

Toxicidad pulmonar por Trastuzumab-Deruxtecan: Patrones radiológicos para su detección precoz

Pedro Torres Rubio¹, María Ángeles Fernández Méndez¹, Ana García de Vicente¹,
Antonio Carlos Michael Fernández¹, Álvaro Arribas Marcos¹, Jesús Javier Martín Pinacho¹, Ana María
Ayala Carbonero¹, José Javier Alarcón Rodríguez ¹.

¹Servicio Radiología Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

1. Objetivo docente.

- Familiarizar a los radiólogos con los **patrones radiológicos** en la tomografía computerizada (TC) de tórax que pueden ser secundarios a la toxicidad pulmonar por Trastuzumab Deruxtecan (T-Dxd).
 - Revisar el **diagnóstico diferencial** y explicar las **recomendaciones de seguimiento** según su correlación clínica y su evolución radiológica.
 - Resaltar la importancia de la **detección precoz, el seguimiento estrecho y el trabajo multidisciplinar** para un correcto manejo de esta patología.
-

2. Revisión del tema.

- La **incidencia** global de toxicidad pulmonar varía entre **11,4-15%**, con **predominio** de eventos **leves**, aunque hasta un **2%** pueden ser **mortales**^{1,2}. El tiempo medio de aparición es variable aunque suele oscilar entre **3 y 6 meses** tras el inicio del tratamiento².

LESIONES ENDOTELIALES Y DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS



Alteraciones Vasculares y Endoteliales

Se caracteriza por trombosis, vasoconstricción y un patrón de "árbol en brote" en imágenes.



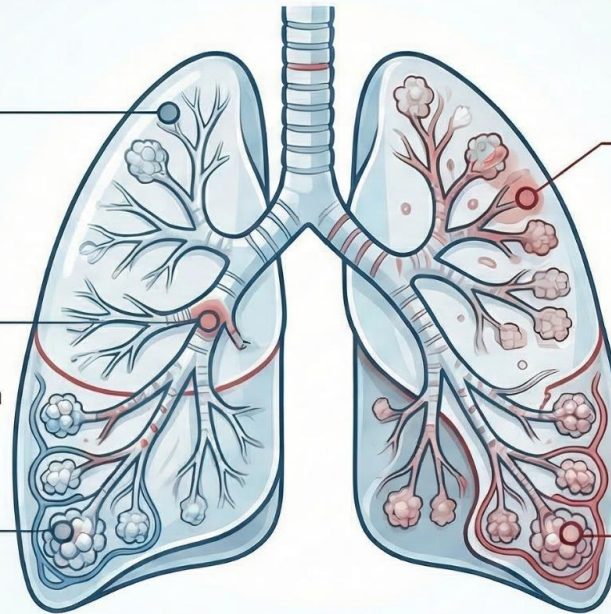
Daño en las Vías Respiratorias

El hallazgo principal es la bronquiolitis obliterante manifestada como atrapamiento de aire.

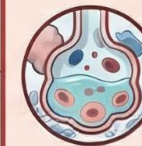


Hallazgos en Imagen Vascular

Incluye tromboembolismo pulmonar, ingurgitación vascular y reducción de la vascularización periférica.



LESIÓN EPITELIAL (Foco Principal)



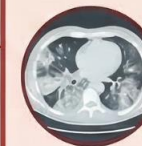
Patologías Epiteliales Comunes

Incluye neumonía organizada y daño alveolar difuso en fases exudativa y proliferativa.



Patrones Visuales Críticos

Identificado por opacidad en vidrio esmerilado, consolidación y el signo del halo invertido.

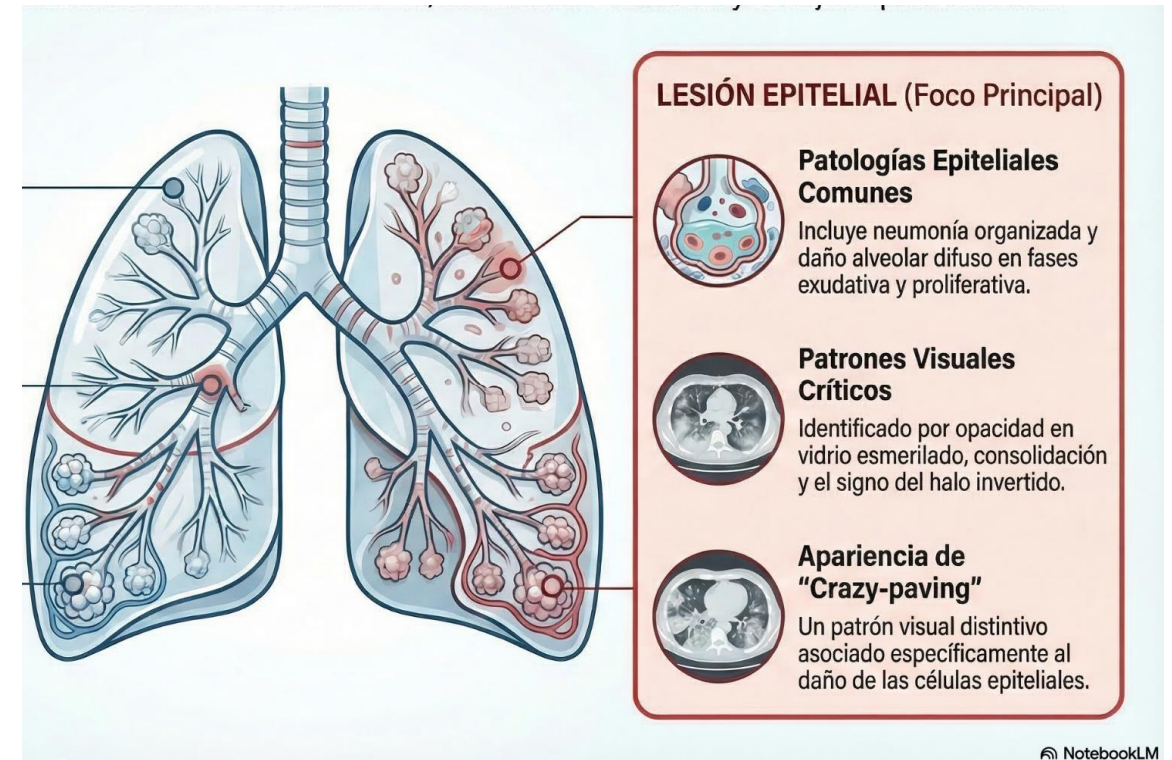


Apariencia de "Crazy-paving"

Un patrón visual distintivo asociado específicamente al daño de las células epiteliales.

