

## ЛЕГОЧНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

© С.А. Кулева<sup>1,2</sup>, М.Б. Белогурова<sup>2</sup>, С.В. Иванова<sup>1</sup>, Л.И. Мельник<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**Резюме.** Одним из грозных осложнений комбинированного лечения злокачественных опухолей нередко является пневмотоксичность. Пульмониты, которые развиваются после лечения, подразделяются на ранние и поздние, вызывающие ухудшение дыхательных функций. В статье рассматриваются вопросы возникновения легочной токсичности после лучевой терапии и химиотерапии, особенно с включением блеомицина. Наиболее существенным неблагоприятным последствием применения блеомицина является интерстициальный пульмонит с последующим фиброзом легкого, который диагностируется у 46 % пациентов. Смертность пациентов с блеомицин-индуцированным пульмонитом составляет 3 %. В статье подробно описаны клинические проявления данного осложнения и методы его диагностики. Выявляется зависимость частоты пульмонитов от дозы препарата. Блеомицин-ассоциированный пульмонит диагностируется у 3–5 % больных, получивших дозы  $\leq 300$  мг, и у 20 % пациентов после суммарных доз  $\geq 500$  мг. Помимо исследования функциональных легочных тестов, в статье предложена методика выполнения КТ органов грудной клетки с построением трехмерных реконструкций с помощью приложения «Volume rendering», позволяющая диагностировать раннюю и позднюю пневмотоксичность. Диагностика поздней пневмотоксичности затруднена, т.к. при этом осложнении клиническая симптоматика, как правило, отсутствует, либо выражена в умеренной и незначительной степени (одышка при нагрузке, склонность к тахикардии). Для своевременной диагностики такого состояния необходимо тщательное ежегодное обследование с контролем лабораторных тестов, включая спирометрию и измерение диффузационной способности легких, а также контрольная рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки. Градиент плотности легочной ткани сравнительно мал для визуальной оценки умеренно выраженного диффузного пневмофиброза, и использование трехмерных реконструкций изображений позволяет улучшить восприятие данных, при этом не требуется дополнительное сканирование исследуемой области.

**Ключевые слова:** дети; лимфома Ходжкина; пневмотоксичность.

## PULMONARY TOXICITY OF ANTICANCER THERAPY FROM CHILDHOOD HODGKIN'S LYMPHOMA

© S.A. Kuleva<sup>1,2</sup>, M.B. Belogurova<sup>2</sup>, S.V. Ivanova<sup>1</sup>, L.I. Mel'nik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov Oncology Research Institute, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

**Abstract.** Pulmonary toxicity is one of serious complications of combined modality treatment for malignant tumors. Issues of pulmonary toxicity after radiation therapy and bleomycin-included chemotherapy are considered in article. Pneumonitis developed after treatment divided into early and late, causing the deterioration of respiratory function. The article examines the emergence of pulmonary toxicity after radiotherapy and chemotherapy, especially with the inclusion of bleomycin. The most significant adverse effect of the bleomycin using is interstitial pneumonitis followed by pulmonary fibrosis, which is diagnosed in 46 % patients. The mortality of patients with bleomycin-induced pulmonitis is 3 %. The article describes the clinical manifestations of complications and methods of diagnosis. Bleomycin-associated pneumonitis diagnosed in 3–5 % patients receiving doses of  $\leq 300$  mg, and in 20 % patients after total doses  $\geq 500$  mg. In addition to the study of pulmonary function tests in the article the technique of performing CT of the chest with the construction of three-dimensional reconstructions using applications “Volume rendering”, allow to diagnose early and late pulmonary toxicity. The diagnostics of the late pulmonary toxicity are difficult because clinical symptoms are usually absent or expressed at moderate and low level. For timely diagnosis of this condition should be carefully controlled to an annual survey of laboratory tests, including spirometry and measurement of carbon monoxide diffusing capacity, as well as the control radiography and CT of the chest. The density gradient of the lung tissue is relatively small for the visual assessment of moderate diffuse pulmonary fibrosis, and the use of three-dimensional image allows you to improve the perception of the data, without the need for additional scanning study area.

