- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:09:58

Tossicità polmonare da chemio e radioterapia

Sonia Fatigoni

Struttura Complessa di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

Definizione e incidenza

La tossicità polmonare in corso di trattamenti oncologici è una complicanza con cui abbastanza di frequente l'oncologo medico si trova a confronto. La sua incidenza è molto variabile, in quanto dipende dal tipo di trattamento, dalle caratteristiche del paziente e dal tipo di neoplasia; si può associare alla chemioterapia, alla terapia a bersaglio molecolare e alla radioterapia[1], nonché essere dovuta magari a farmaci che il paziente assume per altri motivi; esiste un sito web, Pneumotox®, attraverso il quale è possibile verificare se, per una dato farmaco, esistono o meno segnalazioni di tossicità polmonare.

La definizione più utilizzata per la tossicità polmonare da trattamenti è in generale quella di "malattia polmonare interstiziale farmaco-indotta" (drug-induced interstizial lung disease, DILD), in quanto la presentazione più tipica è quella, appunto, di polmonite interstiziale[2] con un'incidenza pari a circa il 3% di tutte le polmoniti interstiziali. Se si ritiene, invece, che la tossicità polmonare sia legata alla radioterapia, si parla di "pneumopatia da raggi" (PR), che si verifica con un'incidenza dipendente dalla zona irradiata, con valori del 1-5% in caso di radioterapia per i tumori della mammella, 5-10% per irradiazione di linfonodi mediastinici, 5-50% in caso di radioterapia sul polmone.

Cause

Le cause che portano al danno polmonare nelle DILD non sono completamente conosciute e sono stati ipotizzati diversi meccanismi coinvolti tra i quali: un danno diretto sugli pneumociti e sull'endotelio capillare alveolare con il conseguente rilascio di citochine e di cellule infiammatorie; lo stimolo al rilascio di ossido nitrico, radicali liberi e citochine infiammatorie come IL-1β, TNF-α, TGF-β, con attivazione delle caspasi e apoptosi delle cellule epiteliali polmonari; l'attivazione del sistema immunitario, con aumento del rapporto linfociti CD4/CD8, aumento dell'attivazione dei macrofagi e danno immuno-mediato; gli inibitori di EGFR, inoltre, inibendo la fosforilazione di questo recettore che si trova anche sugli pneumociti di tipo II ed è coinvolto nei meccanismi di riparazione cellulare, possono portare ad una riduzione dei meccanismi di riparazione cellulare polmonare e ad un aumento della proliferazione rigenerativa polmonare con conseguente fibrosi[1,3]. Non si possono trascurare, infine, fattori individuali, legati alla sensibilità di ciascun paziente ai trattamenti, alla capacità di metabolizzazione e a patologie polmonari concomitanti, come ad esempio la fibrosi polmonare e le BPCO.

I chemioterapici[1,2] che si associano più di frequente ad una DILD sono il methotrexate, la bleomicina, la gemcitabina, ma anche mitoxantrone, vincristina, ciclofosfamide, ifosfamide, antracicline, taxani, etoposide, irinotecan, topotecan, temozolomide, oxaliplatino.

Per quanto riguarda i farmaci a bersaglio molecolare[1,2], ci sono farmaci con una tossicità polmonare frequente (inibitori di mTOR, everolimus e temsirolimus, con un'incidenza del 3-36%); altri per cui è poco frequente (inibitori di EGFR come erlotinib, gefitinib, con un'incidenza del 1-2%; anticorpi monoclonali come il rituximab; inibitori di abl e cKIT come imatinib) ed altri ancora per cui la tossicità polmonare è estremamente rara (anti-angiogenetici come bevacizumab e anti HER2 come trastuzumab).

Nella pneumopatia da raggi, invece, i fattori determinanti, oltre alle caratteristiche del paziente e al tipo di malattia, sono il volume polmonare irradiato, la dose totale erogata ed il frazionamento impiegato e ci sono degli strumenti come, ad esempio, gli istogrammi dose-volume che tengono conto della percentuale di volume polmonare che riceve una certa dose o altri parametri di dose in caso di regimi ipofrazionati o radioterapia stereotassica ipofrazionata per cercare di valutare il rischio potenziale di tossicità polmonare[4,5].