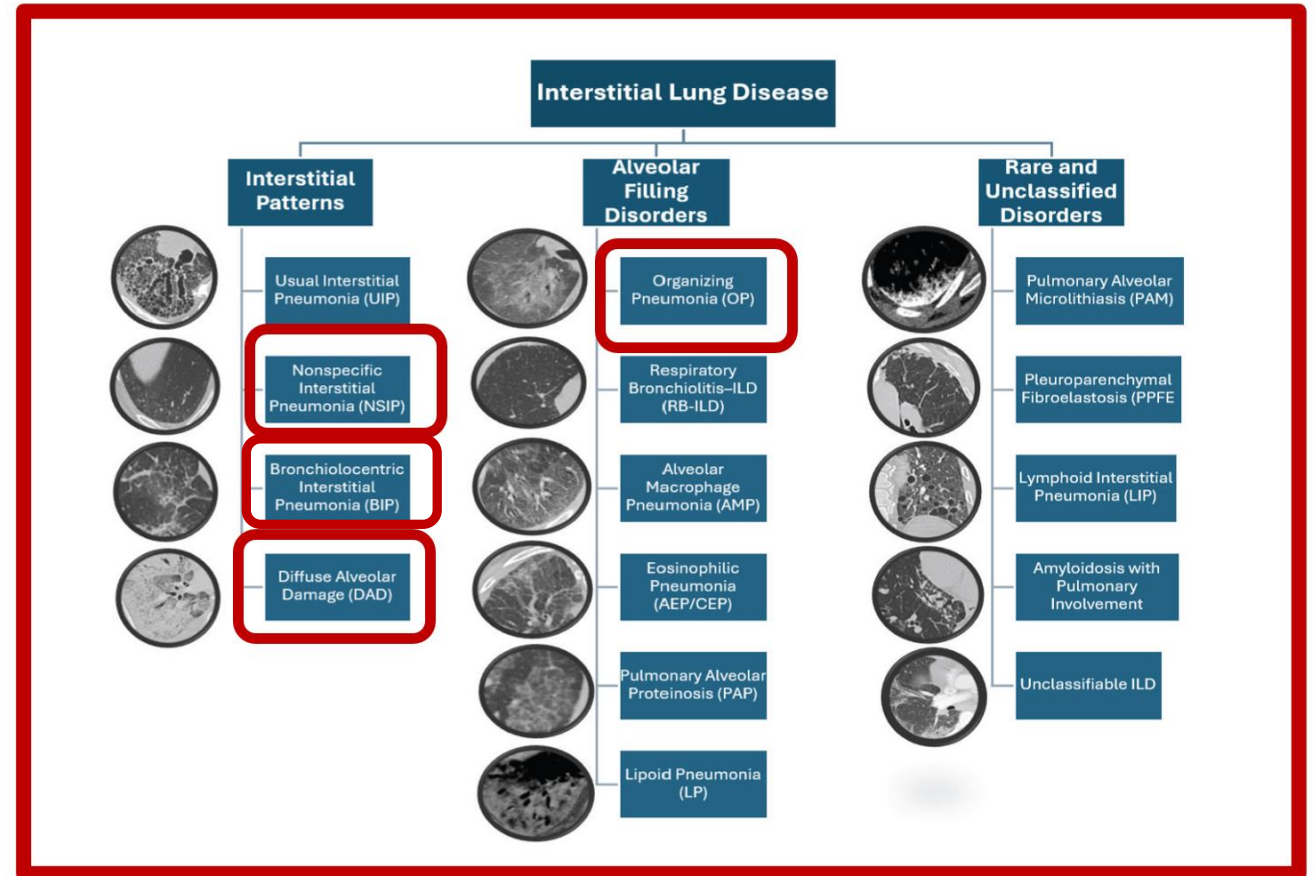
2. Revisión del tema.

- El mecanismo es desconocido aunque sabemos que el **daño pulmonar** ocurre principalmente en el **epitelio del espacio aéreo** y en los **macrófagos** por lo que aparecerán opacidades en vidrio deslustrado y consolidativas con patrones de neumonía organizada (**NO**), daño alveolar difuso (**DAD**) y entidades mixtas como neumonía organizada y neumonía intersticial bronquiolocéntrica (**NO- NIB**).
- Puede existir afectación del intersticio y de la vía aérea en menor grado.



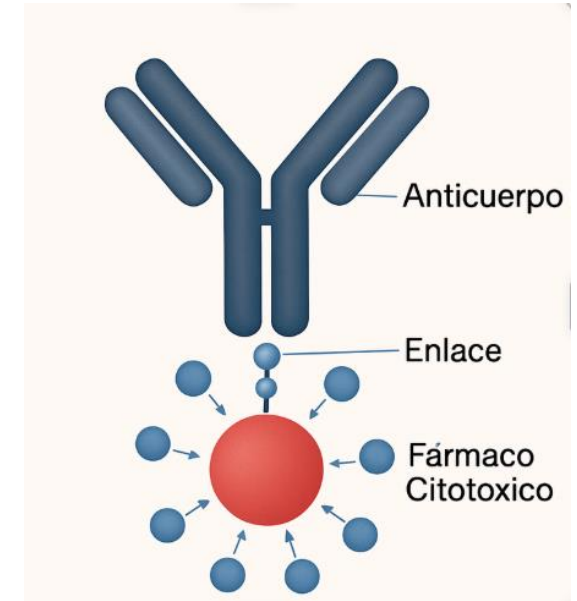
- Es un diagnóstico de **exclusión**³. **No** hay un **patrón específico**. Puede existir combinación de patrones o evolución de patrones³.
- La toxicidad pulmonar inducida por T-Dxd se manifiesta principalmente con **tres** patrones radiológicos en TC:

- **Neumonía organizada (NO).**
- **Daño alveolar difuso (DAD).**
- **Neumonitis por hipersensibilidad-neumonía intersticial bronquiolocéntrica. (NH-NIB).**
- Otros patrones menos frecuentes: neumonía intersticial no específica (NINE).
- Patrones no descritos: Reacción sarcoidea, fenómeno de recuerdo de radiación.

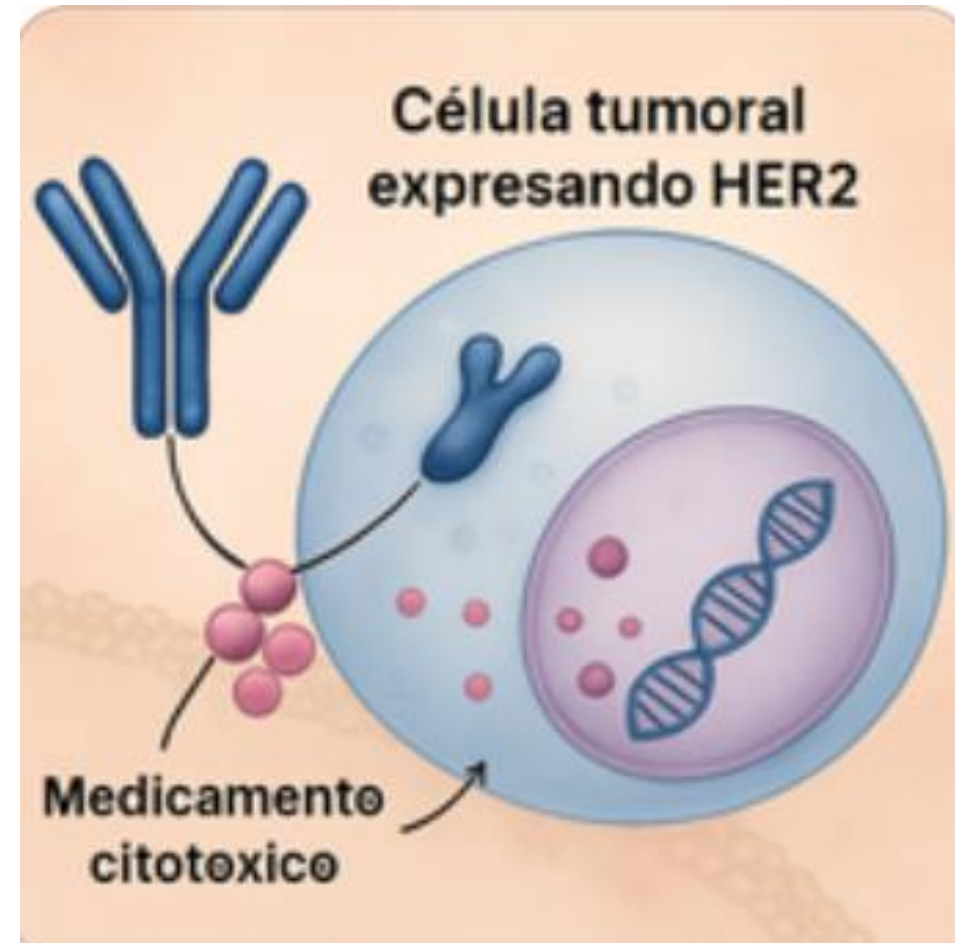


Ufuk F. Radiologic patterns of interstitial lung disease: a pictorial review based on the 2025 European Respiratory Society/American Thoracic Society Classification. Diagn Interv Radiol. 26 de febrero de 2026

