

# Hallazgos de la hipertensión pulmonar tumoral con TC torácica

Carlos Francisco Muñoz Núñez, Pilar Calvillo Batlles, Jaime Castellá Malonda, Carles Fonfría Esparcia, Laura Trilles Olaso, Ainhoa Carreres Ortega

Sección de Radiología Cardiotorácica  
Hospital Universitario y Politécnico La Fe  
Valencia/España



## Objetivos

- Revisar el concepto de hipertensión pulmonar tumoral.
- Revisar los diferentes tipos de hipertensión pulmonar tumoral y sus manifestaciones en TC torácica.



## Definición de Hipertensión Pulmonar

- La hipertensión pulmonar es una situación fisiopatológica definida como el **aumento de la presión arterial media (mPAP)  $\geq$  25 mmHg** en reposo determinada por cateterismo del corazón derecho.
- Puede ser clasificada en 5 grupos clínicos.
- Cada grupo clínico reúne entidades con similar presentación clínica, hallazgos patológicos, características hemodinámicas y estrategias terapéuticas.

| <b><i>Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar</i></b> |  |
|---|--|
| <b>Grupo 1</b>  | Hipertensión pulmonar primaria: idiopática, familiar, inducida por medicamentos o toxinas, etc.  |
| <b>Grupo 2</b>  | Secundaria a insuficiencia ventricular izquierda: valvulopatía mitral, insuficiencia ventricular izquierda sistólica o diastólica, etc.              |
| <b>Grupo 3</b>  | Secundaria a enfermedad pulmonar o hipoxia: EPOC, enfermedades pulmonares intersticiales, enfermedades del sueño, hipoventilación por obesidad, etc. |
| <b>Grupo 4</b>  | Secundaria a tromboembolismo pulmonar crónico  |
| <b>Grupo 5</b>  | Etiología multifactorial y/o mecanismos no aclarados   |



## Definición de Hipertensión Pulmonar Tumoral

- La hipertensión pulmonar tumoral es aquella hipertensión pulmonar que pueden sufrir los pacientes que padecen o han padecido cáncer y que es consecuencia directa de la propia neoplasia o de su tratamiento.
- Los pacientes oncológicos pueden sufrir diversos tipos clínicos de hipertensión pulmonar.
- El término hipertensión pulmonar tumoral **agrupa los diversos tipos clínicos de hipertensión pulmonar en pacientes oncológicos.**

### *Etiologías de la hipertensión pulmonar en el paciente oncológico*

|  |   |   |
|--|---|---|
| <b>Relacionadas con el tratamiento</b> | <b>Grupo 1</b>  | Inhibidores de la tirosinkinasa (TKIs)  |
|  | <b>Grupo 1'</b><br><i>Enfermedad Venoclusiva Pulmonar</i> | Radioterapia<br>Trasplante de progenitores hematopoyéticos  |
|  | <b>Grupo 2</b>  | Radioterapia<br>Antraciclinas, agentes alquilantes, inhibidores de VEGF   |
|  | <b>Grupo 3</b><br><i>Enfermedad pulmonar intersticial</i> | Quimioterapia (p.ej. Bleomicina)<br>Radioterapia  |
| <b>Relacionadas con la neoplasia</b>   | <b>Grupo 4</b>  | Enfermedad pulmonar tromboembólica crónica<br>Angiosarcoma de arterias pulmonares<br>Linfoma de células B intravasculares   |
|  | <b>Grupo 5</b>  | Embolia pulmonar tumoral<br>Microangiopatía trombótica tumoral<br>Compresión extrínseca arterias pulmonares (p.ej. mediastinitis fibrosante tras RT, masas tumorales) |



## Hallazgos con TC en Hipertensión Pulmonar

| <i>Localización de los hallazgos</i>    | <i>Hallazgos</i>  |
|---|---|
| <b>Hallazgos vasculares</b>             | <p>Dilatación del tronco de la arteria pulmonar &gt;29 mm</p> <p>Tronco de la arteria pulmonar &gt;Aorta ascendente</p> <p>Arterias segmentarias&gt;Bronquio acompañante</p>  |
| <b>Hallazgos cardiacos</b>              | <p>Hipertrofia miocárdica del VD</p> <p>Septo interventricular rectificado o hacia la izquierda</p> <p>VD&gt;VI a nivel medioventricular</p> <p>Dilatación de VCI y venas suprahepáticas</p> <p>Derrame pericárdico</p> |
| <b>Hallazgos en parénquima pulmonar</b> | <p>Nódulos centrolobulillares en vidrio deslustrado</p>   |

*Peña E et al. Radiographics 2011*



## Hipertensión Pulmonar del Grupo 1

- Entre los tratamientos oncológicos que pueden producir hipertensión arterial pulmonar destacan los inhibidores de la tirosinkinasa (TKIs).
- La hipertensión arterial pulmonar suele resolverse con la retirada del fármaco aunque en un tercio de pacientes persiste, puede ser irreversible y resultar fatal.
- El cambio de TKI no garantiza una mayor protección porque la hipertensión puede recurrir y requerir tratamiento específico.
- Entre los fármacos TKIs que producen hipertensión pulmonar del grupo 1 destaca dasatinib, empleado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.
- Otros TKIs implicados son ponatinib, bosutinib y lapatinib.
- Hay casos descritos asociados al empleo de  $\alpha$ -interferón como tratamiento de neoplasias hematológicas, nefrológicas y dermatológicas.



## Hipertensión Pulmonar del Grupo 1'

- Diversos tratamientos oncológicos están asociados al desarrollo de enfermedad venooclusiva pulmonar.
- Entre ellos destacan los agentes alquilantes como ciclofosfamida, mitomicina, bleomicina y gemcitabina.
- El trasplante de progenitores hematopoyéticos también está asociado al desarrollo de enfermedad venooclusiva pulmonar.
- La enfermedad venooclusiva es también reconocida como complicación tardía de la radioterapia.



## Hipertensión Pulmonar del grupo 2

- La quimioterapia, la terapia dirigida y la radioterapia de tumores torácicos pueden producir toxicidad miocárdica y derivar en hipertensión pulmonar.
- Los pacientes tratados con antraciclinas y radioterapia son los que presenta mayor riesgo de cardiotoxicidad.
- La toxicidad miocárdica por quimioterapia y terapia dirigida puede ser reversible o no dependiendo del agente causal, por lo que es importante su reconocimiento precoz.
- La insuficiencia cardíaca izquierda inducida por radioterapia puede deberse a miocarditis aguda, aunque con mayor frecuencia aparece años después como una fibrosis miocárdica que deriva en miocardiopatía restrictiva o más raramente en miocardiopatía dilatada.

