

Легочная токсичность, индуцированная блеомицином, у больных лимфомой Ходжкина

С.В.Шахтарина, А.А.Даниленко, Н.В.Афанасова, Н.А.Фалалеева, С.А.Иванов, А.Д.Каприн

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф.Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4

Информация об авторах

Шахтарина Светлана Васильевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф.Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (484) 399-31-01; e-mail: shakhtarina@mrrc.obninsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7056-0527>)

Даниленко Анатолий Александрович – д. м. н., старший научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф.Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (484) 399-31-01; e-mail: danilenkoanatol@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6798-6076>)

Афанасова Нина Васильевна – к. м. н., старший научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф.Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (484) 399-33-55; e-mail: shakhtarina@mrrc.obninsk.ru

Фалалеева Наталья Александровна – д. м. н., заведующая отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф.Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (484) 399-31-17; e-mail: falaleeva-n@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>)

Иванов Сергей Анатольевич – д. м. н., директор Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф.Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (484) 399-31-30; e-mail: oncurolog@gmail.com

Каприн Андрей Дмитриевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 945-19-35; e-mail: contact@nmicr.ru

Резюме

Блеомицин, входящий в большинство схем химиотерапии (ХТ) больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), обладает легочной токсичностью. Также известны осложнения облучения области средостения. Синергический эффект сочетания лучевой терапии и блеомицина рассматривается в литературе значительно реже и преимущественно при использовании суммарных очаговых доз (СОД) облучения 36–40 Гр. С 1998 г. при химиолучевой терапии (ХЛТ) больных ЛХ используются субрадикальные СОД облучения 20–30 Гр. **Целью** исследования явилась оценка легочной токсичности у больных ЛХ при ХЛТ – сочетании ХТ в режиме АВВД и облучения средостения в СОД 20–30 Гр. **Материалы и методы.** Обследованы больные ЛХ ($n = 142$), получившие ХТ АВВД и облучение средостения в СОД 20–30 Гр. Проанализированы классические и цифровые обзорные рентгенограммы, линейные и цифровые компьютерные томограммы органов грудной клетки, выполненные на различных этапах лечения и процесса наблюдения. **Результаты.** Изменения в легких обнаружены у 39 (27,5 %) из 142 больных в виде патологического легочного рисунка (интерстициальный пульмонит). В 10 (25,6 %) случаях определялась инфильтрация очагового или сливного типов (очаговый, сливной пульмонит), (7 % пациентов всей группы). Клинические проявления блеомицинового пульмонита (БП) отмечены у 6 (15,4 %) больных. При сроках наблюдения до 60 мес. фиброзные изменения в легких вне полей облучения отсутствовали. Частота лучевого пульмонита (ЛП) составила 17,6 %, лучевого фиброза – 35,9 %. Отмечены также фиброзные изменения преимущественно I степени (94,1 %). У больных ЛХ, перенесших БП, частота ЛП составила 17 (43,6 %) из 39 пациентов, лучевого фиброза – 23 (58,9 %), у лиц, не перенесших БП, – 9 (8,7 %) и 28 (27,2 %) из 103 больных соответственно ($p < 0,001$). **Заключение.** Установлено достоверно значимое повышение частоты ЛП и лучевого фиброза у больных ЛХ, перенесших БП.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, блеомицин, пульмонит, фиброз.

Для цитирования: Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Афанасова Н.В., Фалалеева Н.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Легочная токсичность, индуцированная блеомицином, у больных лимфомой Ходжкина. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 413–420. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-413-420

Bleomycin-induced pulmonary toxicity in Hodgkin's lymphoma patients

Svetlana V. Shakhtarina, Anatoliy A. Danilenko, Nina V. Afanasova, Natal'ya A. Falaleeva, Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin

A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Healthcare Ministry of Russia: ul. Koroleva 4, Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russia

Author information

Svetlana V. Shakhtarina, Doctor of Medicine, Leading Researcher, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (484) 399-31-01; e-mail: shakhtarina@mrrc.obninsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7056-0527>)

Anatoliy A. Danilenko, Doctor of Medicine, Senior Researcher, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (484) 399-31-01; e-mail: danilenkoanatol@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6798-6076>)

Nina V. Afanasova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (484) 39-9-33-55; e-mail: shakhtarina@mrrc.obninsk.ru

Natal'ya A. Falaleeva, Doctor of Medicine, Head of the Department of Drug Treatment of Malignant Neoplasms, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (484) 399-31-17; e-mail: falaleeva-n@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>)

