

36 Congreso Nacional

XXXI Congreso CIR

seram



Málaga

25/28 MAYO 2022

Palacio de Ferias y Congresos

24 MAYO

CURSO PRECONGRESO

ESNA

seram



# **Manifestaciones Radiológicas Agudas, derivadas de la Inmunoterapia en el paciente Oncológico**

**Silvia Badillo Rodríguez-Portugal, Manolo Recio  
Rodríguez, Susana Linares González, Vicente  
Martínez de Vega Fernández**  
Hospital Quirón-Salud Pozuelo, Madrid



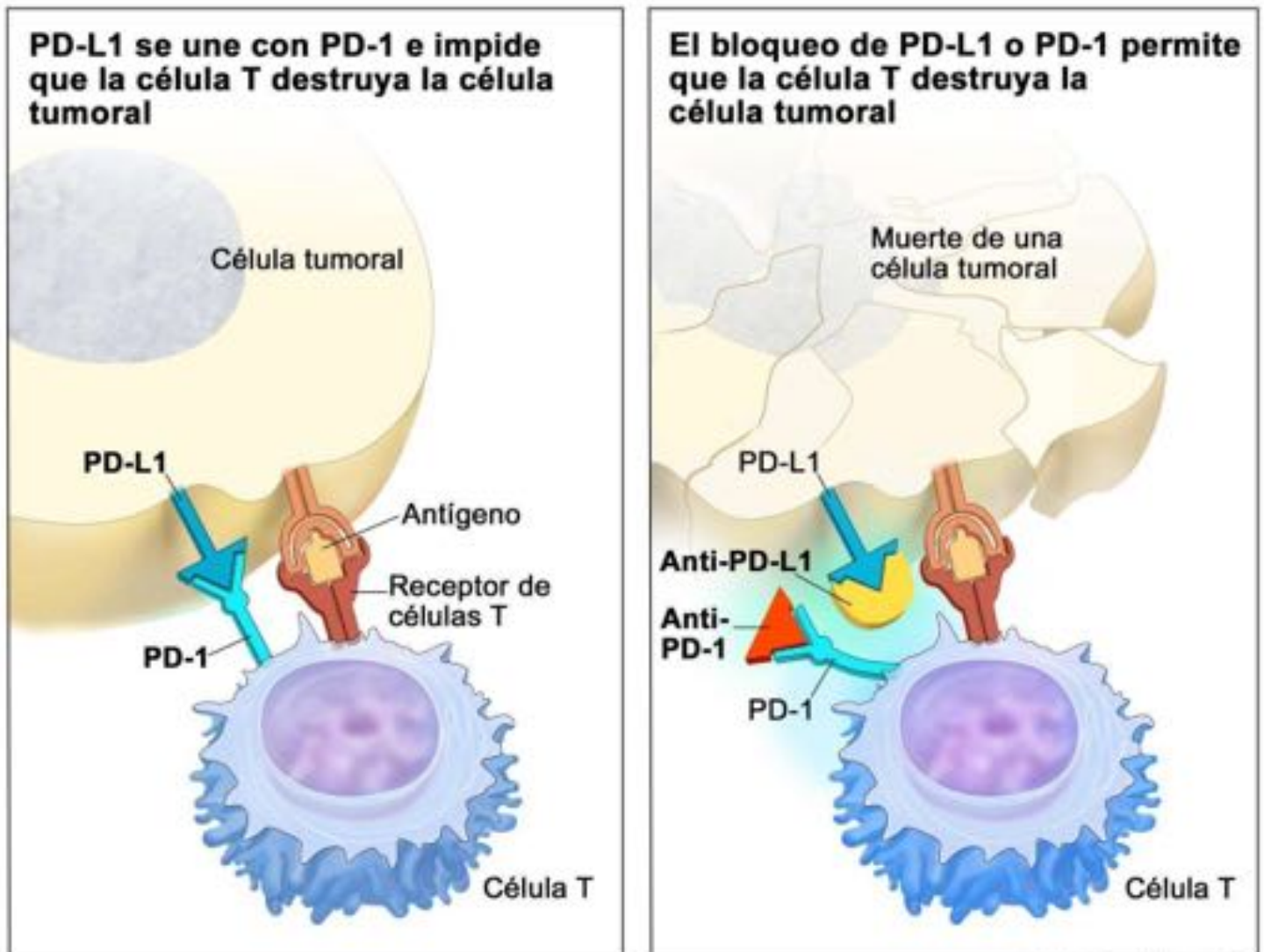
## OBJETIVO DOCENTE

1. ¿Qué es la inmunoterapia?
2. Dar a conocer efectos **adversos** y algunos hallazgos **inesperados** durante el tratamiento con inmunoterapia.
3. Cómo reportar en nuestro informe, hallazgos radiológicos que pueden comprometer la vida del paciente.



## INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia potencia el sistema inmune, para que éste genere una respuesta más efectiva.



© 2015 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights

**Hay 2 tipos de inmunoterapia, activa y pasiva.**

**Pasiva:** introduce anticuerpos monoclonales preformados, que actúan directamente sobre proteínas cancerígenas conocidas asociadas a ese tumor.

**Activa:** Bloquea puntos de inhibición del sistema inmune, para mediar una respuesta inmune mediada por linfocitos T.



## INMUNOTERAPIA

- La **inmunoterapia** es un desafío para el radiólogo, tanto para saber interpretar las respuestas al tratamiento, como para detectar correcta y precozmente, los efectos adversos asociados.
- **Efectos adversos** más frecuentes:

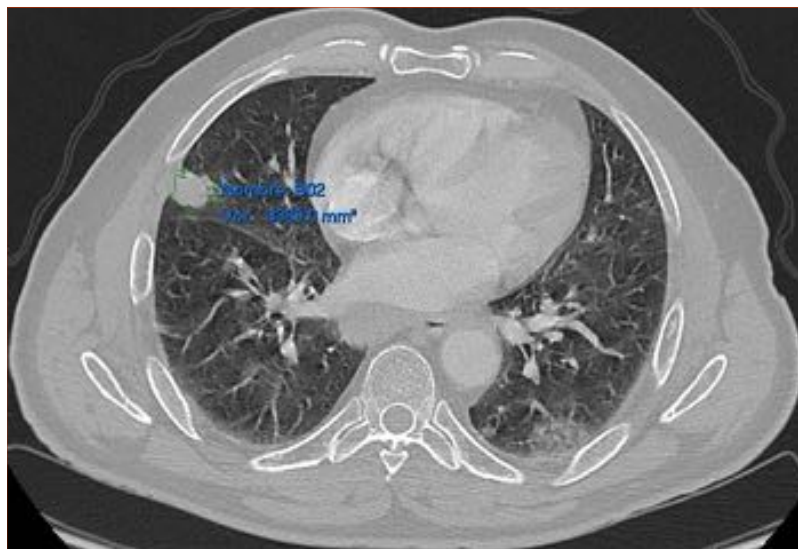
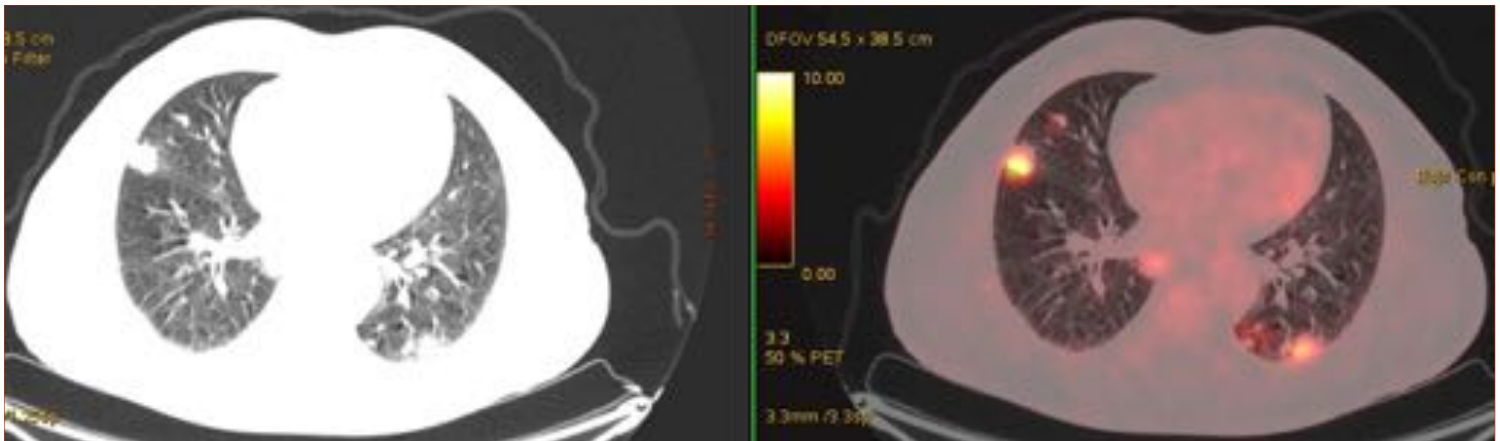
- **Pulmonares/mediastínicos:** Neumonitis
- **Digestivos:** Neumatosis, perforaciones, pancreatitis, hepatitis.
- **Endocrinológicos:** Hipofisitis, disfunción suprarrenal
- **Neurológicos**
- **Hipofisitis** autoinmune, meningitis aséptica.
- **Musculo-esqueléticos:** Miositis, artritis, fascitis abdominal

Los **inhibidores de puntos de control inmunitario**, son anticuerpos monoclonales que se dirigen contra dianas moleculares localizadas en la superficie de las células T, para regular su activación.



## NEUMONITIS

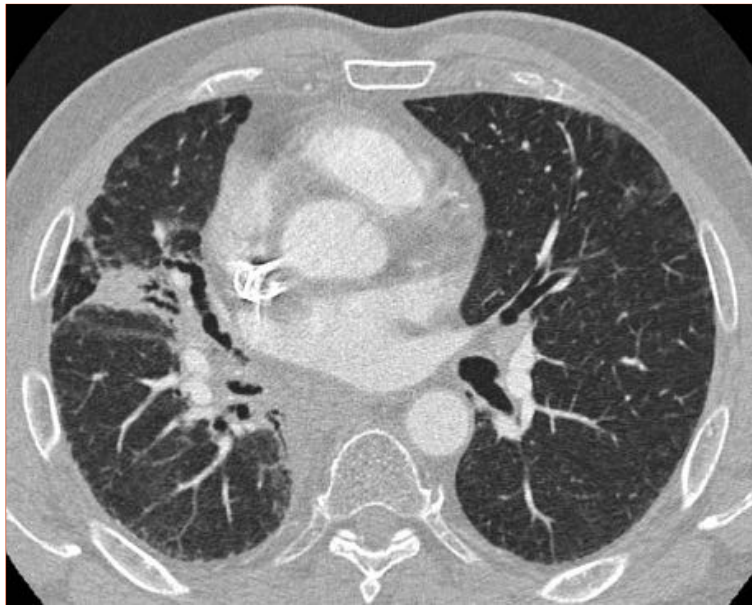
- Paciente de 68 años, con adenocarcinoma de pulmón derecho, diagnosticado en julio de 2019. Cortes axiales del PET-TC en donde se aprecia el tumor en LM, adenopatías subcarinales y un área de características inflamatorias en LII.



El paciente fue tratado con QT/RT y **Darvalumab** de mantenimiento...



En **febrero de 2020**, casi 1 año más tarde, en un TC de control, se podían apreciar cambios postratamiento: Imagen axial de TC de tórax con contraste, donde se aprecia un aumento de densidad partes blandas, paramediastínico derecho y bronquiectasias.



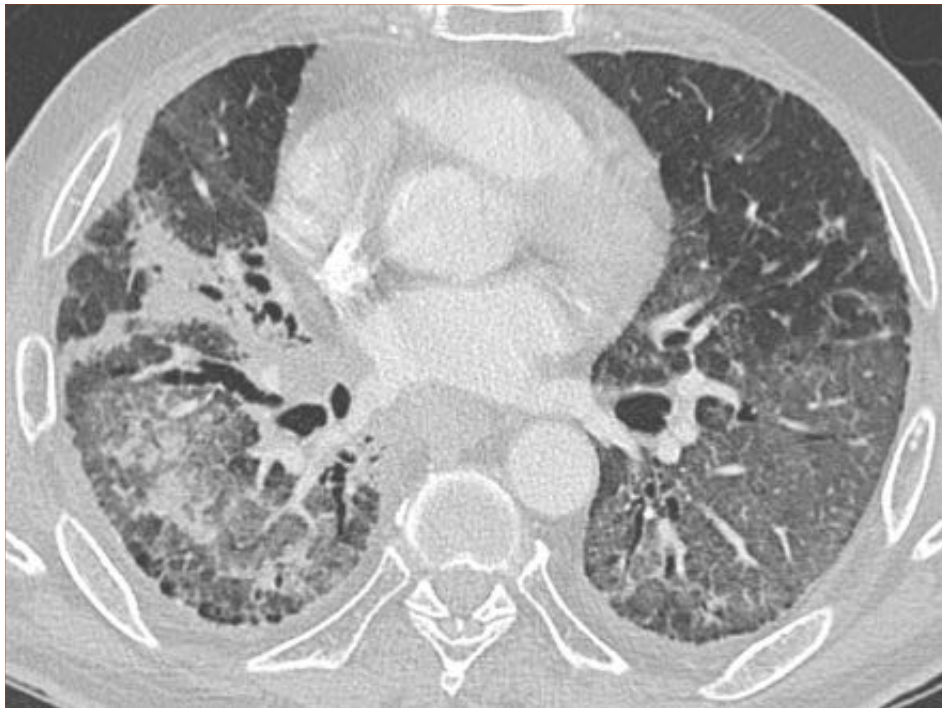
En **septiembre de 2021**, acudió a urgencias por SDRA, (Síndrome Distrés Respiratorio Agudo), de causa no infecciosa. Aparecieron áreas confluentes en vidrio deslustrado, nuevas consolidaciones y mayor engrosamiento de los septos interlobulillares. Ante la sospecha de **neumonitis por inmunoterapia**, se mantuvo tratamiento con altas dosis de esteroides.