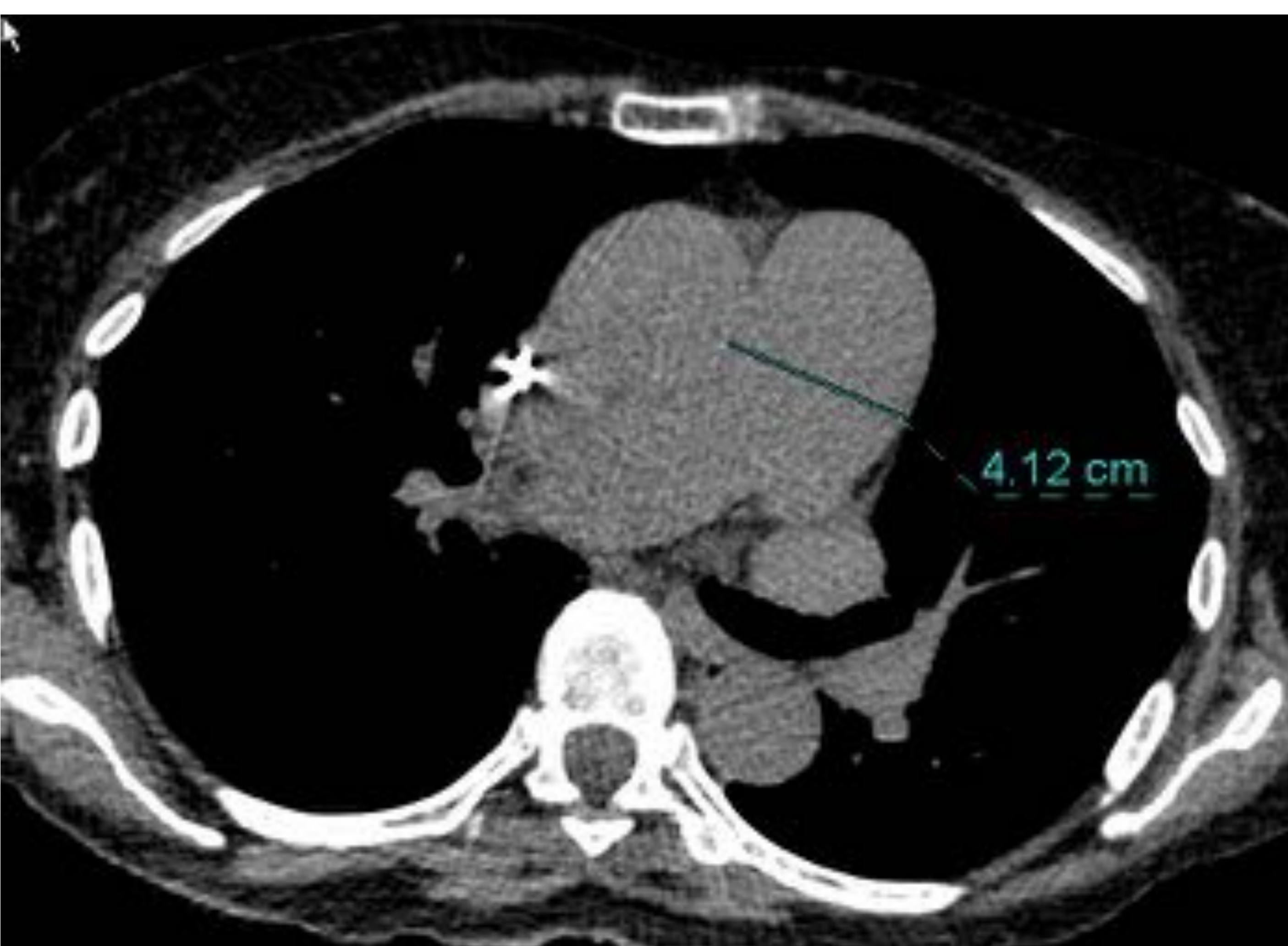
| <b>Quimioterapia y terapia dirigida asociada a toxicidad miocárdica</b>                            |   |
|--|---|
| Quimioterapia  | Terapia dirigida  |
| <b>Antraciclinas</b><br>Daunorubicina<br>Doxorubicina<br>Epirubicina<br>Idarubicina<br>Valrubicina | Trastuzumab<br>Bevacizumab<br>lapatinib<br>Sunitinib<br>Sorafenib |
| <b>Agentes alquilantes</b><br>Ciclofosfamida<br>Melphalan  |   |



## Hipertensión Pulmonar del grupo 2



**Insuficiencia cardíaca izquierda reversible secundaria a toxicidad miocárdica por quimioterapia.** Mujer de 39 años con carcinoma ductal infiltrante de mama en tratamiento con quimioterapia con Taxol-Trastuzumab-Pertuzumab que presenta disnea progresiva, ortopnea y edemas en miembros inferiores. Presentó disfunción sistólica ventricular izquierda severa con normalización posterior.



**Miocardopatía dilatada por antraciclina.** Mujer de 74 años con antecedentes de cáncer de mama tratado con antraciclina 10 años atrás con desarrollo posterior de insuficiencia cardíaca que requirió de DAI-TRC.