Sergey A. Ivanov, Doctor of Medicine, Director, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (484) 39-9-31-30; e-mail: oncurolog@gmail.com

Andrey D. Kaprin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Radiological Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 945-19-35; e-mail: contact@nmicr.ru

Abstract

Bleomycin used as part of many chemo-therapeutic programs for treating Hodgkin lymphoma is associated with pulmonary toxicity. Development of complications after mediastinal radiotherapy is also well-known. However, the synergistic effect of the combination of radiotherapy and bleomycin is considered in the literature much less frequently and mainly when using the total focal doses (SOD) of 36 – 40 Gy. Since 1998 the chemo-radiotherapeutic regimens applied to the treatment of Hodgkin lymphoma in the MRRC (Obninsk) has involved subradical TTD of 20 – 30 Gy. The goal of the study is to evaluate pulmonary toxicity in Hodgkin lymphoma patients treated with chemo-radiotherapy involving ABVD and mediastinal treatment with TTD of 20 – 30 Gy. **Methods.** A series of 142 Hodgkin lymphoma patients received ABVD and mediastinal radiotherapy at the TTD 20 – 30 Gy. Conventional film and digital chest X-rays, linear and digital tomograms taken at different stages of treatment and follow up were analysed. **Results.** Changes in lungs in the form of a pathologic pulmonary pattern (interstitial pneumonitis) were seen in 39 (27.5%) of 142 patients. In 10 (25.6%) of 39 patients focal or confluent pneumonitis infiltration were found, that was 7% of the whole study group. Clinical evidence of bleomycin-induced pneumonitis was found in 6 (15.4%) of 39 patients. With follow-up terms up to 60 months fibrotic changes in lungs were absent. The occurrence of radiation pneumonitis was 17.6%, radiation fibrosis – 35.9%. Fibrotic changes were mainly grade 1 (94.1%). In HL patients with bleomycin-induced pneumonitis the occurrence of radiation pneumonitis was 43.6% (17 of 39 patients), radiation fibrosis – 58.9% (23 of 39 patients) while the corresponding figures for patients who did not have bleomycin-induced pneumonitis were 8.7% (9 of 103 patients) and 27.2% (28 of 103 patients), respectively ($p < 0.001$). **Conclusion.** A statistically significant increase in occurrence of radiation pneumonitis and radiation fibrosis was defined in HL patients who suffered bleomycin-induced pneumonitis.

Key words: Hodgkin lymphoma, bleomycin, pneumonitis, fibrosis.

For citation: Shakhhtarina S.V., Danilenko A.A., Afanasova N.V., Falaleeva N.A., Ivanov S.A., Caprin A.D. Bleomycin-induced pulmonary toxicity in Hodgkin's lymphoma patients. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 413–420 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-413-420

Блеомицин-содержащие схемы химиотерапии (ХТ) стали основными используемыми в лечении первичных больных лимфомой Ходжкина (ЛХ). Токсичность блеомицина хорошо известна. С применением блеомицина связано также развитие легочных синдромов – облитерирующего бронхолита, пневмонии, интерстициального пульмонита, который может завершиться фиброзом легких. Риск развития пульмонита, индуцированного блеомицином (БП), колеблется от 0 до 46 % [1–3]. Синергический эффект лучевой терапии (ЛТ) и блеомицина рассматривается значительно реже. При этом у больных ЛХ оцениваются осложнения ХТ и облучения средостения с применением суммарной очаговой дозы (СОД) 36–40 Гр [4–6]. Данные об осложнениях со стороны легких при применении уменьшенных СОД

облучения средостения и ХТ, содержащей блеомицин, у взрослых отсутствуют. В отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф.Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации субрадикальные СОД облучения 20–30 Гр при химиолучевой терапии (ХЛТ) больных ЛХ используются с 1998 г.

Целью исследования явилась оценка легочной токсичности у больных ЛХ при ХЛТ – сочетании ХТ в режиме ABVD (*Adriablastin* (*Doxorubicin*), *Bleomycin*, *Vinblastin*, *Dacarbazine*) и облучения средостения с подведением СОД 20–30 Гр.

