

# Consideraciones radiológicas del cáncer de pulmón y Covid-19: una mirada oncológica

Joaquín Cánepa G.<sup>(1)</sup>, Joaquín Manosalva P.<sup>(1)</sup>, Carolina Simonetti I.<sup>(1)</sup>, Loreto Solo de Zaldívar A.<sup>(1)</sup>, Guillermo Valenzuela T.<sup>(2)</sup>, Felipe Carvajal V.<sup>(2,3)</sup>, Jaime González M.<sup>(2,3)</sup>

<sup>(1)</sup>Estudiante de Medicina, Universidad de Chile

<sup>(2)</sup>Departamento de Oncología Básico-Clínica, Universidad de Chile

<sup>(3)</sup>Departamento Oncología, Instituto Nacional de Cáncer

## SUMMARY

Patients with SARS-Cov-2 infection and lung cancer have an unfavorable prognosis, characterized by higher rates of respiratory failure, use of invasive mechanical ventilation and higher mortality rates. Due to similarities in affected organs in Covid-19 and lung cancer, the radiological accurate diagnosis has become a challenge for physicians. Radiologic findings of lung cancer, such as parenchymal consolidation, spiculation and microlobulations are not specific. Imaging findings of Covid-19 in patients with lung cancer consist of multiple patchy multifocal bilateral ground-glass opacities and consolidations, being hardly distinguishable from an underlying lung malignancy. Differential radiological diagnosis in patients with lung cancer and Covid-19 must include pneumonitis and lung toxicity caused by chemotherapy, target therapies and radiotherapy. Follow-up and simulation tomography in radiotherapy have become an unexpected ally in the early detection of Covid-19 in asymptomatic stages in lung cancer patients. Patients with lung cancer should have particular considerations due to their high risk and the adverse effects of systemic therapies and radiotherapy.

**Fecha recepción: julio 2021 | Fecha aceptación: agosto 2021**

## INTRODUCCIÓN

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) ha tenido importantes consecuencias en el manejo de los pacientes con cáncer. Una cantidad considerable de evidencia ha demostrado que los pacientes con cáncer tienen un peor

pronóstico que la población general. Una explicación para esto es el estado de inmunosupresión del cáncer, asociado al riesgo de las terapias anticancerígenas como la cirugía, la terapia sistémica y la radioterapia<sup>(1)</sup>. Los estudios de pacientes con cáncer de pulmón y Covid-19 reportan un peor pronóstico que se asocia con una mayor cantidad de insuficiencia respiratoria, ingresos hospitalarios y

una mayor tasa de mortalidad<sup>(2)</sup>. Por esto, diferentes grupos de trabajo han mostrado la necesidad de adaptar la atención de los pacientes con cáncer de pulmón para priorizar el tratamiento de éstos<sup>(3)</sup>.

A pesar de los problemas que han surgido durante la pandemia, el uso de imágenes sigue jugando un papel fundamental en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de pulmón<sup>(3)</sup>. Por otro lado, los pacientes con Covid-19 a los que se les solicitan estudios por imágenes, tienen más probabilidad de pesquisa de una neoplasia no descubierta previamente. Desde un punto de vista oncológico, es necesario tener un conocimiento de los patrones radiológicos asociados al Covid-19 y a la neoplasia pulmonar primaria. Además, hay que considerar los posibles diagnósticos diferenciales derivados tanto de la toxicidad pulmonar por tratamientos contra el cáncer de pulmón como de la quimioterapia, la terapia *target*, la radioterapia<sup>(4)</sup> y de otras causas de enfermedades infecciosas e inflamatorias.

El objetivo de este artículo es presentar desde un punto de vista clínico-oncológico los diagnósticos radiológicos que deben considerarse en pacientes con cáncer de pulmón e infección por SARS-CoV2.

## **CÁNCER PULMONAR Y COVID-19: UNA MALA COMBINACIÓN**

### **Pronóstico clínico**

Debido a que muchos pacientes con cáncer tienen condiciones asociadas que producen estados de inmunosupresión, ha habido preocupación sobre su pronóstico si además cursan con Covid-19<sup>(1,5)</sup>. Reportes de estudios de cohortes han mostrado que los pacientes con cáncer y Covid-19 tienen peor pronóstico, alcanzando una tasa de mortalidad estimada entre el 12% y el 28%<sup>(6,7)</sup>, tasa de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) entre 0,08% y 19%<sup>(8,9)</sup> y una tasa de requerimiento de venti-

