



## Nota clínica

## Neumonía organizada asociada a tratamiento con trastuzumab

Álvaro Taus-García<sup>a</sup>, Albert Sánchez-Font<sup>b,\*</sup>, Sònia Servitja-Tormo<sup>a</sup>, Lara Pijuan<sup>c</sup>,  
José María Maiques-Llácer<sup>d</sup> y Víctor Curull<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servei d'Oncologia Mèdica, Hospital del Mar-IMIM, Universitat Autònoma de Barcelona, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servei de Pneumologia, Hospital del Mar-IMIM, Universitat Autònoma de Barcelona, Universitat Pompeu Fabra, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CibeRes), Barcelona, España

<sup>c</sup> Servei d'Anatomia Patològica, Hospital del Mar-IMIM, Universitat Autònoma de Barcelona, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servei de Radiodiagnòstic, Hospital del Mar-IMIM, Universitat Autònoma de Barcelona, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 16 de septiembre de 2009

Aceptado el 19 de septiembre de 2009

On-line el 13 de noviembre de 2009

## Palabras clave:

Neumonía organizada

Trastuzumab

Herceptin<sup>®</sup>

Cáncer de mama

## RESUMEN

La neumonía organizada es una entidad clinicohistológica que suele manifestarse de forma subaguda de clínica respiratoria e infiltrados pulmonares. Puede ser de causa desconocida (criptogenética) o estar asociada a distintas enfermedades, infecciones o fármacos. Presentamos el caso de una paciente de 60 años con antecedentes de una neoplasia de mama, motivo por el cual seguía tratamiento con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-HER2, a quien se detectó de forma casual un infiltrado pulmonar, cuya biopsia transbronquial fue diagnóstica de neumonía organizada. Tras la retirada del fármaco desapareció el infiltrado pulmonar. Debido a la creciente utilización de la terapia biológica en diferentes campos de la clínica, nos parece de interés comunicar esta forma de afectación pulmonar atribuible al anticuerpo monoclonal trastuzumab.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Organizing Pneumonia Associated with the Use of Trastuzumab

## ABSTRACT

Organizing pneumonia is a clinical and histological condition in which the onset is usually subacute with respiratory symptoms and pulmonary infiltrates. It may be unknown origin (cryptogenic) or associated with other illnesses, infectious diseases or drugs. We present a 60 year-old female patient with a previous history of breast cancer, who was being treated with trastuzumab, an antiHER2 monoclonal antibody. She was diagnosed with casual pulmonary infiltrates that had histological changes compatible with organizing pneumonia. The pulmonary infiltrates disappeared on withdrawing trastuzumab treatment. Due to the increasing use of biological therapies in different medical areas, we believe it is of interest to report this pulmonary involvement attributed to the monoclonal antibody trastuzumab.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Keywords:

Organizing pneumonia

Trastuzumab

Herceptin<sup>®</sup>

Breast cancer

## Introducción

La neumonía organizada es una entidad clinicohistológica que puede presentarse en relación con la administración de algunos fármacos. El trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio extracelular de la proteína HER2, que es responsable de la actividad tirosinasa y está sobreexpresada en hasta un 25% de los carcinomas infiltrantes de mama. En el caso que presentamos a continuación pudimos demostrar la asociación entre el tratamiento con trastuzumab y la aparición de

neumonía organizada, en una paciente con el antecedente de neoplasia de mama.

