



La toxicidad pulmonar secundaria a las nuevas terapias para el cáncer: un reto para el radiólogo

Fátima Cano Mateos¹, Sara De la Mano
González¹, Pilar García Hernández¹, Manuela
Martín Izquierdo¹, Patricia Carreño Morán¹, Irene
Jiménez García¹, José Manuel Villanueva Rincón¹,
Andrea Verdú Seguí²

¹Complejo Asistencial Universitario de Salamanca,
Salamanca; ²Hospital Universitario HM
Montepríncipe, Madrid.



Objetivo docente

- Describir las principales manifestaciones de la toxicidad pulmonar secundaria a las nuevas terapias para el cáncer
- Detallar su apariencia radiológica en el TC de tórax



Revisión del tema

- La toxicidad pulmonar por fármacos constituye el 2,5 - 5% de los casos de patología intersticial pulmonar^[1]
- Está causada por gran diversidad de medicamentos:
 - Agentes quimioterápicos: más frecuentes
 - Antibióticos
 - Antiinflamatorios
 - Cardiovasculares



Revisión del tema

- El desarrollo de múltiples nuevos agentes terapéuticos contra el cáncer ha incrementado la frecuencia y la variedad de las reacciones adversas pulmonares
- Entre estas nuevas terapias destacan^[2]:

Agentes contra dianas moleculares

- Actúan sobre vías moleculares específicas de señalización (importantes en la proliferación y supervivencia celular)
- Incluyen los inhibidores de tirosina quinasa del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico)

Inhibidores de puntos de control inmunitario

- Agentes inmunoterápicos
- Anticuerpos monoclonales contra dianas en la superficie de linfocitos T (p.ej. CTLA-4, PD-1 o PD-L1) que activan el sistema inmunitario y contribuyen a la destrucción tumoral
- Generan reacciones adversas “inmunomediadas”



Revisión del tema

Manifestaciones clínicas

- Inespecíficas
 - Febrícula
 - Disnea
 - Tos
 - Mal estado general

(Algunos casos se pueden presentar de forma asintomática)

- Presentación: variable
 - Aguda
 - Subaguda
 - Crónica



Revisión del tema

Manifestaciones clínicas

Gradación de la gravedad de los síntomas*

- | | |
|---|--|
| 1 | <ul style="list-style-type: none">• Ausencia de síntomas o síntomas leves• Tratamiento no indicado |
| 2 | <ul style="list-style-type: none">• Síntomas moderados• Tratamiento local o no invasivo indicado |
| 3 | <ul style="list-style-type: none">• Síntomas graves• Hospitalización indicada |
| 4 | <ul style="list-style-type: none">• Compromiso respiratorio amenazante para la vida• Tratamiento urgente indicado |
| 5 | <ul style="list-style-type: none">• Muerte asociada a reacción adversa |

*Según los criterios terminológicos comunes para reacciones adversas publicados por el National Cancer Institute de EE.UU. (v5.0, 2017)



Revisión del tema

Diagnóstico

- Se basa en una alta sospecha clínica por parte del médico en pacientes con nueva sintomatología respiratoria tras la introducción de un fármaco^[3]
- Sin embargo, la mayoría de casos se diagnostica de forma incidental en TC de seguimiento de pacientes oncológicos



Revisión del tema

Diagnóstico

Criterios diagnósticos*

1) Opacidades pulmonares de nueva aparición en TC o radiografía

2) Asociación temporal con la introducción de un agente terapéutico sistémico

3) Exclusión de otras posibles causas

(*Postulados por la sociedad Fleischner en 2021^[1])



Revisión del tema

Diagnóstico

- Diagnóstico diferencial

Neumonía

Hemorragia alveolar difusa

Edema pulmonar

Neumonitis post-radiación

Carcinomatosis linfangítica



Revisión del tema

Diagnóstico: TC

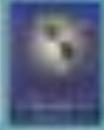
- El TC de alta resolución (TCAR) de tórax es la técnica de imagen de elección
- Es de gran relevancia en:
 - La detección de reacciones adversas a nivel pulmonar
 - La caracterización de los hallazgos parenquimatosos pulmonares
 - La monitorización de la evolución de estos hallazgos
 - El diagnóstico diferencial con otras patologías



Revisión del tema

Diagnóstico: TC

- Indicaciones:
 - Sospecha clínica de toxicidad pulmonar
 - Control evolutivo tras tratamiento de la misma
- Los patrones radiológicos de afectación son **inespecíficos**^[1]
 - Pueden aparecer en casos de toxicidad pulmonar y en otras patologías
 - Un medicamento puede asociarse con varios patrones y éstos pueden coexistir
- Por ello el diagnóstico se basa en la clínica, los hallazgos radiológicos e histológicos (si precisa)



Revisión del tema

Diagnóstico: TC

- Principales patrones radiológicos de afectación

Neumonía organizada

Neumonitis por hipersensibilidad

Daño alveolar difuso

Neumonía intersticial no específica (NINE)