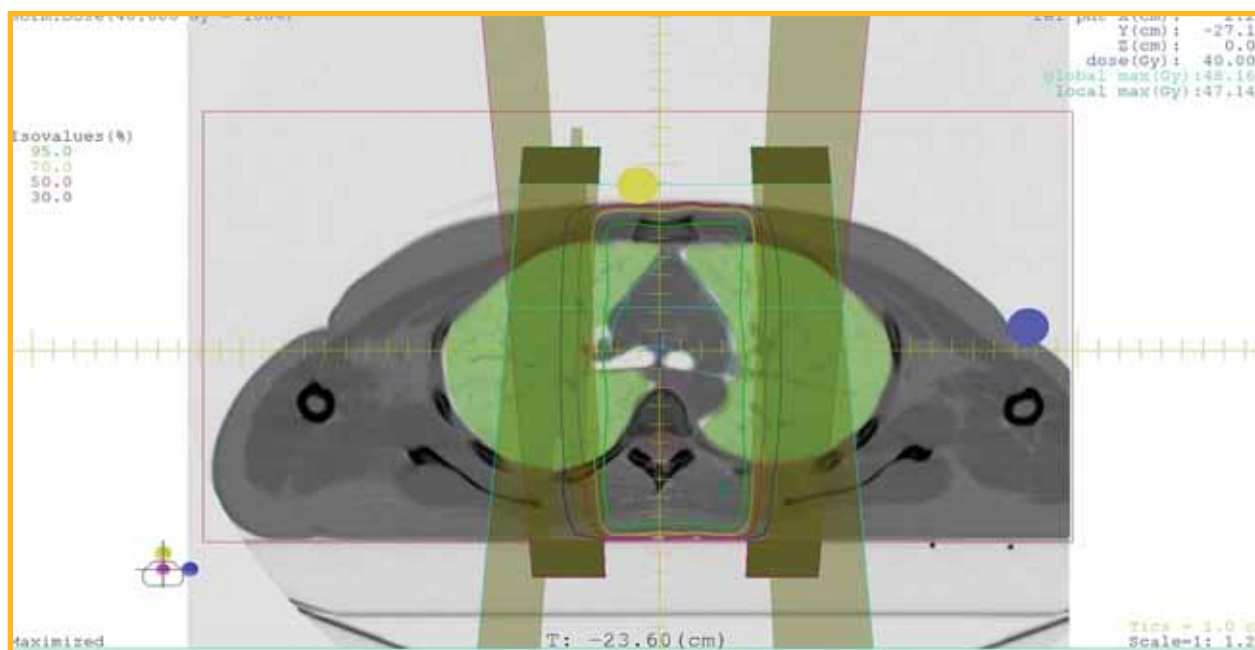


Рис. 1. Планирование облучения средостения с использованием блоков по краю поля облучения
Figure 1. Planning of mediastinal irradiation using blocks at the edge of the irradiation field

Материалы и методы

Анализ осложнений со стороны легких проведен у пациентов с ЛХ ($n = 142$), получивших комбинированную ХЛТ. ХТ проводилась по схеме ABVD в стандартных дозах (*Doxorubicin* — 25 мг / м², *Bleomycin* — 10 мг / м², *Vinblastin* — 6 мг / м², *Dacarbazine* — 375 мг / м²). Число циклов ХТ составляло 3–8 (медиана — 4,5).

ЛТ проводилась на γ -терапевтических аппаратах в традиционном режиме фракционирования дозы облучения. Область средостения облучалась с 2 противолежащих полей 5 раз в неделю. Разовая очаговая доза облучения составляла 1,8–2,0 Гр, СОД — 20–30 Гр.

Формирование поля облучения средостения проводилось в соответствии с рентгенологическими границами опухоли ко времени окончания ХТ. Клинико-дозиметрическое обеспечение облучения средостения проводилось с использованием 2D- и 3D-планирования (рис. 1).

Для изучения изменений в легких, обусловленных воздействием цитостатических препаратов и облучения, проанализированы классические и цифровые обзорные рентгенограммы (РГ), линейные и цифровые компьютерные томограммы (КТ) органов грудной клетки (ОГК), выполненные до лечения на различных его этапах, — после 2, 4, 6, 8 циклов ХТ, по окончании облучения средостения и в процессе наблюдения — через 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60 мес. после завершения программы лечения.

Оценены клинические проявления легочной токсичности; ранние и поздние лучевые повреждения легких оценены и систематизированы в соответствии с классификацией RTOG / EORTC [7] и шкалой LENT-SOMA [8].