**Key words:** children; Hodgkin's lymphoma; pulmonary toxicity.

Введение в программы терапии злокачественных опухолей лекарственного цитостатического и цитотоксического лечения существенно отразилось на показателях выживаемости, которые при отдельных нозологиях превысили 80–90 %. Но эти результаты могут только выглядеть достижениями, т. к. со временем у некоторых пациентов, излеченных от рака, начинают появляться новые проблемы, нередко снижающие качество жизни. Из них можно выделить отдаленные последствия химиолучевой терапии.

Одним из осложнений специфической терапии злокачественных опухолей являются пульмониты, которые можно разделить на *ранние* (обусловленные облучением ткани легкого и/или химиотерапией, в первую очередь применением блеомицина) и *поздние* (постлучевые фиброзы ткани легкого и изменения, обусловленные применением блеомицина), вызывающие ухудшение дыхательных функций. Постлучевые осложнения известны давно, в то время как роль блеомицина стала обсуждаться лишь в последнее время. Следует отметить, что в случаях, когда используется блеомицин и проводится облучение лимфатических узлов средостения и/или легких, трудно идентифицировать роль каждого из этих лечебных методов в возникновении легочных осложнений.

Последствия применения цитостатиков (в частности, блеомицина) на дыхательную систему стали привлекать внимание лишь недавно [1]. При более тщательном обследовании функции легких (FEV — forced expiratory volume in 1 second — объем форсированного выдоха за 1 секунду; FVC — functional vital capacity — функциональная остаточная емкость легких; TLC — total lung capacity — общая емкость легких; DLCO — carbon monoxide diffusing capacity — диффузационная способность легких), как правило, выявляются нарушения, не сопровождающиеся клиническими симптомами. Наиболее существенным неблагоприятным последствием применения блеомицина является интерстициальный пульмонит с последующим фиброзом легкого. Индуцированный блеомицином пульмонит диагностируется у 46 % больных [8].

Смертность пациентов с блеомицин-индуцированным пульмонитом составляет 3 % [6]. Клинические проявления легочной токсичности, обусловленной блеомицином, обычно отмечаются уже во время лечения, но пульмонит может развиться и в более поздние сроки [10]. К примеру, в 2008 г. в Японии онкопедиатрами наблюдалась 15-летняя девочка с легочным фиброзом, прогрессирующим ухудшением функций дыхания и пневмотораксом [9]. Больная была лечена в годовалом возрасте

по поводу опухоли эндодермального синуса. Каких-либо радиологических находок со стороны легких во время и после лечения не было. Первые симптомы появились в 3-летнем возрасте, когда у девочки развился респираторный дистресс-синдром, течение которого ухудшалось с возрастом. В 13-летнем возрасте наблюдался спонтанный пневмоторакс.

Выявляется зависимость частоты пульмонитов от дозы препарата. Блеомицин-ассоциированный пульмонит диагностируется у 3–5 % больных, получивших дозы  $\leq 300$  мг, и у 20 % пациентов после суммарных доз  $\geq 500$  мг. Но иногда и небольшие дозы блеомицина (14 мг), примененного в комбинации с адиабластином, циклофосфамидом, винкристином, метотрексатом и дексаметазоном, могут стать причиной пульмонита [2].

В начальных фазах пульмонита аускультативно отмечаются хрипы, которые проявляются раньше клинических симптомов и рентгенологических находок. Поскольку рентгенография легких не выявляет ранний пульмонит, рекомендуется выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Из функциональных тестов оправдано исследование DLCO, измерение жизненной и общей емкости легких. Тем не менее большинство авторов считает эти исследования (включая ПЭТ) недостаточно адекватными для выявления пульмонита на ранних этапах его развития. Строгий мониторинг числа дыханий, кислородная сатурация и тщательная аускультация с целью выявления дыхательных шумов очень важны для своевременной диагностики блеомицин-ассоциированного пульмонита.

По данным авторов из Стэнфордского университета (группа S. Donaldson), при изучении результатов обследования 40 детей, подвергавшихся химиотерапии с блеомицином и облучению средостения в мантельном режиме в СОД 15 Гр, у трети больных было отмечено наличие не проявляющихся клинически изменений функций легких [4]. Отклонения имели обструктивный характер у 5 больных, рестриктивный — у 6, в двух случаях выявлено снижение значений DLCO. Причиной этих нарушений авторы считают облучение и применение блеомицина. При наблюдении в отдаленные сроки (в среднем 6,5 лет) эти изменения функций легких сохранились.