lación mecánica invasiva de 0,04% y 20%<sup>(10,11)</sup>. Asimismo, un metaanálisis de datos agrupados de pacientes Covid-19 mostró un mayor riesgo relativo en mortalidad general en pacientes con cáncer versus pacientes sin cáncer (RR, 1.66; 95% CI, 1.33 a 2.07;  $p < 0.0001$ ) y también se describió que los pacientes con cáncer ingresan más a UCI en comparación a pacientes sin cáncer (RR, 1.56; 95% CI, 1.31 a 1.87;  $p < 0.0001$ )<sup>(12)</sup>. Se ha hipotetizado que los pacientes con cáncer pulmonar tienen un riesgo aún mayor de desarrollar complicaciones asociadas al Covid-19. Dentro de los estudios que han caracterizado a los pacientes con Covid-19 y cáncer de pulmón, la mayor cohorte de observación colaborativa internacional es el registro de The Thoracic Cancers International Covid-19 Collaboration<sup>(2)</sup>. En este estudio se caracterizó el pronóstico de 200 pacientes con neoplasias malignas intratorácicas y que cursaron con Covid-19, reportándose una alta tasa de hospitalizados (76% de los pacientes) y altas tasas de mortalidad (33%). Paradojalmente, se reportó una baja tasa de ingreso a UCI (10%) comparado a otras series; los autores discuten que fue debido a que el tratamiento invasivo no estaba indicado (mal *performance status* y adecuación del esfuerzo terapéutico), pero no se pudo descartar falta de recursos y protocolos exigentes de ingreso en las UCI, en contexto de *peak* de la pandemia. Además, en un análisis multivariado, fumadores activos estaban asociados a peores resultados<sup>(2)</sup>. Otro estudio de cohorte de 102 pacientes con cáncer pulmonar y Covid-19 en Nueva York<sup>(13)</sup>, mostró una tasa de hospitalización del 62% y una tasa de mortalidad de 25%. Por otro lado, es común que los pacientes con cáncer pulmonar estén usando antineoplásicos que aumentan el riesgo de inmunosupresión. Sobre este punto ha habido controversia; algunas series han mostrado que el uso de antineoplásicos se ha asociado a peor pronóstico<sup>(1)</sup>, pero en otras cohortes no se encontró una relación entre el uso de antineoplásicos y peor pronóstico<sup>(13)</sup>.

Se ha evidenciado que el pronóstico de pacientes con cáncer pulmonar e infección por SARS-CoV-2 es desfavorable. Adicionalmente a los riesgos de la infección viral *per se*, los riesgos externos producidos por la pandemia como las dificultades de acceso a cuidados del cáncer, deben considerarse<sup>(14)</sup>. Debido al contexto pandémico, actividades rutinarias como el tamizaje, diagnóstico, seguimiento y tratamientos como cirugía, radioterapia o tratamientos sistémicos se han suspendido o pospuestos<sup>(15)</sup>. Evidencia previa ha demostrado que retrasar el tratamiento de los pacientes se asocia a peor pronóstico. Por ejemplo, en un estudio poblacional, el retraso entre diagnóstico y tratamiento en estadios avanzados III-IV en cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) fue asociado a peor supervivencia general. Retraso de la cirugía por más de 38 días en CPCNP etapa IA fue asociado a peor supervivencia general a 5 años comparada con cirugía precoz<sup>(16)</sup> y un retraso en radioterapia en pacientes con CPCNP en 24 días puede cambiar el objetivo terapéutico desde intención curativa a paliativa debido al rápido crecimiento tumoral<sup>(17)</sup>. En resumen, la actual pandemia de SARS-CoV-2 y pacientes con cáncer pulmonar son una mala combinación, principalmente debido al gran riesgo de infección severa por Covid-19 en este grupo y las dificultades de acceso para los cuidados del cáncer.

### Consideraciones fisiopatológicas

Los pacientes infectados con SARS-CoV-2 pueden desarrollar un espectro de síndromes clínicos desde enfermedad leve a severa que puede llegar incluso hasta el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se ha postulado que las características fisiopatológicas en la infección por SARS-CoV-2 sería similar a la vista en otros coronavirus como la SARS-CoV-1, debido a su similitud genética<sup>(18)</sup>. En primera instancia, el virus SARS-CoV-2 entra por el epitelio respiratorio, uniéndose a los receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECAII)

por medio de la proteína *spike* de la cápside viral. Estudios han reportado que el receptor de ECAII se encuentra en abundancia en el tejido pulmonar<sup>(19)</sup>. La activación de la proteína *spike* y el posterior clivaje del receptor ECAII es producido por la proteína transmembrana *protease serine 2* (TMPRSS2) y la proteína proteasa *trypsin-like* de la vía aérea humana (HAT), permitiendo el ingreso del virus a la célula<sup>(20)</sup>. Se ha propuesto que los neumocitos tipo II, responsables de la producción de surfactante y de funciones inmunes del pulmón, en conjunto al endotelio circundante, serían los primeros sitios infectados por SARS-CoV-2<sup>(19)</sup>. Sin embargo, en modelos preclínicos en cultivos celulares<sup>(21)</sup> y *Macacos cynomolgus*, no ha sido posible concluir que el SARS-CoV-2 infecte a los neumocitos tipo II. En cambio, observaciones han mostrado daño en neumocitos tipo I que pueden llevar a la formación de membranas hialinas, marcadores de daño alveolar difuso (DAD)<sup>(22)</sup>. Las concentraciones de marcadores pro inflamatorios como TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-10, entre otros<sup>(23)</sup> se han correlacionado con formas más severas de la enfermedad. En formas severas de SDRA debido a Covid-19, la histología y fisiopatología compatible con DAD (daño alveolar difuso) es distintiva, caracterizada por membranas hialinas, edema, exudados alveolares de fibrina, hipoxemia y falla respiratoria<sup>(19)</sup>. Estos cambios histológicos se correlacionan con los hallazgos en tomografía computada (TC), comparados con biopsias transbronquiales. Un patrón *crazy paving* fue asociado con estadios intermedios del DAD y en fases tardías del DAD, se encontró un patrón de consolidación<sup>(24)</sup>. Además, a diferencia de SDRA producido por otros virus, los pacientes con Covid-19 presentan un estado de hipercoagulación probablemente debido a la injuria trombótica microvascular<sup>(25)</sup>.

