

TOXICIDADE PULMONAR

Helder Novais e Bastos
hnovaisbastos@med.up.pt

SÃO JOÃO HOSPITAL · FM UP · 3S · FIBRALUNG FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASES

REVIEW
IMMUNOTHERAPY

Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors

Myriam Delaunay[1], Grégoire Prévot[1], Samia Collot[2], Laurent Guilleminault[1], Alain Didier[1] and Julien Mazières[1]

REVIEWS AND COMMENTARY • STATEMENTS AND GUIDELINES

Radiology

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

Takeshi Johkoh, MD, PhD • Kyung Soo Lee, MD, PhD* • Mizuki Nishino, MD, MPH • William D. Travis, MD • Jay H. Ryu, MD • Ho Yun Lee, MD, PhD • Christopher J. Ryerson, MD, MAS • Tomás Franquet, MD, PhD • Alexander A. Bankier, MD, PhD • Kevin K. Brown, MD • Jin Mo Goo, MD, PhD • Hans-Ulrich Kauczor, MD • David A. Lynch, MB • Andrew G. Nicholson, MD • Luca Richeldi, MD, PhD • Cornelia M. Schaefer-Prokop, MD, PhD • Johny Verschakelen, MD, PhD • Suhail Raoof, MD • Geoffrey D. Rubin, MD, MBA • Charles Powell, MD • Yoshikazu Inoue, MD, PhD • Hiroto Hatabu, MD, PhD*

Management of toxicities from immunotherapy

ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

J. Haanen, F. Carbonnel, C. Robert, K. Kerr, S. Peters, J. Larkin and K. Jordan, on behalf of the ESMO Guidelines Committee





Alguns dados estatísticos

Incidência global de pneumonite secundária a ICI é de 2.7% (0.8% ≥ grau 3)

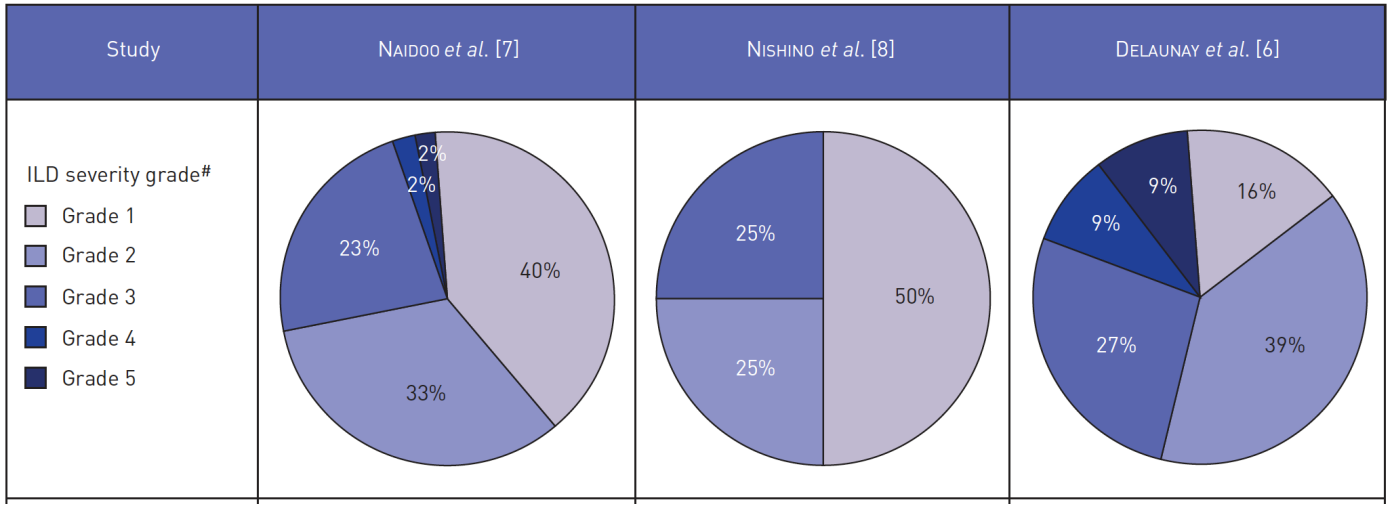
- Mais frequente com **anti-PD-1** (Nivo-, Pembro-) do que anti-PD-L1 (3.6% vs 1.3%; P=0.001)
- Mais frequente em regimes de **combinação** (p.e. Nivo + Ipi)
- Mais frequente em **fumadores**/ex-fumadores, e em doentes com asma/**DPOC** (+2.3%), doença **intersticial** (+3x), ou previamente expostos a **radioterapia**
- Ligeiramente superior no Durvalumab após-QT/RT (grau ≥3 em 3.4% vs 2.6% placebo)
- Mais frequente em **CPCNP** (5-40%) e carcinoma de **células renais**
- **Mais precoce no cancro do pulmão**, do que no melanoma (2.1 meses vs 5.2 meses; P=0.02)

