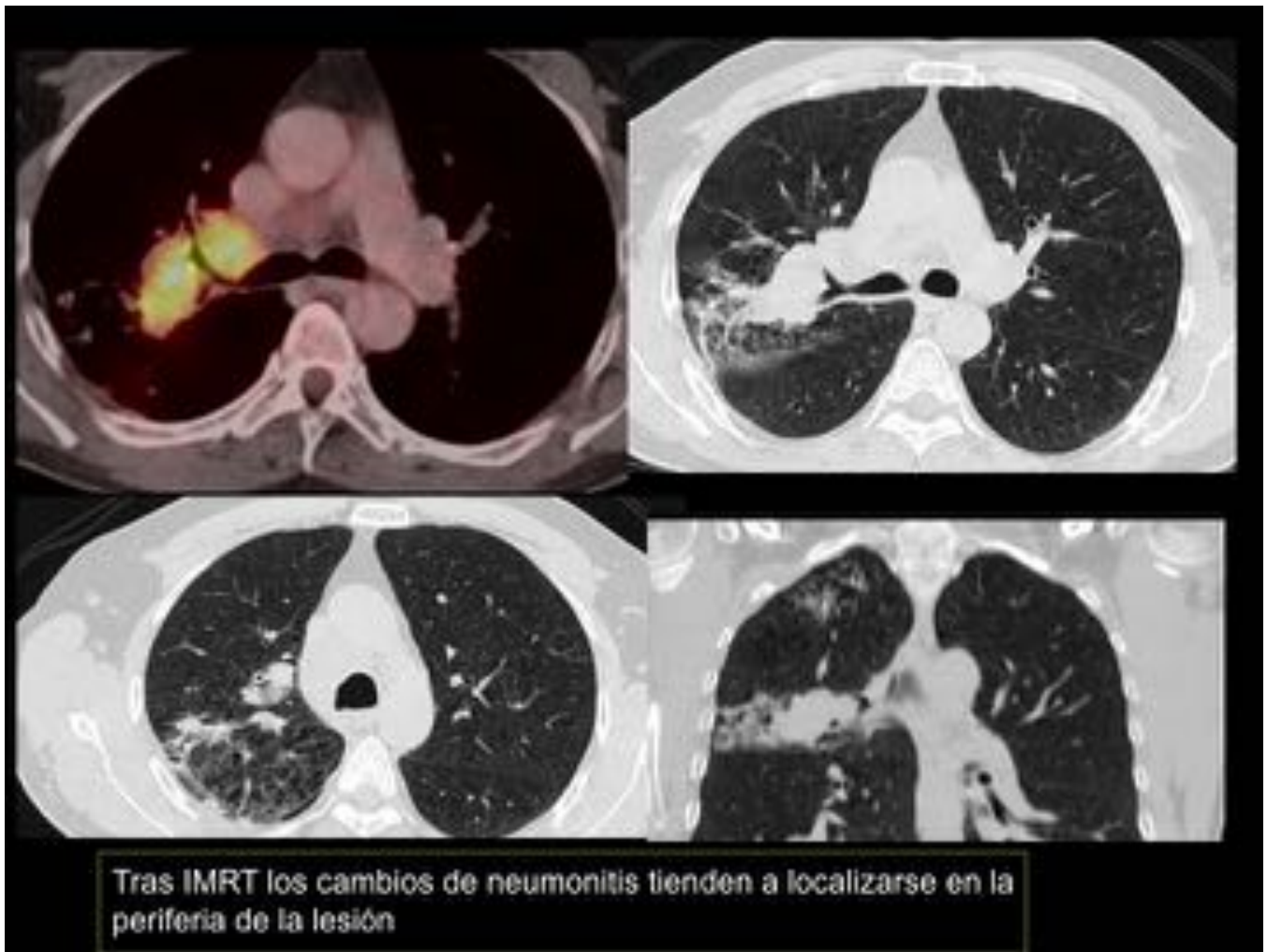




**Fig. 12:** Fig.12



**Fig. 13:** Fig.13



**Fig. 14:** Fig.14