Revisión del tema

Diagnóstico: TC

- **Neumonía organizada**

- Áreas parcheadas de aumento de densidad “en vidrio deslustrado” o consolidación
- Multifocales, bilaterales
- Distribución: peribroncovascular y/o subpleural (periférica)
- Otros patrones de afectación^[4]:
 - ❖ Perilobular: opacidades con engrosamiento de septos interlobulillares (forma de arcada o poligonal)
 - ❖ Signo del “halo invertido”: área focal de aumento de densidad “en vidrio deslustrado” rodeada por anillo de consolidación periférica

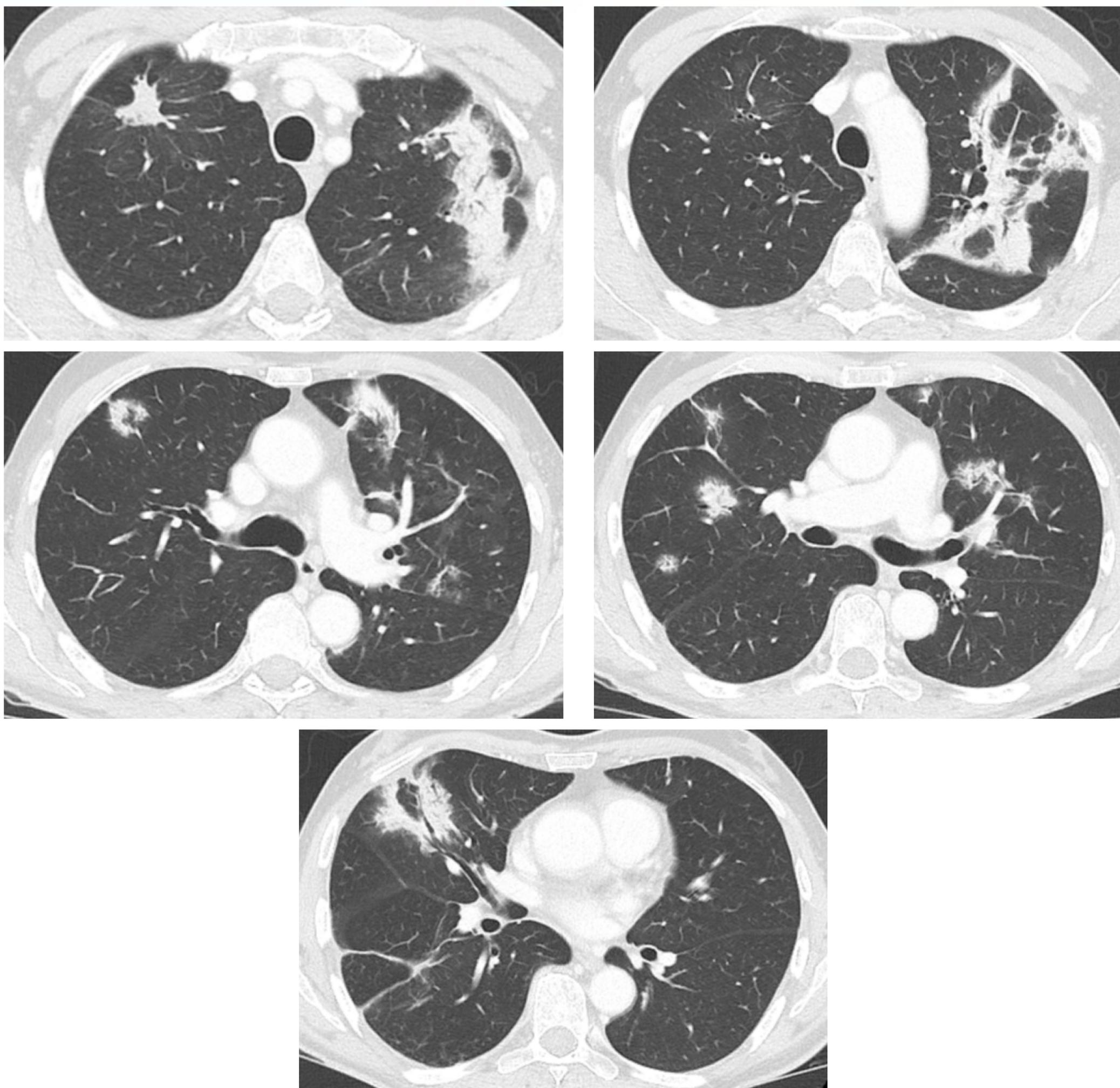


Figura 1. TC de tórax (cortes axiales) con ventana de parénquima pulmonar. Paciente con diagnóstico de carcinoma renal de células claras en tratamiento de 2ª línea con nivolumab.

Áreas parcheadas de consolidación de distribución peribroncovascular y periférica bilateral en relación con neumonía organizada.