- **T- Dxd** es un medicamento que está formado por **dos sustancias activas** enlazadas³:
- **Trastuzumab (T)**. Es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a la proteína HER2 que se expresa en la superficie de las células cancerosas.
 - HER2 o ERBB2: Receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano.
- **Deruxtecán (Dxd)**. Es un citostático que bloquea la enzima topoisomerasa I. La relación citostático-anticuerpo es de 8:1.



- El **anticuerpo** se une a la proteína **HER2** y se internaliza, liberando el **cistostático** que se une y bloquea la **topoisomerasa I** provocando su apoptosis. Además debido al efecto **Bystander** la carga antitumoral atraviesa la membrana de las células cancerosas vecinas, **independientemente de que expresen la proteína HER2** y las destruye.
- Este mecanismo hace que sea un tratamiento muy eficaz tanto en neoplasias que expresen HER2 de forma intensa o incluso leve.



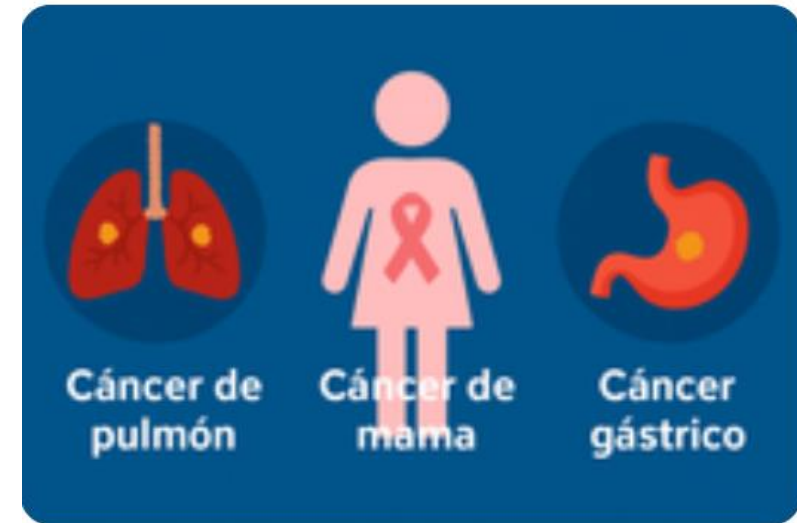
Indicaciones.

- La **principal indicación** aprobada es **cáncer de mama HER2 + localmente avanzado o metastásico** dónde se han realizado la mayoría de los ensayos clínicos^{4,5}.
- También se han realizado ensayos para otras neoplasias localmente avanzadas o metastásicas como **cáncer de mama HER+ low** (baja expresión), **cáncer gástrico**, **cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP)**, **cáncer colorrectal**.



Indicaciones.

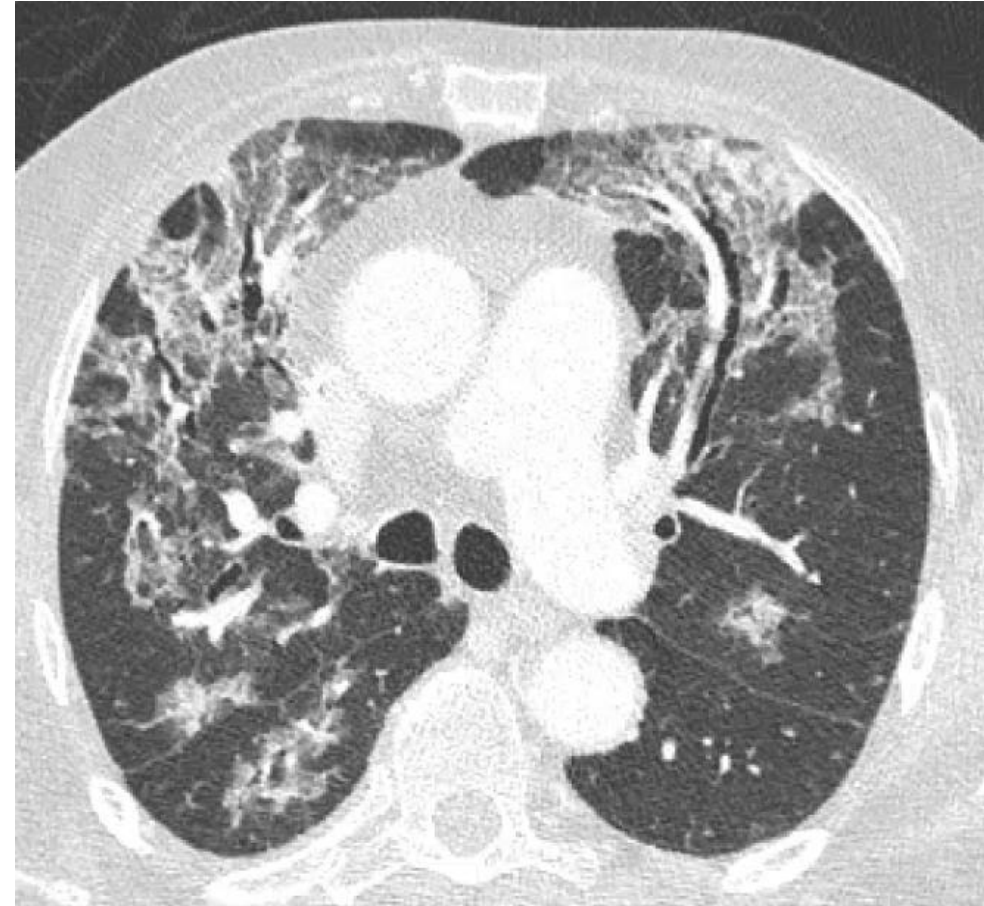
- También ha demostrado su eficacia en otras neoplasias que expresan HER-2 (vía biliar, vejiga, cérvix, ovario, útero...)
- Su eficacia oncológica es alta y demostrada (supervivencia máxima libre de progresión en 5 años del 76% en mama²) pero su uso se asocia a un riesgo relevante de toxicidad pulmonar según dosis y tipo tumoral (máxima en CPNCP de 26%²).



Patrones radiológicos.