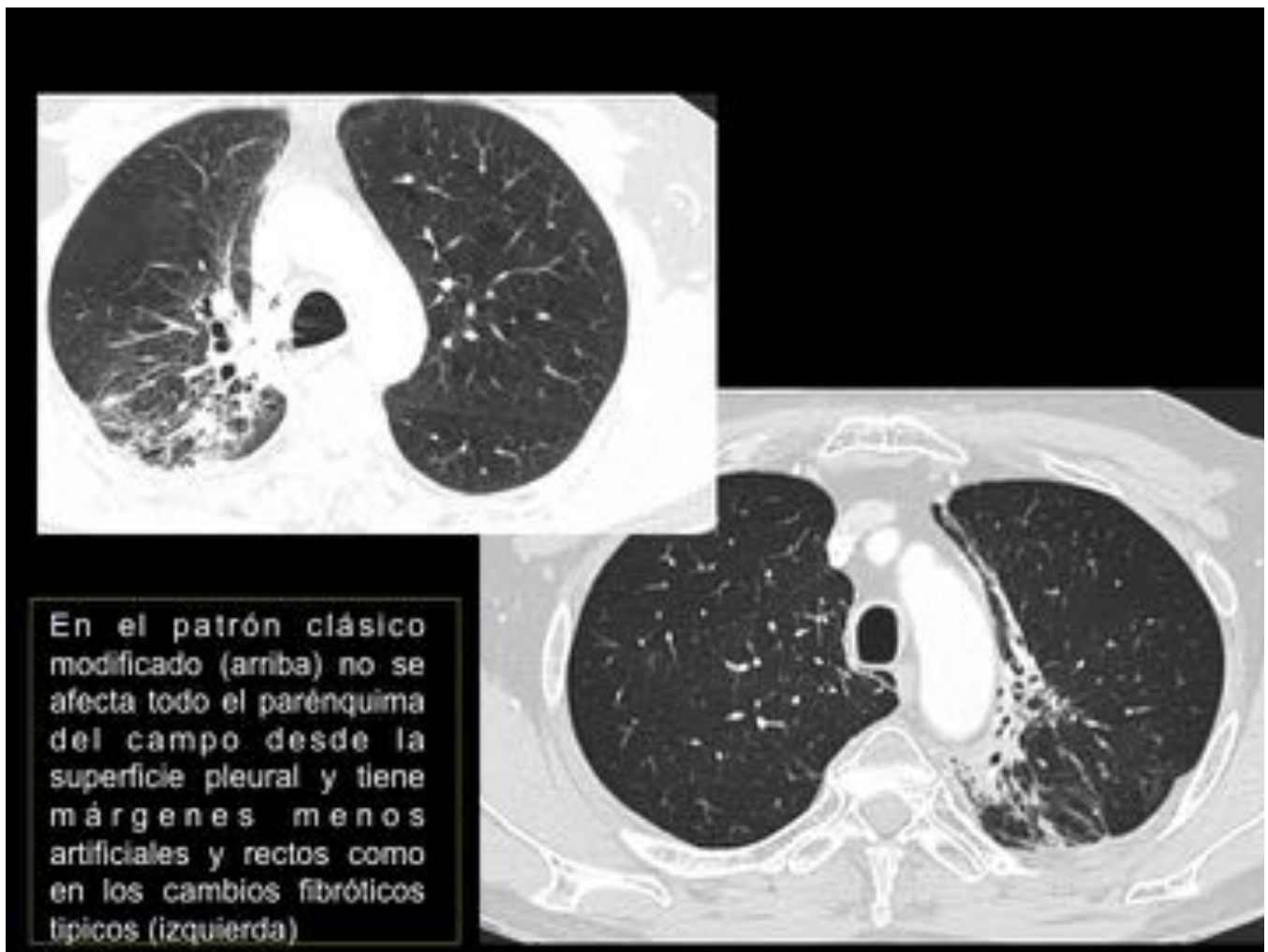
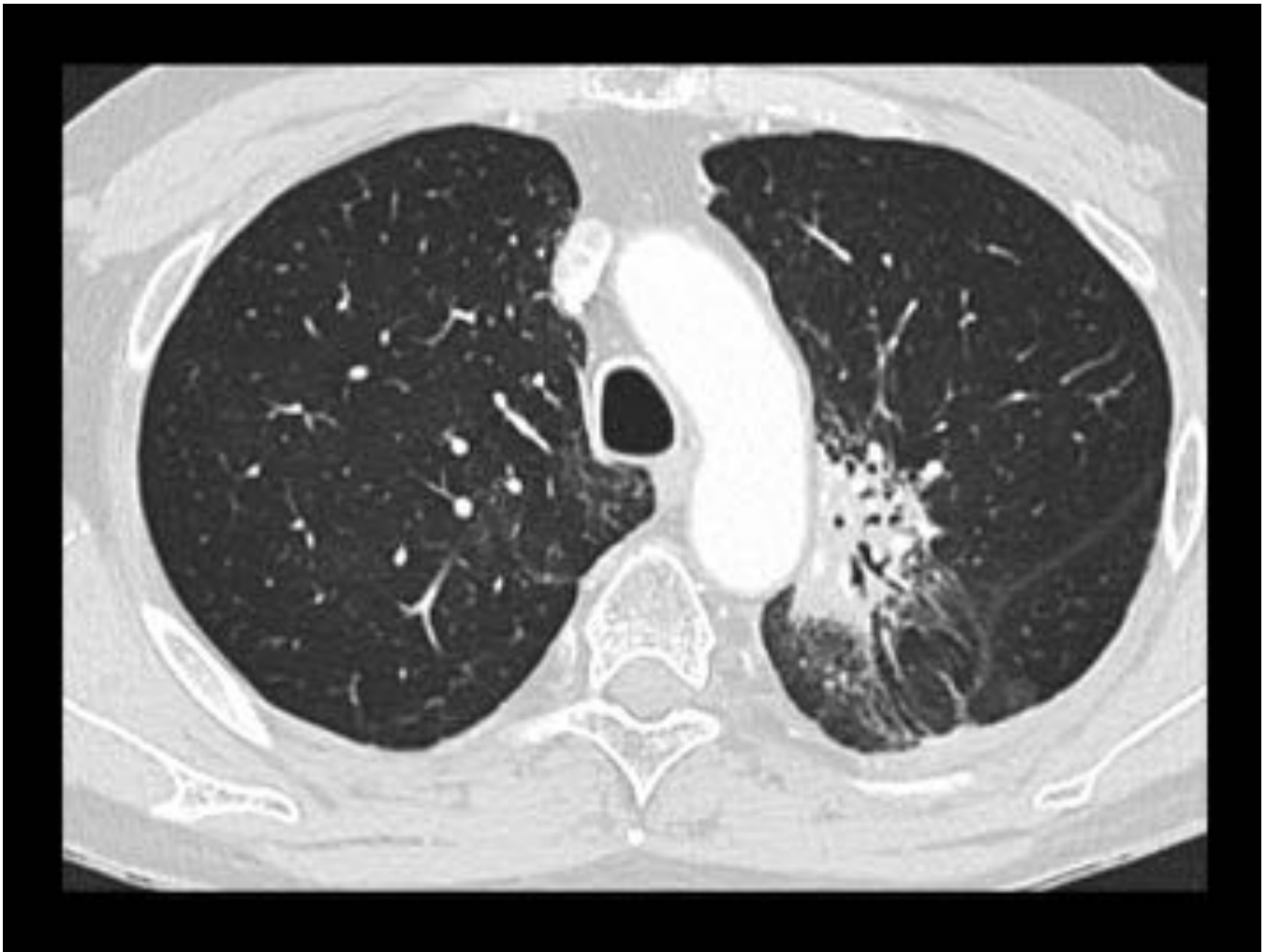
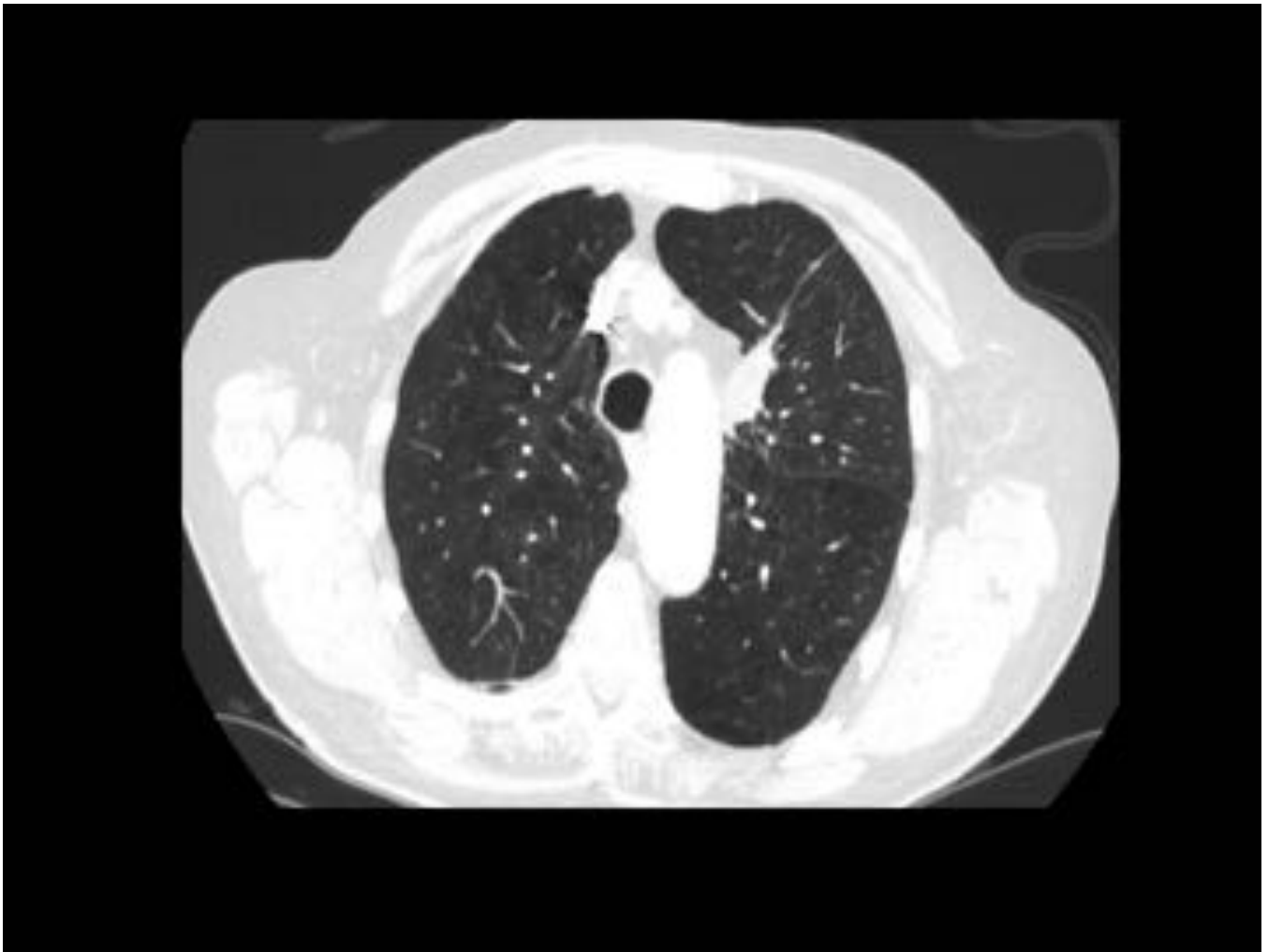