Esiste poi un tipo particolare di tossicità polmonare definito "radiation recall pneumonitis"[1], che si verifica dopo l'inizio della chemioterapia in pazienti sottoposti in precedenza a radioterapia. Anche in questo caso le cause non sono del tutto note ed uno dei meccanismi ipotizzati è che la radioterapia provochi dei danni polmonari subclinici, che vengono poi amplificati dalla successiva chemioterapia; un altro possibile meccanismo è un danno degli pneumociti di tipo II nel campo d'irradiazione, con riduzione della capacità polmonare di riparare i danni. Gli agenti antineoplastici coinvolti più di frequente in questo tipo di tossicità sono: bleomicina, actinomicina D, gemcitabina, antracicline, taxani, etoposide, carmustina, inibitori di EGFR.

Un ultimo aspetto da non sottovalutare mai è la possibilità di interazioni e cross-reattività tra farmaci, che può portare ad un incremento anche notevole del rischio di tossicità polmonare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:09:58

Classificazione

Diverse sono le classificazioni proposte per questo tipo di tossicità, a seconda del parametro che viene preso in considerazione.

Dal punto di vista del quadro anatomo-patologico, è possibile osservare tutti i sottotipi istopatologici di malattia polmonare interstiziale come le polmoniti interstiziali croniche (comprendenti la polmonite interstiziale non-specifica, la polmonite interstiziale usuale e la polmonite interstiziale desquamativa), la polmonite eosinofila, la polmonite linfocitica, la malattia granulomatosa, ma anche un danno alveolare diffuso o quadri di vasculite polmonare[3].

Se consideriamo il grado, possiamo distinguere, secondo i NCI-CTCAE: grado 1, con la presenza di alterazioni radiologiche, ma con il paziente asintomatico o con sintomi tali da non richiedere steroidi; grado 2, dove, oltre alle alterazioni radiologiche, si riscontra la necessità di steroidi e/o diuretici; grado 3, in cui è necessario anche l'ossigeno ed il paziente ha limitazioni nello svolgere le normali attività; grado 4, in cui è necessaria la ventilazione assistita.

In base al tempo di insorgenza[2], invece, possiamo distinguere le DILD in acute (che si sviluppano subito dopo il trattamento) e subacute/croniche (che si sviluppano dopo l'inizio o anche dopo la fine del trattamento). Le forme acute sono in genere molto gravi, con rapida comparsa dei sintomi che possono condurre anche alla morte del paziente. Le forme subacute/croniche, che sono la maggior parte, si sviluppano più lentamente, con pazienti spesso asintomatici o pauci-sintomatici e che rispondono bene al trattamento. Nel caso delle PR, l'80% circa si manifesta entro 10 mesi dal termine della radioterapia, e solo più raramente possono presentarsi già in corso di terapia, ad esempio in pazienti sottoposti a chemioterapia concomitante o ad irradiazione corporea totale[4,5].

Diagnosi e quadri clinici

A livello clinico la diagnosi di una DILD o PR può essere molto difficile, perché le manifestazioni (tosse, febbre, dispnea) non sono specifiche e a volte i pazienti sono asintomatici o pauci-sintomatici; il danno polmonare, inoltre, non è trattamento-specifico, per cui è quasi impossibile identificare l'agente responsabile in base al quadro di tossicità polmonare.

Nella fase acuta le DILD sono caratterizzate da tosse secca e dispnea più o meno severe, spesso associate a febbricola o febbre se si verifica una sovrainfezione; i sintomi tendono a peggiorare velocemente fino a quadri di insufficienza respiratoria e distress respiratorio (ARDS). Nelle forme subacute/croniche, invece, i sintomi sono più sfumati e spesso l'unico disturbo riferito dal paziente è una modesta tosse secca[3]. Nei casi più gravi, come ad esempio per irradiazione di estesi volumi polmonari in pazienti con ridotta capacità polmonare basale, è possibile che si instauri un'insufficienza respiratoria cronica.

