

Tossicità Polmonare da Immunoterapia

A. Stagno

Epidemiologia

- L'incidenza della tossicità polmonare da farmaci anti CTLA4, anti PD-L1 e anti PD-1 si attesta tra il 2,5-3,5%
- L'incidenza è più alta fra i pazienti affetti da tumori polmonari rispetto a pazienti con melanomi o altre neoplasie
- Seppur rare, le polmoniti immuno correlate rientrano tra gli eventi avversi più severi
- In monoterapia tossicità di grado 3-4 rimangono infrequenti (<1%)

Fattori di Rischio

- I maschi, fumatori o ex sono più a rischio delle donne fumatrici e non
- Pazienti con patologie polmonari pre-esistenti
- Pazienti pre-trattati con chemio/radioterapie
- Immunoterapie con anti PD-1 rispetto all'anti CTLA-4 e agli anti PD-L1
- Uso concomitante o sequenziale di anti CTLA-4, anti PD-1, anti PD-L1
- Il rischio è dose dipendente con gli anti CTLA-4
- Nessuna correlazione di dose nel caso degli anti PD-1

Tempo di comparsa

- Il tempo medio di comparsa della tossicità polmonare è di circa 2.3 mesi (tossicità tardiva)
- Le manifestazioni sono più precoci nei tumori polmonari (2.1 mesi) rispetto ai melanomi (5.2 mesi)
- Sono stati riportati casi insorti dopo la sospensione della stessa terapia

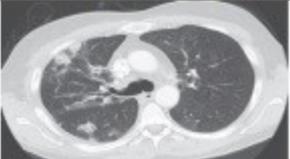
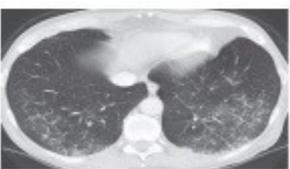
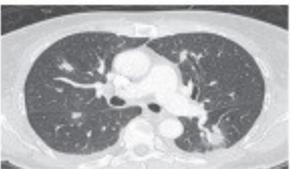
Manifestazioni cliniche

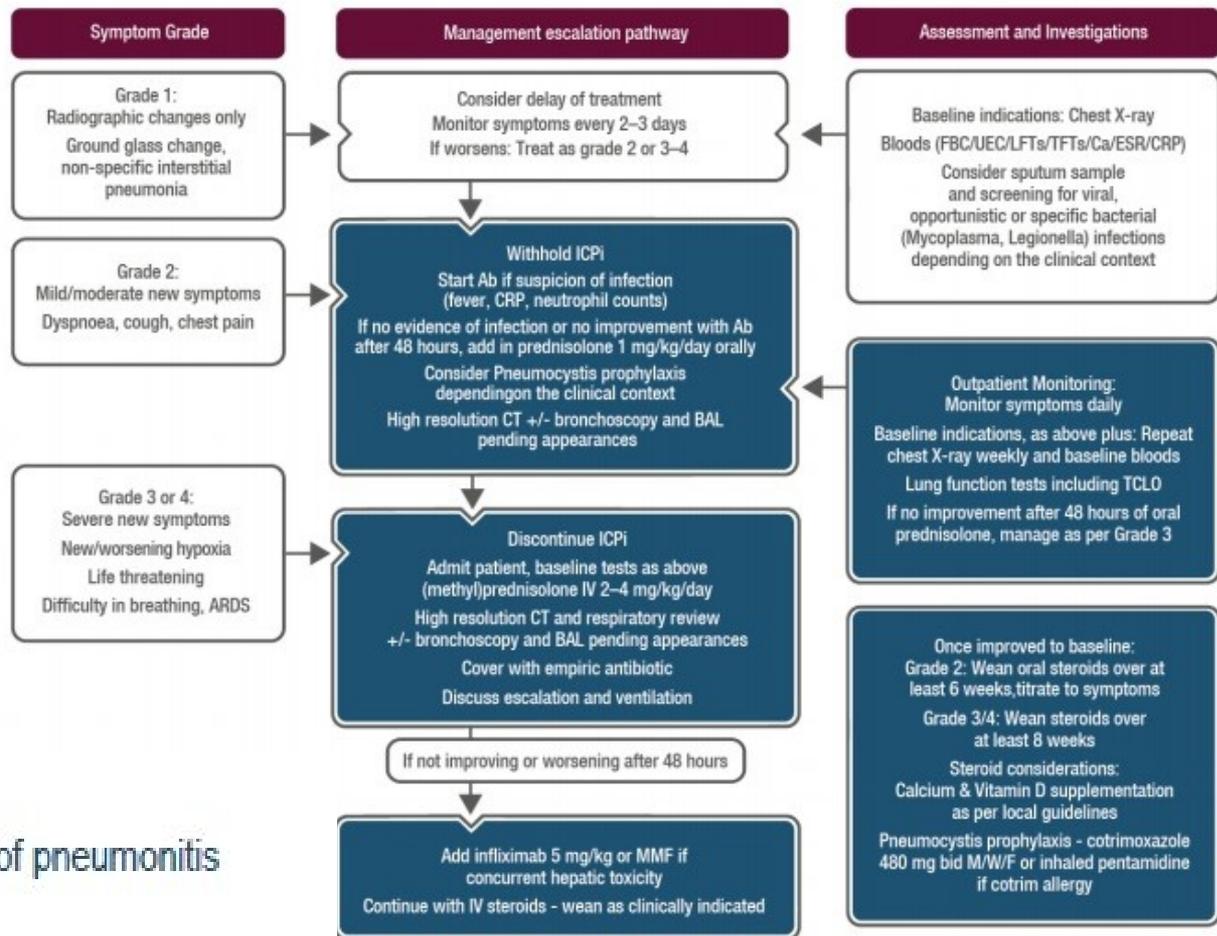
- Circa **un terzo** delle tossicità di basso-medio grado sono **asintomatiche**
- I **sintomi** più comuni sono **aspecifici**: dispnea, tosse, ipossia, dolore toracico, febbre (meno frequente)
- In generale, la comparsa di tosse o dispnea persistente, in pazienti in trattamento immunoterapico dovrebbero essere considerati sospetti per polmoniti immunocorrelate