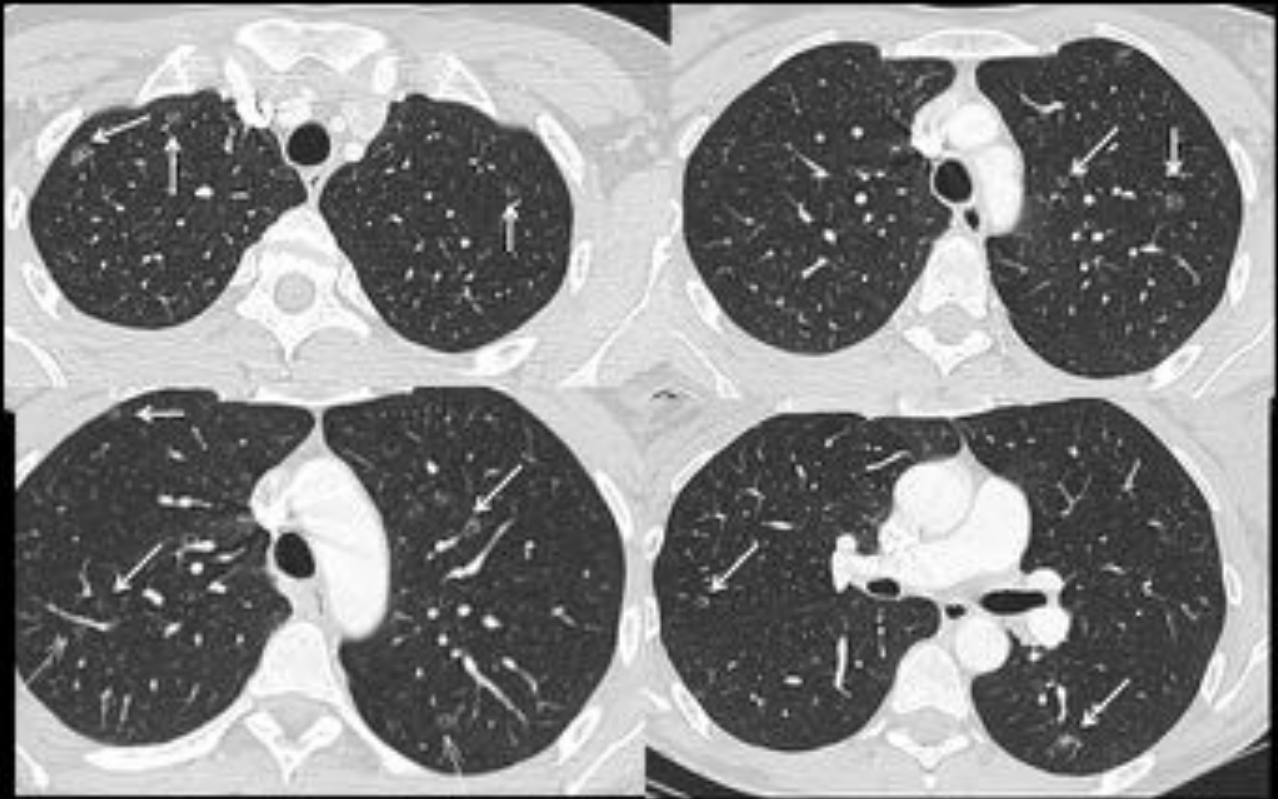
Fig. 15: Fig.15



**Fig. 16:** Cambios fibróticos patrón masa.

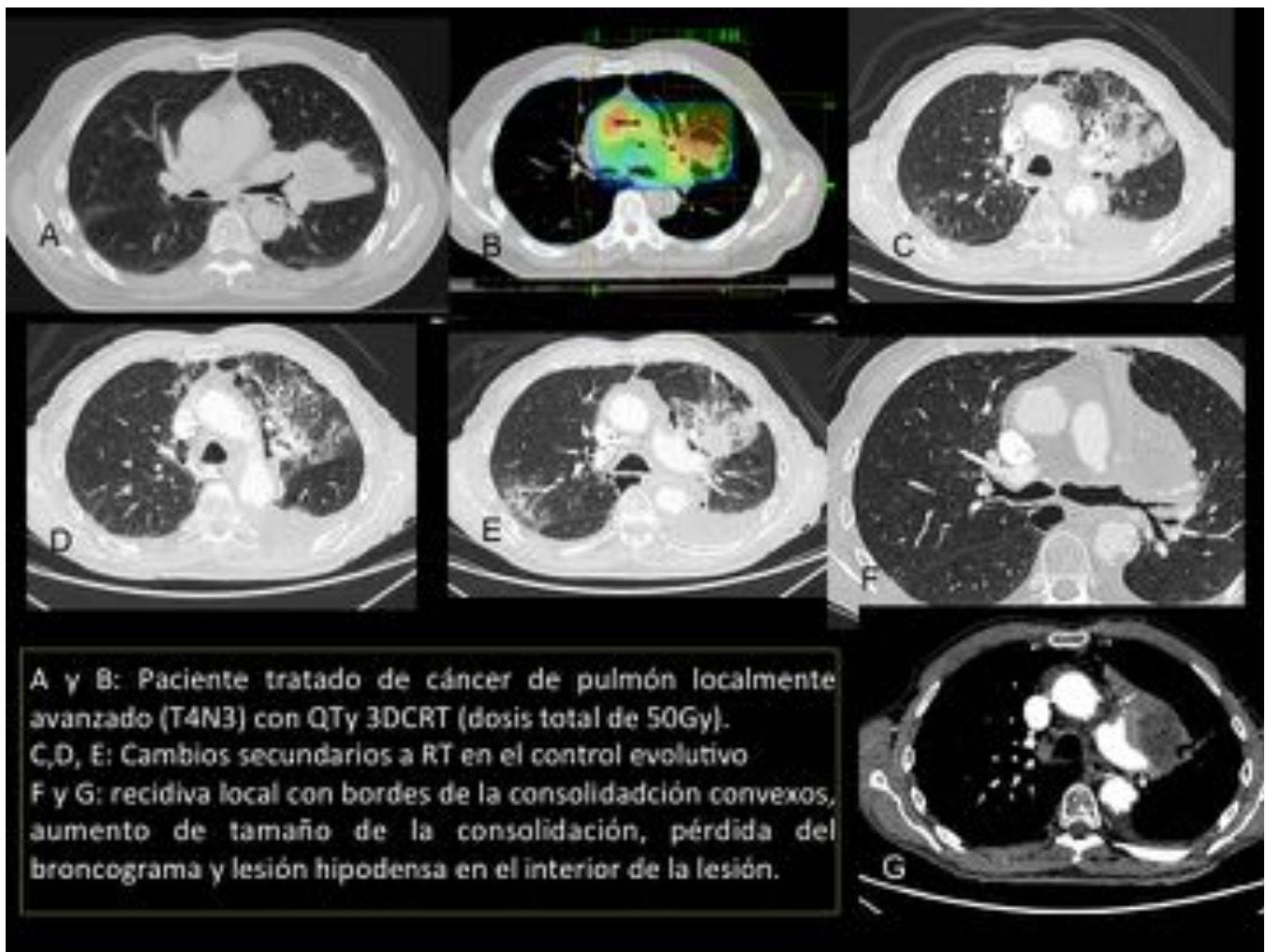


**Fig. 17:** Fibrosis patrón cicatriz