1) Patrón de NO:

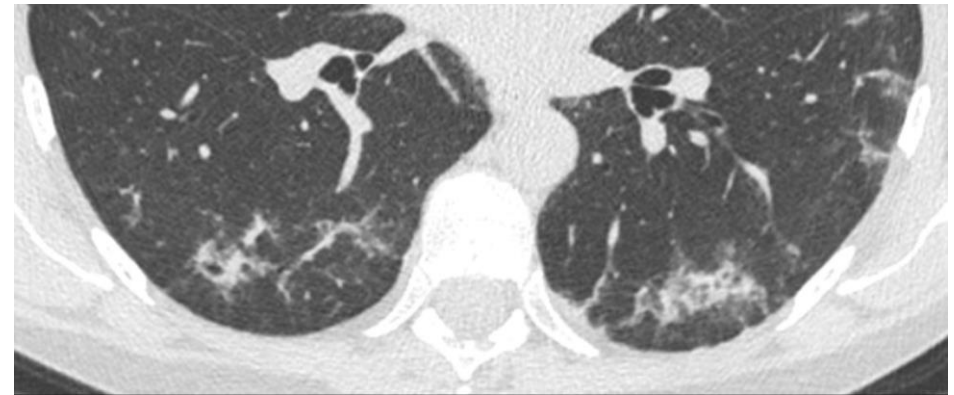
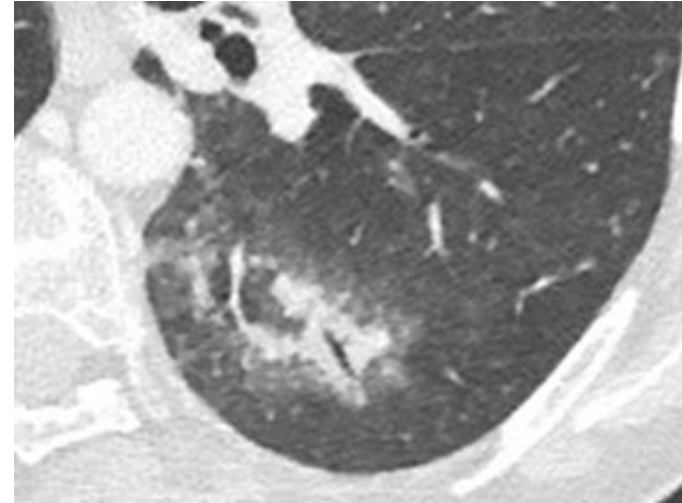
- El más **frecuente** (63-72%). ^{7,8}
- Combinación de opacidades en vidrio deslustrado y consolidaciones **curvilíneas** peribroncovasculares o subpleurales de predominio en **bases pulmonares**. Existen signos que apoyan el diagnóstico como la **afectación perilobular, límites netos no anatómicos, la dilatación bronquial, el respeto subpleural, el signo del atolón y el carácter migratorio**.
- Imagen: Patrón de NO en paciente asintomático (toxicidad pulmonar grado 1) con adenocarcinoma gástrico estadio IV.



Patrones radiológicos.

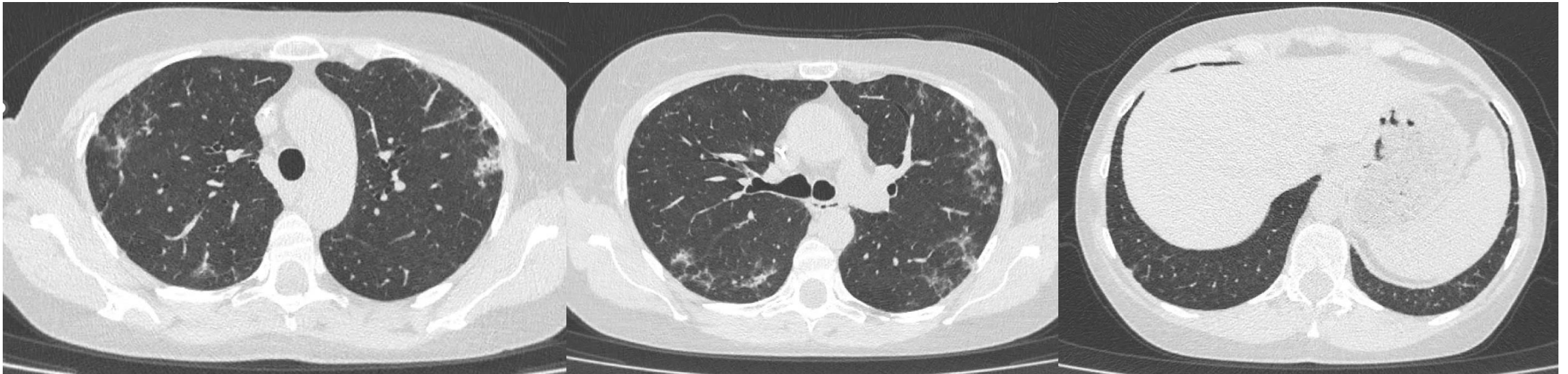
1) Patrón de NO:

- **Distribución atípica (9%): afectación periférica en los lóbulos superiores⁷.**
- Suele asociarse a eventos clínicos **leves (G1-G2)** de curso **subagudo (6 meses)**, con **buena respuesta a la suspensión del fármaco y corticoides**, y recuperación en la mayoría de los casos ⁸.
- En la imagen superior se visualiza una opacidad en el LII con componente sólido periférico y vidrio deslustrado central (signo del atolón). Imagen inferior con patrón NO. Ambas pacientes estaban asintomáticas (toxicidad pulmonar grado I).



Patrones radiológicos.

1) Patrón de NO de distribución atípica:

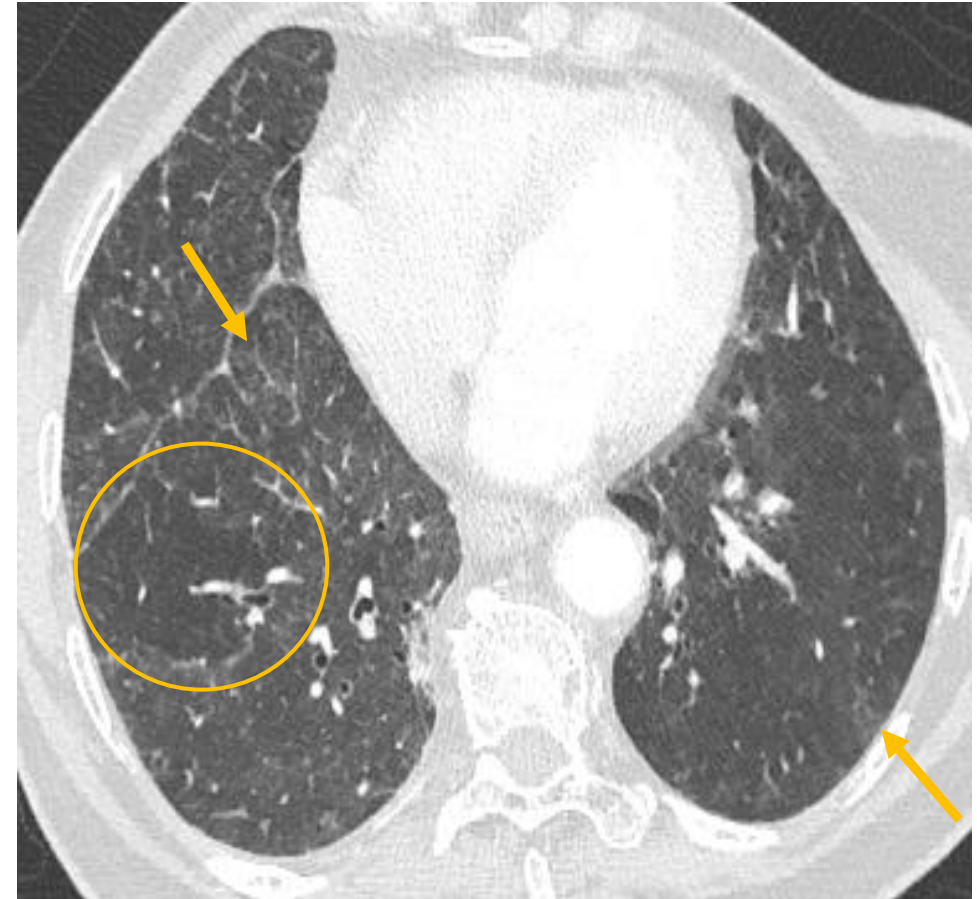


- En las imágenes se visualizan opacidades periféricas perilobulares que afectan a los campos pulmonares superiores y medios sin afectación de campos inferiores.

