

Ti ricordiamo che questo materiale
è di proprietà dell'Autore.
Come partecipante al
XXVIII CONGRESSO NAZIONALE
SIMRI questo materiale ti è fornito da
SIMRI per esclusivo uso personale
concesso dall'Autore

Interessamento polmonare iatrogeno post oncologico

Dott.ssa C. Ferrero

SC Pneumologia

Ospedale Infantile
Regina Margherita
di Torino

Neoplasie infantili

- I tumori infantili sono una patologia molto rara, ma il numero di bambini e adolescenti colpiti ogni anno è in aumento nei Paesi occidentali.
- I tumori più frequenti nei bambini sono leucemie, linfomi e i tumori del sistema nervoso centrale.
- Negli ultimi tre decenni, il progresso terapeutico ha portato a un incremento della popolazione di sopravvissuti alle neoplasie dell'infanzia.
- Bambini, adolescenti e giovani adulti sopravvissuti a neoplasie infantili sono a rischio di sviluppare complicanze in vari apparati (neurologiche, gastroenteriche, oculari, polmonari, ...).

Complicanze polmonari

- Complicanze a lungo termine comuni.
- Ampio spettro che varia dal subclinico al potenzialmente mortale anche anni o decenni dopo la fine del trattamento.

Trattamenti che causano tossicità polmonare

- Radioterapia toracica
- Trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)
- Chirurgia toracica
- Chemioterapia.

Meccanismi patologici

- Formazione di radicali liberi, stress ossidativo, attivazione della cascata infiammatoria che comportano
 - danno degli pneumociti di tipo I
 - danno degli pneumociti di tipo II → diminuzione della capacità proliferativa, minore produzione di surfattante
 - danno delle cellule endoteliali del sistema vascolare → essudato endoalveolare/trombosi.
- Rimozione chirurgica di parti del polmone o della parete toracica → riduzione dei volumi polmonari.



Tali processi possono risolversi o progredire verso alterazioni fibrotiche.

Meccanismi patologici

- Nel contesto della Graft-Versus-Host Disease (GVHD) polmonare, si ritiene che la fibrosi sia dovuta a uno stimolo antigenico persistente o ricorrente che suscita un'inflammatione cronica.
- Modello trifasico spiega lo sviluppo della GVHD cronica → può essere applicato allo sviluppo delle alterazioni polmonari dopo TCSE:
 - Fase I: infiammazione acuta (può essere subclinica)
 - Fase II: immunità disregolata
 - Fase III: riparazione disfunzionale e propagazione dell'inflammatione cronica con conseguente deposito di collagene e sviluppo di fibrosi.

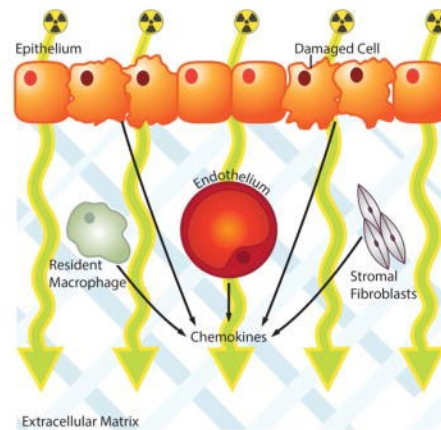
Trattamenti che causano tossicità polmonare

- Radioterapia toracica
- Trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)
- Chirurgia toracica
- Chemioterapia.

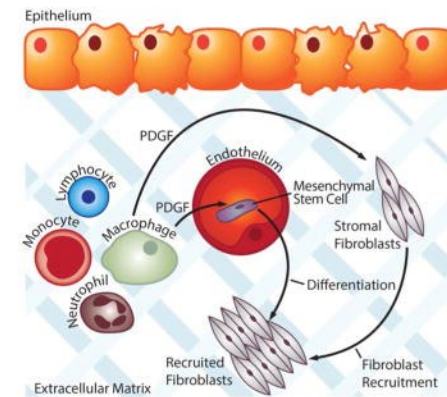
Tossicità polmonari indotte dalla radioterapia



