

# Identifying and Managing Cancer Therapy–Induced Interstitial Lung Disease and Pneumonitis

## **Adam Brufsky, MD, PhD:**

Hello, my name is Adam Brufsky. I am Professor of Medicine and Associate Chief of the Division of Hematology/Oncology at the University of Pittsburgh School of Medicine. I am Co-Director of the Comprehensive Breast Cancer Center of the UPMC Hillman Cancer Center at Magee-Women's Hospital in Pittsburgh, Pennsylvania.

Today we are going to talk about the management and detection of interstitial lung disease.

What is interstitial lung disease and pneumonitis?

It's also known as ILD. The American Lung Association describes ILD as an umbrella term for a large group of diseases that cause scarring or fibrosis of the lungs. Causes of ILD can be known or unknown and can stem from certain types of cancer drug therapies. Sometimes the symptoms of ILD appear gradually, but sometimes they can happen quickly.

Lung inflammation can cause fibrosis or scarring. Scarring causes changes in the air pockets of your lungs, called alveoli. These air pockets can thicken, lose their normal shape, and become stiff. This can make it difficult for your lungs to deliver oxygen into your blood.

Let's take a look inside the lungs to see what is happening with ILD.

The human lung is like a tree. First there is a tree trunk or trachea that brings air into your body when you breathe in. This air travels through many tree branches called bronchioles or bronchi that deliver air to millions of tiny air sacs or leaves. These tiny air sacs are alveoli. This is where oxygen and carbon dioxide are exchanged.

When ILD occurs, the lungs lose their elasticity and become fibrotic or scarred. When this happens, it makes it difficult for the lungs to fill with air that could carry oxygen through the bloodstream. ILD can be difficult to diagnosis and differentiate from other lung diseases such as pneumonia.

Symptom identification and investigation at the first sign of ILD or pneumonitis are key to the diagnosis of this disease. Patients and caregivers can help provide

# Identifying and Managing Cancer Therapy–Induced Interstitial Lung Disease and Pneumonitis



an early diagnosis by telling their healthcare provider if they are experiencing any of the following signs or symptoms.

A dry hacking cough that does not produce phlegm, shortness of breath, extreme fatigue and weakness, labored breathing, which can be either fast or shallow, unexplained weight loss, loss of appetite, mild chest pain, or bleeding into the lungs.

What types of cancer therapies are known to increase the risk of ILD?

Currently over 400 medications are reported to cause drug-induced ILD. An increase in drug dosage and using two or more cancer drugs together can increase this risk. Let's take a closer look at the agents known to contribute to ILD/P. ADCs, mTOR inhibitors, immune checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, and CDK 4/6 inhibitors are classes of cancer therapies known to contribute to ILD/P. It is important to know whether you are taking one of these agents so you can be aware of the potential risk for developing ILD/P.

Examples of the cancer drugs associated with drug-induced ILD pneumonitis are shown here. These include antibody drug conjugates like Enhertu, Kadcylla, Padcev, and Trodelvy; mTOR inhibitors like Afinitor and Torisel; immune checkpoint inhibitors like Keytruda, Opdivo, Tecentriq, and Yervoy; tyrosine kinase inhibitors like Alecensa, Tarceva, and Xalkori; and CDK4/6 inhibitors such as Ibrance, Kisqali, and Verzenio.

The timing of ILD is highly variable. It can present any time after drug initiation—weeks to months in some cases—and can present the first time you get the drug or with subsequent treatment doses. There are rare cases of delayed ILD and pneumonitis that can occur more than 12 months after the initiation of therapy. But usually it is within the 12 months of therapy that these sort of symptoms may occur.

Although ILD/pneumonitis is rare, it can occur. Your healthcare team may order the following tests if they suspect you may be experiencing signs or symptoms of interstitial lung disease. These include a CT scan, blood work, lung function tests, pulmonary consultation with a pulmonologist and, if necessary, a bronchoscopy, which is a procedure used to look directly at the airways in the lungs using a thin, lighted tube.

# Identifying and Managing Cancer Therapy–Induced Interstitial Lung Disease and Pneumonitis



Now, these are the grades that we use to determine how severe the ILD is and the impact on your cancer treatment. The healthcare team generally assigns these a grade of severity and they help inform any potential treatments that you may receive to alleviate symptoms. The goal is to avoid discontinuation of a potentially highly effective therapy because of ILD and pneumonitis, but the clinicians must carefully weigh the risks and benefits of cancer treatment discontinuation, along with the availability of other alternative treatments, should treatment discontinuation be necessary.

The grades are shown here from mild ILD with no symptoms, only signs on a CT scan, to moderate, which is symptomatic, but generally you can continue to do normal things; severe when it interferes with your ability to do normal things, or you need oxygen. Grade 4 is life-threatening requiring potentially an intensive care unit or a ventilator, and grade 5, unfortunately, is fatal.