Результаты

По результатам анализа РГ-исследований ОГК больных ЛХ ($n = 142$) изменения в легких в виде патологического по структуре тяжистого легочного рисунка, что обусловлено измененными сосудами, увеличением их количества, уплотнением интерстициальной ткани по ходу сосудов, вплоть до сосудов IV–V порядка, обнаружены в процессе ХТ у 39 (27,5 %) больных. Патологические изменения стромы были диффузными, двусторонними, воздушные бронхограммы отсутствовали. Помимо этого, на фоне усиленного легочного рисунка у 10 (25,6 %) из этих 39 больных выявлена очаговая или сливная инфильтрация, у 3 (7,7 %) отмечались уплотнение междолевой плевры и наличие внутритканевых септ (линии Керли). Таким образом, частота пульмонита составила 39 (27,5 %) случаев, интерстициального — 39 (27,5 %), очагового, сливного — 10 (7 %) из 142 больных. По данным КТ может быть получена более четкая информация об изменениях в легких.

РГ-картина представлена на рис. 2, 3.

Клинические проявления пульмонита отмечены у 6 (15,4 %) из 39 пациентов. У 5 пациентов клинические проявления были умеренными. Отмечался



Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больной В. 32 лет. Лимфома Ходжкина, стадия IIВ; 4 цикла химиотерапии по схеме ABVD. В задних отделах S3 обоих легких отмечено усиление легочного рисунка, сближение его элементов (области очерчены). Блеомициновый пульмонит

Figure 2. Computed tomography of the chest organs of patient V., 32 years old. Hodgkin's lymphoma, stage IIB; 4 cycles of ABVD chemotherapy. In the posterior parts of S3 of both lungs, there was an increase in the pulmonary pattern, the convergence of its elements (areas are outlined). Bleomycin-induced pneumonitis

подобный пневмонии синдром — субфебрильная температура, сухой кашель, одышка легкой степени (I степень по шкале одышки (*Medical Research Council Dyspnea Scale* — MRC)). На РГ ОГК у этих больных определялась инфильтрация легочной ткани крупноочагового или сливного характера в нижних долях легких. Особенности в показателях периферической крови не отмечено. У 1 больного после 6-го цикла ХТ развился двусторонний тотальный альвеолит, сопровождавшийся тяжелыми клиническими проявлениями. Отмечались кашель с незначительным количеством светлой мокроты, акроцианоз, выраженная одышка (IV степень по MRC), тахикардия (120–130 в минуту), фебрильная температура. На РГ ОГК в обоих легких по всем легочным полям на фоне усиленного легочного рисунка определялись многочисленные очаговые тени (рис. 3).

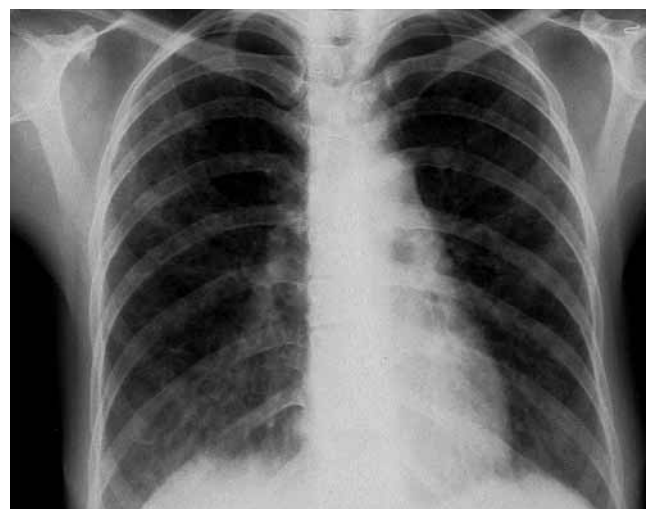


Рис. 3. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больной В. 33 лет. Лимфома Ходжкина, стадия ПЕА; 4 цикла ABVD. Блеомициновый пульмонит

Figure 3. Direct plain chest X-ray of patient V., 33 years old. Hodgkin's lymphoma, stage ПЕА; 4 cycles of ABVD. Bleomycin-induced pneumonitis

РГ-признаки лекарственного пульмонита регистрировались уже после 1–2 циклов ХТ, достигнув наибольшей частоты к 5-му циклу.

РГ-признаки лучевого пульмонита (ЛП) зарегистрированы у 25 (17,6 %) из 142 больных. На РГ ОГК в зоне облучения (прикорневые, парамедиастинальные отделы легких) отмечалось появление инфильтрации легочной ткани интерстициального (22 (15,5 %)) и сливного (3 (2,1 %)) характера (рис. 4).