## NEUMONITIS

El 5 de octubre de 2021, en esta imagen de TC axial con ventana de pulmón, se apreciaba empeoramiento de los hallazgos, con aumento de las consolidaciones en LM y LID, donde tendían a confluir, mayor número de bronquiectasias e inicio de un patrón fibrótico, postero-basal.



10 días más tarde..., se aprecia un neumotórax izquierdo, tras realizar una biopsia pulmonar abierta





## NEUMONITIS

**Hallazgos más frecuentes:** Aunque **no patognomónicos**...

- Opacidades en vidrio deslustrado
- Consolidaciones focales parcheadas o confluentes, con/sin broncograma, de predominio periférico subpleural.
- Engrosamiento de septos interlobulillares, infiltración peribroncovascular, reticulación subpleural.
- En ocasiones, nódulos centrilobulillares y patrón “árbol en brote”.



El resultado de la AP, fue de **neumonía intersticial**, (fase celular-aguda), tipo neumonía organizada, sin evidencia de infiltración tumoral ni signos de infección viral.

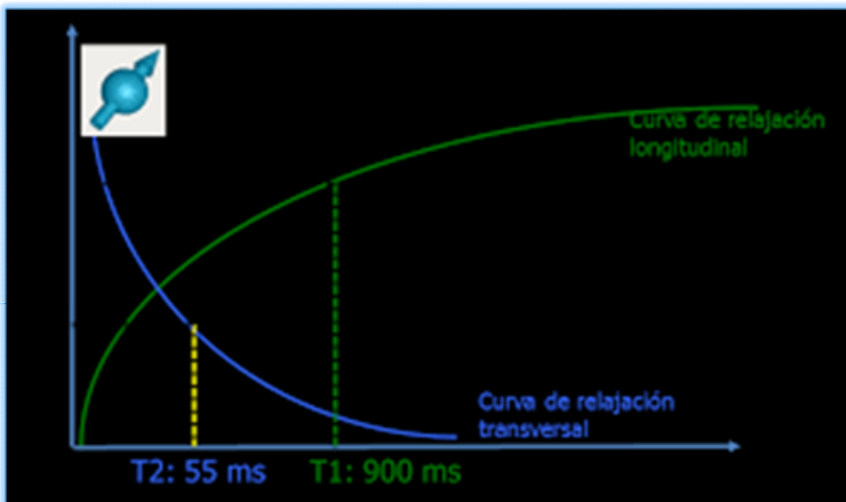




## DAÑO MIOCÁRDICO AGUDO

- El estudio del miocardio mediante RM cardiaca, se sustenta en 3 pilares:
  - El realce tardío de Gd
  - Mapeo T1
  - Mapeo T2
- El **T1** y **T2**, son característicos para cada tejido. Miden la velocidad con que los protones se recuperan de su excitación, tras ser sometidos a un pulso de radiofrecuencia. La desviación de esos estándares de tiempo, refleja una anomalía que podrá obedecer a distintas causas.

### Curvas de relajación T1 y T2



El T1 mide el tiempo que un tejido tarda en recuperar su magnetización longitudinal (concretamente el 63%) volviendo al plano de equilibrio: los protones devuelven al entorno la energía absorbida.

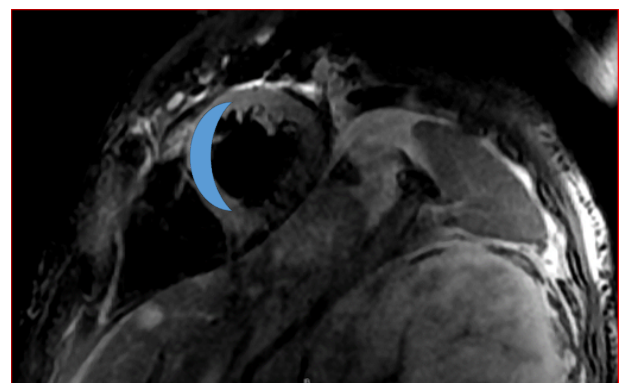
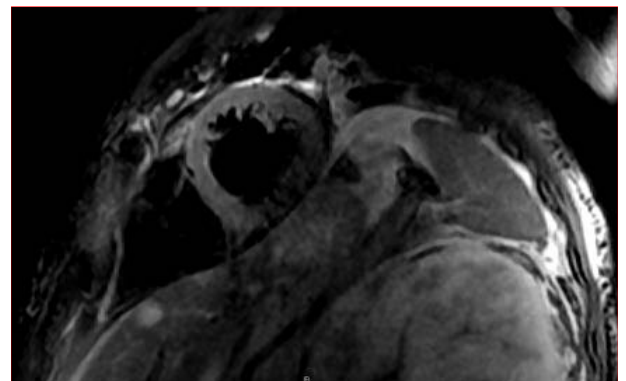
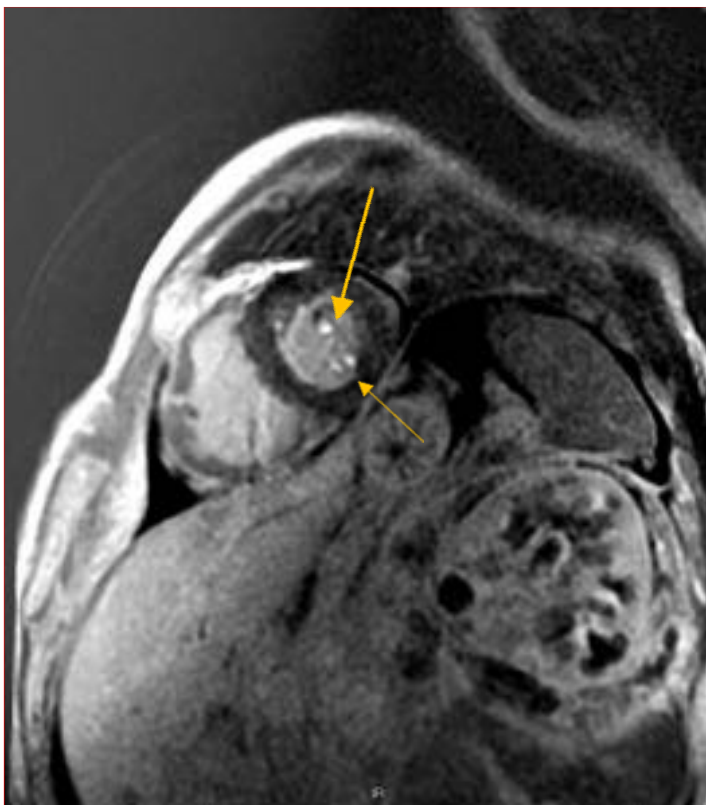
El T2 mide el tiempo que tarda un tejido en perder el 63% de la magnetización transversal adquirida tras el pulso de radiofrecuencia: los protones recuperan la coherencia de fase