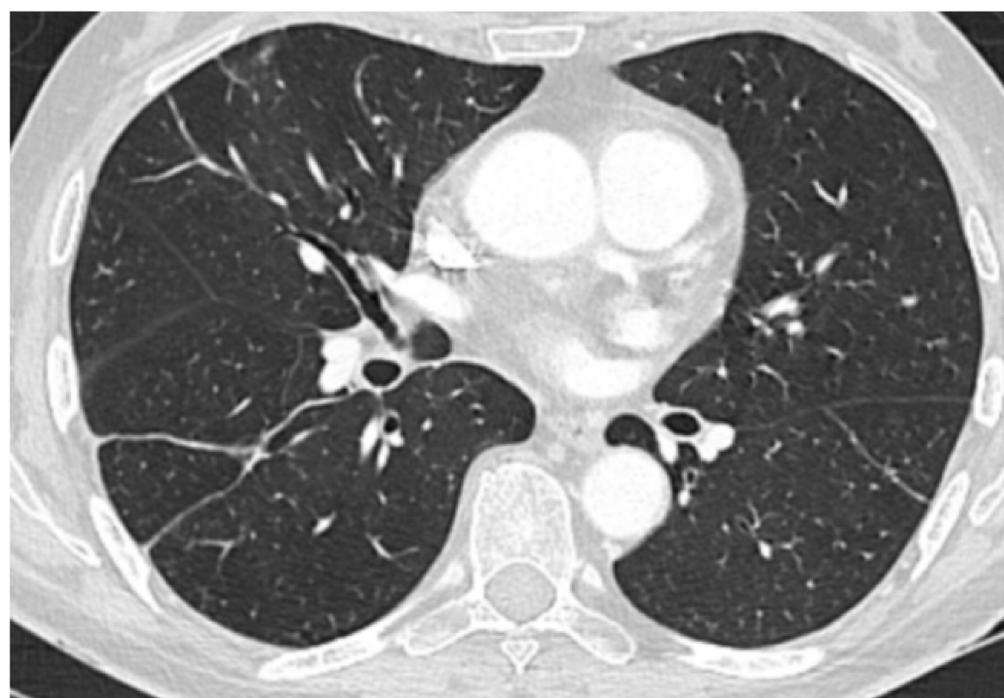
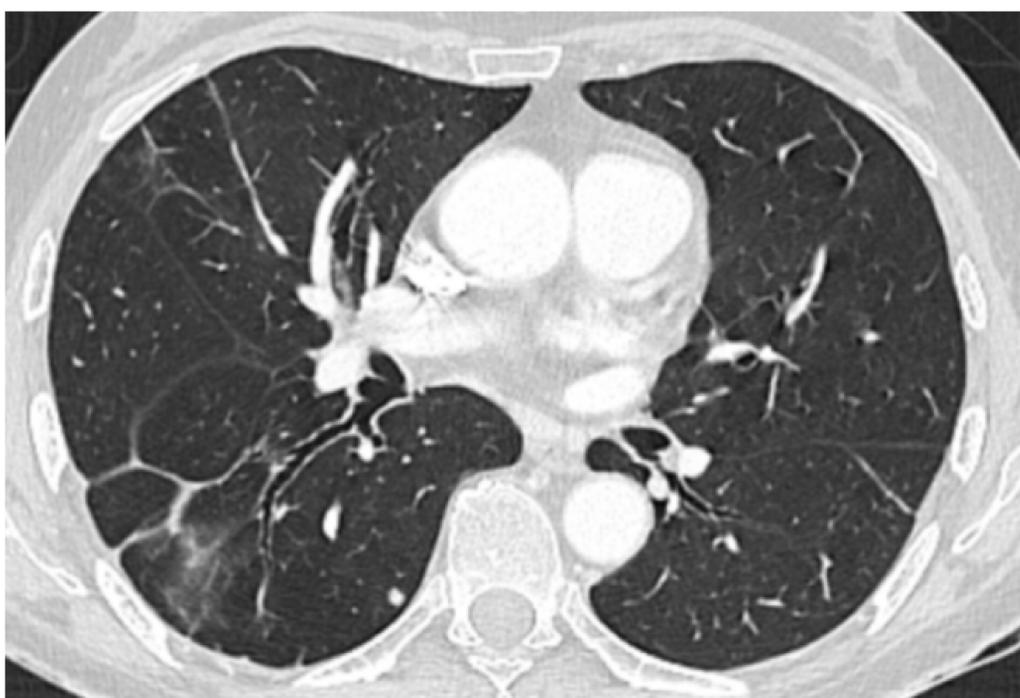


Figura 2. TC de tórax (cortes axiales) con ventana de parénquima pulmonar. Realizado tres meses después del TC anterior tras la suspensión del tratamiento con nivolumab y la administración de corticoides. Práctica resolución de las áreas de consolidación visualizadas en las imágenes previas.



Revisión del tema

Diagnóstico: TC

- **Neumonitis por hipersensibilidad**

- Pequeños nódulos centrolobulillares mal definidos
- Áreas de aumento de densidad “en vidrio deslustrado” parcheadas simétricas o difusas bilaterales
 - ❖ Predominio en lóbulos superiores
- Zonas de disminución de la atenuación y vascularización en fase inspiratoria (“patrón en mosaico”)
 - ❖ Con atrapamiento aéreo en fase espiratoria