В исследованиях CCSG 521-P (Children's Cancer Study Group — группа изучения опухолей у детей) предпринята попытка изучить острую легочную токсичность блеомицина [3]. В работу включены сведения о 64 больных в возрасте до 18 лет, подвергавшихся лечению по поводу лимфомы Ходжкина (ЛХ) III–IV стадии (у 17 пациентов отмечалось поражение ткани легких). Проводилось 12 циклов

ABVD ([A]driamycin, [B]leomycin, [V]inblastine, [D]acarbazine — адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и облучение в объеме «вовлеченных» полей (IF — involved field) в СОД 21 Гр (на легкие — 10,5 Гр). Средний срок наблюдения за пациентами составил 43 мес. Острая легочная токсичность 3–4-й степени отмечена у 6 больных, у 3 пациентов клинических симптомов не было, и токсичность диагностирована на основании снижения DLCO. Следует отметить, что явления токсичности наблюдались при сравнительно небольших суммарных дозах блеомицина ( $85\text{--}160 \text{ mg/m}^2$ ).

В одной из работ были изучены легочные нарушения у пациентов, леченных в 1983–1989 гг. с использованием не менее трех циклов ABVD и облучения в режиме IF при СОД на легкие 20 Гр [2]. Из 27 больных, включенных в исследование, у 19 предпринято облучение лимфатических узлов средостения (у 5 пациентов в СОД 20 Гр, у 14 детей — 21–44 Гр). Средний срок между окончанием лечения и исследованием легочной функции — 76 месяцев. Выяснилось, что лишь у 12 больных (44 %) отсутствовали клинические проявления и функциональные отклонения со стороны дыхательной системы. У трех детей отмечалась одышка при нагрузке (у одного из них имел место кашель со слизью). Характерно, что функциональные проблемы были патологическими лишь в одном случае. У 5 больных отмечались рестриктивные нарушения, а у 8 — изолированная диффузная недостаточность. Выявленные изменения авторы связывают с интенсивным облучением средостения и применением блеомицина.

Другие авторы при обследовании 116 больных через 5 лет после лечения ЛХ (лучевая терапия (ЛТ) или ЛТ+полихимиотерапия (ПХТ) с блеомицином), пришли к выводу, что у 30 % пациентов выявляются нарушения со стороны дыхательной системы (фиброз легочной ткани и ухудшение функциональных проб) [7]. При многофакторном анализе было выяснено, что только ПХТ с блеомицином (средняя кумулятивная доза  $120 \text{ mg/m}^2$ ) приводит к этим осложнениям.

В исследование St. Jude Hospital включены сведения о 37 детях, леченных в 1983–1988 гг. с использованием мантельного облучения в дозах 18–20 Гр на средостенные и бронхопульмональные лимфатические узлы; узловые поражения легочной паренхимы облучали в дозах 14–16 Гр [5]. Для индуктивной ПХТ использовали схемы COP/ABVD ([C]yclophosphamide, [O]ncovin, [P]rednisolone — циклофосфамид, винクリстин, преднизолон/[A]driamycin, [B]leomycin, [V]inblastine, [D]acarbazine — адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) в альтер-

нирующем режиме. При снижении  $\text{DLCO} < 50\%$  от долечебного уровня блеомицин отменялся. Спирограмма выполнялась до назначения блеомицина, после завершения радиотерапии, в конце всей лечебной программы и ежегодно при наблюдении в динамике. Средний срок наблюдения за больными составил 93 мес. (56–126 мес.). Выяснилось, что функциональные легочные тесты снижались в первые 6 мес. после лечения и имели самый низкий уровень через 1 мес. после лучевой терапии. Хотя и отмечалось их постепенное улучшение, показатели не достигали исходных значений и к 2-летнему сроку наблюдения. При последнем обследовании у 70 % больных показатели легочных тестов были умеренно снижены, однако лишь у одного больного отмечены клинические проявления в виде одышки при нагрузке. Рентгенологически выявлен парадиастинальный фиброз ткани легких. У него же имели место множественные спонтанные пневмотораксы, потребовавшие оперативного лечения. При первичном лечении этого пациента проведено мантельное облучение лимфатических узлов в СОД 20 Гр и облучение ткани легких в СОД 13 Гр. Суммарная доза блеомицина составила всего  $20 \text{ mg/m}^2$ . В заключение авторы отмечают, что необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, поскольку полученные результаты не позволяют однозначно высказаться о роли доз облучения и блеомицина в развитии легочных осложнений.