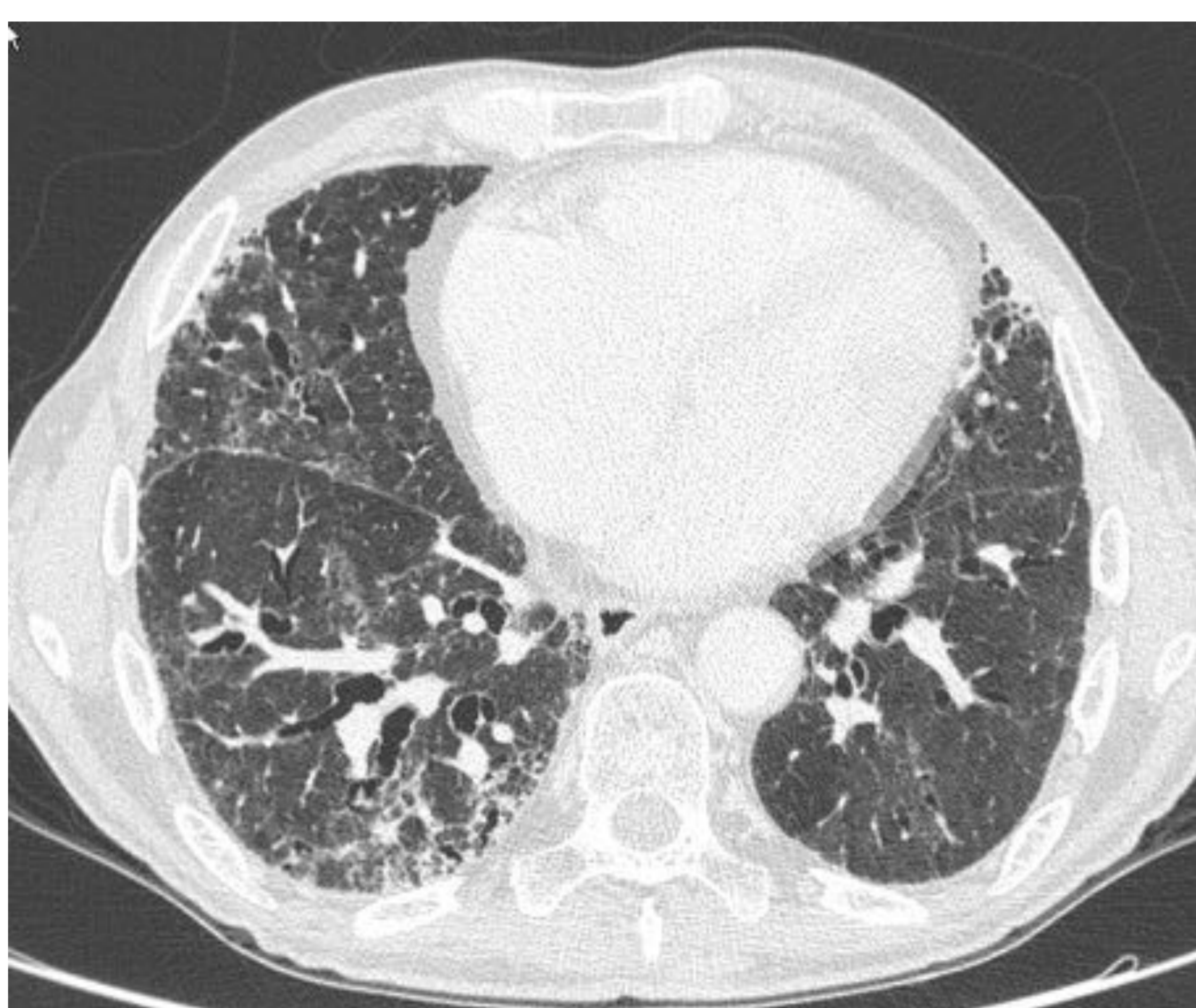
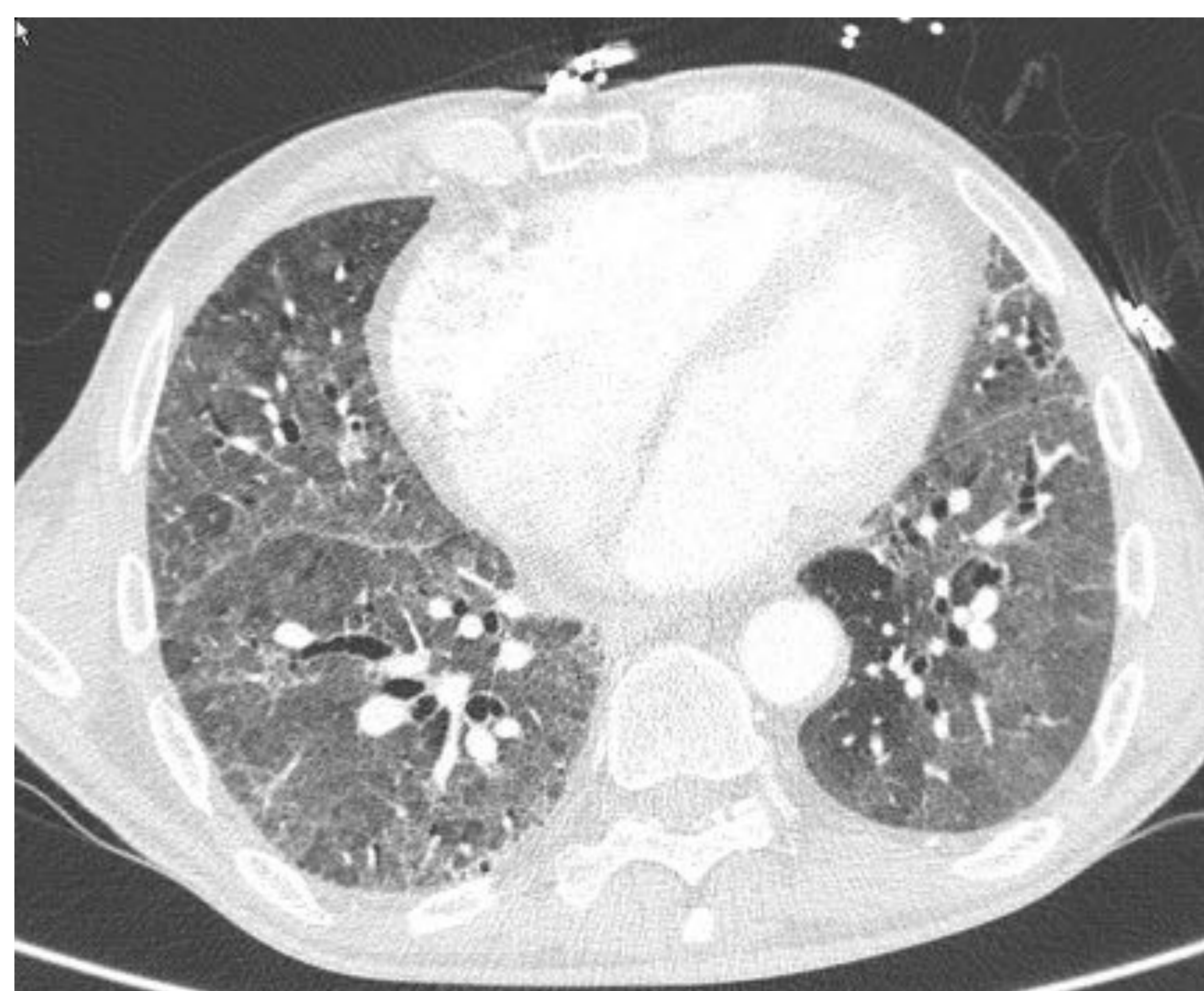
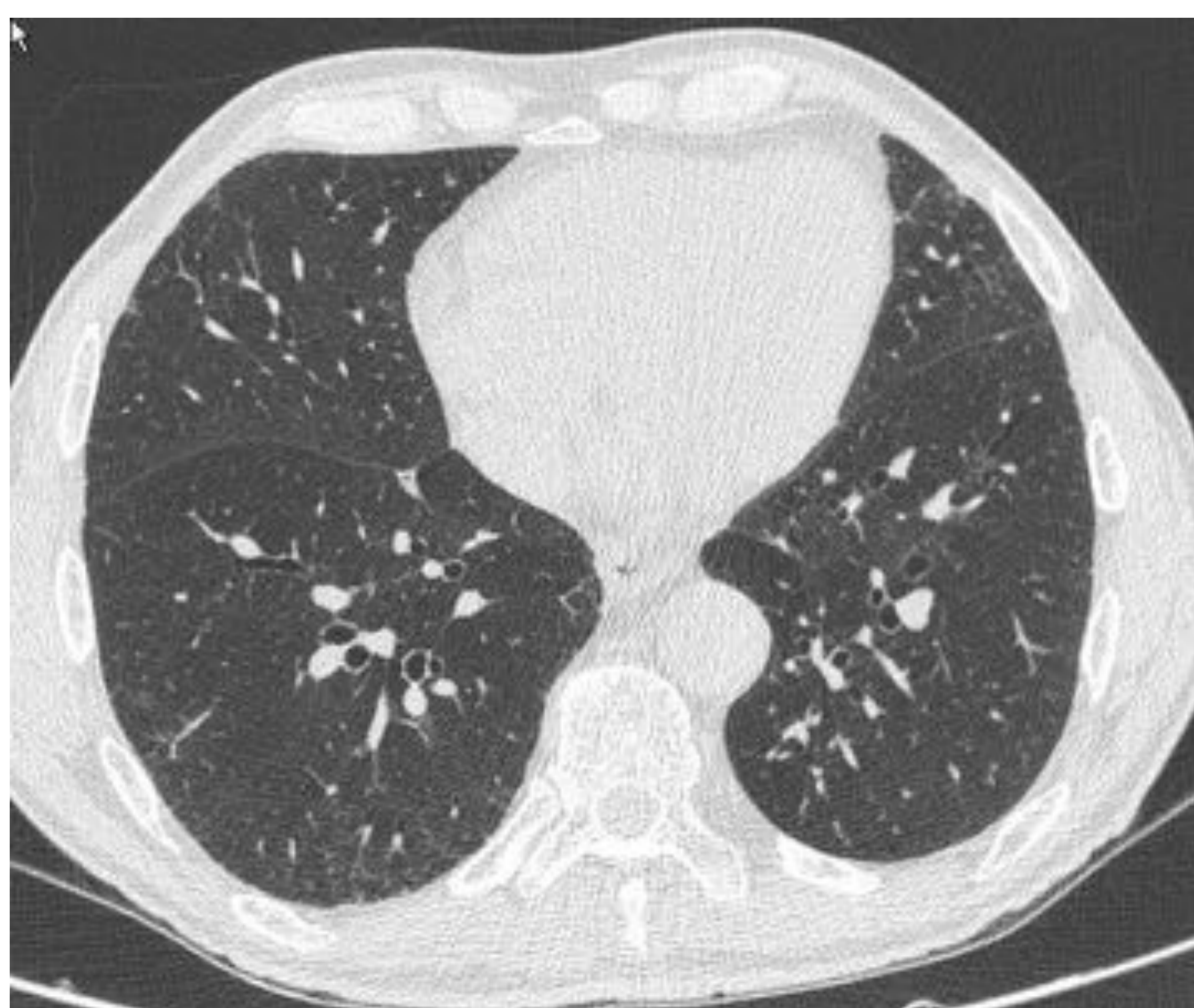