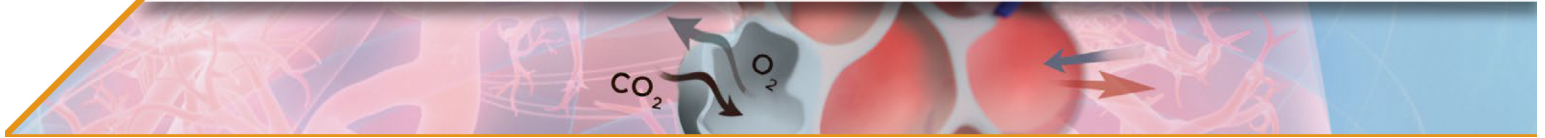
If ILD is suspected, treatment includes discontinuation of the therapy, glucocorticoid therapy, and supportive care including oxygen, medications for dilating your bronchi and even, in severe cases, mechanical ventilation.

There is a program that has been established for clinicians to manage and monitor interstitial lung disease. The first thing we do is stop the drug. The second thing we do is confirm with a CT scan, pulmonologist consultation, blood work or bronchoscopy, and potentially pulmonary function tests. Finally, in management, for grade 1 we generally interrupt until fully resolved and then maintain the dose or reduce the dose. Grades 2 to 4 we permanently discontinue the treatment.

So, the patient and caregiver role here is crucial. Early detection management of drug-induced ILD is crucial to recovery of lung impairment. This is why we want patients to know that if there is any new shortness of breath or cough, you really need to see your healthcare provider because this can be preventable and improvement depends on early diagnosis.

So, what do you do if you experience symptoms of ILD? You need to be an active participant. You should call your healthcare provider right away if you experience cough, shortness of breath, fever, new or worsening respiratory symptoms, or fatigue.

# Identifying and Managing Cancer Therapy–Induced Interstitial Lung Disease and Pneumonitis



This is a call to action to help us, you, and everyone breathe easy and stay on therapy. If you experience any of the signs and symptoms we discussed in this video, we encourage you to promptly contact your healthcare provider.

Thank you for watching this important educational video.

# Identifying and Managing Cancer Therapy–Induced Interstitial Lung Disease and Pneumonitis



## **Dr. Adam Brufsky:**

Hola, mi nombre es Adam Brufsky. Soy profesor de medicina en la Universidad de Pittsburgh, jefe asociado de la División de Hematología/Oncología en la Escuela de Medicina de la Universidad de Pittsburgh. Soy codirector del Comprehensive Breast Cancer Center del Comprehensive Breast Cancer Center de UPMC Hillman.

Hoy vamos a hablar acerca del manejo y la detección de la enfermedad pulmonar intersticial.

¿Qué es la enfermedad pulmonar intersticial y la neumonitis?

También es conocida como EPI. La American Lung Association describe la EPI como un término genérico para un vasto grupo de enfermedades que provocan cicatrices o fibrosis en los pulmones. Las causas de la EPI pueden ser conocidas o desconocidas, y pueden derivarse de ciertos tipos de tratamientos farmacológicos contra el cáncer. En ocasiones, los síntomas de la EPI aparecen de manera gradual, pero en otras pueden suceder rápidamente.

La inflamación de los pulmones puede provocar fibrosis o cicatrices. Las cicatrices provocan cambios en las bolsas de aire de sus pulmones, llamadas alvéolos. Estas bolsas de aire pueden engrosarse, perder su forma normal y volverse rígidas, lo que puede dificultar que sus pulmones distribuyan oxígeno a su sangre.

Echemos un vistazo al interior de los pulmones para ver qué sucede con la EPI.

El pulmón humano es como un árbol. Primero, hay un tronco o tráquea que lleva aire al interior de su cuerpo cuando inspiras. Este aire viaja a través de muchas ramas del árbol llamadas bronquiolos o bronquios, que, a su vez, distribuyen el aire a millones de hojas diminutas o bolsas de aire. Estas bolsas de aire minúsculas son los alvéolos. Aquí es donde el oxígeno y el dióxido de carbono se intercambian.

Cuando sucede la EPI, los pulmones pierden su elasticidad y aparece la fibrosis o las cicatrices. Cuando esto ocurre, se dificulta que los pulmones se llenen de aire, lo cual reduce su capacidad para transportar oxígeno a través del torrente sanguíneo. La EPI puede ser difícil de diagnosticar y diferenciar de otras enfermedades del pulmón, como la neumonía.

# Identifying and Managing Cancer Therapy–Induced Interstitial Lung Disease and Pneumonitis

A la primera señal de la EPI o neumonitis, la identificación e investigación de los síntomas son clave para el diagnóstico de esta enfermedad. Los pacientes y sus cuidadores pueden contribuir a llegar a un diagnóstico temprano al decirle a su prestador de servicios médicos si están experimentando cualquiera de los siguientes signos o síntomas.

Una tos seca que no produce flema, falta de aire, fatiga y debilidad extremas, respiración trabajosa, que puede ser tanto acelerada como superficial, pérdida de peso inexplicable, pérdida de apetito, dolores de pecho leves o sangrado en los pulmones.