ЛП, сопровождавшийся клиническими проявлениями (сухой кашель, субфебрильная температура, одышка I степени по MRC), наблюдался у 5 (20 %) из 25 больных. Таким образом, частота ЛП с клиническими проявлениями составила 5 (3,5 %) случаев из 142 больных. Изменения, характерные для ЛП, выявлялись непосредственно после ЛТ и в течение 3 мес. после ее окончания.

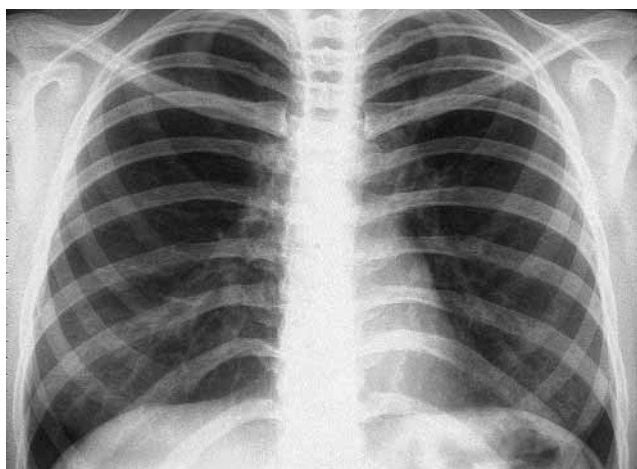


Рис. 4. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больной К. 20 лет. Лимфома Ходжкина, стадия IIA; химиотерапия + лучевая терапия области средостения, суммарная очаговая доза – 30 Гр. Лучевой пульмонит I степени

Figure 4. Direct plain chest X-ray of patient K., 20 years old. Hodgkin's lymphoma, stage IIA; chemotherapy + radiation therapy of the mediastinal region, the total focal dose is 30 Gy. Grade I radiation pneumonitis

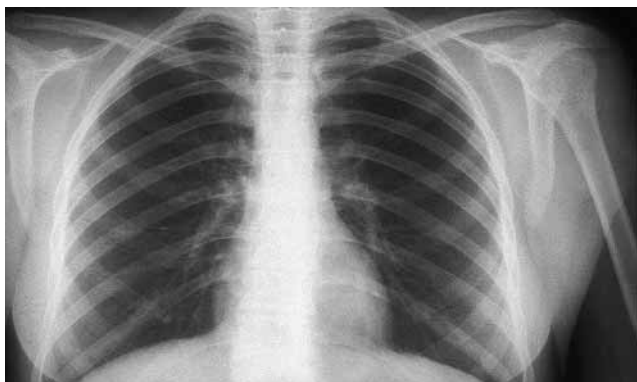


Рис. 5. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больной А. 22 лет. Лимфома Ходжкина, стадия IIХЕВ; химиотерапия + лучевая терапия области средостения, суммарная очаговая доза – 30 Гр; 26 мес. после лечения. Фиброз парамедиастинальных отделов легких I степени

Figure 5. Direct plain chest X-ray of patient A., 22 years old. Hodgkin's lymphoma, stage IIХЕВ; chemotherapy + radiation therapy of the mediastinal region, total focal dose – 30 Gy; 26 months after treatment. Fibrosis of the paramediastinal lungs of the 1st degree



Рис. 6. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больного А. 35 лет. Лимфома Ходжкина, стадия IIХА; химиотерапия + лучевая терапия области средостения, суммарная очаговая доза – 30 Гр; 37 мес. после лечения. Фиброз парамедиастинальных отделов легких II степени

Figure 6. Direct plain chest X-ray of patient A., 35 years old. Hodgkin's lymphoma, stage IIХА; chemotherapy + radiation therapy of the mediastinal region, total focal dose – 30 Gy; 37 months after treatment. Fibrosis of the paramediastinal lungs of the 2nd degree

Поздние лучевые изменения в легких были обнаружены у 51 (35,9 %) из 142 пациентов. На РГ ОГК через ≥ 1 года после лечения в зонах облучения (прикорневые и парамедиастинальные отделы легких) отмечалось усиление, деформация, сближение элементов легочного рисунка (фиброз I степени; рис. 5) или сочетание указанных изменений с некоторым

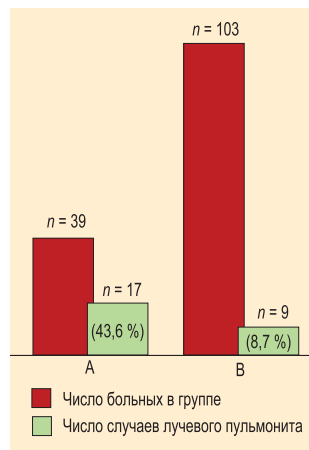


Рис. 7. Частота развития лучевого пульмонита в зависимости от наличия предшествовавшего блеомицинового пульмонита

Примечание: А – больные, перенесшие блеомициновый пульмонит, В – без предшествовавшего блеомицинового пульмонита.