В клинике НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова для диагностики ранней и поздней пневмотоксичности помимо исследования функциональных легочных тестов, активно используется компьютерная томография (КТ).

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Больной П., 18 лет, получал лечение по поводу лимфомы Ходжкина ШВа ст. с поражением шейно-надключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов. Лечение состояло из 6 циклов полихимиотерапии и консолидирующего облучения в режиме IF. Кумулятивная доза блеомицина составила  $108 \text{ mg/m}^2$ . После завершения лечебной программы пациент наблюдался в поликлинике института. Спирограмма была без патологии. КТ проводилась на мультиспиральном томографе Brilliance-64 (Philips) толщиной среза 2 мм с построением объемных реконструкций изображения. Градиент плотности участков нормальной и уплотненной легочной ткани доходил до 112 HU. При контрольной КТ органов грудной клетки с построением трехмерных реконструкций с помощью приложения «Volume rendering», выполненной через 6 мес. после завершения специфиче-



**Рис. 1. Компьютерная томография грудной клетки пациента П., 18 лет. Диффузный пульмонит (острая лекарственная пневмоксичность)**

ской лекарственной терапии, визуализация объема заключалась в присвоении значения затененности и цвета каждому voxelю в соответствии с заданными параметрами. На экран были выведены объемные данные, улучшающие зрительное восприятие имевшихся КТ-данных. На рисунке 1 представлена объемная реконструкция с помощью приложения «Volume rendering»: участки пониженной пневматизации — желто-зеленый спектр, области нормальной воздушности — фиолетовый спектр. Заключение: диффузный пульмонит.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

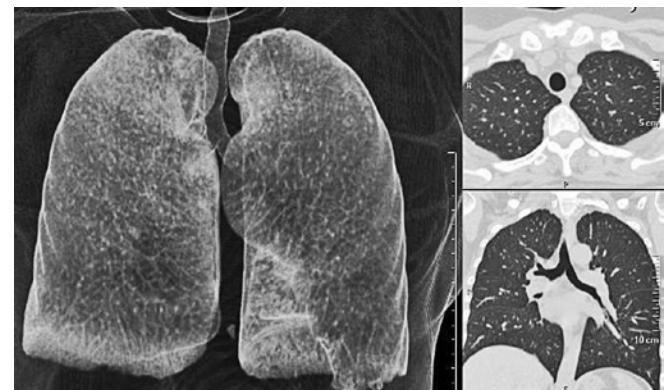
Больная Ч. в возрасте 15 лет лечилась в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова по поводу лимфомы Ходжкина IIIA<sub>1</sub> ст. с поражением шейно-надключичных, медиастинальных лимфатических узлов, селезенки. Было проведено 6 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD и последующее консолидирующее облучение вовлеченных зон в дозе 36 Гр. Кумулятивная доза блеомицина составила 144 мг/м<sup>2</sup>. Через 2 года сохранилась полная ремиссия основного заболевания. При контрольном обследовании жалоб не предъявляла. Однако при КТ органов грудной клетки с использованием приложения «Volume rendering» диагностирован парамедиастинальный (постлучевой) и диффузный пневмофиброз (рис. 2).

На спирограмме отмечены рестриктивные изменения (рис. 3).