Patrones radiológicos.

2) Patrón de NIB:

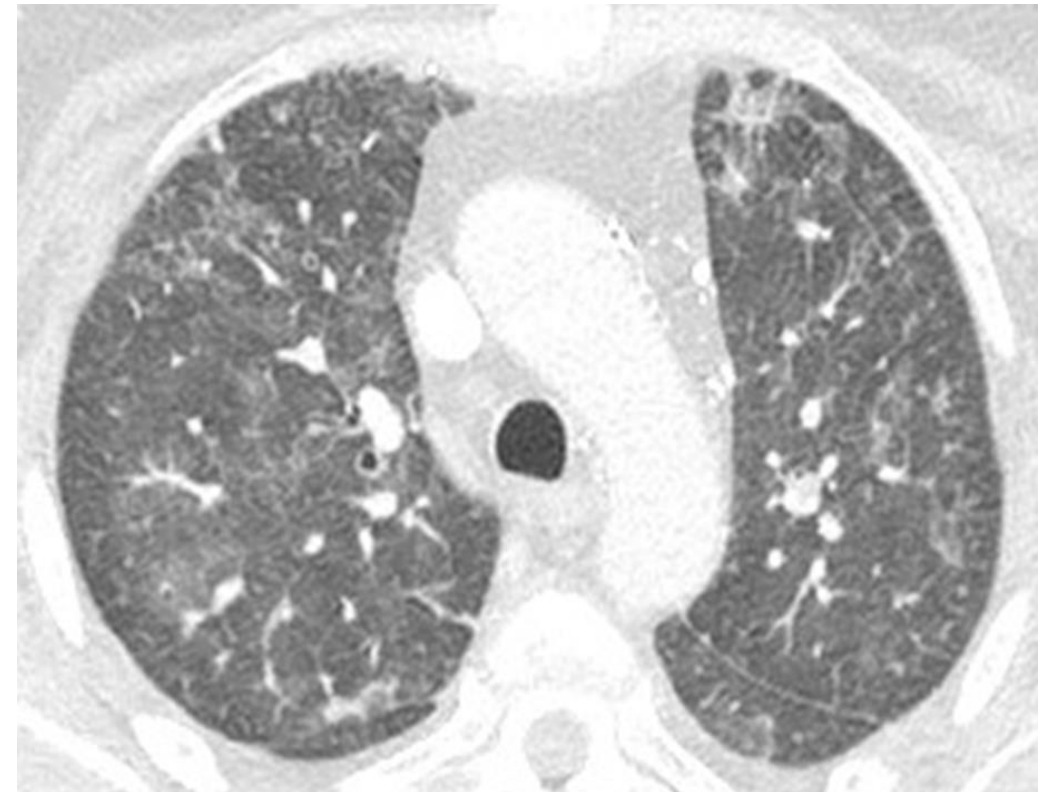
- El **segundo más frecuente** (3-17%).^{7,8}
- **Patrón no fibrótico más frecuente.** Opacidades centrilobulillares mal definidas (sin patrón de árbol en brote) de distribución difusa o en campos superiores. Pueden existir áreas de hipoperfusión-atrapamiento aéreo (patrón de 3 densidades correspondientes a tipo fibrótico).
- En la imagen se visualizan opacidades parcheadas centrilobulillares de atenuación en vidrio deslustrado (**flechas**) que alternan con áreas de parénquima normal y áreas de hipoperfusión (**círculo**). Patrón NIB fibrótico en un paciente asintomático (toxicidad pulmonar grado 1).



Patrones radiológicos.

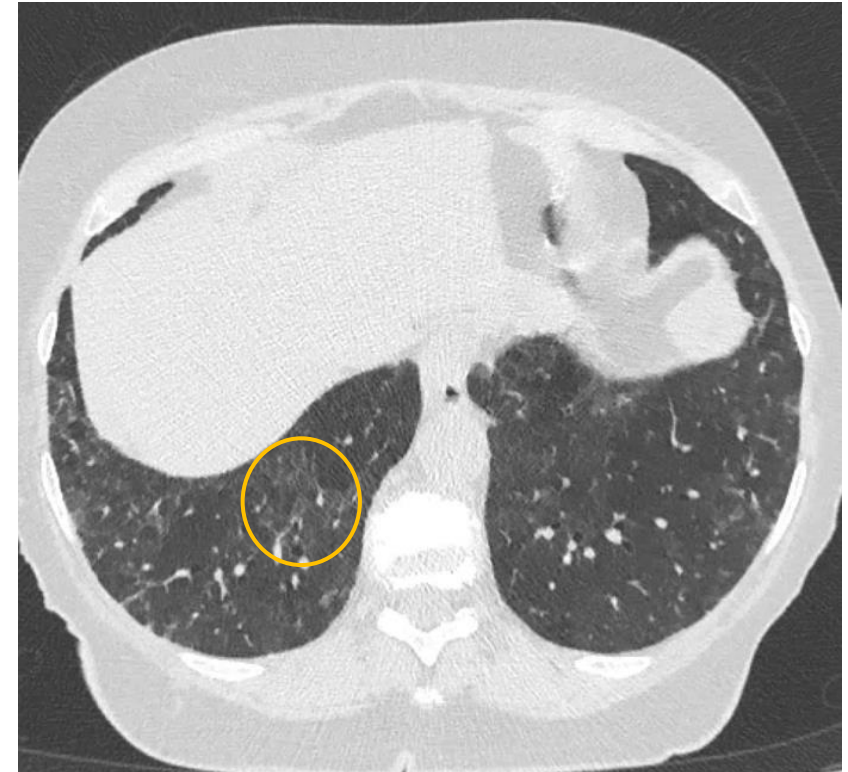
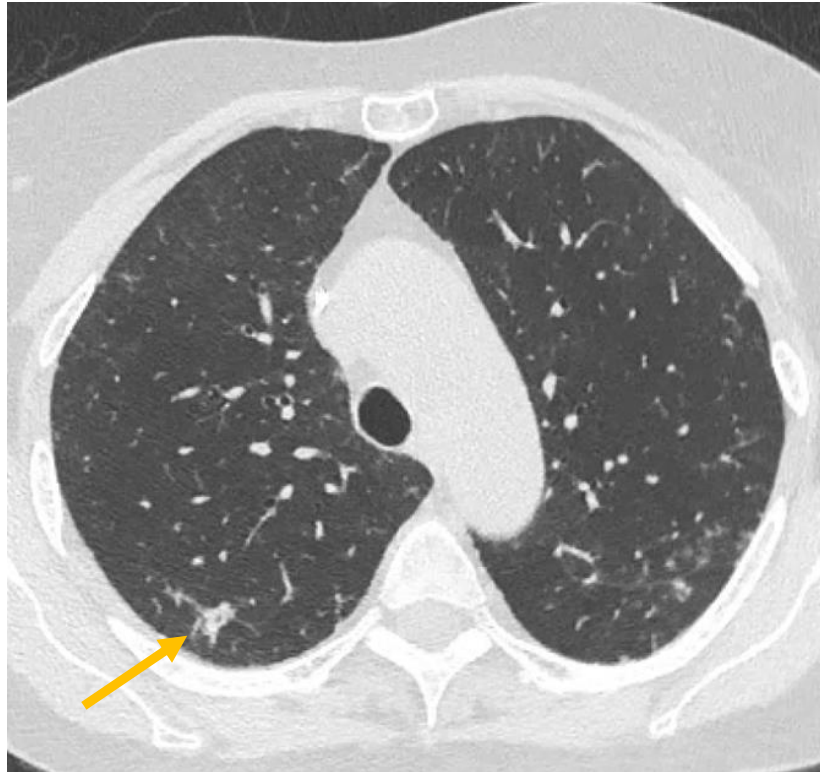
2) Patrón de NIB:

- Suele asociarse a eventos clínicos **leves** (G1-G2) de curso **subagudo**. Aunque puede mostrar cambios inflamatorios extensos, generalmente presenta **buena evolución clínica**.⁸
- Imagen: Paciente con toxicidad pulmonar grado 3 con patron NIB no fibrótico con neoplasia de mama estadio IV.



Patrones radiológicos. Variante NO-NIB:

Se puede combinar con el patrón de NO en los campos superiores.⁷



- En la imagen izquierda se visualizan discretas opacidades periféricas (flecha) en el LSD. En la imagen derecha se visualizaban sutiles opacidades parcheadas centrilobulillares de atenuación en vidrio deslustrado (círculo). La paciente presentaba toxicidad pulmonar grado 2.

Patrones radiológicos.

3) Patrón de DAD:

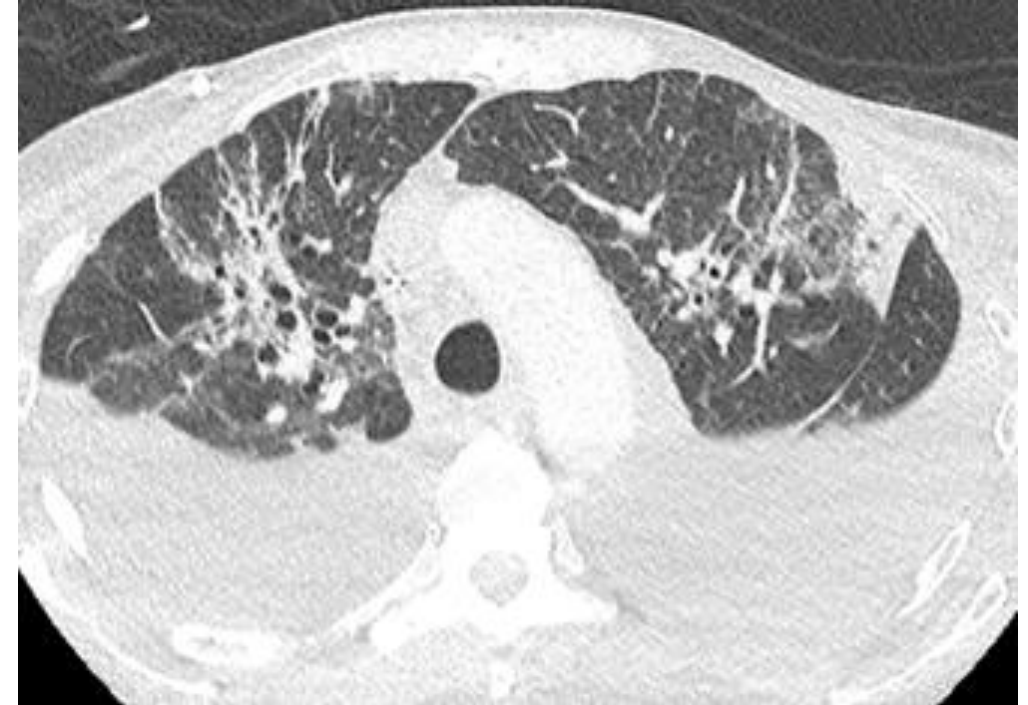
- El **tercero** más frecuente (11-15%).^{7,8}
- En la fase aguda (**fase exudativa**) se visualizan extensas opacidades en vidrio deslustrado y consolidativas con engrosamiento septal sobreañadido pudiendo conformar un **patrón en empedrado**. Puede asociarse a derrame pleural.
- En la imagen se visualiza un patrón de DAD agudo en una paciente con neoplasia de mama y toxicidad pulmonar grado 5.



Patrones radiológicos.

3) Patrón de DAD:

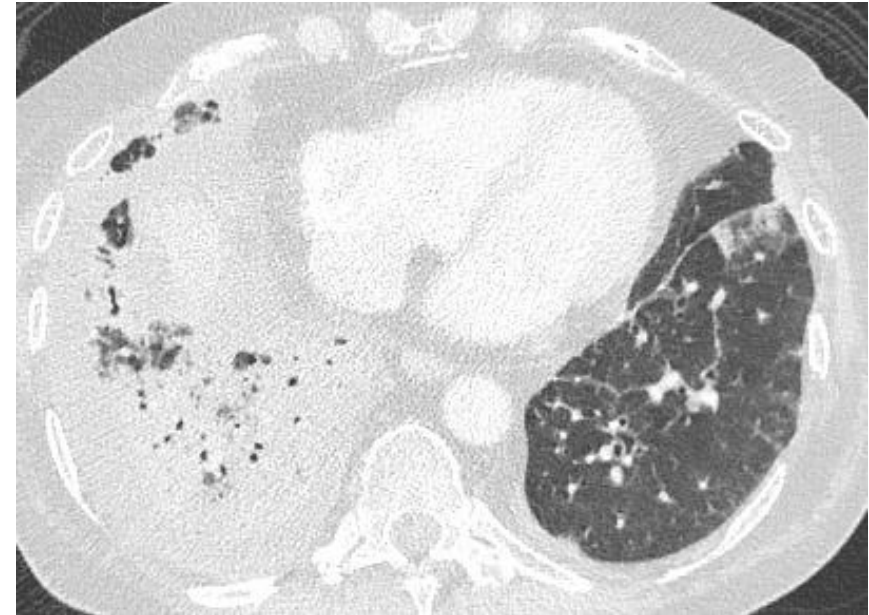
- En la fase crónica (**fase organizada**) las **consolidaciones disminuyen** de extensión, la **reticulación** es más **irregular** y pueden visualizarse **bronquiectasias de tracción**. Se puede asociar con patrón de NO.
- Se asocia con **formas graves y potencialmente mortales**. Curso más **precoz** (2-3 meses).
- Patrón dominante en toxicidad pulmonar mayor a grado 3. El 73% de los pacientes con grado 5 (mortalidad) tenían patrón DAD.⁷



En la imagen se visualiza un patrón de DAD más evolucionado en una paciente con toxicidad pulmonar grado 4.

Patrones radiológicos.