Caratteristiche Radiologiche della Tossicità Polmonare

Pattern radiologici alla Tac del torace **estremamente variabili**:

- **Pattern tipo polmonite organizzata (consolidamento irregolare e tipica distribuzione periferica)**
- Pattern tipo polmonite interstiziale (ispessimento dei setti interlobulari)
- Pattern tipo polmonite da ipersensibilità (tipici nodulo centrolobulari)
- Pattern tipo sarcoidosi (noduli polmonari con o senza adenopatie)
- Cambiamenti aspecifici (opacità a vetro smerigliato)

Radiologic Subtypes	Representative Image	Description
<p>Cryptogenic organizing pneumonia-like (n = 5, 19%)</p>		<p>Discrete patchy or confluent consolidation with or without air bronchograms Predominantly peripheral or subpleural distribution</p>
<p>Ground glass opacities (n = 10, 37%)</p>		<p>Discrete focal areas of increased attenuation Preserved bronchovascular markings</p>
<p>Interstitial (n = 6, 22%)</p>		<p>Increased interstitial markings, interlobular septal thickening Peribronchovascular infiltration, subpleural reticulation Honeycomb pattern in severe patient cases</p>
<p>Hypersensitivity (n = 2, 7%)</p>		<p>Centrilobular nodules Bronchiolitis-like appearance Tree-in-bud micronodularity</p>
<p>Pneumonitis not otherwise specified (n = 4, 15%)</p>		<p>Mixture of nodular and other subtypes Not clearly fitting into other subtype classifications</p>



ICPi-related toxicity: Management of pneumonitis

GRADO 1

- Paziente **asintomatico**
- Solo modifiche radiologiche alla rx del torace (ex: opacità a vetro smerigliato ecc..)
- Monitoriamo i sintomi con stretto follow up (ogni 2-3 giorni) e possiamo ripetere l'esame radiologico a 3-4 settimane di distanza
- Non è richiesto un trattamento specifico (solo se peggiora si va al trattamento di 'grado 2')
- Possiamo ritardare la ripresa del trattamento immunoterapico ma non lo

GRADO 2

- Sintomi **lievi/moderati**: dispnea, tosse, dolore toracico
- Se sospetto infezione (febbre, neutrofilia, rialzo della PCR) parto con la terapia antibiotica empirica ad ampio spettro
- Se non c'è evidenza di infezione e non ho alcun miglioramento clinico con la terapia antibiotica dopo 48 ore, aggiungo la terapia steroidea
- Terapia steroidea raccomandata: prednisone orale 1 mg/Kg al giorno
- Considera:
 - la profilassi per lo pneumocystis (se alte dosi di steroide e terapia prolungata)
 - Tac del torace +/- Broncoscopia con BAL (raccomandata nelle polmoniti sintomatiche, aiuta ad identificare le infezioni). Se il quadro clinico è coerente con polmonite, non è necessario eseguire la biospia (ex: se lesioni sospette, linfoadenopatie inspiegabili)
- Riduci lo steroide gradualmente nell'arco di 4-6 settimane per prevenire recidive
- Sospendi **temporaneamente** l'immunoterapia (se la tossicità è rientrata e il paziente non necessita più di dosi >10 mg/Kg/die di prednisone)
- Se non c'è un miglioramento dopo 48 ore di terapia con prednisone orale vai al 'grado 3'

GRADO 3-4

- Sintomi **severi**: peggioramento della dispnea, comparsa o peggioramento dell'ipossia
- Trattamento: methylprednisolone 2-4 mg/Kg die
 - parallelamente copertura antibiotica empirica ad ampio spettro (soprattutto se non puoi fare la bronco per escludere infezioni)
 - valuta ossigeno terapia
- Se non migliora dopo 48 ore **aggiungi terapia immunosoppressiva** (Infliximab 5 mg/kg, Micofenolato)
- Considera:
 - la profilassi per lo pneumocystis (se alte dosi di steroide e terapia prolungata)
 - Tac del torace +/- Broncoscopia con BAL (raccomandata nelle polmoniti sintomatiche, aiuta ad identificare le infezioni). Se il quadro clinico è coerente con polmonite, non è necessario eseguire la biopsia
- Se migliora riduci lo steroide gradualmente nell'arco di 6-8 settimane per prevenire recidive
- Grado 3: sospendi l'immunoterapia e alla risoluzione valuta rischi/benefici per eventuale ripresa del trattamento
- Grado 4: sospendi definitivamente per eventi avversi che mettono a rischio la vita del pz o eventi avversi ricorrenti

Conclusioni

- La tossicità polmonare nella maggior parte dei casi è di basso grado pertanto si risolve con la sospensione della immunoterapia e/o con la terapia steroidea
- Nei rari casi in cui peggiora con la terapia immunosoppressiva può portare ad infezioni/morte
- La severità del quadro clinico iniziale e il tasso di risposta guidano la durata della riduzione dello steroide
- La terapia steroidea sistemica non sembra avere effetto detrimentalmente sulla prognosi: non c'è un impatto negativo sulla sopravvivenza globale e sulla durata della risposta al trattamento