Pacientes con cáncer comúnmente han tenido mayor riesgo de mortalidad debido a infecciones virales serias<sup>(26)</sup>. Además, en análisis retrospectivos de pacientes con cáncer, el cáncer de pulmón ha

mostrado una mayor susceptibilidad a las infecciones por SARS-CoV-2<sup>(27)</sup>. En un interesante reporte de caso de pacientes con cáncer pulmonar y SARS-CoV-2, las biopsias quirúrgicas mostraron cambios caracterizados por edema y zonas inflamatorias con material fibrinoide; sin embargo, no se describieron membranas hialinas probablemente porque los pacientes eran asintomáticos en el momento en que la muestra fue tomada<sup>(28)</sup>.

### **Complicaciones de la terapia contra el cáncer pulmonar en la era del Covid-19: un enfoque radiológico**

Las terapias sistémicas en el manejo del cáncer de pulmón pueden incluir diversos tratamientos como la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, moléculas *target*, anticuerpos monoclonales o inmunoterapia. Varias terapias sistémicas tienen un mayor riesgo de inmunosupresión y, por lo tanto, una mayor probabilidad de infecciones virales<sup>(26)</sup>. Los estudios observacionales han intentado definir si este riesgo teórico se ha observado en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y cáncer de pulmón. En el estudio TERAVOLT<sup>(2)</sup> que incluyó a 200 pacientes con cáncer torácico, se concluyó mediante análisis multivariante que el uso de terapias sistémicas como quimioterapia, inhibidores de la tirosina-quinasa (TKI), inhibidores del punto de control inmunológico o inmunoterapia (ICI), no se asociaron con un peor pronóstico. Por el contrario, dos metaanálisis que incluyen pacientes con neoplasias malignas sólidas y/o hematológicas infectados con Covid-19, informaron que el uso de quimioterapia reciente se ha asociado con un peor pronóstico, pero no el uso de terapias *target*, inmunoterapia o cirugía reciente<sup>(29)</sup>. En resumen, no hay evidencia de alta calidad para concluir si específicamente el uso de quimioterapia se asocia con un peor pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón y Covid-19. Por lo tanto, el uso de estas terapias siempre debe ser considerando los beneficios y ries-

gos que estos tratamientos tienen en cada paciente.

La radioterapia estereotáxica de cuerpo (SBRT, *stereotactic body radiation therapy*) en estadios tempranos y la radioterapia paliativa en contexto metastásico, tienen un rol importante en el manejo de pacientes con cáncer y son tratamientos que no se deben descuidar durante la actual pandemia<sup>(30)</sup>. El tejido pulmonar es altamente sensible a la radiación, por lo que uno de los principales efectos adversos de la radioterapia torácica es la neumonitis inducida por radiación, la que ocurre en hasta un 15-40% de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado<sup>(31)</sup>. Esta toxicidad implica la producción de citoquinas inflamatorias y el reclutamiento de células inmunes al tejido pulmonar, provocando inflamación, daño al parénquima pulmonar, células epiteliales, endoteliales y del estroma<sup>(32)</sup>, compartiendo una patogenia similar a la lesión producida por Covid. Aunque no existen estudios que evalúen directamente la interacción entre el daño causado por la radiación y el Covid, aparentemente la extensión del área pulmonar irradiada podría correlacionarse con una peor evolución y mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2<sup>(33)</sup>. Un análisis realizado por Kabarriti *et al* muestra que el aumento de la dosis de radiación pulmonar media, el diagnóstico de cáncer de pulmón y la recepción de radioterapia entre 1 mes y 1 año antes de la infección por SARS-Cov2, se asociaron con un mayor riesgo de muerte con una mortalidad estimada a los 14 días después de la PCR cercana al 80% en pacientes que habían recibido una dosis media de 16 Gy<sup>(33)</sup>.