3) Patrón de DAD:



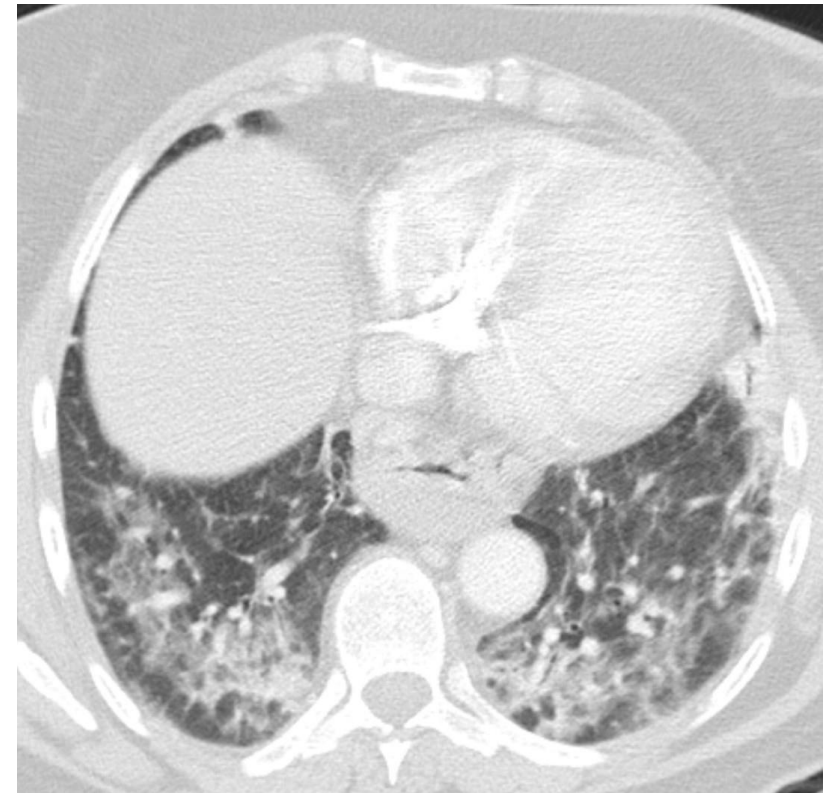
- Izquierda (ventana de mediastino) y derecha (ventana de pulmón): Se visualizan extensa consolidación en el campo pulmonar medio e inferior derecho, pequeñas opacidades periféricas en vidrio deslustrado en el LII y derrame pleural bilateral de predominio derecho.

La paciente presenta toxicidad pulmonar grado 5.

Otros patrones radiológicos.

4) Patrón de NINE:

- **Muy infrecuente (3%).** ^{7,8}
- Opacidades difusas en **vidrio deslustrado** acompañada de reticulación de **predominio peribroncovascular y basal. Dilatación bronquial** desproporcionada al grado de afectación pulmonar con **homogeneidad** temporal y espacial.
- Se puede **asociar** a hallazgos de **NO**.⁷
- Patrón de NINE en una paciente con toxicidad pulmonar grado 2.



Factores asociados a mayor riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar.^{3,9}

- 1) Edad avanzada (≥ 60 años)
- 2) **Enfermedad pulmonar preexistente** (EPOC, enfisema, EPID).
- 3) Neumonectomía- Qx
- 4) Función pulmonar disminuida
- 5) **RTP**
- 6) Enfermedad renal
- 7) **Tabaco**
- 8) Dosis máxima ($> 6,4\text{mg/kg}$).



Imagen: Paciente con toxicidad pulmonar grado 1 con patron de NIB.

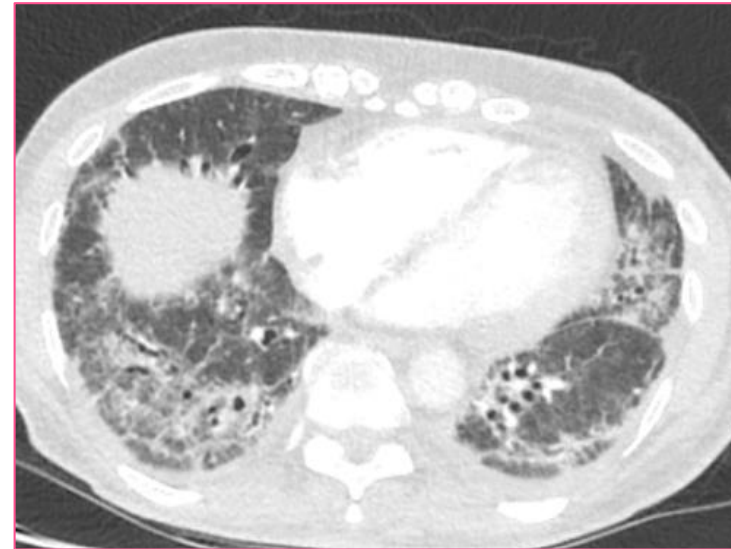
Factores asociados a mayor riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar.

- Ante la aparición de **nuevas opacidades** pulmonares en un paciente recibiendo este tratamiento se debe **excluir** otros procesos como **infecciones (COVID, PCJ)**, **insuficiencia cardiaca**, **exacerbación aguda de EPID**, **progression tumoral (linfangitis carcinomatosa)**, **cambios post-radioterapia (NO)** e incluso **alteraciones pulmonares en el contexto de tabaquismo** (bronquiolitis respiratoria, neumonía macrofágica aguda).
- Es necesario una **comunicación fluida** con el medico tratante, **realizar controles y eventualmente pruebas complementarias** realizadas por el Servicio de Neumología (**broncoscopia** con lavado bronquioalveolar).



Paciente con clínica respiratoria con patron de NO y derrame pleural bilateral. Toxicidad pulmonar grado 2.

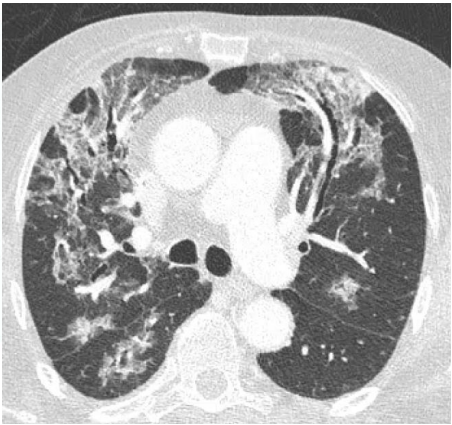
Factores asociados a mayor riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar.



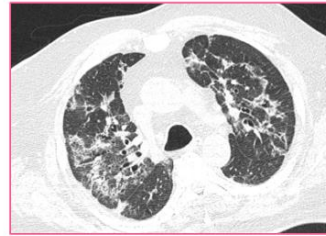
Aparición de opacidades en vidrio deslustrado en campos superiores en paciente con antecedentes de esclerosis sistémica (patron NINE) y neoplasia de mama en tratamiento con T-Dxd. Se planteó exacerbación de EPID, proceso infeccioso o toxicidad pulmonar. La paciente falleció posteriormente.

Diagnóstico diferencial.^{3,5}

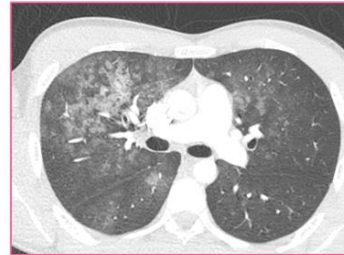
- Toxicidad pulmonar por fármacos



- Infecciones pulmonares (SARS-COV-2).