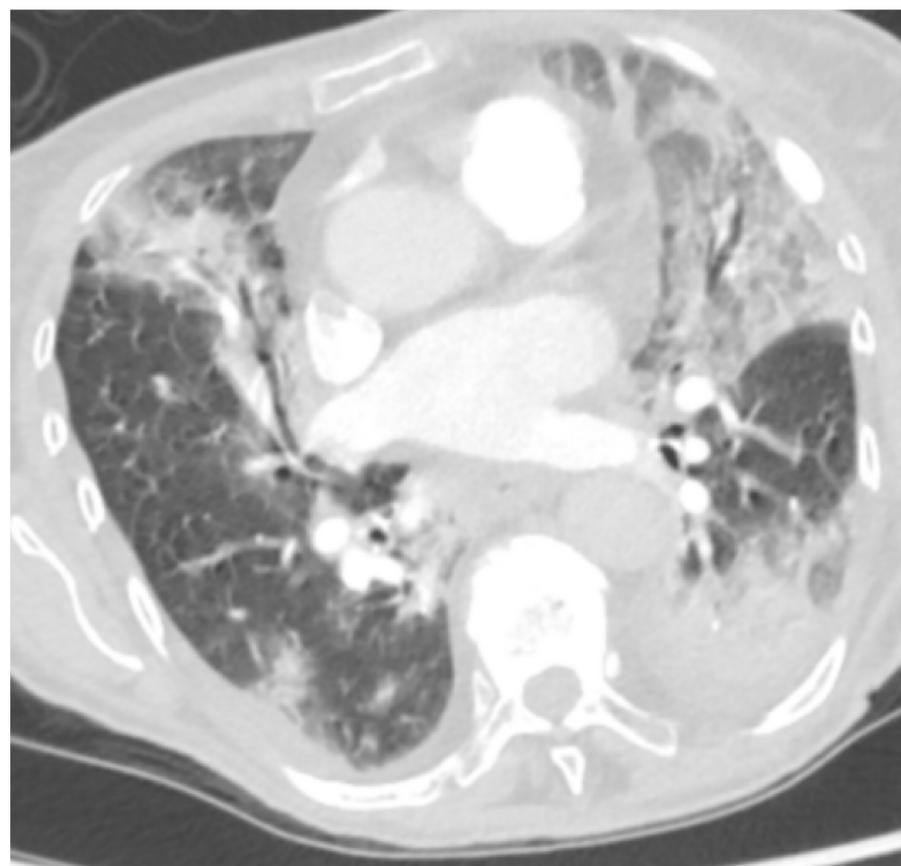
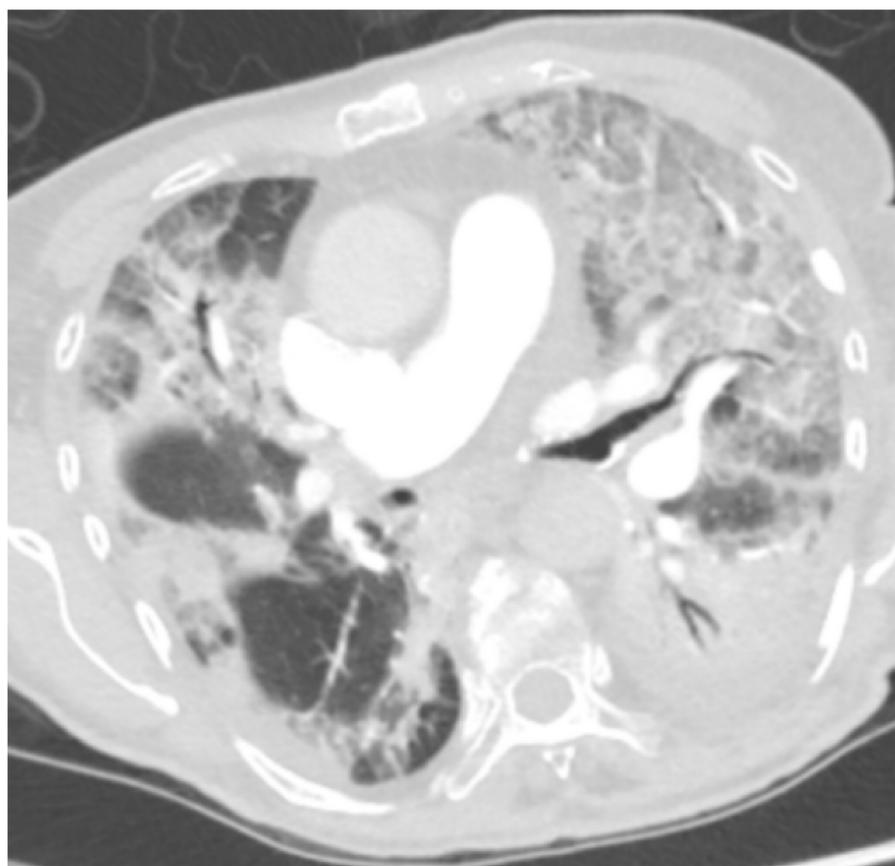