## Hipertensión Pulmonar del grupo 3

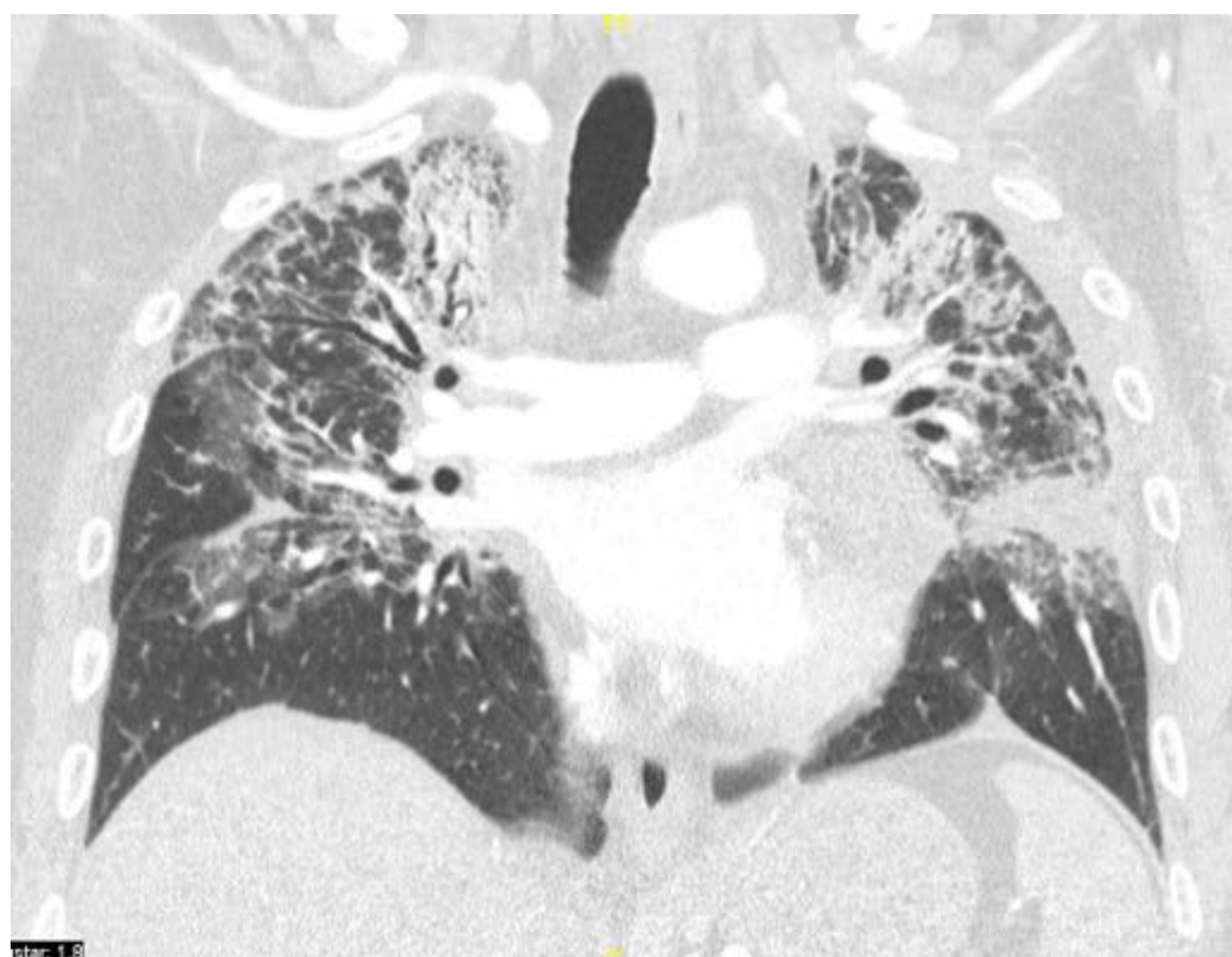
- Diversos quimioterápicos citotóxicos pueden producir enfermedad pulmonar intersticial e hipoxemia con posterior desarrollo de hipertensión pulmonar .
- Agentes que lo producen son la bleomicina y la ciclofosfamida.
- Si bien la radioterapia con irradiación total del cuerpo puede llevar a neumonitis, el empleo de técnicas más focales hace poco probable su desarrollo.



## Hipertensión Pulmonar del grupo 3



**Fibrosis pulmonar por pembrolizumab.** Varón de 61 años con cáncer de pulmón que desarrolla disnea y deterioro del estado general. Desarrollo de fibrosis pulmonar a lo largo de 9 meses.



**Fibrosis pulmonar por radioterapia para tratamiento de linfoma.** Varón de 45 años con enfermedad de Hodgkin tratada con radioterapia con fibrosis por radioterapia posterior y alteración restrictiva grave.



## Hipertensión Pulmonar del grupo 4

- Hay relación entre cáncer y enfermedad tromboembólica.
- Hay mayor riesgo durante los primeros meses tras el diagnóstico de cáncer y si hay metástasis a distancia.
- Es la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer.
- 18% de casos de enfermedad tromboembólica se produce en pacientes con cáncer.
- Riesgo de enfermedad tromboembólica elevado x7 en pacientes con cáncer, algunas neoplasias tienen un riesgo elevado x28.
- Riesgo de recurrencia de enfermedad tromboembólica elevado x3 respecto al resto de la población.

| Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con neoplasias malignas |
|---|
| Determinadas neoplasias (especialmente adenocarcinomas mucinosos)                             |
| Quimioterapia   |
| Cirugía   |
| Catéteres venosos centrales   |
| Inmovilización  |
| Anticonceptivos orales  |
| Traumatismos  |
| Trombosis venosa previa   |
| Terapia hormonal  |
| Embarazo  |
| Edad avanzada   |
| Mutaciones protrombóticas (p.ej. factor V Leiden)   |
| D-dímeros elevados  |
| Proteína C reactiva elevada   |
| P-selectina soluble elevada   |
| Índice de masa corporal $\geq 35$ Kgr/m <sup>2</sup>  |
| Anticuerpos antifosfolípido   |
| Plaquetas $>350 \times 10^3 / \mu\text{L}$ prequimioterapia                                   |
| Leucocitos $>11 \times 10^3 / \mu\text{L}$ prequimioterapia                                   |