- Hemorragia



- Edema agudo de pulmón



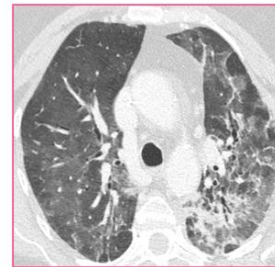
- Exacerbación EPID



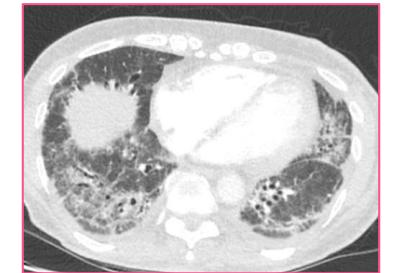
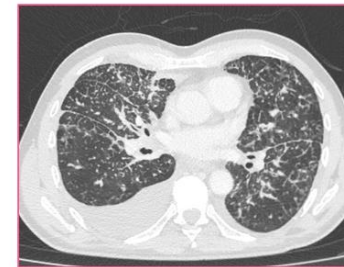
- Neumonía PCJ



- Neumonía organizada por RTP.



- Linfangitis carcinomatosa.



Recomendaciones según grados de toxicidad ^{3, 10}.

GRADO 1	Asintomático	Sólo hallazgos de imagen	Suspender T-Dxd, tratamiento corticoideo (dosis normal) y realizar control en 3-4 semanas.
GRADO 2	Síntomas moderados que limitan vida diaria	Hallazgos de imagen que afectan al menos 25-50% del parénquima pulmonar.	Abandonar tratamiento T-Dxd. Tratamiento corticoideo a dosis altas.
GRADO 3	Síntomas severos	Hallazgos de imagen que afectan más del 50% del parénquima pulmonar o todos los lóbulos.	Abandonar tratamiento T-Dxd. Tratamiento corticoideo a dosis altas. Hospitalización.
GRADO 4.	Síntomas que amenazan la vida	Hallazgos de imagen que afectan más del 50% del parénquima pulmonar o todos los lóbulos.	Abandonar tratamiento T-Dxd. Tratamiento corticoideo a dosis altas. UCI

Recomendaciones.

GRADO 1	Asintomático	Suspender T-Dxd, tratamiento corticoideo (dosis normal) y realizar control en 3-4 semanas.
	Si tras control se observa una evolución radiológica favorable de las opacidades	Reanudar tratamiento (T-Dxd). Valorar disminución de dosis.
	Si tras control las opacidades permanecen o aumentan	Suspender definitivamente tratamiento (T -Dxd) y tratamiento corticoideo

El radiólogo es **clave** para detectar **tempranamente** la toxicidad pulmonar secundaria al tratamiento, sobre todo **grado I, ya que es asintomática, antes de que empeore**. El tratamiento se puede reanudar o suspender según la evolución de los hallazgos de imagen.

Recomendaciones.

- En estos casos se observa mejoría de los hallazgos concordantes con patron de **NO** (imágenes superiores) y **NIB** (imágenes inferiores) con **evolución radiológica favorable** después de aproximadamente 3-4 semanas.
- Las alteraciones pulmonares en imagen se suelen resolver en 10 -12 semanas.³

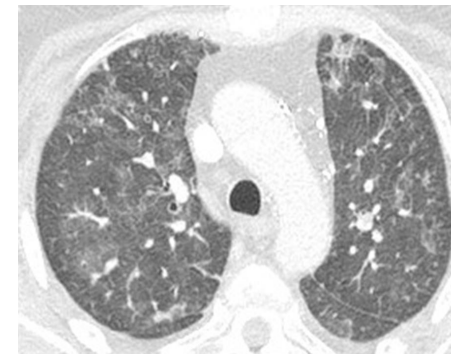
29/05/2024



12/06/2024



01/01/2025



06/02/2025



Conclusiones.

- El radiólogo es clave para la **detección precoz y el diagnóstico precoz** de la toxicidad por T-Dxd y junto con los hallazgos clínicos, decidir su manejo y seguimiento óptimo en un equipo médico multidisciplinar.
 - Debido al creciente uso de este tratamiento en diferentes neoplasias, el radiólogo debe estar familiarizado con los patrones de toxicidad pulmonar, su diagnóstico diferencial y su manejo.
-

Bibliografía.

- 1) Cortés A, Alarcón JJ, García De Vicente A, Torres Rubio P, Alfaro Oliver N, Gimeno Guadalupe Y, et al. CAPTURE ILD STUDY - Trial In Progress: An observational, multicentre, retrospective Cohort Study to explore the use of an AI Tool for Detection of Interstitial lung disease in Patients with Locally Advanced/ Metastatic Breast Cancer Treated with T-DXd in Real-World setting. En: Tendiento Puentes. Toledo; 27-29 de noviembre de 2025.
 - 2) Abuhelwa Z, Alloghbi A, Alqahtani A, Nagasaka M. Trastuzumab Deruxtecan-Induced Interstitial Lung Disease/Pneumonitis in ERBB2-Positive Advanced Solid Malignancies: A Systematic Review. *Drugs*. 2022;82(9):979–987.
 - 3) Swain, S. M., Nishino, M., Lancaster, L. H., Li, B. T., Nicholson, A. G., Bartholmai, B. J., Naidoo, J., Schumacher-Wulf, E., Shitara, K., Tsurutani, J., Conte, P., Kato, T., Andre, F., & Powell, C. A. (2022). Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-DXd)–related interstitial lung disease/pneumonitis—Focus on proactive monitoring, diagnosis, and management. *Cancer Treatment Reviews*, 106, 102378.
 - 4) Tarantino P, Tolaney SM. Detecting and Managing T-DXd–Related Interstitial Lung Disease: The Five “S” Rules. *JCO Oncol Pract*. 2023;19:526-527.
 - 5) Cereser L, Della Rossa S, Sparascio F, Gerratana L, Minisini AM, Puglisi F, et al. Chest computed tomography of trastuzumab-deruxtecan (T-DXd)-related interstitial lung disease: Key points for radiologists. *Eur J Radiol*. 2026;194:112499.
 - 6)Ufuk F. Radiologic patterns of interstitial lung disease: a pictorial review based on the 2025 European Respiratory Society/American Thoracic Society Classification. *Diagn Interv Radiol*. 26 de febrero de 2026.
-

Bibliografía.

- 7) Nishino M, Kusumoto M, Bankier AA, Kurihara Y, Zhang L, Rasheed Z, et al. Trastuzumab Deruxtecan–Related Interstitial Lung Disease/Pneumonitis: Computed Tomography Imaging Patterns to Guide Diagnosis and Management. JCO Precis Oncol. 2023;7:e2300391.
 - 8) Baba T, Kusumoto M, Kato T, Kurihara Y, Sasaki S, Oikado K, et al. Clinical and imaging features of interstitial lung disease in cancer patients treated with trastuzumab deruxtecan. Int J Clin Oncol. 2023 Dec;28(12):1585-1596.
 - 9) Powell CA, Modi S, Iwata H, Takahashi S, Smit EF, Siena S, et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies. ESMO Open. 2022 Aug;7(4):100554.
 - 10) National Cancer Institute, CTCAE and Adverse Event Reporting, CTCAE v5.0 quick reference 2017, Available at: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events#ctep-ctcae>.
-