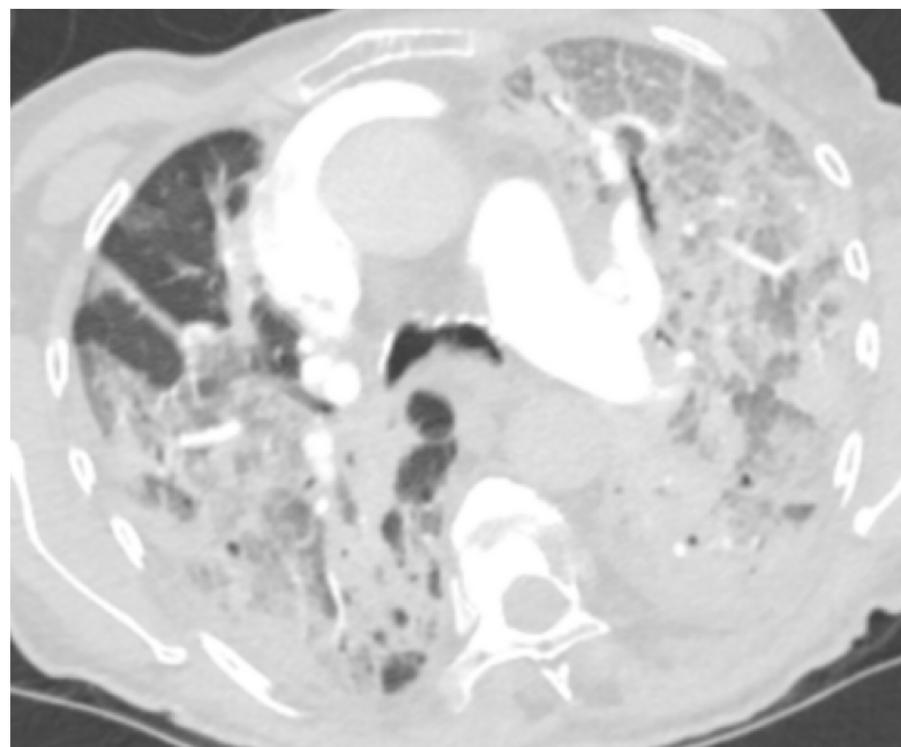
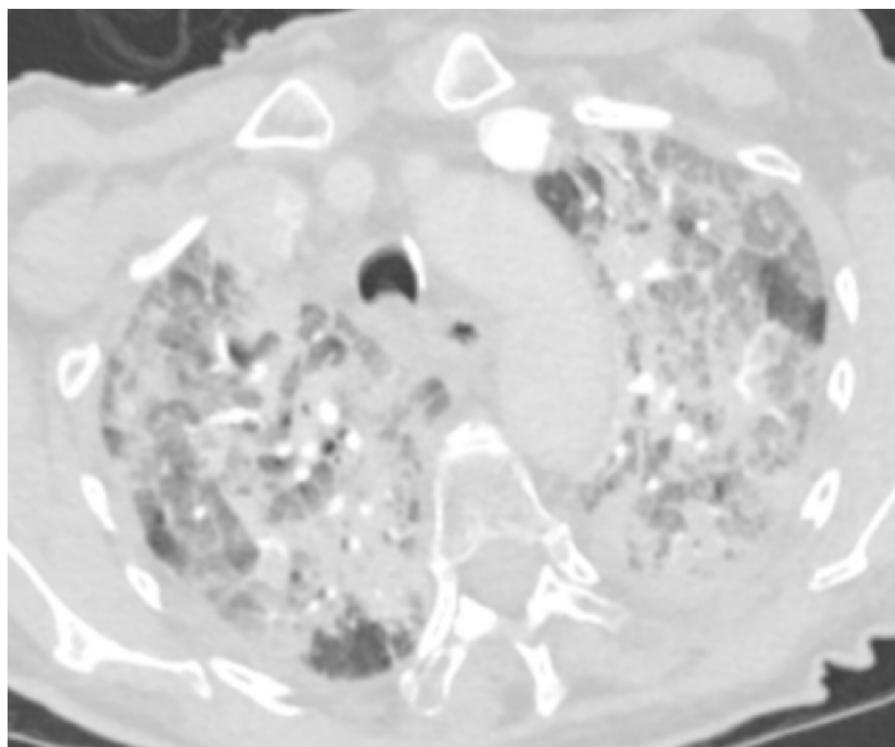