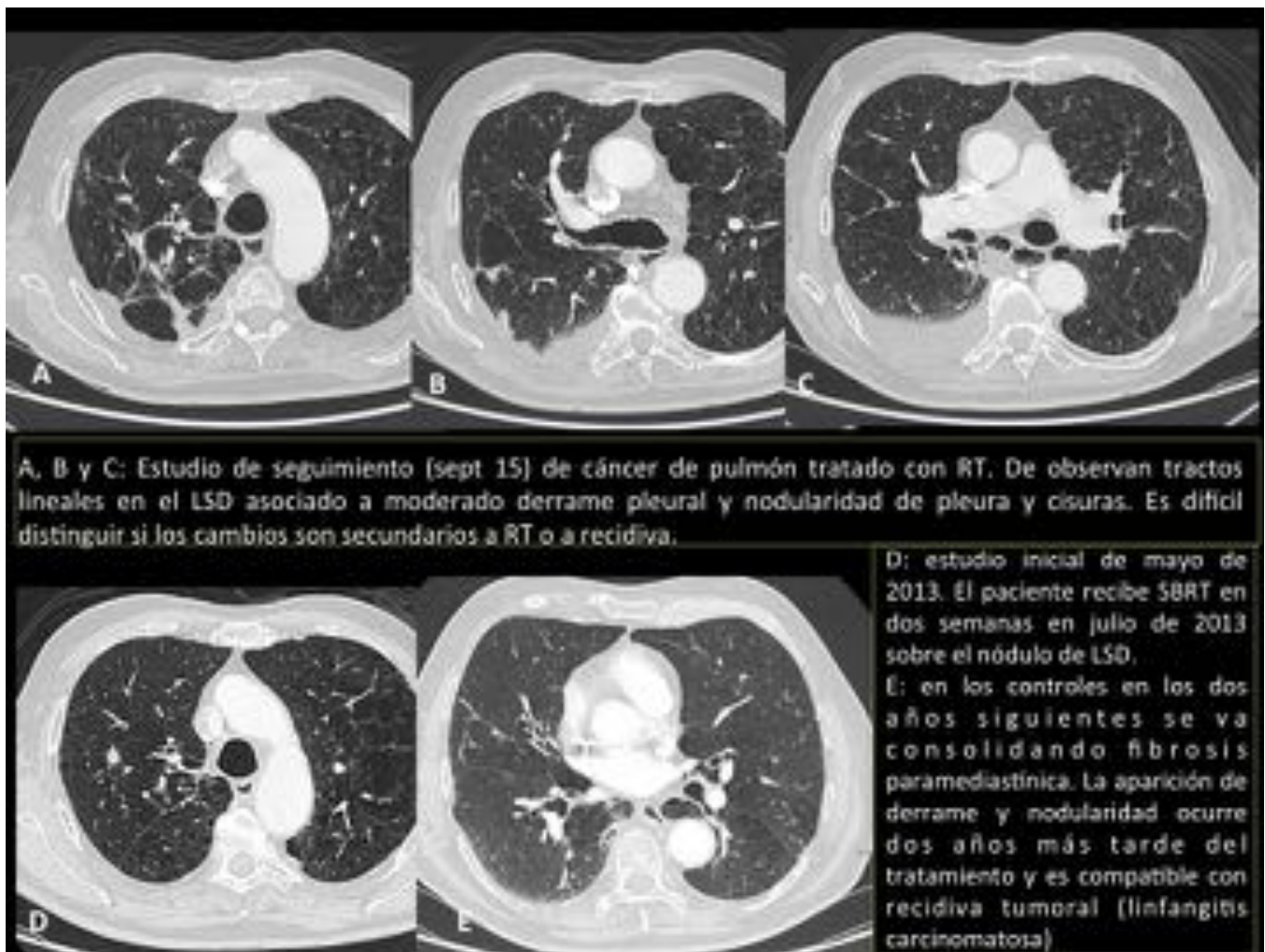
Aparición de nódulos cavitados milimétricos (flechas) dispersos en ambos hemitórax, 4 semanas después del inicio de tratamiento con RT, en relación con sobreinfección.