### **PATRONES RADIOLÓGICOS DE COVID-19 EN PACIENTES CON CÁNCER PULMONAR**

Muchos síntomas de la neumonía Covid-19 pueden asemejarse a los síntomas o complicaciones de las neoplasias malignas pulmonares. Incluso los hallazgos radiológicos del cáncer de pulmón, como la consolidación parenquimatosa, la espiculación y

las microlobulaciones no son específicos y algunas infecciones pueden presentar características similares<sup>(34)</sup>. Para identificar cuidadosamente la infección por Covid-19 en pacientes con cáncer de pulmón que desarrollan síntomas respiratorios, se deben considerar los datos epidemiológicos y la historia clínica detallada, y combinarlos con los hallazgos en tomografía computada (TC) de tórax. Los hallazgos de imagen de la infección por Covid-19 en pacientes con cáncer de pulmón consisten en múltiples opacidades en vidrio esmerilado bilaterales multifocales en parches y consolidaciones<sup>(35)</sup> que apenas pueden separarse del tumor primario de pulmón. No se han informado patrones radiológicos específicos en pacientes con cáncer de pulmón e infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, aunque las opacidades y consolidaciones en vidrio esmerilado bilaterales multifocales periféricos suelen ser muy sugerentes de neumonía por Covid-19 superpuesta, estos hallazgos apenas pueden distinguirse de una neoplasia pulmonar subyacente y otras infecciones en los pacientes. El diagnóstico diferencial podría incluir: neumonía bacteriana, tuberculosis, absceso pulmonar y aspergilosis, que son algunas de las infecciones que podrían ser imitadas por el cáncer de pulmón<sup>(36)</sup>. Por lo tanto, desde una perspectiva de oncología clínica, siempre es importante analizar las imágenes junto con la información clínica, epidemiológica, microbiológica y de laboratorio de los pacientes. En caso de diagnóstico incierto, el seguimiento y la evolución pueden ser útiles para concluir el diagnóstico. Finalmente, en la Tabla 1 se muestran los diagnósticos diferenciales radiológicos en un paciente con sospecha de cáncer pulmonar y Covid-19.

### **Consideraciones en la terapia sistémica contra el cáncer pulmonar**

Es importante considerar que los efectos adversos de algunas de las terapias sistémicas que implican

**Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de neumonía por Covid-19 en paciente con cáncer pulmonar o sospecha de neoplasia pulmonar**

<p><b>1. Progresión de la neoplasia pulmonar primaria</b></p> <p><b>2. Toxicidad pulmonar por tratamientos contra el cáncer de pulmón:</b></p> <p>a. Radiación (RILI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonitis por radiación</li> <li>• Neumonitis por hipersensibilidad</li> <li>• Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada inducida por radiación (RT-BOOP)</li> </ul> <p>b. Quimioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonitis por quimioterapia (rara), especialmente con docetaxel y/o gemcitabina</li> </ul> <p>c. Terapia <i>target</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICI: pembrolizumab y nivolumab</li> <li>• TKI: brigatinib, crizotinib, alectinib, lorlatinib</li> </ul> <p><b>3. Enfermedades infecciosas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonía bacteriana</li> <li>• Tuberculosis</li> <li>• Absceso pulmonar</li> <li>• Aspergilosis</li> </ul>
--

RILI: radiation induced lung injury; ICI: inhibidores del punto de control inmunológico o inmunoterapia; TKI: inhibidores de la tirosina-quinasa.

toxicidad pulmonar pueden confundirse con un hallazgo similar de Covid-19. Se ha descrito que la incidencia de neumonitis en pacientes con cáncer de pulmón que reciben quimioterapia es rara (0,47% IC: 0,28% a 0,79%)<sup>(37)</sup>. Dentro de los fármacos habitualmente usados en el tratamiento contra el cáncer pulmonar, el docetaxel, un taxano utilizado en el tratamiento del CPCNP, ha mostrado un desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en una media de 18 días después de la administración. Los hallazgos radiológicos de EPI inducida por docetaxel se caracterizaron por opacidades en vidrio esmerilado difusas y bilaterales, líneas septales engrosadas, opacidad reticular y predominio no segmentario de la opacidad pulmonar<sup>(38)</sup>. Además, se ha descrito una asociación entre patrones radiológicos característicos del SDRA y reacciones