Nel caso si sospetti una tossicità polmonare da trattamenti, il primo passo è eseguire comunque un accertamento radiologico, se possibile una TC del torace, preferibilmente ad alta risoluzione.

Dal punto di vista radiologico, infatti, le alterazioni sono eterogenee, spesso difficili da evidenziare soprattutto in fase iniziale e con una semplice radiografia standard. La TC ha una maggiore sensibilità, anche se le possibili alterazioni riscontrabili sono molto varie, in relazione al tipo di danno istologico, e comprendono lesioni a vetro smerigliato, più spesso localizzate nei lobi inferiori, addensamenti alveolari multipli periferici o anche un ispessimento diffuso dei setti interlobulari[6]. In generale, nella fase iniziale (detta anche fase acuta o essudativa) si riscontra più di frequente un quadro caratterizzato da diffuse opacità a vetro smerigliato ("ground-glass opacity"), mentre nella fase tardiva (detta anche riparativa o di fibrosi), si evidenzia più spesso la distorsione dell'architettura con lo sviluppo di un polmone a nido d'ape. Questo aspetto, tipico della fibrosi polmonare, in caso di tossicità da radioterapia è in genere circoscritta alla regione polmonare trattata.

L'esecuzione di una broncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL) viene sempre raccomandata nelle DILD, possibilmente prima dell'inizio di una qualunque terapia, soprattutto per la diagnosi differenziale con le polmoniti infettive e la linfangite carcinomatosa[1,3]. Alcuni quadri tipici comprendono le alveoliti linfocitarie con prevalenza di linfociti T CD8+, anche se in alcuni casi, come nella tossicità da methotrexate e da inibitori di mTOR, predominano i linfociti T CD4+.

Trattamento

Il trattamento della tossicità polmonare è di tipo medico, ma non è assolutamente standardizzato. Il trattamento cardine è in genere quello corticosteroideo, con dosaggi di prednisone orale tra 0,75 e 1 mg/Kg nei primi giorni, da scalare poi in base all'andamento clinico; in alternativa, si può somministrare metilprednisolone in vena alla dose di 2-5 mg/kg/die frazionate in due dosi; il trattamento steroideo si prolunga solitamente fino alla completa scomparsa dei sintomi e dosaggi bassi di prednisone possono eventualmente essere proseguiti più a lungo, specie se si intende riprendere il trattamento con il farmaco sospettato di aver provocato la tossicità. In genere il trattamento specifico antitumorale sospettato deve, infatti, essere interrotto (o nei casi di tossicità lieve eventualmente solo ridotto) fino al recupero della tossicità ad un grado ≤ 1; l'eventuale ripresa del trattamento va decisa, ovviamente caso per caso, in base alla gravità del quadro clinico e al suo andamento nel tempo; spesso si decide per la sospensione permanente della terapia, poiché sono stati descritti, sia pure raramente, dei casi fatali.

Nei pazienti con polmoniti di grado 3-4, può essere considerata la somministrazione anche di una terapia antibiotica, data la frequenza elevata di sovrainfezioni batteriche[1-3]. Utile può essere la somministrazione di ossigeno e, nei casi più gravi, può essere presa in considerazione la ventilazione assistita.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:09:58

Follow-up

Nei pazienti asintomatici, dato che in genere presentano un decorso favorevole, non è raccomandato un monitoraggio strumentale. Nei pazienti sintomatici, invece, è necessario eseguire una TC del torace ad alta risoluzione dopo 4 settimane dal trattamento (o prima se clinicamente indicato), proseguendo poi eventualmente con Rx di controllo ogni 2-3 settimane fino alla risoluzione dei sintomi[6]. •

Bibliografia

1. *Vahid B, Marik PE. Pulmonary complication of novel antineoplastic agents for solid tumours. Chest 2008; 133: 528-38.*
2. *Camus P, Fanton A, Bonniaud P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. Respiration 2004; 71: 301-26.*
3. *Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. Respir Res 2012; 13: 39.*
4. *Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76 (Suppl 3): 70-6.*
5. *Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. Semin Radiat Oncol 2008; 18: 215-22.*
6. *Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, et al. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. Radiographics 2000; 20: 1245-59.*