Toxicidade de alto risco?

Geralmente com bom prognóstico e muitas vezes sem necessidade de interromper o tratamento

Na maioria dos casos resolução completa ou parcial com corticoterapia

A ocorrência de toxicidade pulmonar parece exercer um efeito benéfico na resposta tumoral



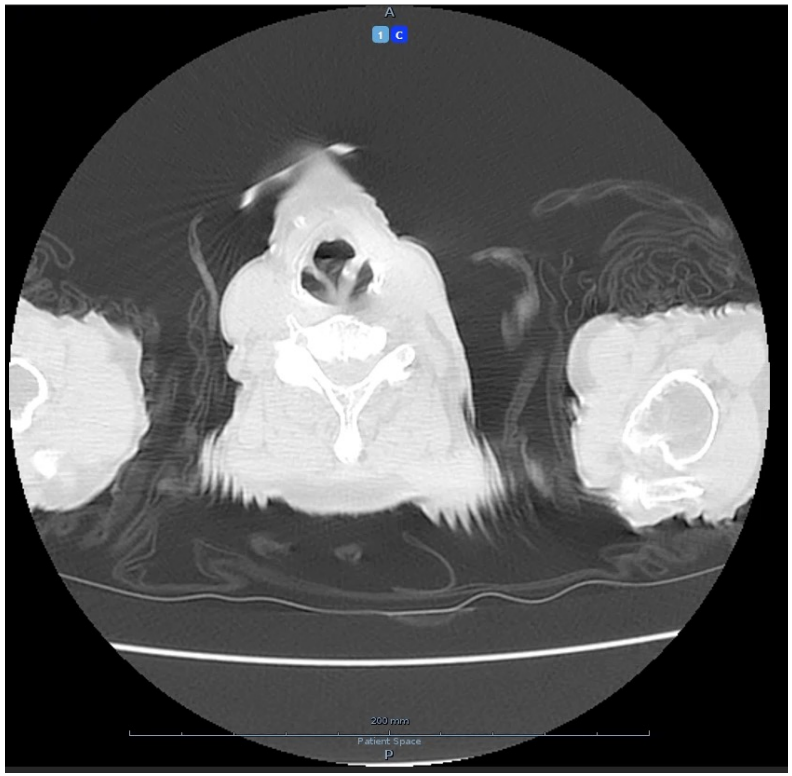


Toxicidade de alto risco?