adversas pulmonares de pacientes tratados con gemcitabina, otro agente de quimioterapia de uso común utilizado en el CPCNP<sup>(39)</sup>. Además, nuevas terapias *target* como ICI o TKI también pueden producir como efectos secundarios toxicidad pulmonar<sup>(40)</sup> con una presentación clínica que podría confundirse con Covid-19. Un metaanálisis mostró que la incidencia de EPI debida a TKI es del 1,6% (IC del 95%: 1,0-2,4%) con una mortalidad de hasta el 13% (IC del 95%: 7,6-21,6%)<sup>(41)</sup>. Una revisión sistemática mostró que el fármaco más tóxico en la familia de los TKI es brigatinib, con síntomas que comienzan entre 24-48 horas después de la administración, caracterizado por tos, hipoxemia, neumonía y neumonitis, con opacidad lineal u opacidad en vidrio esmerilado en las imágenes de tórax<sup>(42)</sup>. El uso de ICI está creciendo continuamente en la práctica clínica, especialmente en pacientes con CPCNP metastásico con alta expresión de PD-1, proteína que inhibe al sistema inmune contra el cáncer<sup>(43)</sup>. Sin embargo, la ICI podría asociarse con un riesgo de neumonitis que podría presentarse con síntomas inespecíficos confundibles con Covid-19<sup>(44)</sup>. También se ha planteado la hipótesis de que esta neumonitis por ICI podría tener un daño sinérgico en un paciente que también padece neumonía Covid-19, pero no hay suficiente evidencia para apoyar esta hipótesis<sup>(45)</sup>. En un análisis retrospectivo que caracteriza las neumonitis por ICI, los inhibidores de PD-1 se asociaron principalmente con neumonía organizada criptogénica (NOC) y neumonía intersticial inespecífica (NII) y menos frecuentes, con neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial aguda y SDRA<sup>(44)</sup>. Por lo tanto, en el contexto de la actual pandemia de Covid-19, los pacientes con cáncer de pulmón que están recibiendo tratamiento oncológico deben considerar la posibilidad de que un hallazgo pulmonar en imágenes pueda ser un efecto adverso de la terapia sistémica.

### Consideraciones en la radioterapia contra el cáncer pulmonar

La TC de pulmón es esencial para el diagnóstico de la lesión pulmonar inducida por radiación (RILI, *radiotherapy induced lung injury*). Tomando en consideración el tipo de anomalías imagenológicas que pueden observarse en un paciente con toxicidad pulmonar, el diagnóstico diferencial con Covid-19 es esencial y actualmente representa un desafío para los clínicos<sup>(40)</sup>. Los hallazgos radiológicos clásicos de RILI incluyen opacidades en vidrio esmerilado y su evolución a áreas de consolidación en parche, generalmente unilaterales y en relación al área irradiada<sup>(46)</sup>. Característicamente, la neumonitis por radiación es una toxicidad subaguda que ocurre entre 1-3 meses luego del término de la radioterapia<sup>(46)</sup>, con un tiempo de presentación promedio de 76.5 días desde la primera fracción<sup>(47)</sup>. Estos elementos distintivos permiten el diagnóstico diferencial. Sin embargo, existen dos tipos de toxicidad pulmonar no clásica que pueden presentar características similares a la infección por Covid-19: la neumonitis por hipersensibilidad y la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada inducida por radiación (RT-BOOP). En el primer caso, se describe como una neumonía intersticial difusa bilateral que evoluciona a un “pulmón blanco”, frecuentemente fatal<sup>(48)</sup>. La RT-BOOP es una entidad clínico-patológica que se manifiesta con fatiga, disnea, tos e imágenes con áreas en vidrio esmerilado y condensaciones bilaterales migrantes, con un patrón fuera del campo de radiación<sup>(49)</sup>. Recientemente, diversos casos clínicos fueron publicados discutiendo estos diagnósticos diferenciales con el Covid-19<sup>(50)</sup>. En este contexto, el antecedente de radiación torácica previa, la extensión de los campos, el tiempo transcurrido entre la radioterapia y el inicio de la sintomatología, además del resultado de los test diagnósticos para SARS-CoV-2 son esenciales para clarificar la causa etiológica.

Los signos imagenológicos de la neumonía del Covid-19 pueden también imitar la progresión del cáncer. La infección por coronavirus se puede manifestar en TC de tórax como una transición progresiva desde vidrio esmerilado hasta áreas de consolidación, con derrame pleural, pequeños nódulos pulmonares, engrosamiento irregular interlobular o septal y adenopatías<sup>(39)</sup>. Estos hallazgos también se pueden encontrar en pacientes con cáncer pulmonar en estadios avanzados. Gorospe *et al* reportó diferentes pacientes con cáncer pulmonar y Covid-19. Uno de ellos se presentó con engrosamiento pericárdico asociado a derrame pleural y pericárdico, imitando la progresión metastásica del cáncer, planteándose de forma retrospectiva el diagnóstico de pleuropericarditis aguda post Covid-19<sup>(50)</sup>.