## DAÑO MIOCÁRDICO AGUDO: Mapeo T1

- Un T1 nativo (pre-Gd) prolongado, implica daño miocárdico de base, que afecta tanto al miocito, como al intersticio. Esto se aprecia en enfermedades por depósito, (amiloidosis, enfermedad de Fabry, hemosiderosis...) edema y fibrosis.

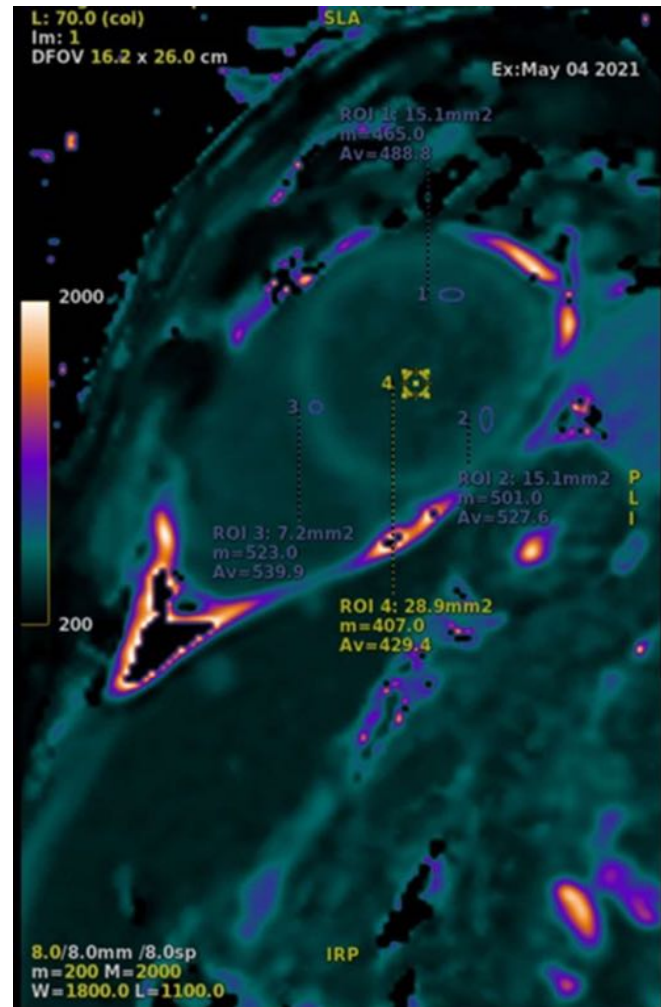
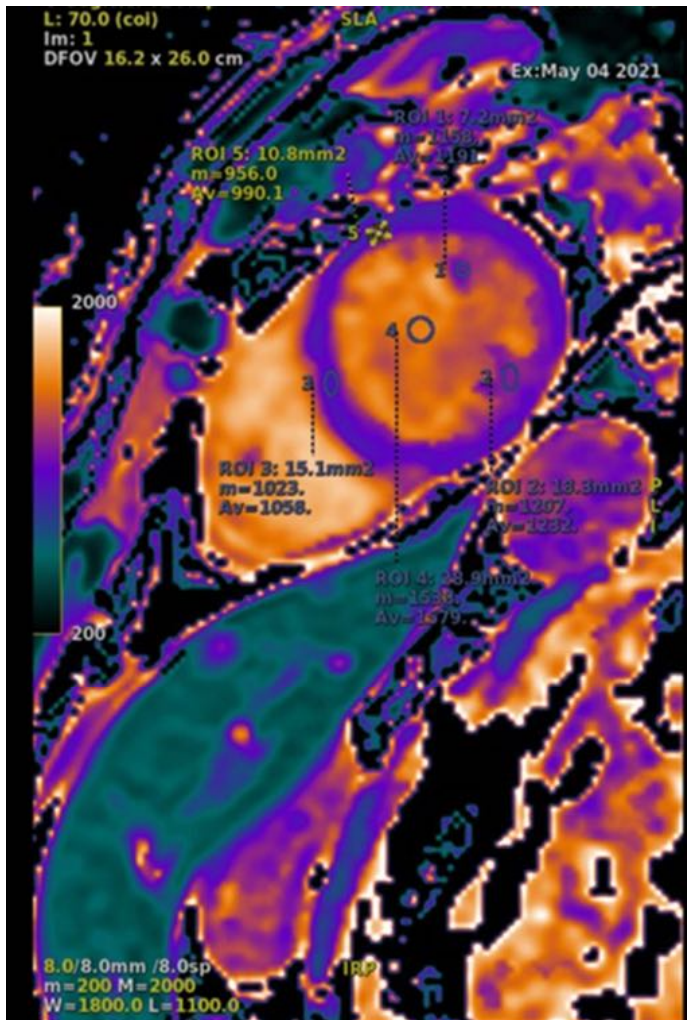
A continuación, exponemos el caso de un paciente con cáncer renal de células claras (estadío IV), en tratamiento con **Nivolumab**. Presentaba elevación de troponinas.



Eje corto, secuencia triple IR, en la que se aprecia edema en músculos papilares izquierdos y a nivel de los segmentos antero-septal y anterior, basales. Son lesiones isquémicas agudas en 2 territorios arteriales distintos, compatibles con **miocarditis focal aguda, inmunomediada**.