Contudo é das toxicidades imunomediadas mais frequentemente fatais (**35% das fatalidades por ICI**)

Factores de mau prognóstico:

- Início agudo
- Extensão de envolvimento pulmonar
- Hipoxemia
- Resposta lenta à terapêutica, ou refractário
- Tabagismo actual ou passado
- Doença pulmonar subjacente
- Idade avançada
- Múltiplas comorbilidades
- Estádio/carga de doença tumoral





TKIs potenciam risco de pneumonite

Estudo	Ano	Tratamento	Incidência Pneumonite Grau 3-4
Schoenfeld et al.	2019	PD-L1 → osimertinib (17-299 dias após)	9.7%
Lisberg et al	2018	Pembrolizumab → erlotinib (até 2 meses após)	9.1%
TATTON	2020	Selumetinib/savolitinib/durvalumab + osimertinib (combinado)	8.7%
CHECKMATE-270	2018	Nivolumab + crizotinib (combinado)	7.7%
Kotake et al.	2017	Nivolumab → osimertinib (1-4 semanas após)	5.2%
Kim DW et al.	2022	Atezolizumab + alectinib (combinado)	4.8%
Uchida et al.	2019	Nivolumab → osimertinib (15 dias a 5 meses após)	3.8%
ATLANTIC	**2018**	**TKI → durvalumab**	**0.9%**

Condução da investigação



Sinais de alerta

- Tosse (geralmente não produtiva)
- Cansaço/dispneia
- Crepitações na auscultação
- Mal estar geral ± febrícula

2-3 meses iniciais de ICI

Alguns doentes podem ser assintomáticos

Análises, Zaragatoa faríngea, Radiografia tórax, ±ETT

- Excluir outras causas (infecção respiratória, insuficiência cardíaca)

TC torácica

- Excluir outras causas
- Caracterizar tipo de toxicidade

Cortes ≤2.5 mm, contínuos, com contraste endovenoso

Angio-TC apenas se suspeita de TEP

LBA? ± Biopsia?

Discutível, avaliar caso a caso

Provas de Função Respiratória?

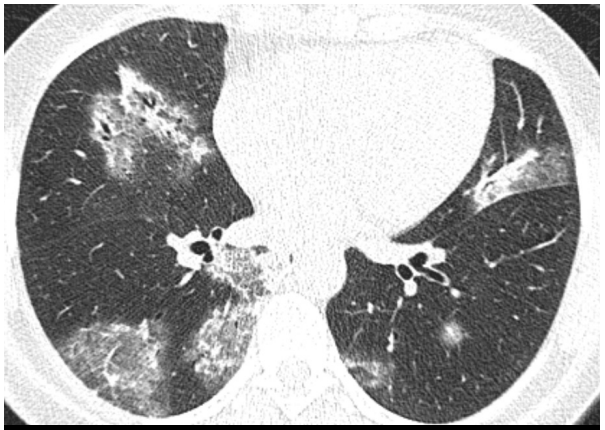
Exploração funcional respiratória pouco útil em situação aguda (pode ter interesse na evolução crónica, com declínio FVC e DLCO)

Discussão multidisciplinar

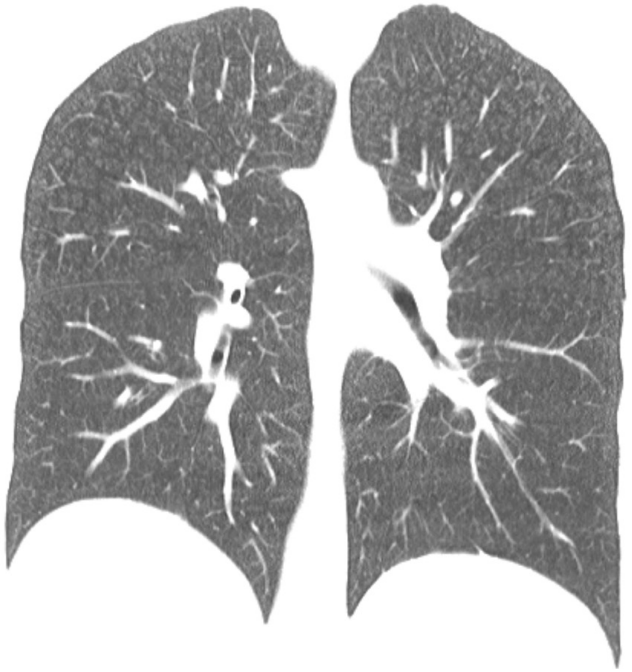
Quais os padrões imagiológicos mais comuns?