**Fig. 18:** Fig.18



**Fig. 19:** Recidiva local





**Fig. 20:** Linfangitis carcinomatosa

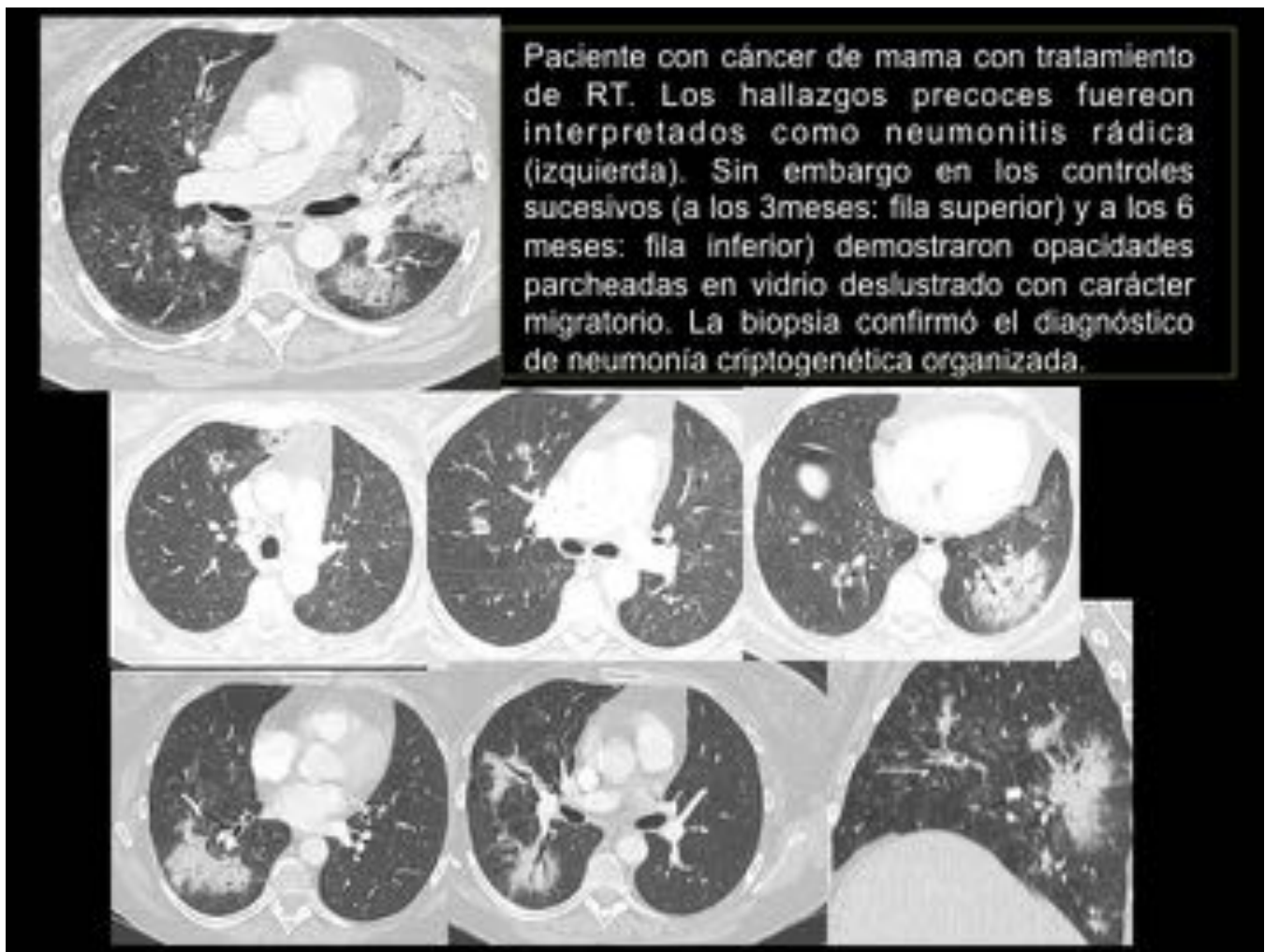
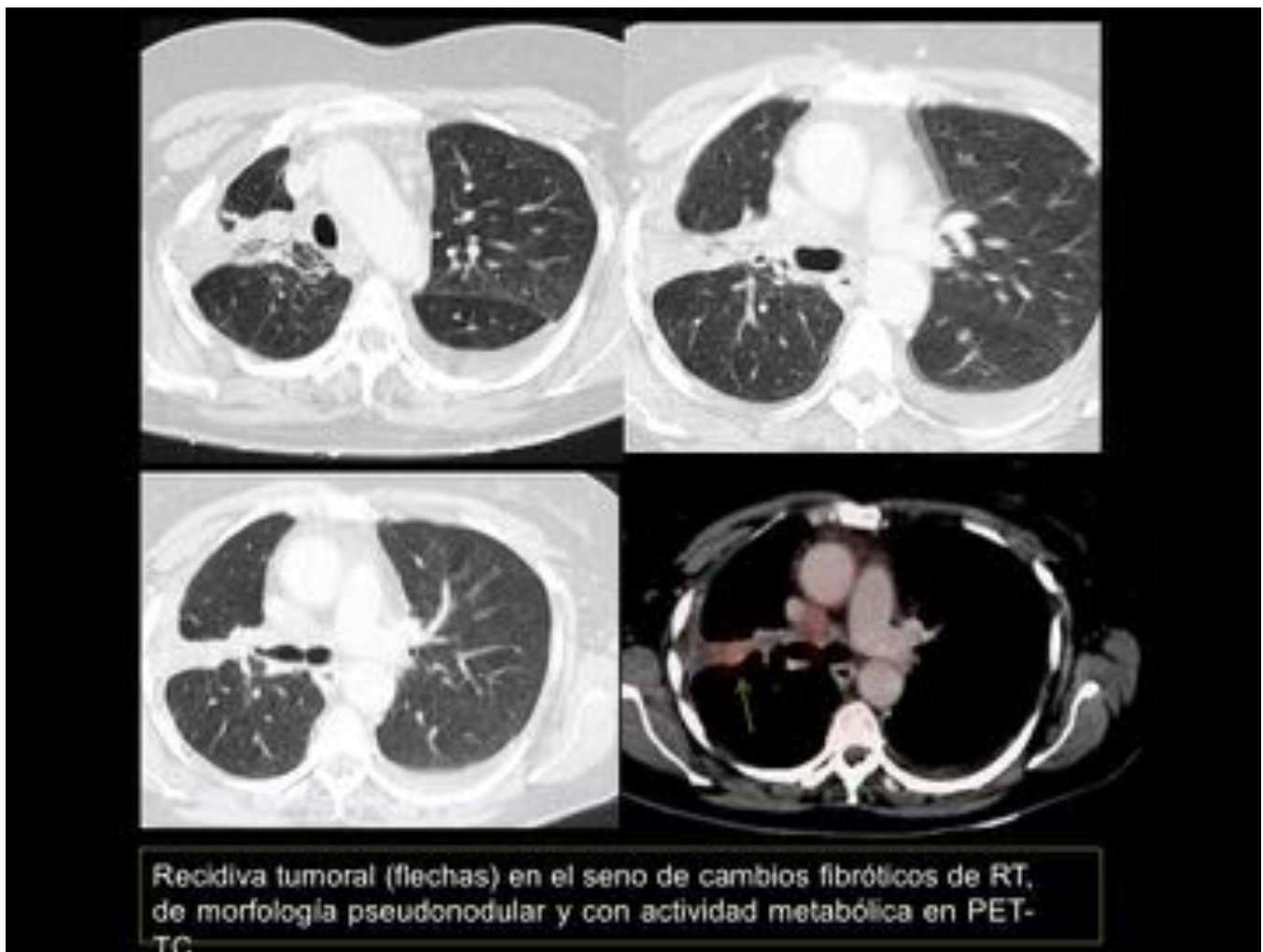