Figura 3. TC de tórax (cortes axiales) con ventana de parénquima pulmonar. Paciente con diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar en tratamiento con pemetrexed y pembrolizumab.

Áreas de aumento de densidad “en vidrio deslustrado” y consolidación de predominio en lóbulos superiores con preservación de algunos lobulillos. Asocian engrosamiento septal.

Estos hallazgos son sugerentes de neumonitis por hipersensibilidad.



Revisión del tema

Diagnóstico: TC

• Daño alveolar difuso

- Patrón histopatológico presente en la neumonía intersticial aguda y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)
- Fase exudativa y proliferativa precoz
 - ❖ Áreas de aumento de densidad “en vidrio deslustrado” parcheadas o difusas bilaterales
 - “Patrón en empedrado”: superposición de septos inter e intralobulillares
 - ❖ Áreas de consolidación parcheadas o confluentes en regiones declive
 - ❖ Aumento de su extensión a lo largo de su evolución
- Fase proliferativa tardía y fibrosante
 - ❖ Distorsión arquitectura y bronquiectasias de tracción
 - ❖ Disminución del volumen pulmonar

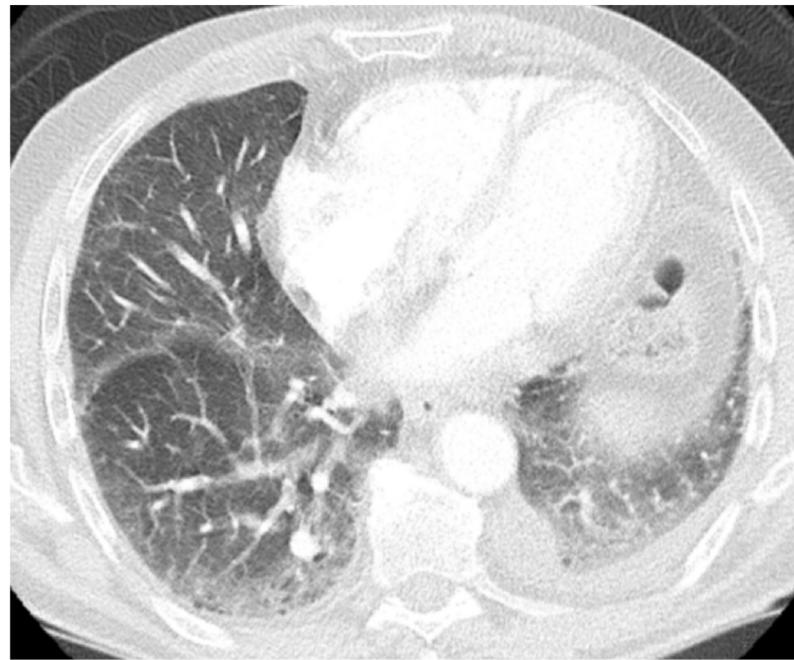
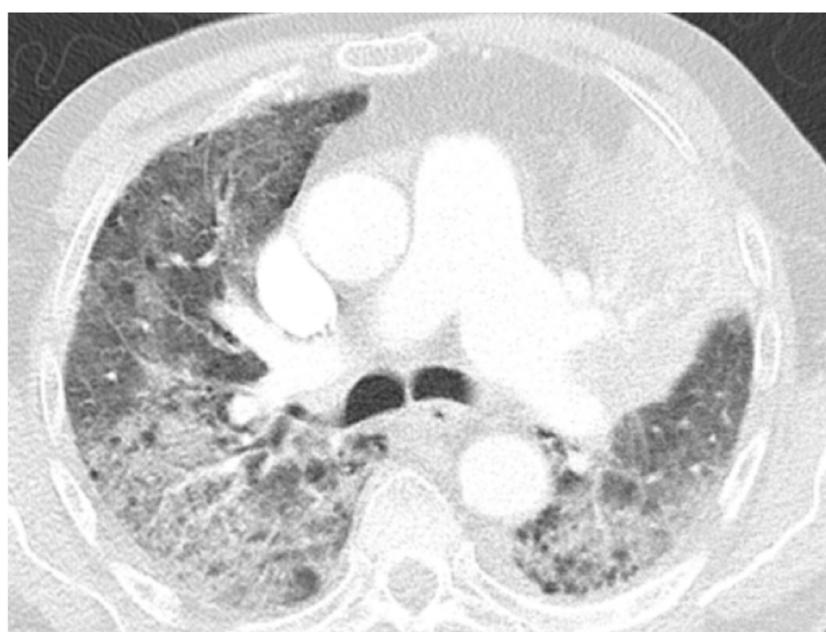
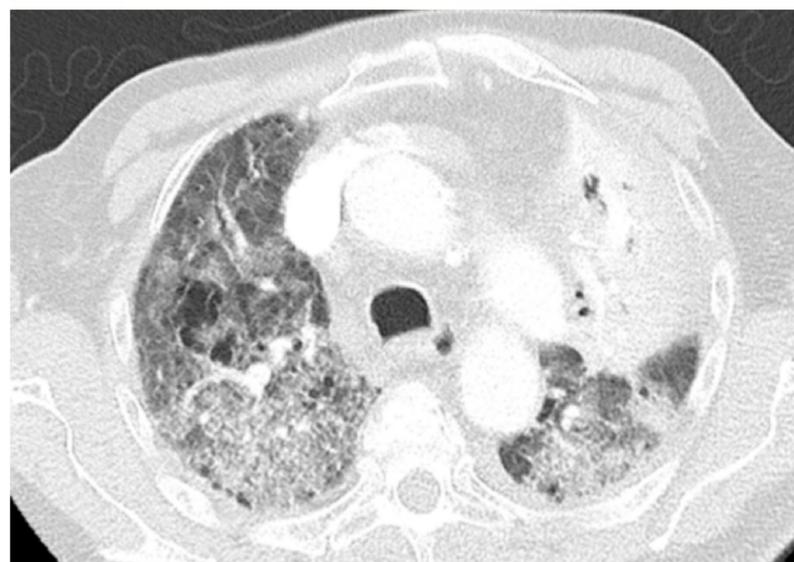
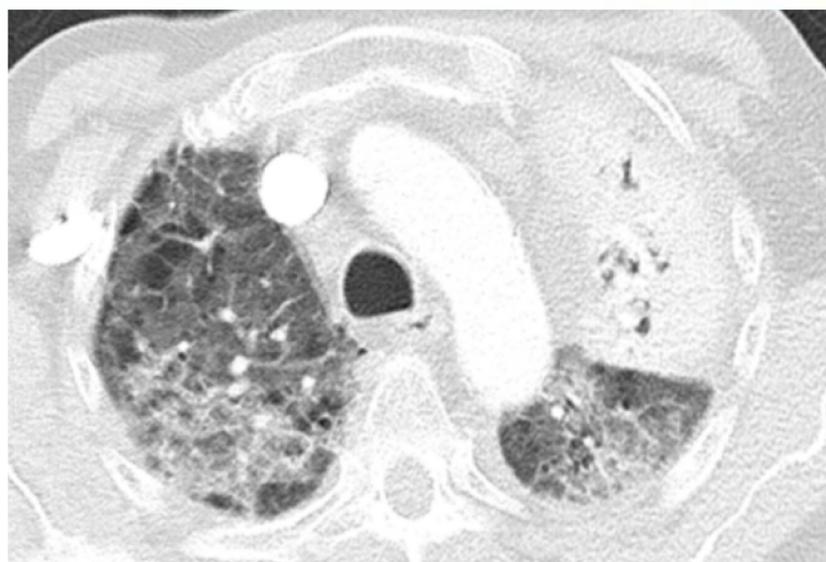
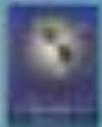