## DAÑO MIOCÁRDICO AGUDO: MAPA T1



### Mapa sagital T1 pre y post-Gd

Los valores T1 del miocardio, se representan mediante un mapa de color, en el que a cada pixel se le asigna un color, en función del tiempo de relajación T1 que presente. El **miocardio normal**, presenta un tiempo T1 de relajación de **940-1000 ms a 1,5 T**.

Una señal prolongada de **T1 nativo**, (**pre-contraste**), se encuentra en casos de edema, fibrosis y depósito de amiloide. El uso de contraste, (Gd), acorta el tiempo de relajación T1 del miocardio



## DAÑO MIOCÁRDICO AGUDO: MAPA T1

- El Gd es un medio de contraste extracelular, no debería pasar al interior del miocito, salvo que estuviera dañado (necrosis aguda). La expansión del espacio intersticial, es un indicador indirecto de fibrosis.
- El cálculo **del tiempo T1 post contraste**, depende de varios factores, (tiempo transcurrido tras administrar el contraste, dosis, composición corporal, función renal, hematocrito, frecuencia cardiaca...), aunque se han propuesto métodos para corregir esas variaciones.

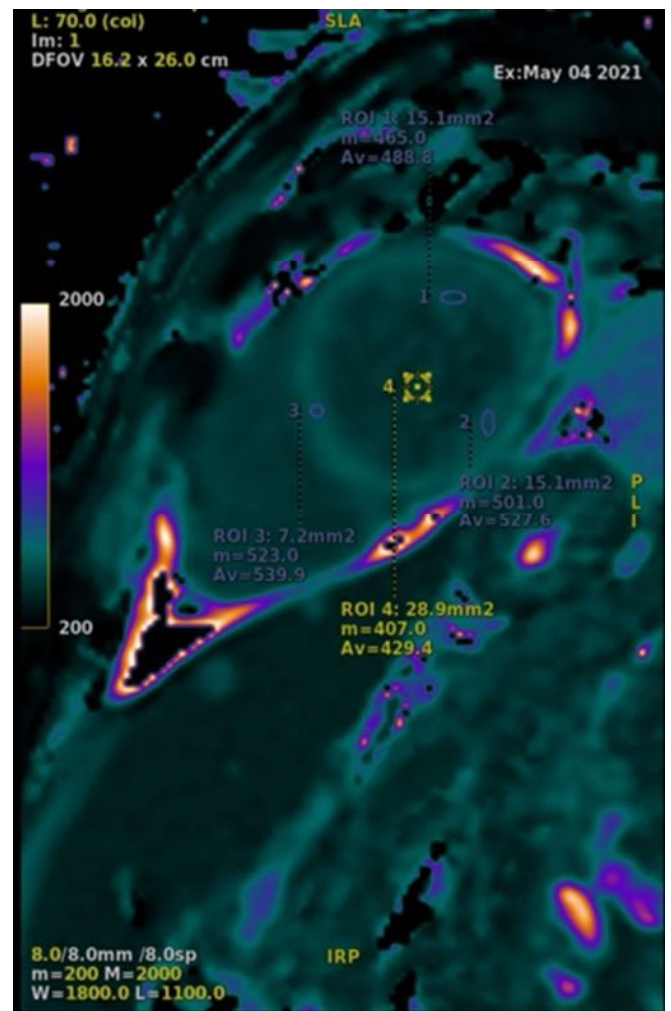
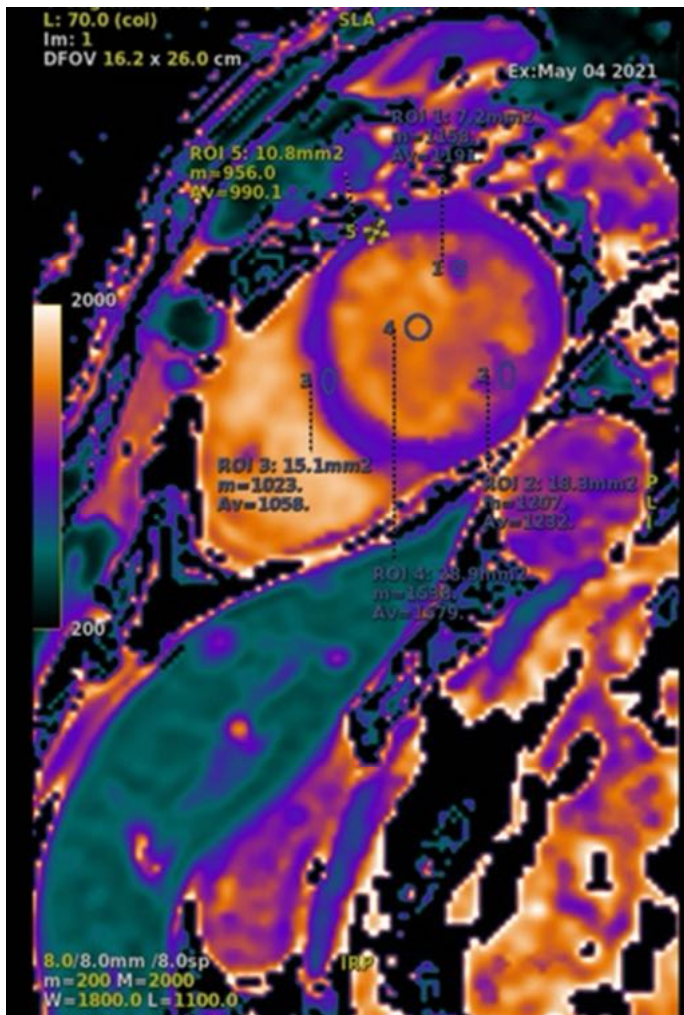
Índices basados en T1 anormales, en especial, el **T1 nativo** y el **VEC**, permiten identificar el miocardio enfermo y se han utilizado unos umbrales de 1000 ms (a 1,5 T) y del 30%, respectivamente.

T1 nativo: **1000ms**  
VEC: **30%**

- El **VEC**, se obtiene mediante una fórmula, a partir de los valores T1 pre y post-Gd. Si está aumentado, es un marcador de daño miocárdico. El VEC normal, es del orden de un **20-30%**.