Fig. 21: Fig.21



**Fig. 22:** Sensibilidad del PET-TC en el diagnóstico de recidiva local

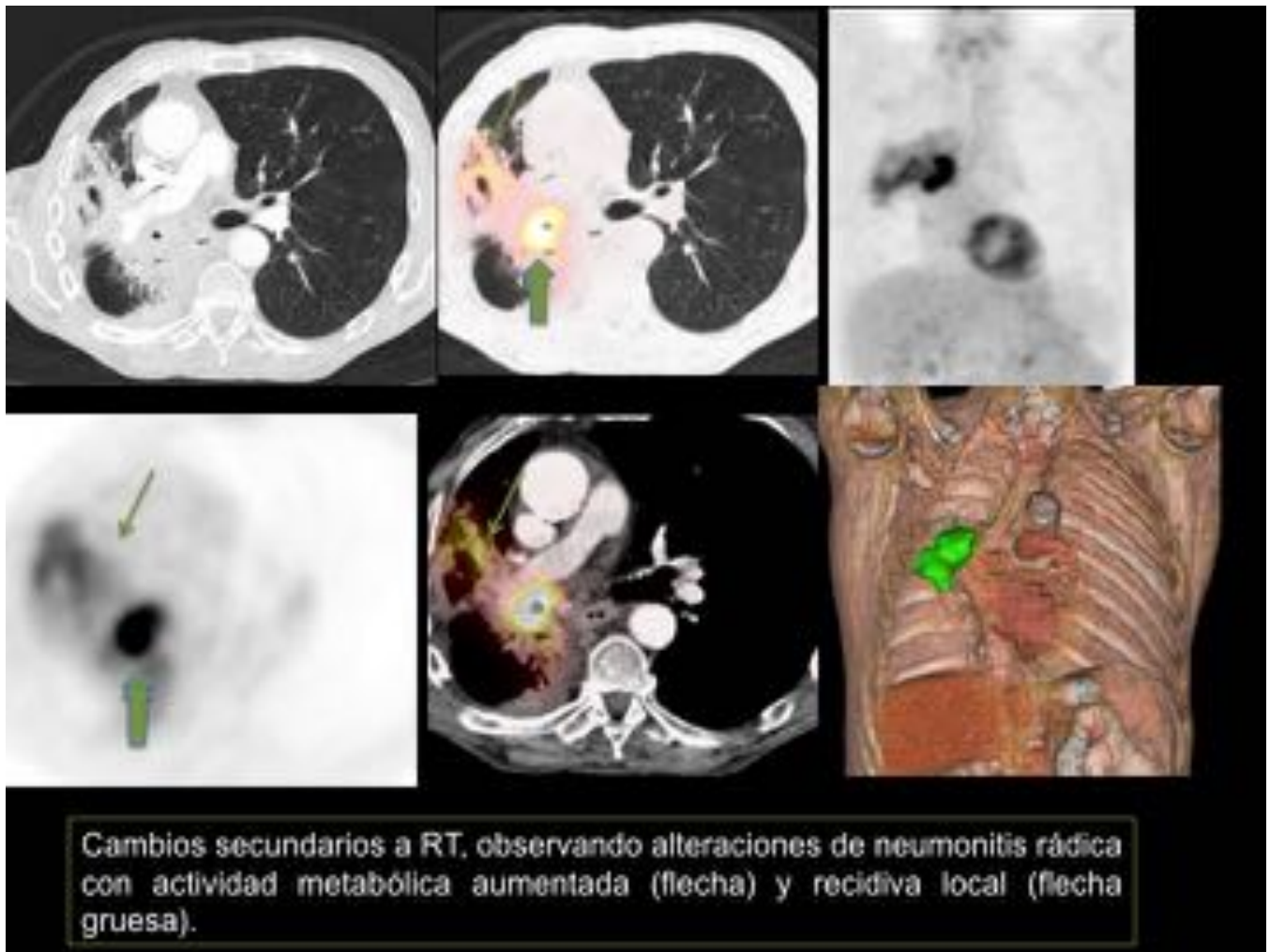
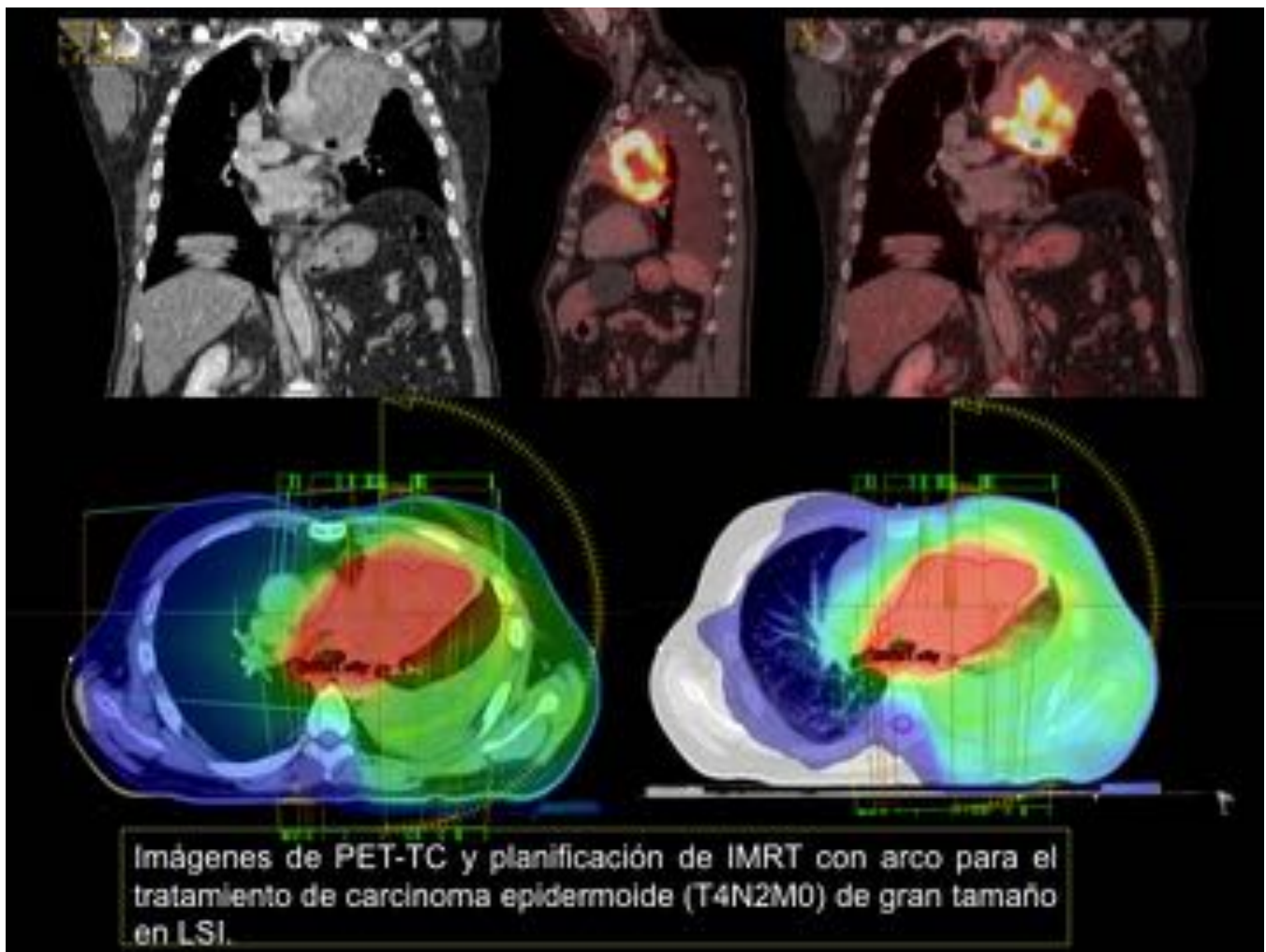
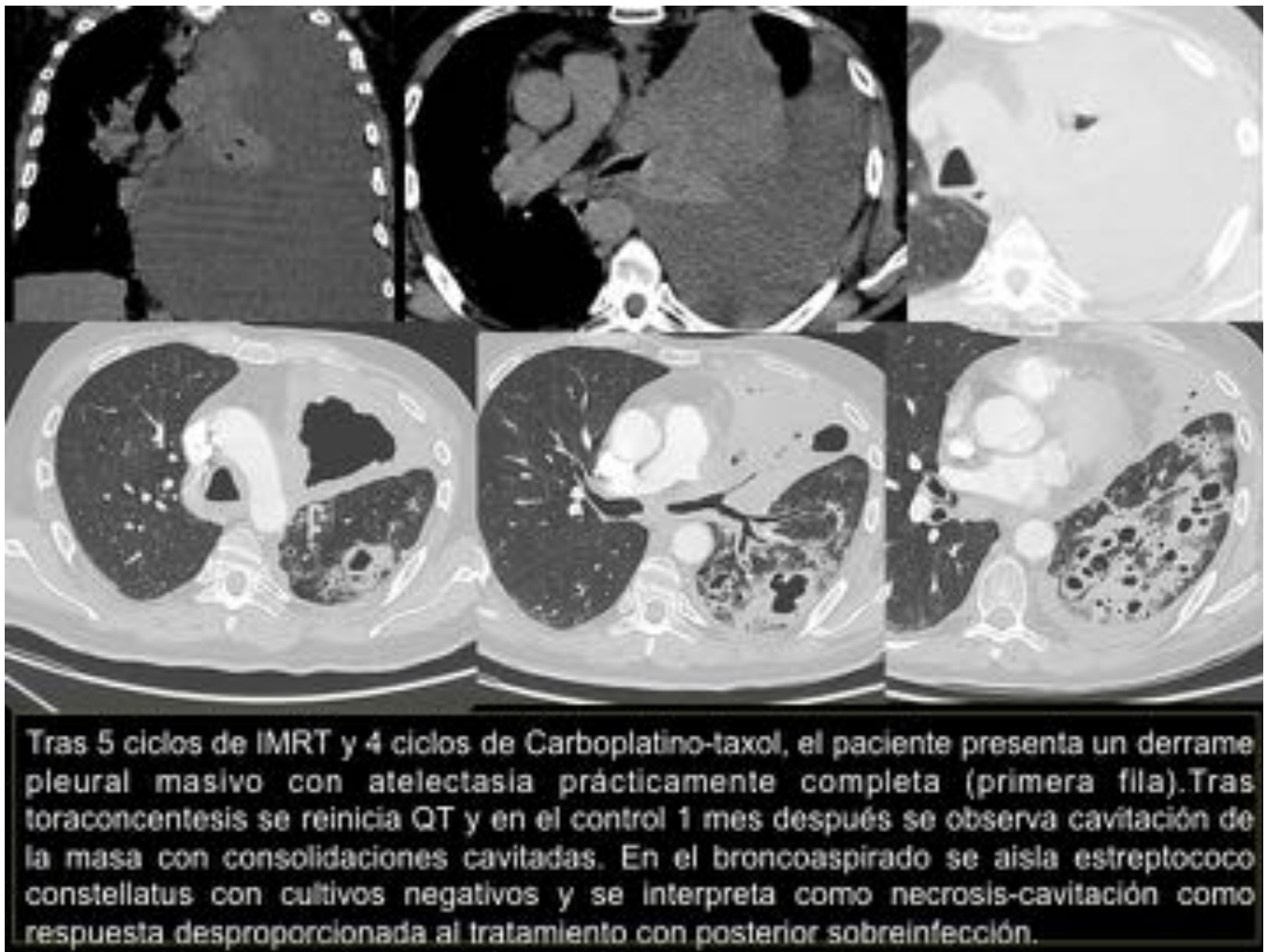