Figura 4. TC de tórax (cortes axiales) con ventana de parénquima pulmonar. Paciente con diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar en tratamiento con nivolumab.

Aumento de densidad “en vidrio deslustrado” bilateral y difuso, con predominio en campos pulmonares superiores y medios.

Estos hallazgos plantean el diagnóstico diferencial entre daño alveolar difuso y neumonitis por hipersensibilidad.



Revisión del tema

Diagnóstico: TC

- **Neumonía intersticial no específica (NINE)**
 - Áreas de aumento de densidad “en vidrio deslustrado” parcheadas o difusas bilaterales
 - ❖ Distribución: periférica y en campos inferiores (con respeto subpleural)
 - Progresión: signos de fibrosis
 - ❖ Opacidades reticulares
 - ❖ Bronquiectasias y bronquiolectasias de tracción
 - ❖ Distorsión arquitectura

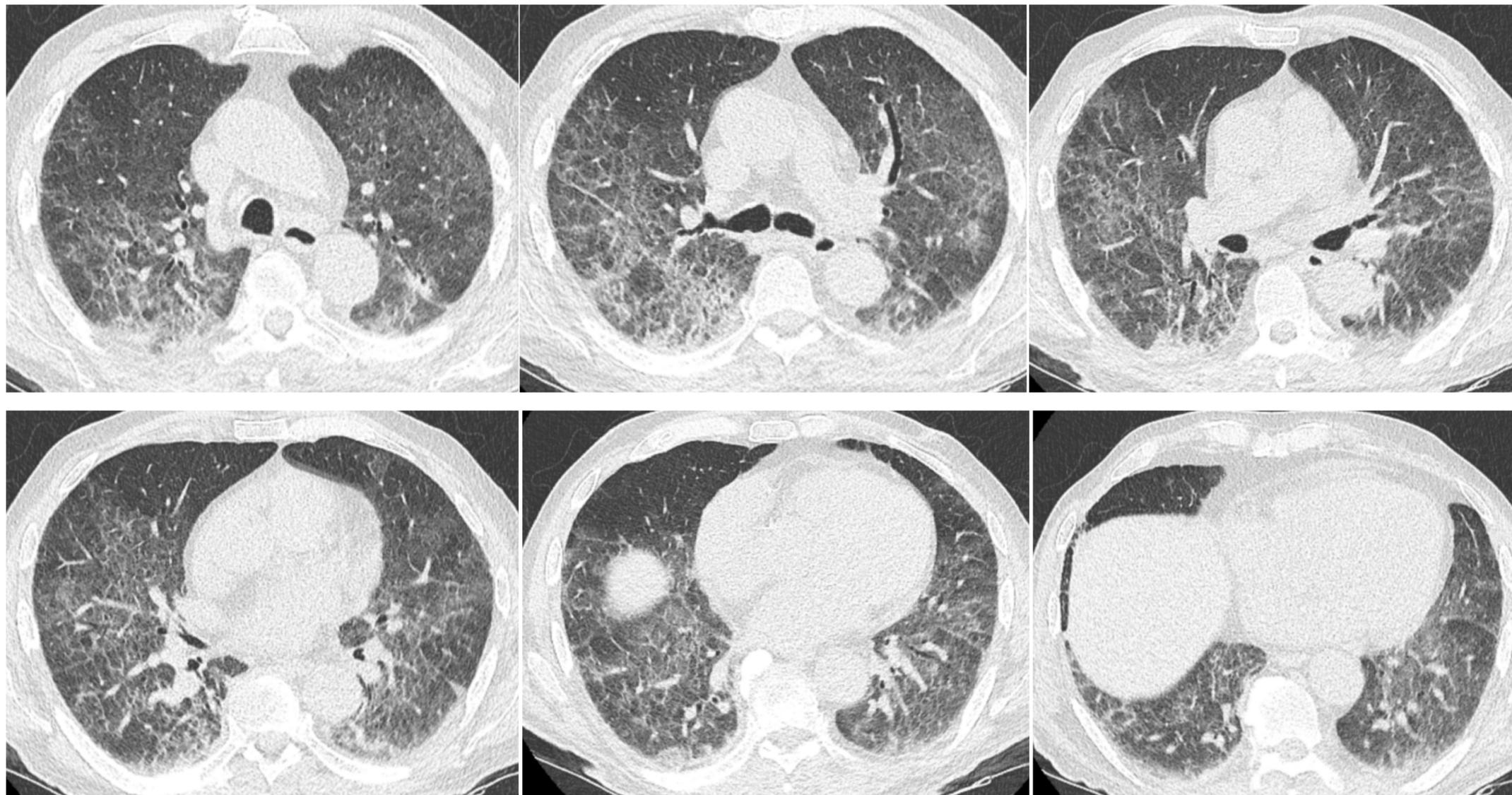
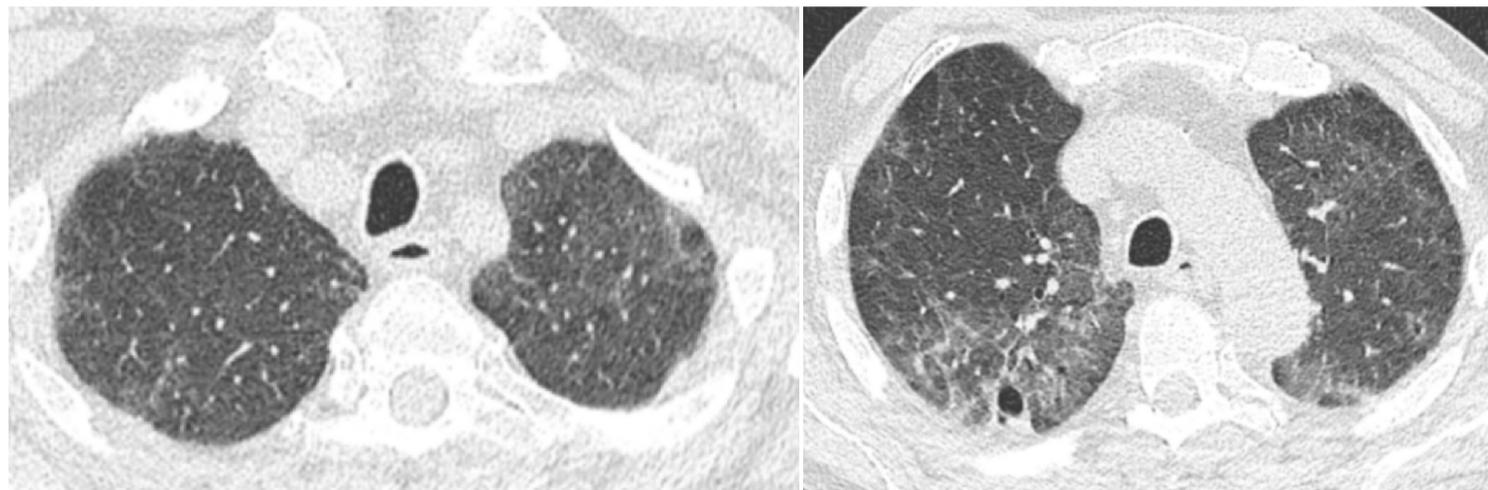