## DAÑO MIOCÁRDICO AGUDO: MAPA T1



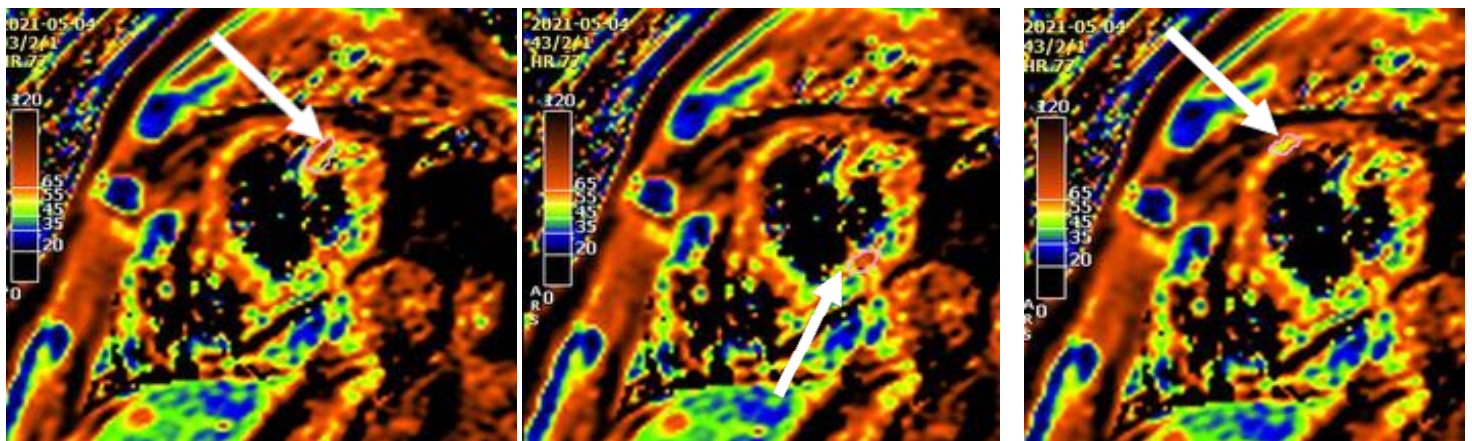
Hcto	T1 pre	T1 pre sangre	T1 15 min	T1 sangre 15 min	VEC
28,7	1023	1538	523	407	0,37
28,7	1158	1538	465	407	0,50
28,7	1207	538	501	407	0,46

Colocamos un ROI en el septo, y otros dos ROI en los músculos papilares que mostraron realce en la secuencia triple IR. En los 3 casos, **el T1 fue mayor de 1000 ms y el VEC, superior a 0,3**



## DAÑO MIOCÁRDICO AGUDO: MAPA T2

- El **tiempo T2** aumenta en proporción al contenido de agua y refleja por tanto, el edema del miocardio.
- El **mapeo T2** se ha utilizado principalmente en la enfermedad isquémica aguda y en la inflamatoria.

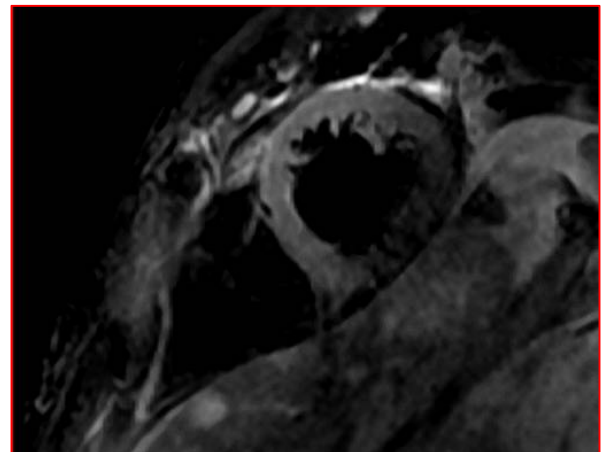
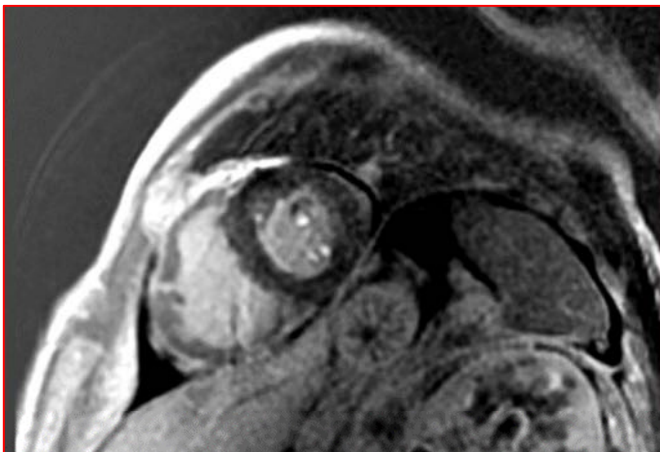


A

B

C

**Eje corto, mapa T2 nativo (ms):** A 65, B 66, C 62. Corresponden a los músculos papilares y septo con edema, respectivamente





## COMPLICACIONES DIGESTIVAS

- Varón de 53 años, con antecedentes de adenocarcinoma de pulmón, en tratamiento con **pembrolizumab**.



Imagen sagital de TC con contraste, en la que se aprecia neumatosis.



Imagen axial de TC con contraste, en la que se observa un engrosamiento y realce mural intestinal y burbujas extraluminales, en el espacio recto-vesical, por perforación intestinal.



## EFFECTOS INMUNOMEDIADOS A NIVEL NEUROLÓGICO

- La **hipofisitis** se ha asociado al tratamiento con **ipilimumab**.

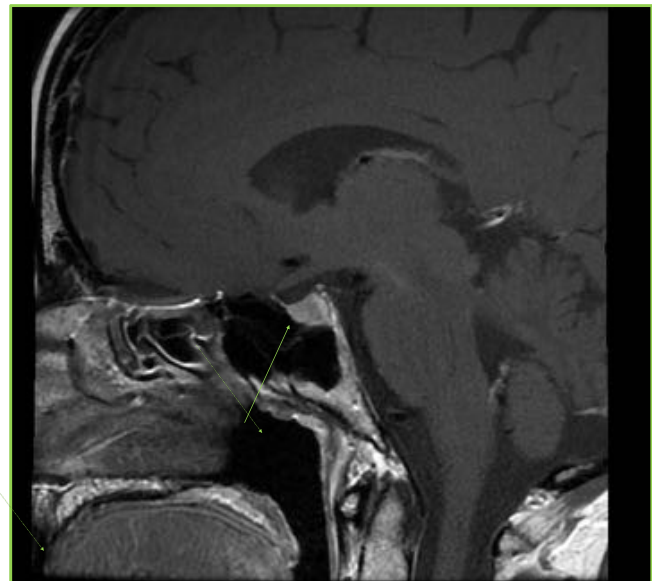
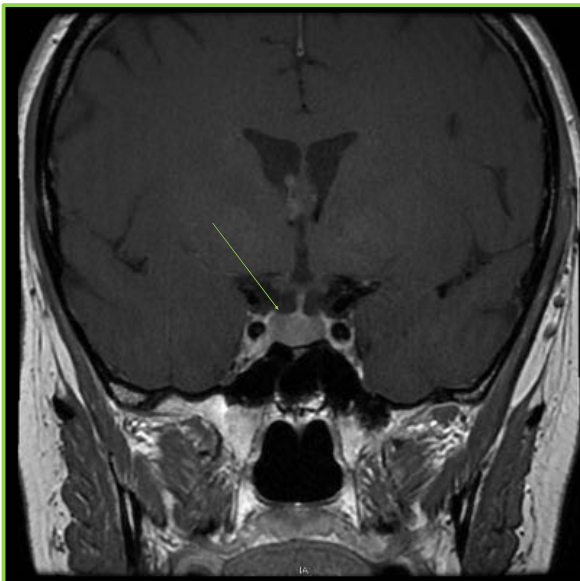