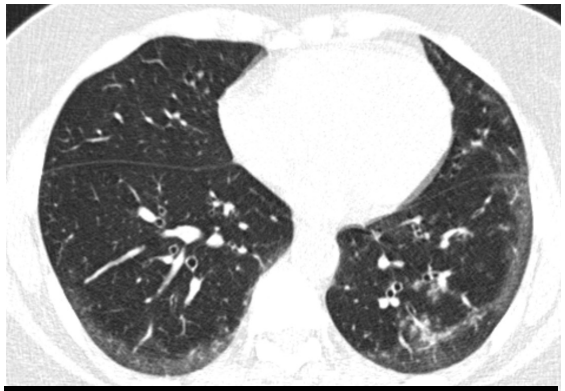
Dano alveolar difuso



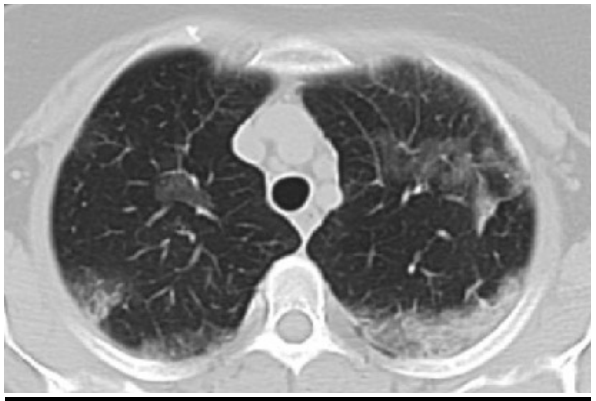
Pneumonia organizativa



Pneumonite de hipersensibilidade



NSIP



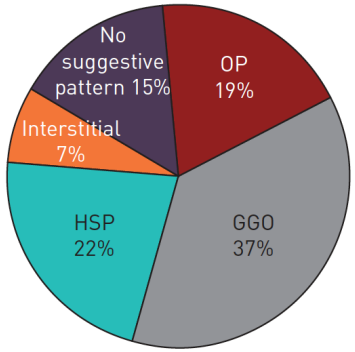
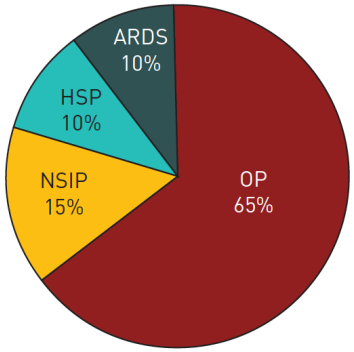
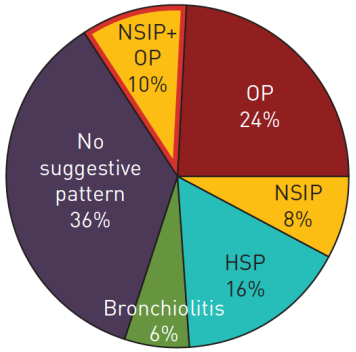
Eosinofilia pulmonar simples