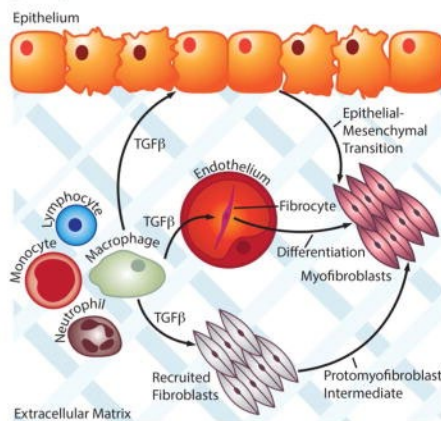
① Initial Injury



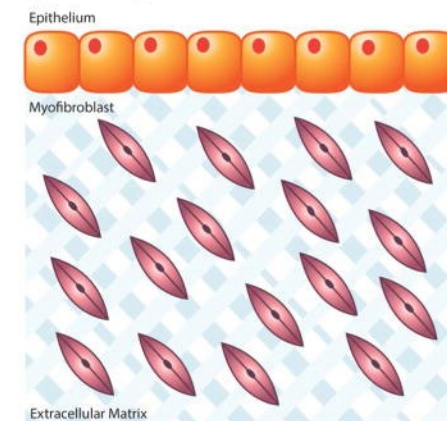
② Inflammation & Fibroblast Recruitment



③ Myofibroblast Production



④ ECM Deposition



Tossicità polmonari indotte dalla radioterapia



- Difetti della crescita scheletrica, come l'ipoplasia toracica, la scoliosi e/o la cifosi, sono effetti tardivi comuni tra i bambini sottoposti a radioterapia.
- Evans et al. hanno evidenziato che la prevalenza della scoliosi era quasi sette volte più alta nei bambini sottoposti a radioterapia (61,4%) rispetto a quelli che non la ricevevano (9,4%).

Trattamenti che causano tossicità polmonare

- Radioterapia toracica
- Trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)
- Chirurgia toracica
- Chemioterapia.

Tossicità polmonari indotte da TCSE

- Le complicanze polmonari sono una delle principali cause di morbilità e mortalità post-trapianto sia nel periodo immediatamente successivo al trapianto che nei mesi e negli anni successivi (30-60% dei riceventi un TCSE).
- Sono eterogenee in frequenza, tempi ed esiti.
- Categorie principali:
 - ✓ Complicanze non infettive, a causa della chemioterapia o della radioterapia utilizzata nel regime di condizionamento;
 - ✓ Complicanze infettive, durante il periodo di ricostituzione ematopoietica e immunitaria;
 - ✓ Complicanze dovute all'alloreattività, dopo il trapianto allogenico.

Tossicità polmonari tardive indotte da TCSE

- Le sequele tardive (6-24 mesi dopo il TCSE) sono caratterizzate da complesse interazioni tra gli agenti infettivi/non infettivi e il polmone.
- Gli agenti infettivi sono un'importante fonte di complicanze.
- I bambini che sviluppano GVHD risultano a maggior rischio di infezioni batteriche, fungine e virali (riattivazione di herpesvirus o citomegalovirus).
- L'incidenza di un primo episodio infettivo è secondo alcuni studi attorno al 30% (infezione da gram-negativi; influenza; aspergillosi polmonare; pneumocystis jirovecii...).



Trattamenti che causano tossicità polmonare

- Radioterapia toracica
- Trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)
- Chirurgia toracica
- Chemioterapia.

Tossicità polmonari indotte dalla chirurgia

- La resezione chirurgica (lobectomia, metastasectomia o resezione a cuneo) rimane una componente chiave del trattamento delle metastasi polmonari nei bambini.
- Rimozione chirurgica di parti del polmone o della parete toracica → riduzione dei volumi polmonari.
- Meccanismi come l'ipertrofia o l'iperinflazione dei polmoni rimanenti tentano di compensare la perdita di tessuto polmonare a lungo termine.

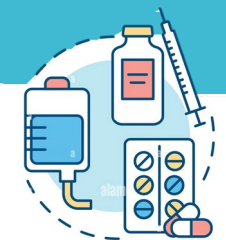


Trattamenti che causano tossicità polmonare

- Radioterapia toracica
- Trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)
- Chirurgia toracica
- Chemioterapia.