Imagen de RM coronal T1 con contraste, FSE y sagital T1 FLAIR, con contraste, en las que se aprecia una glándula de morfología convexa, con realce homogéneo.

- Los **hallazgos típicos** de imagen son:
  - Aumento de tamaño simétrico de la hipófisis, e morfología convexa
  - Engrosamiento del infundíbulo.
  - Realce homogéneo tras contraste.





## EFFECTOS INMUNOMEDIADOS A NIVEL NEUROLÓGICO

### ARIA, (Amyloid Related Imaging Abnormalities):

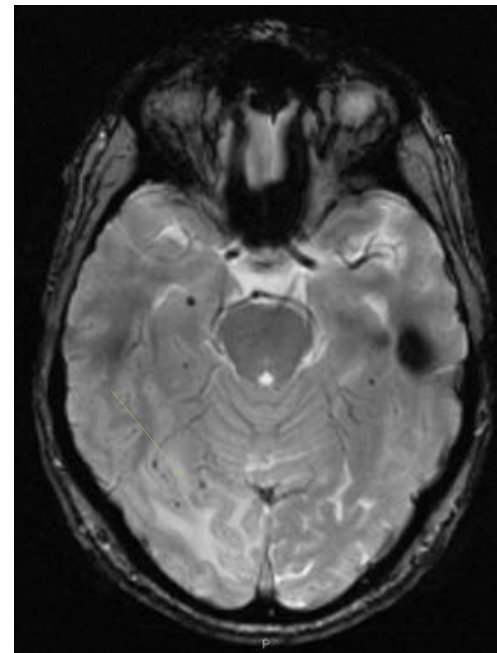
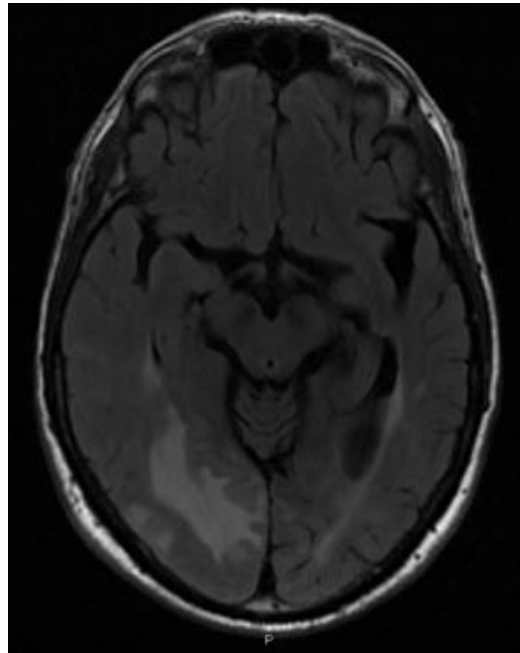
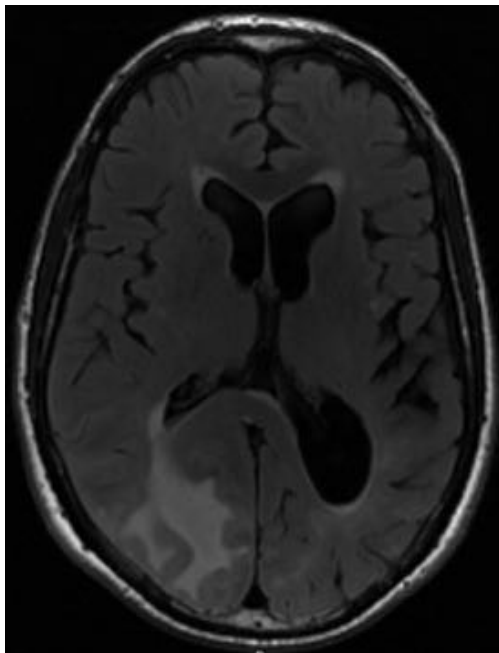
La RM cerebral juega un papel fundamental en el diagnóstico precoz de las posibles complicaciones asociadas a los nuevos tratamientos, con **anticuerpos monoclonales**, en la enfermedad de Alzheimer.

#### ARIA E (edema)

Se refiere al edema vasogénico que puede aparecer asociado a estos tratamientos.

#### ARIA H (hemorragia/hemosiderosis)

Se refiere a los focos de hemorragia o hemosiderosis, que pueden aparecer durante el tratamiento.



Paciente de 70 años, con enfermedad de Alzheimer, en tratamiento con anticuerpos monoclonales. Imágenes axiales **FLAIR** en las que se muestra edema occipital derecho. En la imagen derecha, con **eco de gradiente**, se aprecian focos de microhemorragias, (flecha verde).