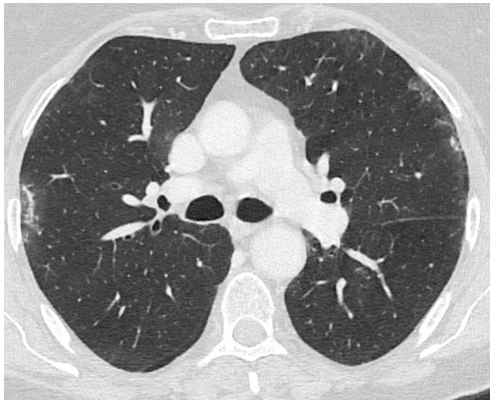
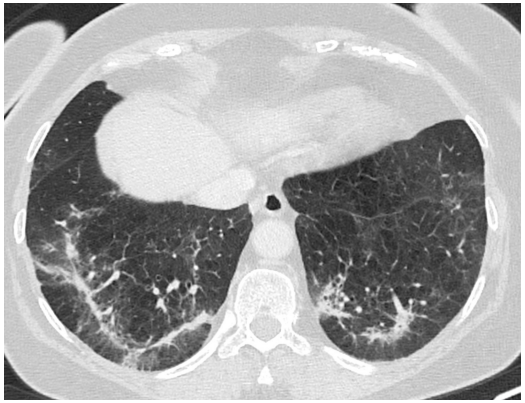
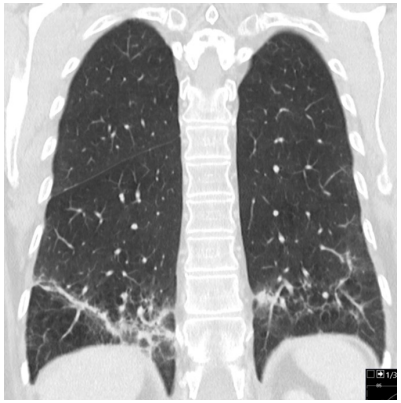
Outros padrões raros: proteinose alveolar, vasculite, doença veno-oclusiva

Outras reacções: reacção sarcóide, miosite do diafragma

Cortesia: André Carvalho (Radiologia, CHUSJ)

Pneumonia organizativa é o padrão mais comum

Study	Naidoo *et al.* [7]	Nishino *et al.* [8]	Delaunay *et al.* [6]
Radiology patterns			

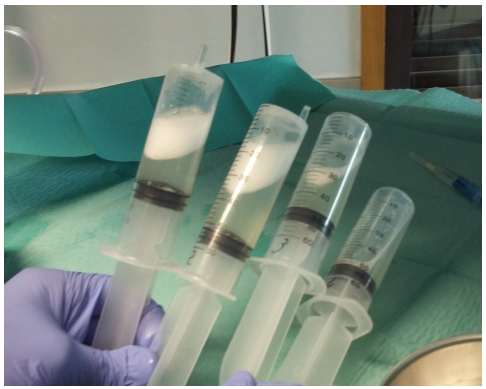
QT/RT concomitante → Durvalumab **3 ciclos**

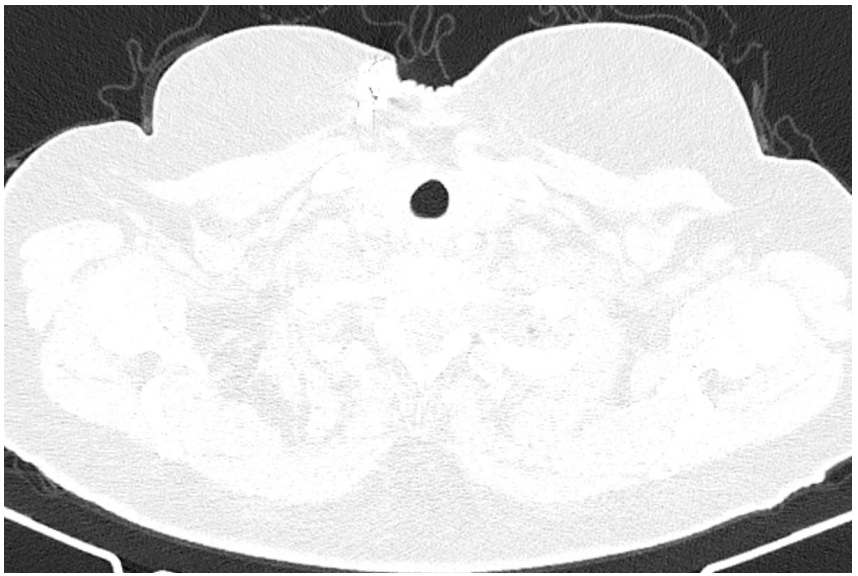
Cortesia: André Carvalho (Radiologia, CHUSJ)

Quando realizar lavado broncoalveolar?