¿Qué tipos de terapias contra el cáncer son conocidas por elevar el riesgo de la EPI?

En la actualidad, más de 400 medicamentos provocan la EPI inducida por fármacos. Un incremento en la dosis de la medicina y el uso simultáneo de dos o más fármacos contra el cáncer podrían incrementar este riesgo. Aquí se muestran ejemplos de medicamentos contra el cáncer asociados con la neumonitis de la EPI inducida por fármacos, y son una gran cantidad de las medicinas que usamos comúnmente en terapias contra el cáncer y muchas que usted o algún miembro de su familia pudieran estar recibiendo en la actualidad.

El momento de aparición de la EPI es muy variable. Se puede presentar en cualquier momento después de iniciado el tratamiento —desde semanas hasta meses en algunos casos— y puede aparecer la primera vez que recibe el medicamento o con dosis subsecuentes del tratamiento. Hay casos raros de la EPI y neumonitis demorados que podrían ocurrir a más de doce meses de iniciada la terapia. Pero, por lo general, es dentro de los doce meses de terapia que este tipo de síntomas se podría presentar.

Aunque la EPI/neumonitis es rara, puede suceder. Su equipo de servicios médicos podría pedirle los siguientes estudios si hay sospecha que podría estar presentando con signos o síntomas de la enfermedad pulmonar intersticial. Entre estos se encuentran la tomografía, análisis de sangre, pruebas de función pulmonar, consulta con un neumólogo y, de ser necesario, una broncoscopia, que es un procedimiento para observar de manera directa las vías respiratorias en los pulmones con el uso de un tubo delgado con iluminación.

## Identifying and Managing Cancer Therapy–Induced Interstitial Lung Disease and Pneumonitis



Ahora, estos son los grados que usamos para determinar cuán severa es la EPI y el impacto en su tratamiento contra el cáncer. Por lo general, el equipo de servicios médicos le asigna éstos niveles de severidad, y éstos ayudan a identificar tratamientos potenciales que podría recibir para aliviar los síntomas. La meta es evitar la suspensión de una terapia potencialmente muy efectiva contra el cáncer debido a la EPI y la neumonitis, pero su equipo clínico deberán ponderar con sumo cuidado los riesgos y beneficios de la interrupción del tratamiento contra el cáncer, junto con la disponibilidad de otros tratamientos alternativos, de ser necesaria la suspensión del régimen.

Aquí se muestran los grados, que van desde la EPI leve sin síntomas, con sólo signos en una tomografía; moderada y sintomática, pero que por lo general le permite hacer cosas cotidianas; hasta severa cuando interfiere con su habilidad para hacer cosas habituales, o necesita oxígeno. El grado 4 es potencialmente mortal, ya que se requiere de una unidad de cuidados intensivos o un ventilador, y el grado 5, desafortunadamente, es fatal.

Si se sospecha que tiene EPI, el tratamiento incluye la suspensión de la terapia, terapia con glucocorticoides y cuidados médicos de apoyo, incluyendo oxígeno, medicamentos para dilatar sus bronquios e, incluso, en casos severos, ventilación mecánica.

Existe un programa que ha sido establecido por médicos para manejar y monitorear la enfermedad pulmonar intersticial. La primera cosa que hacemos es interrumpir el medicamento. La segunda es confirmarlo con una tomografía, una consulta con un neumólogo, un análisis de sangre o una broncoscopia, y potencialmente pruebas del funcionamiento pulmonar. Finalmente, en el manejo para el grado 1, por lo general, lo interrumpimos hasta que esté resuelto la EPI en su totalidad, y después conservamos o reducimos la dosis del medicamento contra el cáncer. Para los grados 2 y 4 descontinúamos el tratamiento de manera permanente.

Por lo tanto, el papel del paciente y el cuidador es crucial en la detección temprana de la EPI inducida por fármacos, lo cual es fundamental para la recuperación de una deficiencia pulmonar. Por lo mismo, queremos que los pacientes sepan que, de experimentar falta de aire o tos nueva, necesitan ver a su prestador de servicios médicos porque la EPI puede ser evitable y la mejora depende de un diagnóstico temprano.

## Identifying and Managing Cancer Therapy–Induced Interstitial Lung Disease and Pneumonitis

A diagram illustrating the process of gas exchange in the lungs. It shows a network of red blood vessels and pink lung tissue. A central grey structure represents a capillary or alveolus. Two arrows labeled 'CO<sub>2</sub>' point away from this structure, indicating the release of carbon dioxide. Two arrows labeled 'O<sub>2</sub>' point towards it, indicating the intake of oxygen. The background shows a faint image of a person's torso and lungs.

Entonces, ¿qué hacer si experimenta síntomas de la EPI? Necesita ser un participante activo. De inmediato, debe llamar a su prestador de servicios médicos si experimenta tos, falta de aire, fiebre, síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, o fatiga.

Esto es un llamamiento a la acción convocando su ayuda para que usted, nosotros, y todos respiremos más tranquilamente y que se pueda mantener su terapia.

Gracias por ver este importante video educativo.