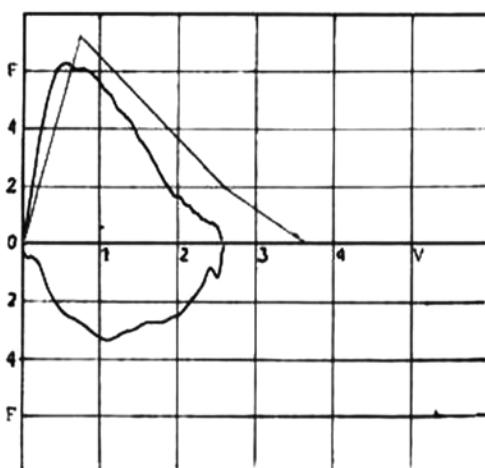
Появление острого пульмонита требует обязательной отмены блеомицина, проведения системной антибактериальной и противовос-

палительной терапии, перехода на схемы лечения препаратами, не обладающими пневмоксичностью.

Диагностика поздней пневмоксичности затруднена, т. к. при этом осложнении клиническая симптоматика, как правило, отсутствует, либо выражена в умеренной и незначительной степени (одышка при нагрузке, склонность к тахикардии). Для ранней диагностики такого состояния необходимо тщательное ежегодное обследование с контролем лабораторных тестов, включая спирометрию и измерение DLCO, а также контрольная рентгенография и КТ органов грудной клетки. Градиент плотности легочной ткани сравнительно мал для визуальной оценки умеренно выраженного диффузного пневмофиброза, и использование трехмерных реконструкций изображений



**Рис. 2. Компьютерная томография грудной клетки пациентки Ч., 22 года. Паремедиастинальный (постлучевой) и диффузный пневмофиброз**



**Рис. 3. Спирограмма пациентки Ч., 22 года. Рестриктивные изменения: FVC — 2,57 л/с (↑), FEV — 2,37 л/с (условная норма), FEV/FVC (индекс Тиффно) — 92,25% (↑). Легкое снижение жизненной емкости легких — 70,4%, повышение индекса Тиффно — 128%, должное значение 72%. Нарушение вентиляционной функции легких по рестриктивному типу**

с помощью приложения «Volume rendering» позволяет улучшить восприятие данных, при этом не требуется дополнительное сканирование исследуемой области (лучевая нагрузка минимальна).

Своевременная диагностика и лечение пневмокислотичности может предотвратить раннюю инвалидизацию пациента, тем самым улучшив качество его жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bauer K.A., Skarin A.T., Balikian J. Pulmonary complication associated with combination chemotherapy programs containing bleomycin. *Am. J. Med.* 1983; 74: 557–63.
2. Bossi G., Cerveri I., Volpini E. Long-term pulmonary sequelae after treatment of childhood Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 19–24.
3. Fryer C.J., Hutchinson R.J., Krailo M. Efficacy and toxicity of 12 courses of ABVD chemotherapy followed by low-dose regional radiation in advanced Hodgkin's disease in children: a report from the Children's Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 1971–80.
4. Hunger S.P., Link M.P., Donaldson S.S. ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2160–6.
5. Marina N.M., Greenwald C.A., Fairclough D.L. Serial pulmonary function studies in children treated for newly diagnosed Hodgkin's disease with mantle radiotherapy plus cycles of cyclophosphamide, vin-cristine, and procarbazine alternating with cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine. *Cancer.* 1995; 75: 1706–11.
6. Levi J.A., Raghavan D., Harvey V. The importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis germ cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1300–5.
7. Lund M.B., Kongerud J., Nome O. Lung function impairment in long-term survivors of Hodgkin's disease. *An. Oncol.* 1995; 6: 495–501.
8. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest.* 2001; 120: 617–24.
9. Tashiro M., Izumikawa K., Yoshioka D. Lung fibrosis 10 years after cessation of bleomycin therapy. *Tohoku J. Exp. Med.* 2008; 216: 77–80.
10. Uzer I., Ozguroglu M., Uzer B. Delayed onset bleomycin-induced pneumonitis. *Urology.* 2005; 66: 23–5.

## ◆ Информация об авторах

**Кулева Светлана Александровна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая. Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

**Белогурова Маргарита Борисовна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая. Кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

**Иванова Светлана Вячеславовна** – врач отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

**Мельник Лариса Ивановна** – научный сотрудник. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

**Kulyova Svetlana Aleksandrovna** – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

**Belogurova Margarita Borisovna** – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Oncology, Pediatric oncology and Radiation therapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

**Ivanova Svetlana Viacheslavovna** – Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

**Melnik Larisa Ivanovna** – Researcher of N.N. Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.