## Observación clínica

Mujer de 60 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia y asma bronquial. Tras el diagnóstico en octubre del 2006 de una neoplasia de mama derecha, se le realizó tumorectomía y linfadenectomía axilar. El resultado de la anatomía patológica fue de carcinoma ductal infiltrante de 15 × 11 × 10 mm, grado 2, con un único ganglio axilar afectado de los 15 aislados. El estudio inmunohistoquímico mostró receptores de estrógeno y progesterona positivos, y

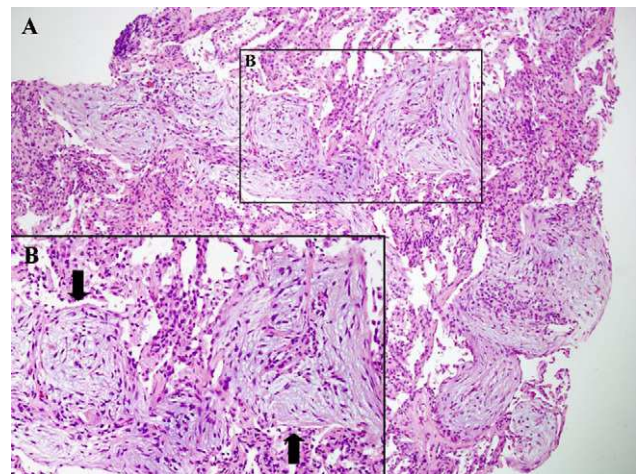
\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asanchezf@imas.imim.es (A. Sánchez-Font).

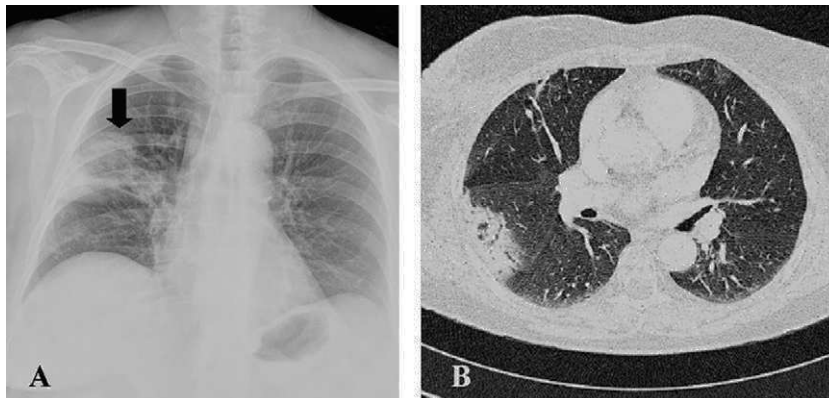
amplificación y polisomía de *HER2* por hibridación in situ fluorescente. Tras el estudio de extensión se clasificó como un pT1c pN0 M0, y se consideró a la paciente tributaria de realizar tratamiento adyuvante. Entre los meses de noviembre y marzo de 2007 recibió 6 ciclos de tratamiento citostático intravenoso según el esquema docetaxel+adriamicina+ciclofosfamida cada 21 días. Posteriormente, entre abril y junio de 2007 recibió irradiación sobre la mama derecha con fotones de 6Mv, a un fraccionamiento de 2Gy por sesión, hasta llegar a una dosis total de 48 Gy, más sobreimpresión en lecho quirúrgico hasta un total de 68 Gy; la única complicación que presentó fue una dermatitis grado 2, resuelta con tratamiento tópico. En agosto de 2007 inició tratamiento con trastuzumab a una dosis inicial de 8 mg/kg, y posteriormente de 6 mg/kg cada 21 días. En enero de 2008, al presentar una clínica sugestiva de infección bronquial, se le realizó una radiografía de tórax en la que se observó un nódulo de 17 mm en el lóbulo superior del pulmón derecho, que con posterioridad se confirmó mediante tomografía computarizada (TAC) de tórax. Aproximadamente un mes después se repitió la radiología simple de tórax, y más tarde la TAC torácica (fig. 1), que mostró una condensación periférica, con pequeñas áreas de cavitación, rodeada de opacidades en vidrio deslustrado y tractos pleuropulmonares de aspecto fibrótico, todo ello indicativo de una neumonía organizada. La paciente se encontraba asintomática en ese momento. La fibrobroncoscopia mostró normalidad endobronquial, los cultivos microbiológicos para bacterias y micobacterias fueron negativos y las citologías no mostraron células malignas; en el lavado broncoalveolar se informó de un 59% de linfocitos—con un predominio de CD4 (71%)—y de un 10% de neutrófilos, y en la biopsia transbronquial se observó proliferación fibroblástica intraalveolar, que era indicativa de un patrón histológico de neumonía organizada (fig. 2). Ante la sospecha de neumonía organizada secundaria a trastuzumab, se decidió suspender dicho tratamiento después de que la paciente hubiera recibido 11 ciclos durante 7 meses. Tras la retirada del fármaco, el infiltrado pulmonar experimentó una reducción progresiva hasta su completa resolución en mayo de 2008. Después de 14 meses de seguimiento la paciente se encuentra asintomática y sin evidencia de enfermedad neoplásica ni afectación parenquimatosa pulmonar. La lesión nodular, cuyo estudio condujo a estos hallazgos, no presentaba captación en la tomografía por emisión de positrones, y se pudo constatar que ya existía en radiografías previas al diagnóstico de la neoplasia de mama.