Figure 7. The incidence of radiation pneumonitis, depending on the presence of preceding bleomycin-induced pneumonitis. Note: A, patients who have been exposed to bleomycin-induced pneumonitis; B, without previous bleomycin-induced pneumonitis.

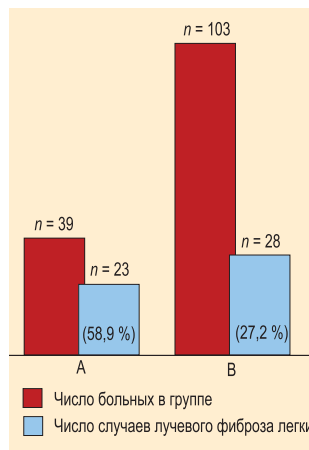


Рис. 8. Частота формирования лучевого фиброза легких в зависимости от предшествовавшего блеомицинового пульмонита

Примечание: А – больные, перенесшие блеомициновый пульмонит, В – без предшествовавшего блеомицинового пульмонита.

Figure 8. The frequency of formation of radiation pulmonary fibrosis depending on the preceding bleomycin-induced pneumonitis. Note: A, patients who have been exposed to bleomycin-induced pneumonitis; B, without previous bleomycin-induced pneumonitis.

смещением корней легких вверх и медиально (фиброз II степени; рис. 6).

Из общего числа фиброзов (48 (94,1 %) из 51 случая) составлял фиброз I степени. Таким образом, фиброзные изменения прикорневых и парамедиастинальных отделов легких I степени зарегистрированы у 48 (33,8 %) больных, II — у 3 (2,1 %) из 142 пациентов, получивших ХЛТ. Фиброзные изменения III степени отсутствовали. Клинических проявлений не отмечено.

При динамическом РГ-наблюдении до 60 мес. после лечения фиброзные изменения вне полей облучения средостения отсутствовали, в т. ч. у пациентов, перенесших БП.

Оценена вероятность влияния БП ($n = 43$) на развитие ЛП и лучевого фиброза легких после ХЛТ с применением ХТ ABVD и облучения средостения в СОД 20–30 Гр (рис. 7, 8).

Установлено повышение частоты ЛП ($p < 0,001$) и лучевого фиброза ($p < 0,001$) у больных ЛХ, перенесших БП.

Обсуждение

При анализе изменений в легких у больных ЛХ, получивших ХТ ABVD, установлено, что токсические изменения в легких, обусловленные воздействием цитостатических препаратов, регистрировались прежде всего рентгенологически (классическая цифровая РГ ОГК). Частота выявленных РГ-проявлений легочной токсичности ХТ ABVD в данном исследовании (27,5 %) оказалась в пределах значений, полученных по данным других исследований.

Вместе с тем клинические проявления БП у больных в настоящем исследовании по сравнению с данными других работ, встречались существенно реже (4,2 %) — у 1 (0,7 %) пациента из 142 больных с выраженными клиническими проявлениями.

Несмотря на наличие токсического поражения легких цитостатическими препаратами, прежде всего блеомицином, при динамическом РГ-наблюдении пациентов, перенесших БП и обследованных через 3–5 лет после лечения, случаев развития диффузного пневмофиброза не зарегистрировано на протяжении всего периода наблюдения.

Учитывая возможность выявления ранних субклинических проявлений легочной токсичности цитостатических препаратов при классической РГ ОГК, РГ-мониторинг состояния легких в процессе проведения ХТ (перед началом каждого цикла) является эффективным методом для предупреждения развития серьезных клинических проявлений лекарственного пульмонита.

В настоящее время схема ХТ ABVD является «золотым стандартом» лечения первичных больных ЛХ ранних стадий. Оптимальное количество циклов ХТ по схеме ABVD для этих больных составляет, как правило, 6, но может быть ограничено 4 и даже 2 без потери эффективности терапии [9]. В исследовании *W.G.Martin et al.* установлено, что при исключении блеомицина из схемы ABVD при развитии пульмони-

та 5-летняя выживаемость не ухудшилась [1]. Таким образом, выделение категории пациентов, у которых количество циклов ХТ по схеме ABVD может быть сокращено без ущерба эффективности лечения ЛХ, может способствовать уменьшению частоты БП.