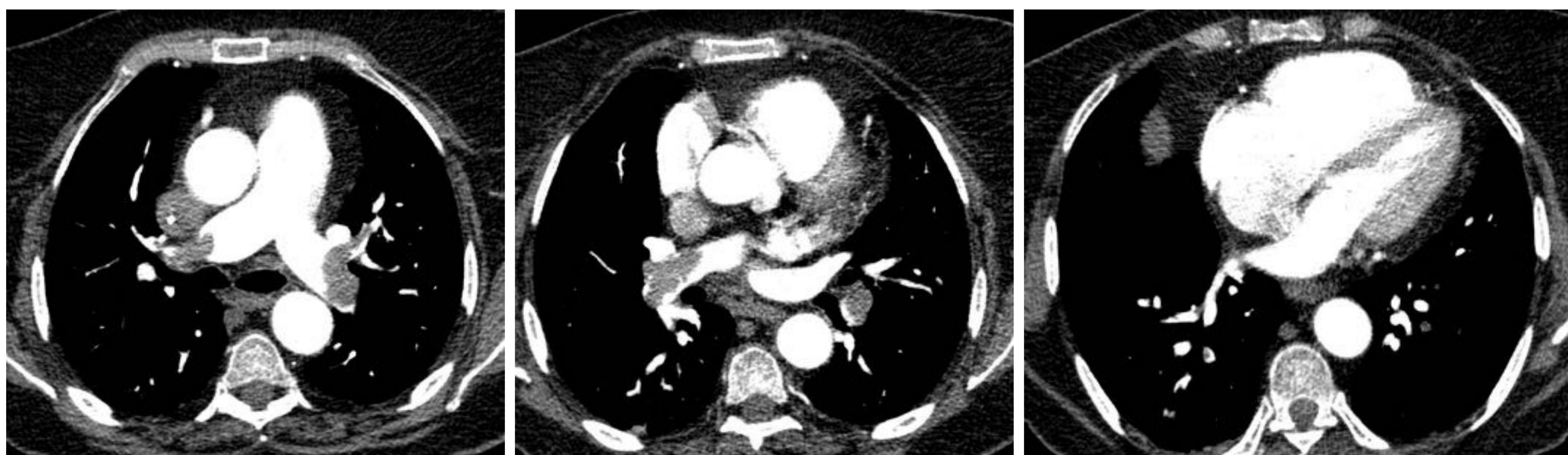
| Localización de la neoplasia maligna | Incidencia TVP/Embolia pulmonar x 10.000 pacientes |
|--------------------------------------|--|
| Ovario                               | 120  |
| Cerebro                              | 117  |
| Páncreas                             | 110  |
| Linfoma                              | 96   |
| Estómago                             | 85   |
| Riñón                                | 84   |
| Leucemia                             | 81   |
| Colon                                | 76   |
| Hígado                               | 69   |
| Recto                                | 62   |
| Pulmón                               | 61   |
| Próstata                             | 55   |
| Cérvix                               | 49   |
| Útero                                | 44   |
| Esófago                              | 43   |
| Mama                                 | 22   |
| Vejiga                               | 22   |
| Cabeza/cuello                        | 16   |

*Análisis de >1,2 millones de pacientes de Medicare en EE.UU.  $\geq 65$  años con cáncer admitidos en hospital (adaptado de Noble S, Pasi J. British Journal of Cancer 2010)*

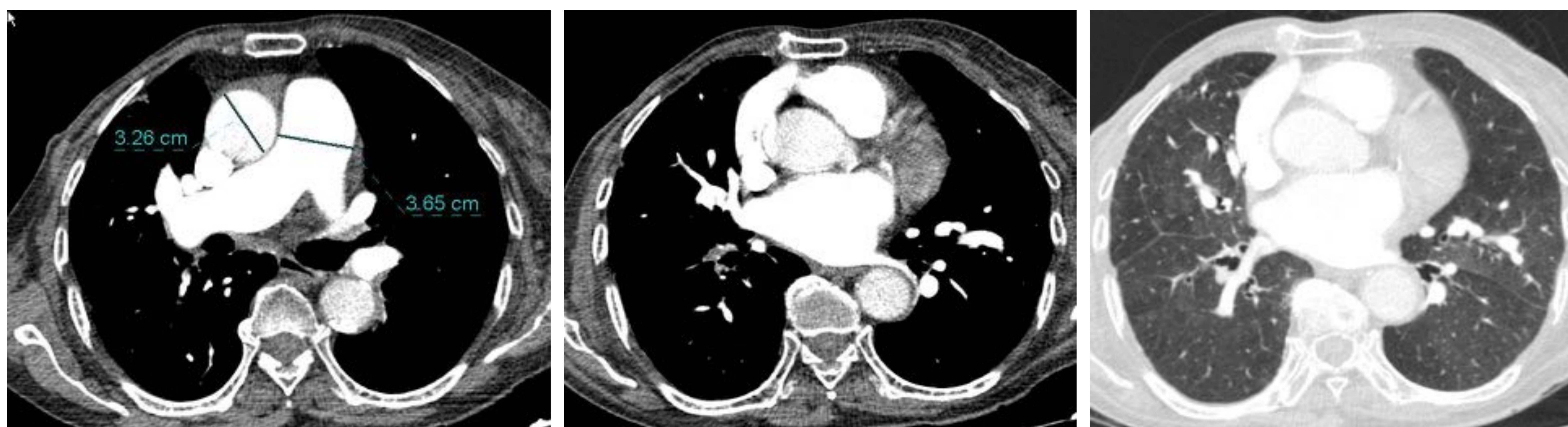


## Hipertensión Pulmonar del grupo 4

- La incidencia de hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica confirmada tras embolismo pulmonar se estima actualmente en 1,5% en la población general.
- En enfermos oncológicos la incidencia es baja y similar a la de la población general, si bien en un reciente trabajo fue de 0,8%.
- La hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica en pacientes oncológicos no se diagnostica con frecuencia.
- Esta baja incidencia puede deberse a:
  - clínica inespecífica de la propia hipertensión pulmonar.
  - atribuir la clínica a la neoplasia subyacente.
  - limitación del esfuerzo diagnóstico por el mal estado clínico del paciente.



**Tromboembolismo pulmonar agudo con repercusión hemodinámica sobre VD.** Mujer de 66 años con carcinoma epidermoide del suelo de la boca en tratamiento. Presentaba disnea brusca en reposo y dolor torácico, desaturación, taquicardia y taquipnea, hipoxemia e hipocapnia.



**Tromboembolismo pulmonar crónico e hipertensión pulmonar.** Mujer de 79 años con antecedentes de cáncer de mama tratado con mastectomía derecha con TEP crónico e hipertensión pulmonar.