- Excluir infecções oportunistas (micobactérias, *Aspergillus*, CMV, *P. jirovecii*)
- Diagnosticar hemorragia alveolar
- Confirmar linfangite carcinomatosa ou progressão oncológica
- Pode dar pistas diagnósticas (eosinofilia, linfocitose)

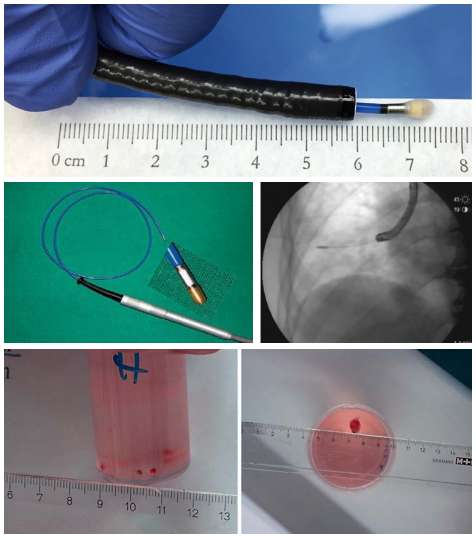






Melhoria com corticoterapia pode obviar a realização de procedimentos invasivos, incluindo o LBA

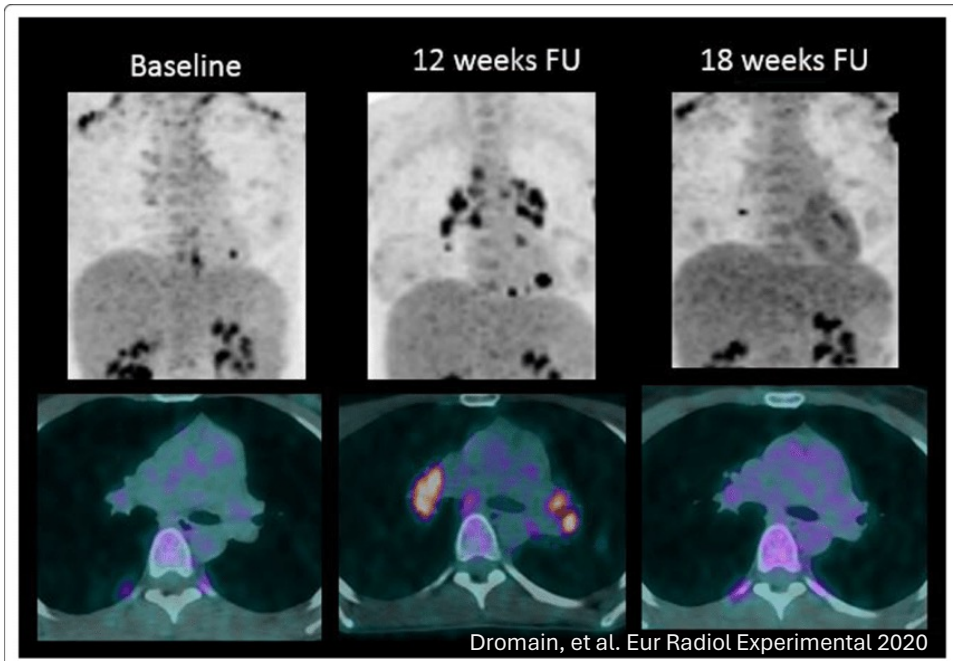
Quando realizar biopsia?