Развитие БП происходит обычно в процессе лечения блеомицином, однако описано появление его и спустя 6 мес. после окончания цитотоксической терапии [10]. РГ-признаки лекарственного пульмонита могут появиться уже после 1-го цикла ХТ с включением блеомицина, достигая наибольшей частоты к 5-му циклу.

Проявление БП у пациентов начинается обычно с непродуктивного кашля, одышки при нагрузке, иногда — лихорадки. По мере развития пульмонита одышка может прогрессировать, проявляясь и в покое, может появиться цианоз. При физикальном обследовании в начальных фазах слышится двусторонняя базальная крепитация, при дальнейшей прогрессии пульмонита — «бронхиальное» дыхание и шум трения плевры.

Легочная токсичность блеомицина отличается от субклинического проявления до случаев со смертельным исходом. В исследовании *W.G.Martin et al.* (2005) БП развился в процессе проведения ХТ по схеме ABVD у 25 (18 %) из 141 больного ЛХ, причем в 6 случаях пульмонита отмечен летальный исход, а медиана выживаемости снизилась с 90 до 63 % [1]. Почти такая же частота БП — 28 (15 %) из 186 случаев, но без летальных случаев, показана *J.Ngeow et al.* [11].

Клиническая диагностика БП затруднена в связи с тем, что его проявления схожи с некоторыми другими возможными состояниями, такими как пневмония или поражение легких ЛХ, особенно в случаях прогрессии опухоли [12].

Типичные рентгенологические признаки — двусторонние инфильтраты в нижних отделах легких, состоящие из интерстициального и альвеолярного компонентов, захватывающие в конечном итоге всю долю легкого. Тем не менее БП может ограничиться одной стороной и лишь фокальным инфильтратом.

При КТ проявление БП регистрируется раньше, чем при обычной РГ ОГК. При этом у большинства пациентов можно увидеть небольшие линейные субплевральные поражения в нижних долях легких [13].

Результаты анализа гистологического материала, полученного с помощью трансбронхиальной биопсии, обычно неинформативны в связи с отсутствием каких-либо патогномоничных признаков БП. В большинстве случаев поражение характеризуется сквамозной метаплазией бронхиолярного эпителия, инфильтрацией альвеол и альвеолярных септ клетками воспаления, отеком и фокальными отложениями коллагена, участками фиброза. Тем не менее гистологическая оценка ткани легкого в совокупности с данными инструментальных и лабораторных исследований помогает решать вопросы сложной дифференциальной диагностики [14].

Из-за схожести симптомов БП с другими заболеваниями диагностика его строится путем исключе-

ния. Другие заболевания могут быть верифицированы путем культурального исследования мокроты, проведением полимеразной цепной реакции, исключающей наличие патогенных вирусов, или серологических реакций с определением антигенов возбудителей специфической пневмонии. Появление признаков БП часто относится на счет бактериальной пневмонии, однако назначаемые антибактериальные препараты не дают желаемого результата. После разрешения пульмонита пациенты обычно выздоравливают с полным регрессом симптомов [15].

Выявление БП в ранней фазе необходимо для своевременного прекращения дальнейших введений блеомицина. Полезными могут быть подсчет лейкоцитов в лаважной жидкости, РГ ОГК. Информативным методом является оценка дыхательной функции легких.

Нередко наличие БП (особенно при очаговой или сливной инфильтрации) принимается за прогрессию ЛХ и должно учитываться с целью дифференциальной диагностики.

Предполагалось, что комбинация блеомицина и радиотерапии может быть синергичной. По данным исследования *S.J.Horning et al.* показано, что спустя 3 года после лечения больных ЛХ, включавшего облучение средостения с медианой дозы 44 Гр и блеомицин (медиана кумулятивной дозы — 120 мг / м²), у 37 % пациентов жизненная емкость легких (ЖЕЛ) уменьшилась более чем на 20 %, в то время как такое же его снижение наблюдалось лишь у 32 и 19 % больных, получивших только медиастинальное облучение или только ХТ с блеомицином соответственно [5]. *A.Hirsch et al.* показано, что у больных ЛХ, получивших содержащую блеомицин (медиана кумулятивной дозы — 120 мг / м²) ХТ с последующим облучением средостения (медиана СОД — 36 Гр), легочные симптомы (кашель, одышка) появились в период лечения и до 6 мес. после его окончания у гораздо большего числа пациентов по сравнению с получившими только ХТ (50 и 21 % соответственно). Однако спустя 15 мес. такого различия между группами уже не отмечалось [4].