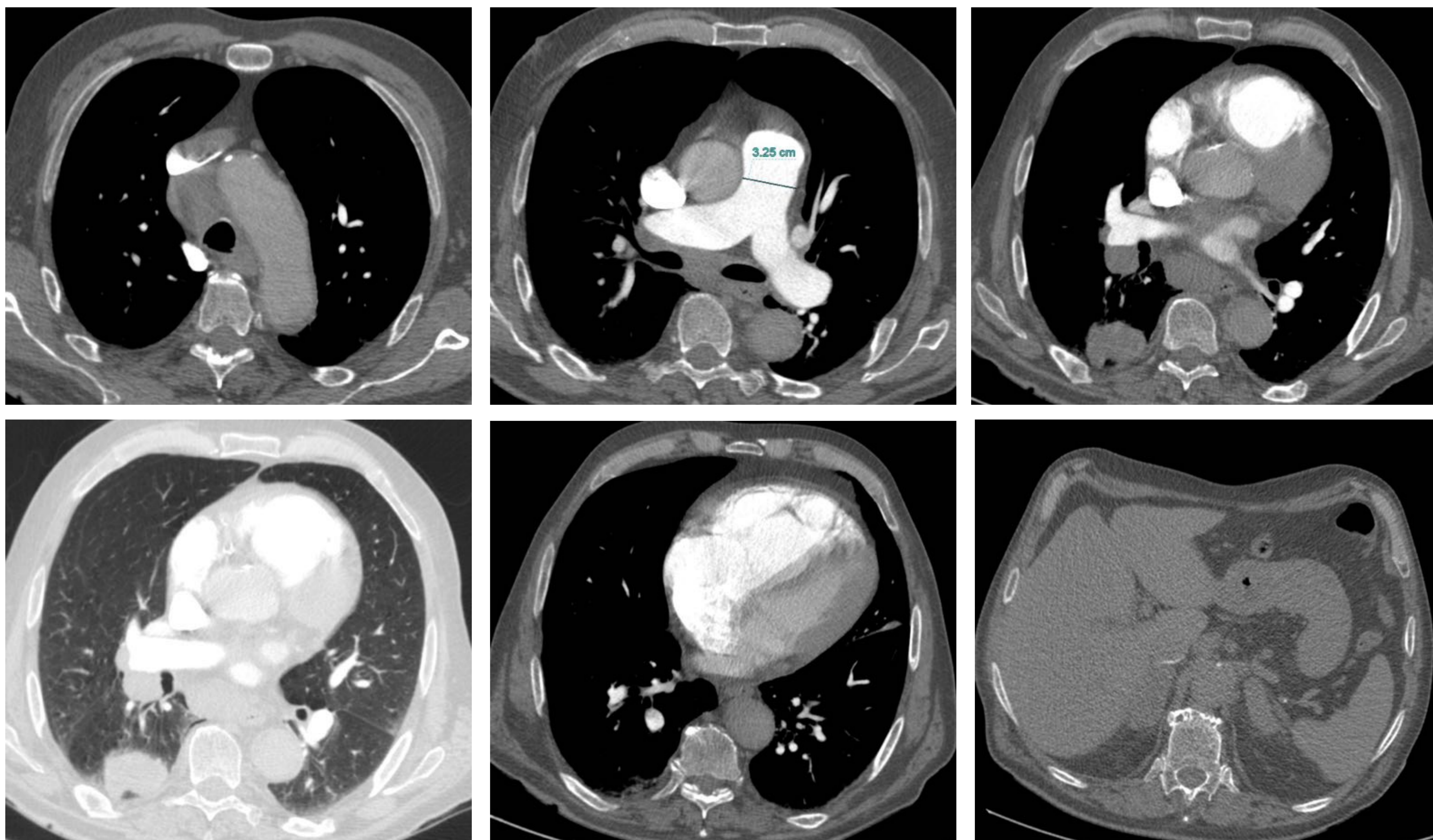


## Hipertensión Pulmonar del grupo 5

- El grupo 5 de la hipertensión pulmonar reúne a aquellas con etiología multifactorial y/o poco clara.
- Los paciente oncológicos pueden sufrir diversos tipos de hipertensión pulmonar dentro de este grupo 5:
  - Hipertensión pulmonar por embolia tumoral.
  - Hipertensión pulmonar por microangiopatía tumoral.
  - Hipertensión pulmonar por compresión extrínseca tumoral o por fibrosis mediastínica.
  - Hipertensión pulmonar por neoplasias vasculares.



## Hipertensión Pulmonar del grupo 5



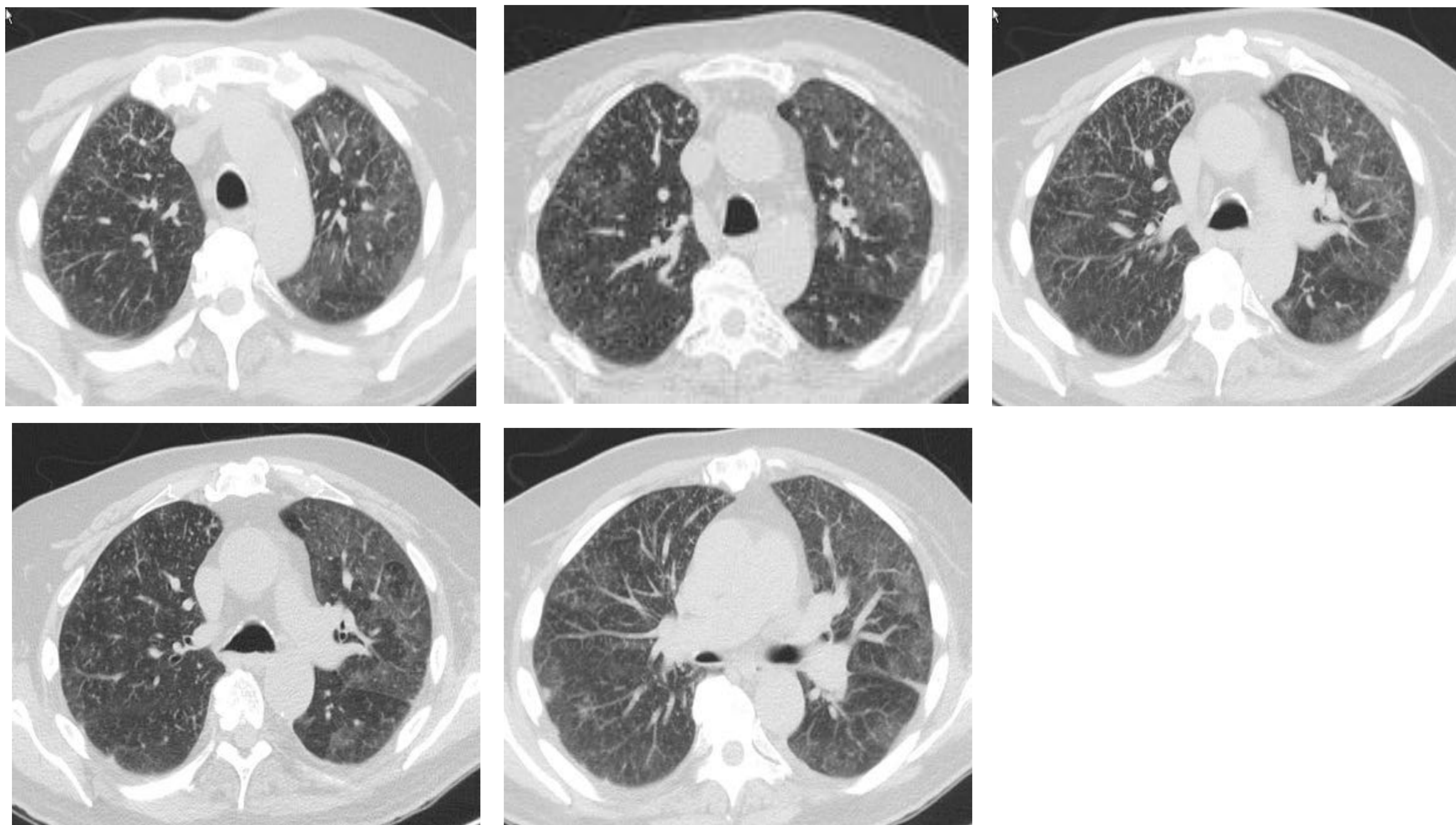
**Microembolia pulmonar tumoral como causa de hipertensión pulmonar aguda.** Paciente que acude a Urgencias por disnea aguda y sospecha de TEP. La angioTC de arterias pulmonares no mostró defectos de repleción, pero sí hallazgos de hipertensión pulmonar aguda, un nódulo en LID con adenopatías hiliares y mediastínicas ipsilaterales y nódulos suprarrenales bilaterales.

### Microembolia pulmonar tumoral

- Oclusión de pequeñas arterias pulmonares por microémbolos de células tumorales cohesivas y escaso trombo asociado sin producir metástasis pulmonares.
- Prevalencia de 3-26% en autopsias.
- La mayoría asociados a adenocarcinoma.
- 5% de etiología desconocida.
- Algunos pacientes están asintomáticos.
- Habitualmente 14 meses entre el diagnóstico de la neoplasia y la aparición de síntomas respiratorios.
- Generalmente 1 mes desde comienzo de los síntomas respiratorios hasta el fallecimiento, aunque puede ser fulminante.