- Existe uma boa correlação entre padrão imagiológico e o histológico
- Padrões não específicos (podem ser provocados por outras causas)
- É mais frequente haver sobreposição de padrões, eosinofilia do tecido, infiltrado inflamatório intersticial, agregados de linfócitos e pleurite, do que em casos idiopáticos (mas também comum em CTD-ILD)

- Pode ser útil para excluir recorrência maligna/progressão
- Biopsia pulmonar cirúrgica tem mortalidade ~6% (16% em cirurgias não electivas)
- **Criobiopsia pulmonar transbrônquica mais segura e com boa rentabilidade diagnóstica**

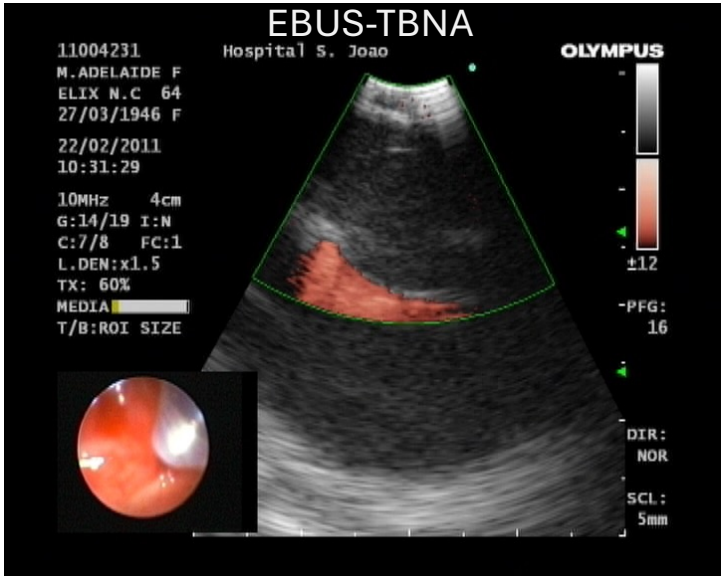
Quando realizar biopsia?



Reacção sarcoidótica em doente com melanoma metastático tratado com Nivolumab/Ipilimumab









Estratificação de gravidade e Tratamento

Severidade (CTCAE 5.0)	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Sintomas	Assintomático ou pouco sintomático	Sintomas ligeiros/moderados, limitam AVDs	Sintomas graves, limita auto-cuidados, necessita de oxigenoterapia	Dificuldade respiratória/ Insuficiência respiratória grave, pode necessitar EOT
Radiologia	1 lobo, <25%	Múltiplos lobos, 25-50% pulmão	Todos lobos, >50% pulmão	ARDS
Imunoterapia	Go!	STOP	STOP	STOP
Corticosteróides*		0.5-1 mg/Kg, desmame 4-6 sem	2-4 mg/Kg, desmame ≥6 sem	4 mg/Kg bólus
Notas	Em certos casos (PO) azitromicina 250-500mg 3x semana	Se ausência de melhoria em 48h, tratar com G3	Cobertura antibiótica empírica Se ausência de resposta, considerar adicionar **Infliximab** 5mg/Kg , **anti-IL6**, **MMF** ou **CYC**†	
Re-challenge		Go! ¥	STOP	STOP

*Considerar suplementação cálcio/vitD | IBP | Profilaxia pneumocistose

¥ Retomar quando dose Prednisolona ≤10 mg/dia

† Risco de infecção



Mensagens finais

- Toxicidade pulmonar é relativamente frequente
- Ocorre geralmente durante os primeiros meses de tratamento
- Sintomas iniciais são inespecíficos
- TC torácica é essencial para caracterizar/confirmar toxicidade (angio-TC diminui a capacidade de valorizar as alterações parenquimatosas)
- No doente sintomático, a intervenção deve ser imediata
- Procedimentos invasivos podem não ser necessários
- Melhoria clínica com corticoterapia suporta o diagnóstico e obvia a necessidade de biopsia