## Discusión

La neumonía organizada (anteriormente conocida como bronquiolitis obliterante con neumonía organizada) se caracteriza por la presencia de manifestaciones clínicas subagudas (tos, disnea y fiebre), junto a infiltrados pulmonares alveolares y/o intersticiales (a veces migratorios e incluso recidivantes). Para establecer el diagnóstico de seguridad se requiere la demostración de focos de neumonía organizada en las muestras de biopsia transbronquial o quirúrgica, acompañado de un cuadro clinicoradiológico compatible. La neumonía organizada puede ser idiopática o estar asociada a colagenosis, infecciones, administración de fármacos (bleomicina, derivados ergóticos, nitrofurantoína, fenitoína, amiodarona, carbamacepina, ciclofosfamida, etc.) o radioterapia<sup>1-4</sup>. La radiografía de tórax muestra imágenes de consolidación unilaterales o bilaterales, en ocasiones migratorias y recidivantes, aunque en algunos casos las imágenes son nodulares o reticulonodulillares. El hallazgo en la TAC torácica de áreas de consolidación pulmonar de distribución subpleural o peribronquiolar y un lavado broncoalveolar con linfocitosis, a menudo asociada a neutrofilia y/o eosinofilia, junto con una inversión del cociente de linfocitos T CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, orientan al diagnóstico<sup>1</sup>.



**Figura 2.** Biopsia transbronquial obtenida mediante fibrobroncoscopia, donde se puede observar parénquima pulmonar peribronquial con proliferación fibroblástica intraalveolar (flechas), indicativo de un patrón histológico de neumonía organizada. A: hematoxilina-eosina ( $\times 10$  aumentos). B: hematoxilina-eosina ( $\times 20$  aumentos).



**Figura 1.** A: radiología simple de tórax (proyección posteroanterior) que muestra un nódulo pulmonar solitario y un área de consolidación en el lóbulo superior derecho (flecha). B: sección axial de tomografía computarizada de tórax en ventana de pulmón, que muestra condensación periférica, con pequeñas áreas de cavitación, rodeada de opacidades en vidrio deslustrado.

En la actualidad, el arsenal terapéutico utilizado en el cáncer de mama incluye la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, el tratamiento hormonal y la terapia biológica. El tratamiento dirigido utilizando anticuerpos monoclonales contra el receptor de membrana HER2 ha demostrado importantes beneficios en pacientes con una elevada expresión de este receptor.