## Hipertensión Pulmonar del grupo 5



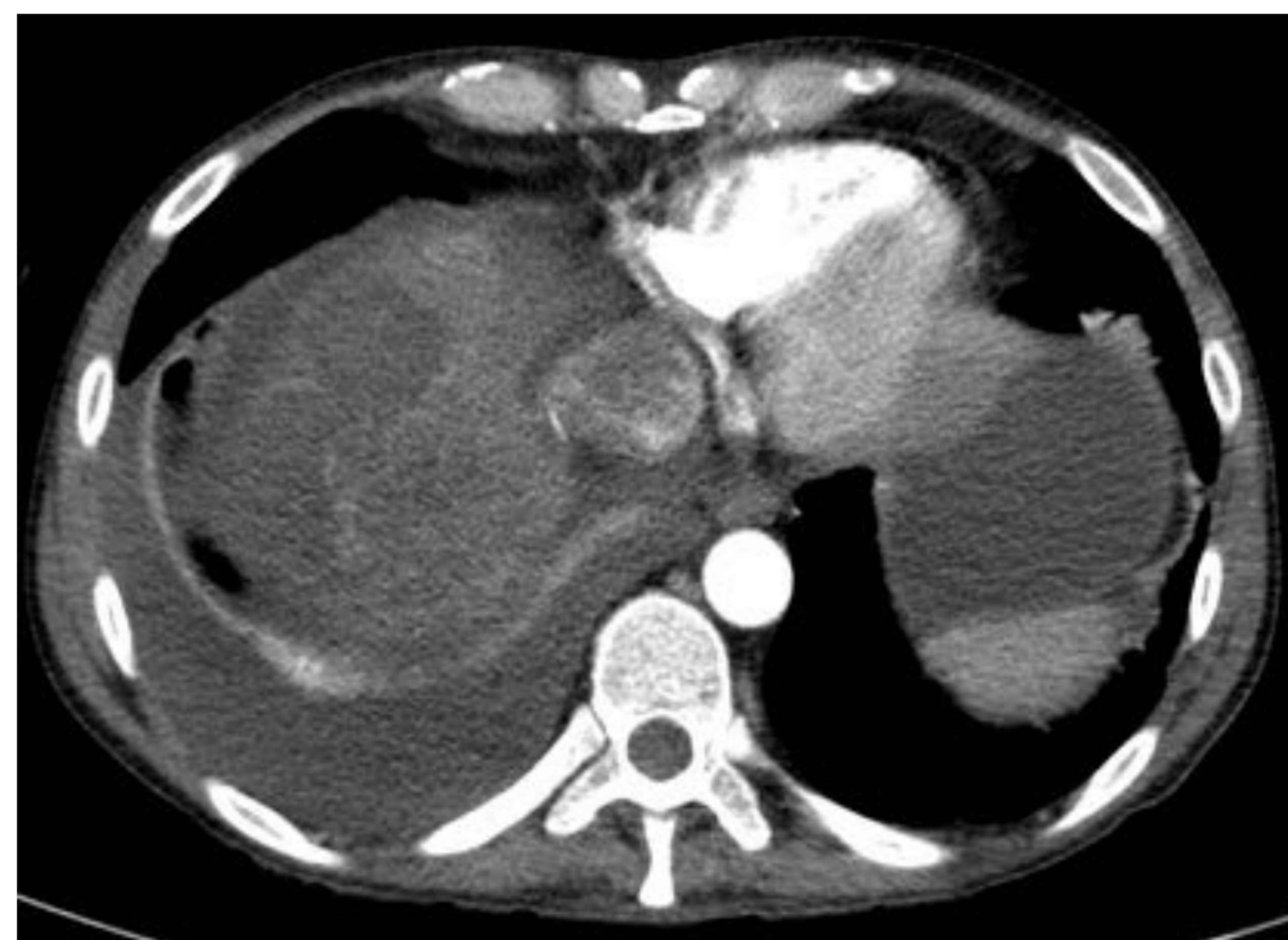
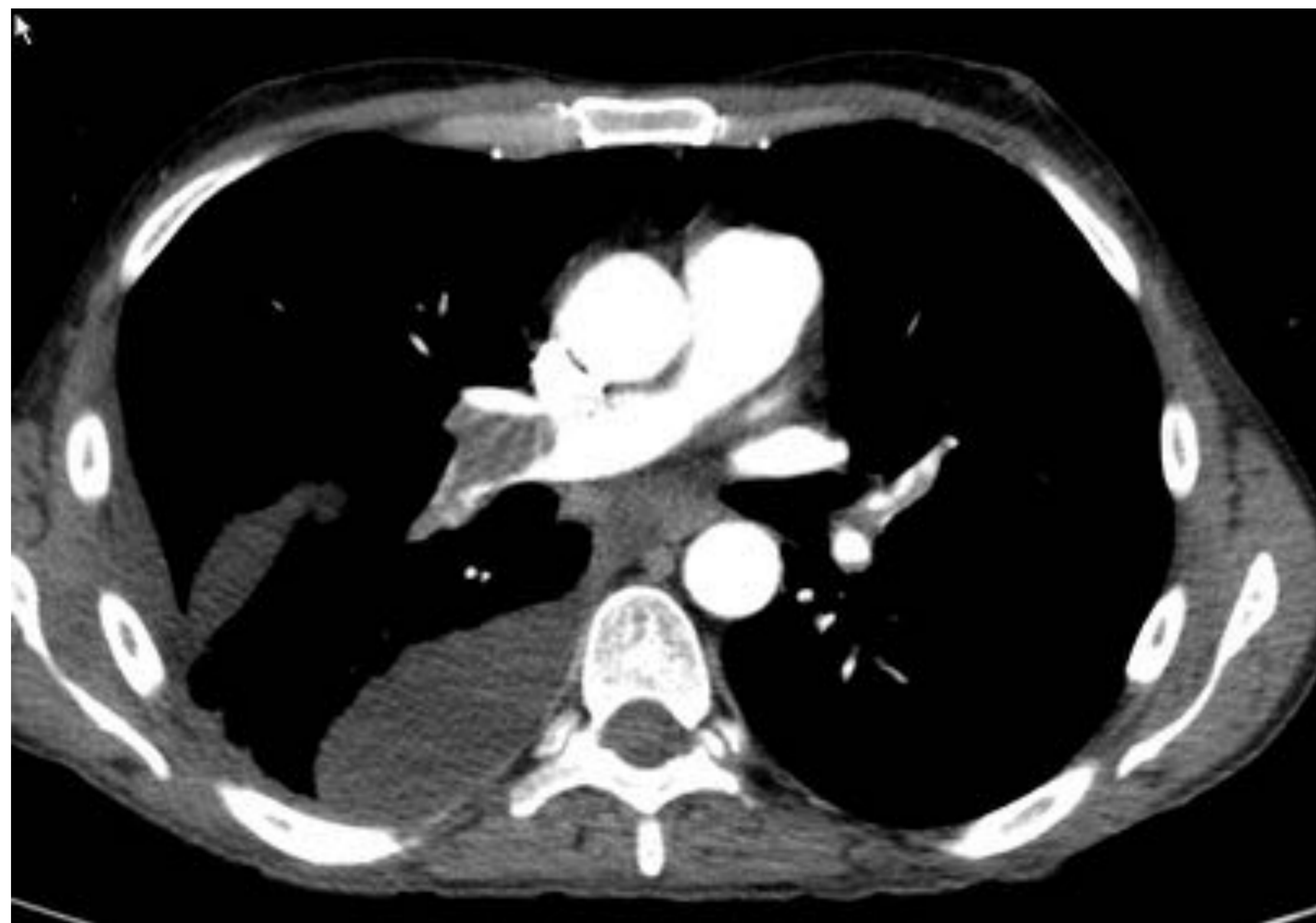
**Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar.** Varón de 70 años con hepatocarcinoma sobre hígado cirrótico y disnea de reposo de 4 meses de evolución.

### Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar

- Oclusión de pequeñas arterias pulmonares por microémbolos mixtos de células tumorales cohesivas y trombo asociado que se acompañan de proliferación obliterativa fibrocelular intimal sobre pequeñas arterias y arteriolas precapilares.
- Prevalencia de 1-3% en autopsias.
- Generalmente relacionada con adenocarcinomas.
- Con frecuencia hay otras metástasis asociadas.



## Hipertensión Pulmonar del grupo 5



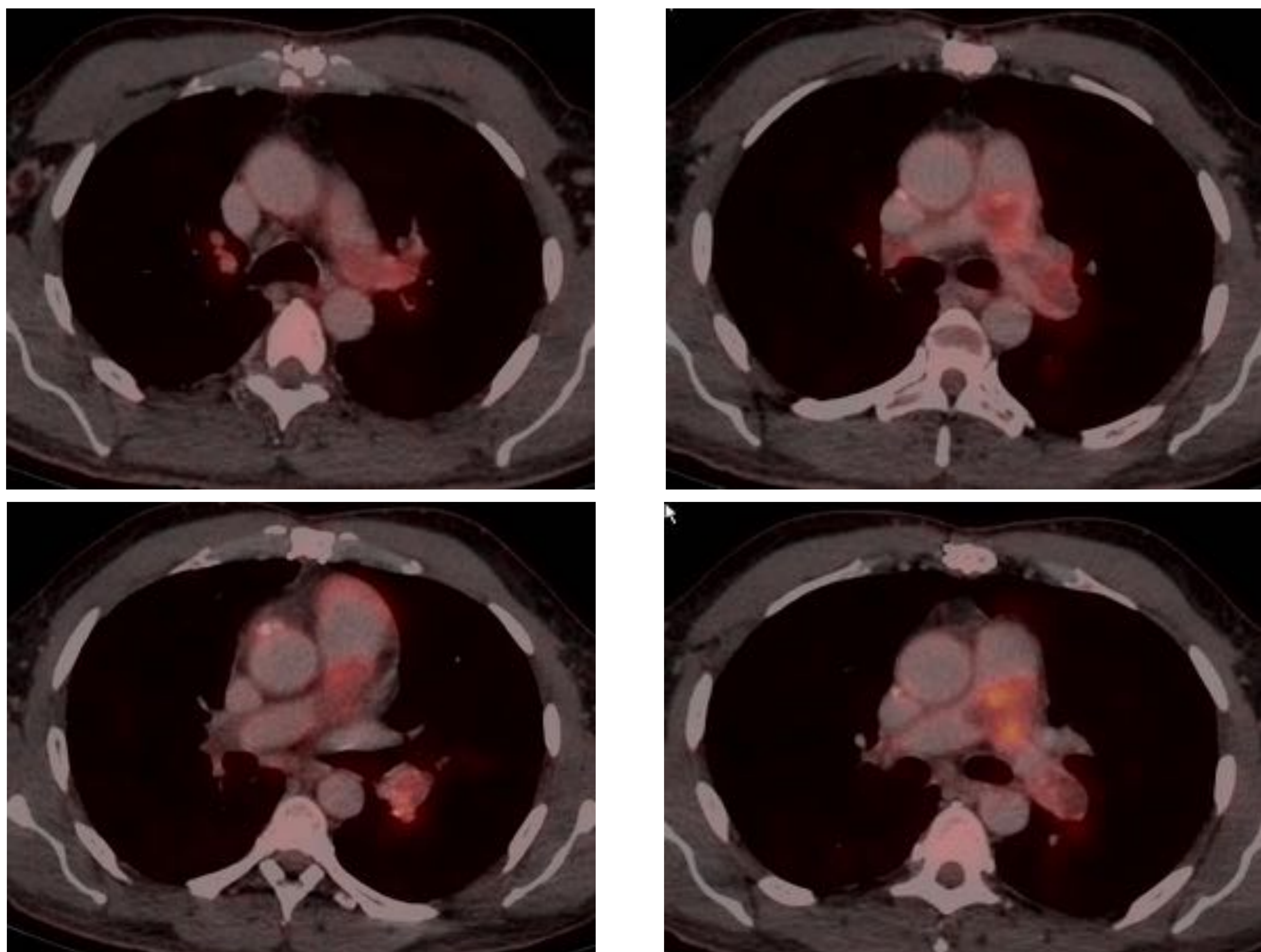
**Macroembolia pulmonar tumoral.** Hepatocarcinoma con trombosis tumoral que se extiende a aurícula derecha y émbolos bilaterales en arterias pulmonares.

### Macroembolia pulmonar tumoral

- No es habitual que metástasis grandes en las arterias pulmonares simulen clínicamente un tromboembolismo pulmonar agudo con repercusión hemodinámica.
- Puede coexistir con microembolia y microangiopatía tumoral.
- Se ha descrito con mayor frecuencia en cáncer de mama, hepatocarcinoma y coriocarcinoma.
- Para que se produzca la embolia el tumor debe alcanzar los grandes vasos o el corazón.



## Hipertensión Pulmonar del grupo 5



**Angiosarcoma primario de arterias pulmonares.** PET-TC que muestra múltiples defectos de repleción hipermetabólicos bilaterales en arterias pulmonares y que ayuda a discriminar entre tumor y trombo.

### Angiosarcoma primario de arterias pulmonares

- Neoplasia maligna vascular primaria rara, agresiva y de mal pronóstico.
- Se produce una proliferación neoplásica de células del endotelio vascular y su patogénesis es desconocida.
- Edad media de los pacientes es 56,2 años.
- Incidencia similar en los 2 sexos.
- Supervivencia media de 3,5-20 meses.
- Sintomatología inespecífica (disnea, dolor torácico, tos y hemoptisis).
- Con mucha frecuencia es confundido con el tromboembolismo pulmonar al aparecer ambas entidades como defectos de repleción en las arterias pulmonares o sus ramas.



## Conclusiones

- La hipertensión pulmonar tumoral engloba diversas entidades que aparecen en pacientes que padecen o han padecido neoplasias malignas.
- El origen de esta hipertensión puede estar en las arterias pulmonares de pequeño calibre, como sucede con la microembolia tumoral pulmonar y la microangiopatía trombótica tumoral pulmonar, o en los vasos de mayor tamaño, como la macroembolia pulmonar tumoral.
- Los tumores vasculares localizados en las arterias pulmonares centrales (angiosarcomas) y la compresión extrínseca por tumores mediastínicos o adenopatías metastásicas pueden ser causa de hipertensión pulmonar tumoral.
- Diversos tratamientos oncológicos pueden producir también diversos tipos de hipertensión pulmonar, del grupo 1 (hipertensión arterial pulmonar, enfermedad venooclusiva pulmonar), grupo 2 (miocardiopatía con disfunción del ventrículo izquierdo por quimioterapia y/o radioterapia) y grupo 3 (neumopatías intersticiales secundarias a quimioterapia y/o radioterapia).



## Conclusiones

- El diagnóstico de hipertensión pulmonar puede ser difícil en el paciente oncológico por lo inespecífico de la clínica, la clínica superpuesta de la propia neoplasia subyacente o la limitación del esfuerzo diagnóstico.
- Pueden combinarse diversos tipos de hipertensión pulmonar en el paciente oncológico.
- Es importante saber reconocerla, especialmente en las situaciones en que puede ser reversible (p.ej. las de causa medicamentosa).