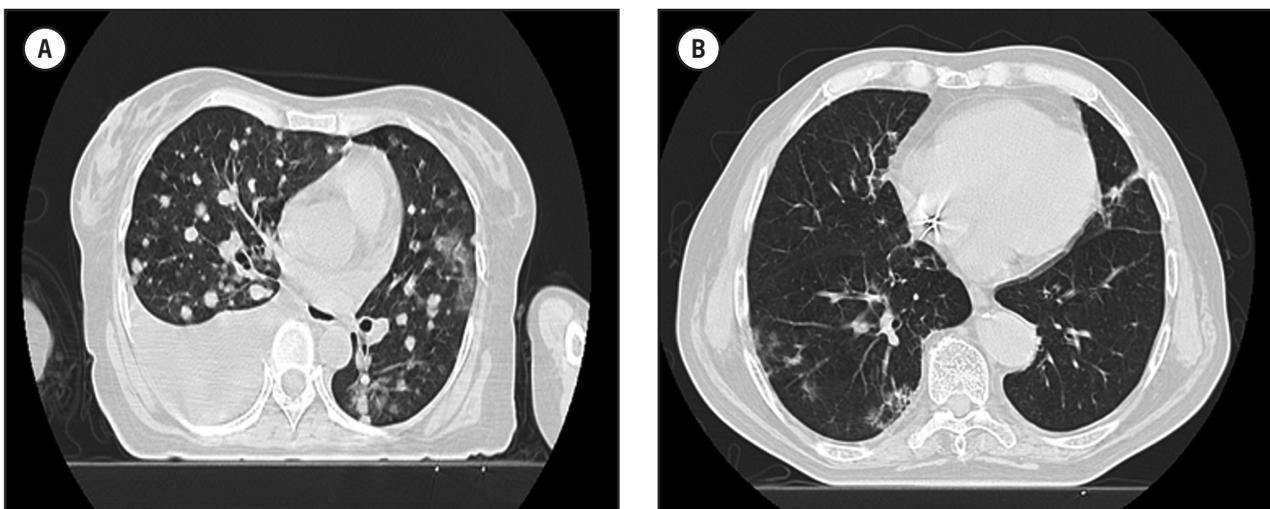
#### **Detección incidental de Covid-19 durante la radioterapia contra el cáncer pulmonar**

Durante el proceso de radioterapia en un paciente con cáncer pulmonar, existen dos instancias en las cuales el paciente requiere una TC de tórax:

simulación de tratamiento con TC y la radioterapia guiada por imagen CONEBEAM TC.

La simulación es un proceso en el cual se obtienen imágenes de TC para planificar el tratamiento en una posición cómoda y reproducible. Sun *et al* publicaron una serie con 445 TC de simulación, en los que en 34 (8%) existían anomalías compatibles con Covid-19<sup>(51)</sup>. Otros centros publicaron casos de pacientes con signos de infección en la TC de simulación previo a la radioterapia estereotáxica<sup>(52)</sup>. Se recomienda que todas las TC de tórax de simulación deben ser evaluadas por un oncólogo radioterapeuta y consultado con un radiólogo frente a la sospecha de infección por Covid-19.

La Figura 1 muestra dos pacientes con cáncer pulmonar derivados para radioterapia (TC de simulación) en los que, a pesar de encontrarse asintomáticos, presentaron hallazgos imagenológicos compatibles con infección por Covid-19. En ambos casos, el PCR para SARS-CoV-2 resultó positivo.



**Figura 1.** (A) Paciente de sexo femenino de 52 años. Diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar cT3N2M1 y EGFR mutado, con múltiples lesiones cerebrales. Derivada para radioterapia holoencefálica paliativa. Se realizó TC de tórax durante la simulación, detectándose infiltrados pulmonares compatibles con Covid-19 en una paciente asintomática. El PCR para Covid-19 fue positivo. (B) Paciente de sexo masculino de 61 años. Diagnóstico de cáncer pulmonar escamoso cT2N2M0 del ápex izquierdo. Asintomático al momento de la evaluación. La tomografía computada de simulación se realizó previamente a la terapia local definitiva, hallándose infiltrados pulmonares compatibles con Covid-19.

En los tratamientos con técnicas altamente conformacionales, el uso de imágenes como guía es mandatorio. Generalmente se realiza un CONEBEAM TC previo a cada fracción de tratamiento con radioterapia para reducir la incertidumbre de posición<sup>(53)</sup>. Dos grupos italianos reportaron pacientes con cáncer pulmonar en los que la infección se sospechaba a través de radioterapia guiada por imágenes debido a la aparición de múltiples opacidades en vidrio esmerilado subpleurales bilaterales, demostrando la factibilidad de la detección de signos con este método<sup>(54)</sup>.

Los oncólogos radioterapeutas deben ser entrenados para reconocer hallazgos anormales que pueden presentarse en la neumonía por Covid-19 con el fin de detectar pacientes asintomáticos durante el tratamiento o las imágenes de simulación. Debe implementarse como protocolo estándar para todas las facultades de radioterapia el revisar la ventana pulmonar de ambos tipos de imágenes de TC. Esto permitirá un diagnóstico y manejo precoz de la infección de Covid-19, pero más importante,

una disminución en la probabilidad de transmisión inadvertida, un hecho que es esencial en el contexto de pacientes de alto riesgo con cáncer.

## CONCLUSIONES

La pandemia del coronavirus ha tenido un efecto especialmente negativo en los pacientes con cáncer de pulmón, no sólo por el pronóstico de la infección concomitante de cáncer pulmonar y Covid-19, sino también al posponer las terapias oncológicas curativas y paliativas. En este sentido, la tomografía de seguimiento y simulación (previa a la radioterapia) se han convertido en un aliado inesperado en la detección precoz del Covid-19 en pacientes oncológicos, cuando se encuentran en estadios asintomáticos. Para evitar daños adicionales por la pandemia en estos pacientes, es necesario estar alerta sobre el riesgo especial de los pacientes con cáncer de pulmón a resultados adversos con Covid-19 y las consideraciones especiales sobre la toxicidad pulmonar de la terapia sistémica y la radioterapia.