Figura 5. TC de tórax (cortes axiales) con ventana de parénquima pulmonar. Paciente con diagnóstico de adenocarcinoma ductal de páncreas estadio IV en tratamiento con gemcitabina y Abraxane.

Áreas de aumento de densidad “en vidrio deslustrado” difusas bilaterales y simétricas y engrosamiento reticular, con respeto subpleural, de predominio en campos pulmonares medios e inferiores.

Este patrón es sugerente de NINE no fibrosante.



Revisión del tema

Tratamiento

Suspensión del medicamento causante

- El cese precoz del fármaco causante se relaciona con un mejor pronóstico
- El diagnóstico tardío de esta entidad se asocia con un daño mayor y menos reversible

Administración de corticoides

- Pacientes con afectación grado 3 – 4 (según la clasificación del National Cancer Institute)
- Si el medicamento es un inhibidor de los puntos de control inmunitario: desde el grado 2^[5]
 - En casos refractarios: inmunosupresores adicionales

Medidas de soporte

- Si necesarias



Conclusiones

La mayoría de los diagnósticos de toxicidad pulmonar secundaria a fármacos en pacientes oncológicos se realiza en TC de tórax de seguimiento, por lo que el radiólogo debe conocer sus principales manifestaciones radiológicas y su creciente diversidad.



Referencias

1. Johkoh T, Lee KS, Nishino M, Travis WD, Ryu JH, Lee HY, et al. Chest CT Diagnosis and Clinical Management of Drug-Related Pneumonitis in Patients Receiving Molecular Targeting Agents and Immune Checkpoint Inhibitors. A Position Paper From the Fleischner Society. *Chest*. 2021;159(3):1107-25.
2. López Sala P, Alberdi N, De Llano Ibisate LA, Unzue G, Saavedra Gutiérrez C, Alonso Ordás N, et al. Adverse events of Targeted Anticancer Therapies: what the radiologist should know. Póster presentado en: ECR 2019. 25th European Congress of Radiology; 2019 Feb 29-Mar 3; Vienna, Austria.
3. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017; 50(2):1700050.
4. Walker CM, Chung JH. Müller's Imaging of the Chest. 2^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
5. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68.