## EFFECTOS INMUNOMEDIADOS A NIVEL NEUROLÓGICO

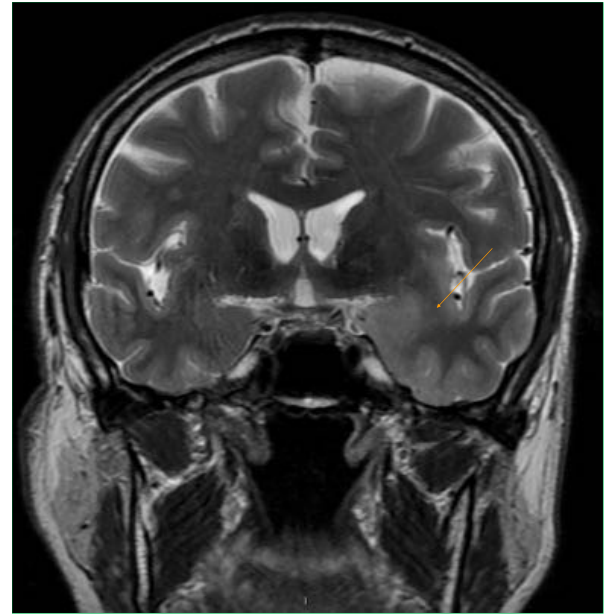
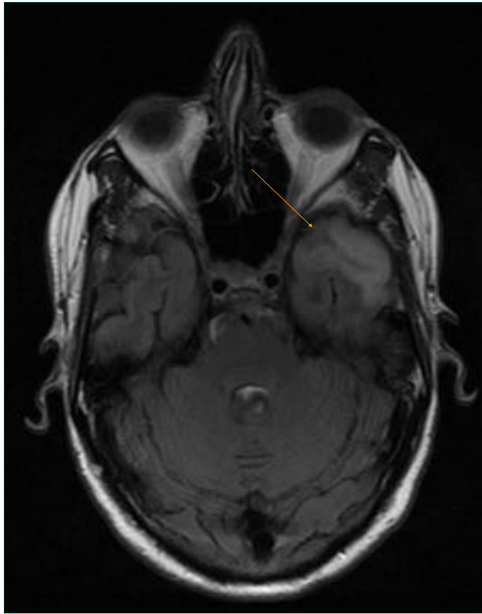
Mujer de 59 años, con antecedentes de Ca de mama, en tratamiento con **trastuzumab**, que presentaba disestesias y pérdida de fuerza en miembros. Fue diagnosticada de mielopatía inflamatoria y posterior mielitis transversa, seronegativa. La paciente respondió al tratamiento corticoideo y desaparecieron los síntomas y las lesiones.



Imágenes sagitales de la columna dorsal media: Sagital T2, FRFSE y a la derecha, a mayor aumento, imagen sagital T1 FATSAT con contraste: Alteración de la señal medular e imágenes nodulares con realce, en el contexto de mielopatía, (flecha verde).



## EFFECTOS INMUNOMEDIADOS A NIVEL NEUROLÓGICO



Mujer con antecedentes de Ca de mama, triple negativo, en tratamiento con **Pembrolizumab**. Presentaba síndrome confusional agudo. Cortes axial y coronal de RM T2 FLAIR, en los que se aprecia hiperintensidad de señal temporal izquierda, en el contexto de **encefalitis**.

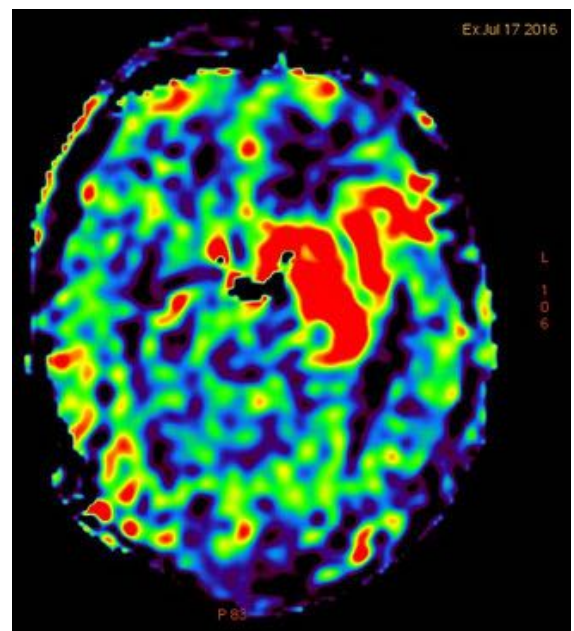
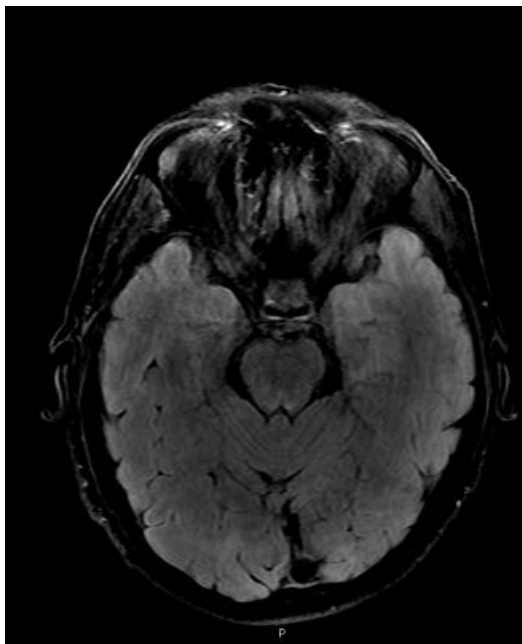


Imagen de RM axial T2 FLAIR e imagen axial ASL, (Arterial Spin Labeling), donde se aprecia hiperperfusión en el área dañada.



## CONCLUSIONES

- Las pruebas de imagen tienen un papel fundamental en la detección precoz de posibles efectos adversos inmuno-mediados.
- El radiólogo aporta un valor añadido en la asistencia de pacientes con inmunoterapia. Es esencial conocer el tratamiento recibido y el contexto clínico de cada paciente.
- Hay que familiarizarse con las manifestaciones radiológicas de los efectos adversos más frecuentes asociados a la inmunoterapia y deben comunicarse de forma urgente.



## BIBLIOGRAFÍA

- Yen Zhi Tang, Bernadett Szabados, Cindy Leung and Anju Sahdev. Adverse effects and radiological manifestations of new immunotherapy agents. *Br J Radiol.* 2019 Jan; 92(1093): 20180164.
- Daniela Lobenwein, Florian Kocher, Stephan Dobner, Can Gollmann-Tepeköylü and Johannes Holfeld. Cardio toxic mechanisms of cancer immunotherapy: A systematic review. *International Journal of Cardiology* 323 (2021) 179–187.
- Shuzhen Tan, Dongpei Lib, Xiao Zhu. Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* Volume 124, April 2020,109821.
- Mizuki Nishino, Hiroto Hatabu, F. Stephen Hodi. Imaging of Cancer Immunotherapy: Current Approaches and Future Directions. *Radiology* 2019; 290:9–22.
- Javier Sanz, Gina LaRocca, Jesús G Mirelis. Mapeo miocárdico con resonancia magnética cardiaca: Valor diagnóstico de las nuevas secuencias. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(9):849-861.
- A. Pozo Vico, N. Gonzales Montejo, I. Pagola Lorz, A. Castillo Andueza, L.Y. Ortega Molina, F.J. Alonso Renedo. Encefalitis autoimmune por pembrolizumab en anciano con carcinoma no microcítico avanzado de pulmón. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2021; 44 (2): 291-297.