Tossicità polmonari indotte dalla chemioterapia

- Bleomicina (linfoma di Hodgkin e non Hodgkin, tumori germinali dei testicoli)
- Busulfano (condizionamento TCSE, leucemia)
- Ciclofosfamide (linfomi, leucemie, ...)
- Nitrosouree (carmustina e lomustina) (tumori cerebrali, ...)
- Altri chemioterapici (Metotrexate)



Interazioni

Chemioterapia-radioterapia

- Numerosi studi hanno dimostrato che farmaci radiomimetici come bleomicina, ciclofosfamide e doxorubicina amplificano gli effetti dannosi delle radiazioni sui polmoni.



Interazioni

Chemioterapia-chemioterapia

- La tossicità si osserva a dosi molto inferiori a quelle previste quando alcuni farmaci vengono utilizzati da soli.
- Il sinergismo è particolarmente problematico quando nitrosouree e ciclofosfamide vengono usate insieme.
- L'uso concomitante di bleomicina e altri agenti chemioterapici, come ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina o metotrexate amplifica il rischio di fibrosi indotta da bleomicina.

Altri fattori

- La suscettibilità genetica alla chemioterapia o alla radioterapia.
- L'asma.
- Le infezioni.
- L'uso di sigarette (comprese quelle elettroniche).
- L'esposizione a tossine respiratorie ambientali.



Manifestazioni cliniche

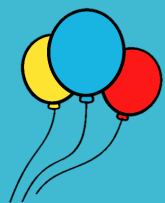


- Tosse cronica prevalentemente stizzosa o scarsamente produttiva;
- Dispnea soprattutto sotto sforzo;
- Senso di costrizione toracica;
- Respiro sibilante.

Poiché il polmone ha un'ampia riserva funzionale, possono passare anni o decenni prima che il danno polmonare si manifesti con dei sintomi.

Accertamenti diagnostici

- Test di funzionalità polmonare (PFT) (Spirometria con test di reversibilità con broncodilatatori, pletismografia corporea, misurazione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO), i test di washout)
- Rx torace / HRTC torace
- ECG ed Ecocardiogramma
- Esami di microbiologia
- Broncoscopia con BAL
- Biopsia polmonare.



Test di funzionalità polmonare

- Uno studio del 2006 ha mostrato che 10 anni dopo il trapianto il 40% dei pazienti presentava alterazioni funzionali.
- Il reperto più comunemente riportato è un deficit ventilatorio restrittivo, talvolta associato a diminuzione della DLCO.
- Il deficit ostruttivo si presenta spesso associato a bronchiolite obliterante come espressione di GVHD cronica.

Hoffmeister P.A., Madtes D.K., Storer B.E., Sanders J.E. Pulmonary function in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(5):594–606

Fanfulla F. Pulmonary complications and respiratory function changes after bone marrow transplantation in children. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2301–2306.

HRTC



Follow-up

Le linee guida di follow-up a lungo termine sono discordanti per quanto riguarda l'indicazione, i tempi di inizio, la frequenza e il metodo di screening.

Secondo le Raccomandazioni per la sorveglianza delle alterazioni polmonari dell'International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (Feb 2024):

- al momento non vi sono sufficienti evidenze per raccomandare la PFT di routine per i pazienti asintomatici;
- è importante che gli operatori sanitari e i pazienti siano consapevoli della possibile compromissione del polmone;
- PFT devono essere eseguite il prima possibile per i pazienti sintomatici.

Terapia

Attualmente non esiste alcun intervento che sia stato dimostrato efficace a invertire o ritardare la progressione della malattia polmonare.

- Corticosteroidi sistemici;
- Inibitore del TNF - Etanercept/Infliximab - associata ai corticosteroidi può migliorare la sopravvivenza nella polmonite idiopatia;
- Formoterolo e Budesonide;
- Farmaci antifibrotici - pirfenidone e nintedanib - ?.



Interventi per prevenire, invertire o rallentare la tossicità polmonare

- Evitare il fumo.
- Vaccinazioni come indicato per le popolazioni vulnerabili (vaccino antinfluenzale, anti-pneumococco e SARS-CoV-2).
- Trattamento precoce delle infezioni.
- Stile di vita sano e attività fisica.
- Fisioterapia respiratoria.
- Gestire le comorbidità, come alterazioni cardiache e immunosoppressione cronica.





Grazie!