## REFERENCIAS

1. González-Montero J, Valenzuela G, Ahumada M, Barajas O, Villanueva L. Management of cancer patients during Covid-19 pandemic at developing countries. *World J Clin Cases* 2020;8:3390–404.
2. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, Trama A, Torri V, Agustoni F *et al.* Covid-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21:914-22.
3. Bakhribah H, Zeitouni M, Daghistani RA, Almaghraby HQ, Khankan AA, Alkattan KM *et al.* Implications of Covid-19 pandemic on lung cancer management: A multidisciplinary perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;156:103120.
4. Baldotto C, Gelatti A, Accioly A, Mathias C, Mascarenhas E, Carvalho H *et al.* Lung cancer and the Covid-19 pandemic: Recommendations from the Brazilian Thoracic Oncology Group. *Clinics (Sao Paulo)* 2020;75:e2060.
5. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in patients with cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020;6:1108-10.
6. Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, Rolling T, Perez-Johnston R, Bernardes M *et al.* Determinants of Covid-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med* 2020;26:1218-23.
7. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR *et al.* Clinical impact of Covid-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020;395:1907-18.
8. Yigenoglu TN, Ata N, Altuntas F, Basci S, Dal MS, Korkmaz S *et al.* The outcome of Covid-19 in patients with hematological malignancy. *J Med Virol* 2021;93:1099-104.
9. Russell B, Moss C, Papa S, Irshad S, Ross P, Spicer J *et al.* Factors affecting Covid-19 outcomes in cancer patients: a first report from Guy's Cancer Center in London. *Front Oncol* 2020;10:1279.
10. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, Briggs SEW, Arnold R, Bisht V *et al.* Covid-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21:1309-16.
11. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A *et al.* Case fatality rate of cancer patients with Covid-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov* 2020;10:935-41.
12. Giannakoulis VG, Papoutsis E, Siempos II. Effect of cancer on clinical outcomes of patients with covid-19: a meta-analysis of patient data. *JCO Glob Oncol* 2020;6:799-808.
13. Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, Egger JV, Hoyos D, Bandlamudi C *et al.* Covid-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol* 2020;31:1386-96.
14. Richards M, Anderson M, Carter P, Ebert BL, Mossialos E. The impact of the Covid-19 pandemic on cancer care. *Nat Cancer* 2020;1:565–7.
15. Fujita K, Ito T, Saito Z, Kanai O, Nakatani K, Mio T. Impact of Covid-19 pandemic on lung cancer treatment scheduling. *Thorac Cancer* 2020;11:2983-6.

16. Yang CJ, Wang H, Kumar A, Wang X, Hartwig MG, D'Amico TA *et al.* Impact of timing of lobectomy on survival for clinical stage ia lung squamous cell carcinoma. *Chest* 2017;152:1239-50.
17. Everitt S, Herschtal A, Callahan J, Plumridge N, Ball D, Kron T *et al.* High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010;116:5030-7.
18. Xu J, Xu X, Jiang L, Dua K, Hansbro PM, Liu G. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis. *Respir Res* 2020;21:182.
19. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (Covid-19). *J Pathol* 2020;251:228-48.
20. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Domínguez-Andrés J, Curtis N, van Crevel R, van de Veerdonk FL *et al.* Trained immunity: a tool for reducing susceptibility to and the severity of SARS-CoV-2 infection. *Cell* 2020;181:969-77.
21. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, Ng KC, Bui CHT, Ho JCW *et al.* Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med* 2020;8:687-95.
22. Rockx B, Kuiken T, Herfst S, Bestebroer T, Lamers MM, Oude Munnink BB *et al.* Comparative pathogenesis of Covid-19, MERS and SARS in a nonhuman primate model. *Science* 2020;368:1012-5.
23. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;497-506.
24. Barisione E, Grillo F, Ball L, Bianchi R, Grosso M, Morbini P *et al.* Fibrotic progression and radiologic correlation in matched lung samples from Covid-19 post-mortems. *Virchows Arch* 2020;1-15.
25. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy J, Vander RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with Covid-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020;8:681-6.
26. Kim Y-J, Lee ES, Lee Y-S. High mortality from viral pneumonia in patients with cancer. *Infect Dis* 2019;51:502-9.
27. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-7.
28. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (Covid-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020;15:700-4.
29. Park R, Lee SA, Kim SY, de Melo AC, Kasi A. Association of active oncologic treatment and risk of death in cancer patients with Covid-19: a systematic review and meta-analysis of patient data. *Acta Oncol* 2021;60:13-9.
30. Couñago F, Navarro-Martin A, Luna J, Rodríguez N, Rodríguez A, Casas F *et al.* GOECP/SEOR clinical recommendations for lung cancer radiotherapy during the Covid-19 pandemic. *World J Clin Oncol* 2020;11:510-27.