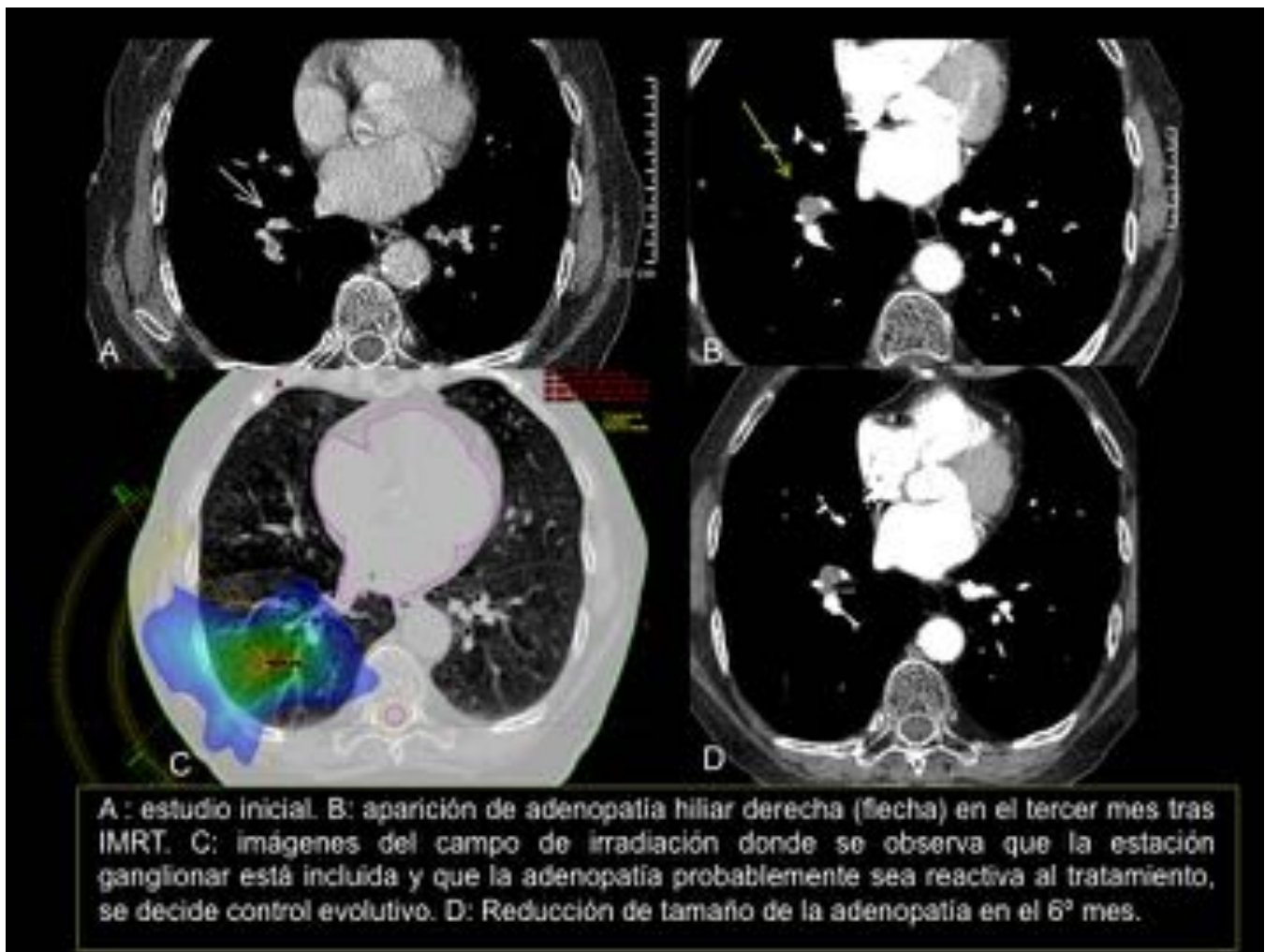
Fig. 23: Fig.23



**Fig. 24:** Planificación IMRT sobre lesión de gran tamaño



**Fig. 25:** Variabilidad individual de la respuesta a los tratamientos de QT y RT



**Fig. 26:** Utilidad de conocer los campos y la planificación de RT

## Conclusiones

Para realizar un diagnóstico diferencial adecuado de las alteraciones radiológicas en el curso de seguimiento del cáncer de pulmón es fundamental un enfoque multimodal, conocer la técnica de radioterapia empleada, el campo y los tiempos de irradiación.

## Bibliografía / Referencias

- Kyung Joo Park et al. Radiation-induced Lung Disease and the Impact of Radiation Methods on Imaging Features. *Radiographics* 2000;20:83-98.
- Anna Rita Larici et al. Lung Abnormalities at Multimodality Imaging after Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiographics* 2011; 31:771-789
- Yo Won Choi et al. Effects of Radiation Therapy on the Lung: Radiologic Appearances and

Differential Diagnosis. RadioGraphics 2004; 24:985–998

- M.F.K. Benveniste et al. New era of radiotherapy: an update in radiation-induced lung disease. Clin Radiol. 2013 Jun; 68 (6): e275-e290.
- J.-E. Bibault, L. Ceugnart, B. Prevost, X. Mirabel, E. Lartigau. Aspects scannographiques après radiothérapie stéréotaxique des carcinomes pulmonaires. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, Volume 94, Issue 3, March 2013, Pages 260-268