HER2 pertenece a una familia de 4 receptores transmembrana con actividad tirosinasa que regulan la proliferación, diferenciación y supervivencia celulares<sup>5,6</sup>. La sobreexpresión de la proteína HER2 o la amplificación del gen *HER2/neu* ocurre en un 20-25% de los carcinomas infiltrantes de mama<sup>7,8</sup> y se asocia a un comportamiento tumoral más agresivo, con una mayor tasa de recurrencia y un menor intervalo libre de recaída tras la quimioterapia adyuvante<sup>7</sup>. El trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular de la proteína HER2. La unión al receptor HER2 evita la dimerización del receptor y bloquea la activación de las vías de señalización, con lo que se inhiben la proliferación y la supervivencia celulares. El uso de trastuzumab se ha extendido a la población HER2 positiva tanto en enfermedad metastásica como en adyuvancia y neoadyuvancia, y mejora tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de recaída. El trastuzumab es en general un fármaco bien tolerado, pero no exento de efectos secundarios. La toxicidad más importante descrita es la cardíaca, principalmente en forma de insuficiencia cardíaca congestiva, que revierte al retirar el fármaco; ocurre en alrededor de un 4,5% de los casos y obliga a un seguimiento de la función cardíaca antes y durante el tratamiento. También se ha descrito toxicidad pulmonar, aunque es excepcional<sup>8</sup>. En 2003 se describió el primer caso de neumonía organizada asociada a tratamiento con trastuzumab<sup>9</sup>, y hasta la fecha no nos consta la publicación de ningún otro.

En nuestro caso, la afectación pulmonar que presentó el paciente, de acuerdo con los criterios clásicos para considerar reacción adversa a un fármaco, se hallaría en un nivel de certeza probable, pues para definir la reacción como segura se precisaría la reaparición de la neumonía organizada tras la reexposición al medicamento<sup>10</sup>, hecho que no se contempló por consideraciones éticas. El rituximab, otro anticuerpo monoclonal, también se ha asociado a neumonía organizada, como se describe en artículos de

reciente aparición<sup>11,12</sup>. En cuanto al posible papel de la radioterapia en el desarrollo de neumonía organizada, esta complicación se halla documentada en la literatura médica<sup>13</sup>. En el caso que describimos, los meses transcurridos entre su finalización y la aparición de las lesiones permiten descartar razonablemente la radioterapia como causante de la afectación pulmonar.

Dada la creciente utilización del tratamiento biológico en diferentes ámbitos de la clínica, no sería de extrañar que en los próximos años se notificaran más casos en la literatura médica, por lo que nos parece relevante comunicar esta reacción adversa pulmonar en forma de neumonía organizada.

## Bibliografía

1. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol. 2003;39:580-600.
2. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:277-304.
3. Camus PH, Foucher P, Bonniaud PH, Ask K. Drug-induced infiltrative lung disease. Eur Respir J Suppl. 2001;32:93S-100S.
4. The Drugs-Induced Lung Diseases. Disponible en: <http://www.pneumotox.com>.
5. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001;2:127-37.
6. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2004;4:361-70.
7. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the *HER-2/neu* oncogene. Science. 1987;235:177-182.
8. Vahid B, Mehrotra A. Trastuzumab (Herceptin)-associated lung injury. Respirology. 2006;11:655-8.
9. Radzikowska E, Szczepulska E, Chabowski M, Bestry I. Organising pneumonia caused by trastuzumab (Herceptin) therapy for breast cancer. Eur Respir J. 2003;21:552-5.
10. Irey NS. Teaching monograph. Tissue reactions to drugs. Am J Pathol. 2006;82:613-47.
11. Soubrier M, Jeannin G, Kemeny JL, Tournadre A, Caillot N, Caillaud D, et al. Organizing pneumonia after rituximab therapy: two cases. Joint Bone Spine. 2008;75:362-5.
12. Lioté H, Lioté F, Séroussi B, Mayaud C, Cadranel J. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. Eur Respir J. En prensa. 2009.
13. Akita K, Ikawa A, Shimizu S, Tsuboi K, Ishihara K, Sato S, et al. Cryptogenic organizing pneumonia after radiotherapy for breast cancer. Breast Cancer. 2005;12:243-7.