31. Palma DA, Senan S, Tsujino K, Barriger RB, Rengan R, Moreno M *et al.* Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:444–50.
32. Lierova A, Jelicova M, Nemcova M, Proksova M, Pejchal J, Zarybnicka L *et al.* Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries. *J Radiat Res* 2018; 59:709-53.
33. Kabarriti R, Brodin NP, Maron MI, Tomé WA, Halmos B, Guha C *et al.* Extent of prior lung irradiation and mortality in covid-19 patients with a cancer history. *Adv Radiat Oncol* 2020;5:707–10.
34. Madhusudhan KS, Gamanagatti S, Seith A, Hari S. Pulmonary infections mimicking cancer: report of four cases. *Singapore Med J* 2007;48:e327–e331.
35. Xu Y, Liu H, Hu K, Wang M, Wang M. Clinical management of lung cancer patients during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (Covid-19). *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2020;23:136–41.
36. Itoh N, Shimizu J, Murakami H, Hida T. Pulmonary infections mimicking malignancy on bronchoscopy: A retrospective single-center study in Japan. *J Gen Fam Med* 2020;22:38-42.
37. Magee DE, Hird AE, Klaassen Z, Sridhar SS, Nam RK, Wallis CJD *et al.* Adverse event profile for immunotherapy agents compared with chemotherapy in solid organ tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2020;31:50–60.
38. Tamiya A, Naito T, Miura S, Morii S, Tsuya A, Nakamura Y *et al.* Interstitial lung disease associated with docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2012;32:1103–6.
39. Torrisi JM, Schwartz LH, Gollub MJ, Ginsberg MS, Bosl GJ, Hricak H. CT Findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology* 2011;258:41–56.
40. Calabrò L, Peters S, Soria JC, Di Giacomo AM, Barlesi F, Covre A *et al.* Challenges in lung cancer therapy during the Covid-19 pandemic. *Lancet Respir Med* 2020;8:542-4.
41. Qi W-X, Sun Y-J, Shen Z, Yao Y. Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 24 phase III clinical trials. *J Chemother* 2015;27:40–51.
42. Pellegrino B, Facchinetti F, Bordi P, Silva M, Gnetti L, Tiseo M. Lung toxicity in non-small-cell lung cancer patients exposed to alk inhibitors: report of a peculiar case and systematic review of the literature. *Clin Lung Cancer* 2018;19:e151–e161.
43. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM *et al.* Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38:1608–32.
44. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, Sholl LM, Maattala JA, Taibi M *et al.* PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res* 2016;22:6051–60.
45. Bersanelli M. Controversies about Covid-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy* 2020;12:269–73.
46. Ippolito E, Fiore M, Greco C, D'Angelillo RM, Ramella S. Covid-19 and radiation induced pneumonitis: overlapping clinical features of different diseases. *Radiother Oncol* 2020;148:201–2.

47. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R *et al.* Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919–29.
48. Gibson PG, Bryant DH, Morgan GW, Yeates M, Fernandez V, Penny R *et al.* Radiation-induced lung injury: a hypersensitivity pneumonitis? *Ann Intern Med* 1988;109:288–91.
49. Hamanishi T, Morimatu T, Oida K, Kori Y, Taguchi Y, Tanaka E *et al.* Occurrence of BOOP outside radiation field after radiation therapy for small cell lung cancer. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2001;39:683–8.
50. Gorospe L, Ayala-Carbonero AM, Paredes-Rodríguez P, Muñoz-Molina GM, Arrieta P, Mirambeaux-Villalona RM *et al.* Challenges in management of patients with lung cancer in times of Covid-19: an imaging perspective. *Clin Lung Cancer* 2020;21:568–70.
51. Sun R, Achkar S, Ammari S, Bockel S, Douir N, Mevel G *et al.* 1675MO Screening of Covid-19 disease based on chest CT and PCR for cancer patients undergoing radiotherapy in a French coronavirus hotspot. *Ann Oncol* 2020;31:S994.
52. McGinnis GJ, Ning MS, Nitsch PL, O'Reilly MS, McAleer MF, Koong AC *et al.* Rapid detection of asymptomatic coronavirus disease 2019 by computed tomography image guidance for stereotactic ablative radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2020;15:1085–7.
53. Bissonnette J-P, Purdie TG, Higgins JA, Li W, Bezjak A. Cone-beam computed tomographic image guidance for lung cancer radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 2009;73:927–34.
54. Sepulcri M, Paronetto C, El Khouzai B, Novo A, Aldegheri V, Scaggion A *et al.* Effectiveness of cone beam computed tomography imaging during radiation therapy for the detection of initial coronavirus lung disease 2019. *Adv Radiat Oncol* 2020;5:697–9.

#### **CORRESPONDENCIA**

Dr. Jaime González Montero PhD  
 Departamento de Oncología Básico-clínica  
 Facultad de Medicina, Universidad de Chile  
 Av. Independencia 1027  
 Independencia, Santiago  
 E-mail: jagonzalez@ug.uchile.cl  
 Fono: 569 9936 7446