В исследовании *A.Macann et al.* также не выявлено усиления легочной токсичности за счет ЛТ, следовавшей за ХТ с включением блеомицина [16].

Влияние ХТ на частоту ЛП исследовано *A.Hirsch et al.* Оценивались ЖЕЛ и диффузионная способность легких (ДСЛ) (выделение окиси углерода) у больных ЛХ ($n = 60$) IA–IIIA стадии. Только ХТ ABVD получили 30 пациентов, остальные — комбинированную ХЛТ. В процессе проведения ХТ уменьшение дозы или исключение дальнейших введений блеомицина потребовалось по клиническому показанию у 14 (23,3 %). При последовавшем за ХТ мантиевидном облучении СОД области средостения составила 36 Гр. Уменьшение ЖЕЛ и ДСЛ зарегистрировано после окончания ХТ у 37 % пациентов. По завершении ЛТ у 8 % из них отмечено дальнейшее ухудшение этих показателей [4].

Противоположный вывод сделан *A.Macann et al.* По результатам исследования изучалась эффективность и токсичность ХТ по схеме BAGCORP (блеомицин, доксорубицин, циклофосфан, винкристин, прокарбазин, гемцитабин, преднизолон) у больных ЛХ II–IV стадии. Набор пациентов ($n = 27$) был прекращен досрочно в связи с развитием серьезных легочных осложнений в процессе или сразу по окончании ХТ ($n = 8$), в т. ч. со смертельным исходом ($n = 1$). Столь сильный токсический эффект со стороны легочной ткани отнесен на счет взаимного потенцирующего влияния блеомицина и гемцитабина. Консолидирующая ЛТ с подведением СОД 36 Гр выполнена у 15 пациентов, в т. ч. с предшествовавшим цитостатическим пульмонитом ($n = 4$). Период между окончанием ХТ и началом ЛТ составлял 4 нед. Развитие ЛП не зарегистрировано ни у одного из этих 4 больных, вследствие чего вдвинуто предположение, что ЛТ области средостения может быть вполне безопасной при условии соблюдения 4-недельного интервала между окончанием ХТ и началом ЛТ [16].

Похожие результаты получены *A.M.Fox et al.* В группе первичных больных ЛХ ($n = 75$), получивших комбинированную ХЛТ, ЛП развился в 10 % случаев. Развитие ЛП не связано с предшествовавшим БП. В группе пациентов, у которых ЛТ являлась консолидирующим аспектом высокодозовой ХТ ($n = 17$), рецидивов ЛХ с поддержкой трансплантацией аутологичных стволовых клеток, ЛП зарегистрирован у 35 %. При этом тяжесть претрансплантационных ЛП существенно превышала таковую при посттрансплантационных ЛП (ЛП III степени — у 57 и 0 % больных соответственно) [17].

В отличие от раннего, отдаленный эффект воздействия облучения на легочную ткань (пневмофиброз) может оказывать значительное влияние на качество жизни пациентов. Первые признаки лучевого пневмофиброза можно обнаружить в большинстве случаев не ранее чем через 6 мес. после завершения ЛТ средостения. Клиническая значимость пневмофиброза, как правило, обратно пропорциональна периоду между окончанием ЛТ и первой РГ-регистрацией пневмофиброза [18]. Рентгенологическая и клиническая характеристики впервые зарегистрированного пневмофиброза далеко не всегда являются окончательными, т. к. процесс фиброобразования развернут во времени. Завершение формирования фиброза происходит, как правило, в течение 2 лет после окончания ЛТ [19]. Вследствие лучевого пневмофиброза сокращается ЖЕЛ и ДСЛ, что сопровождается прогрессирующей одышкой. *R.Abratt et al.* показано, что смертность среди таких пациентов выше, по сравнению с получившими такую же терапию [20]. Хотя ЛП чаще всего предшествует лучевому пневмофиброзу, оба этих процесса могут развиваться независимо друг от друга.

В данном исследовании частота ЛП и фиброза прикорневых и парамедиастинальных отделов легких была существенно выше ($p < 0,001$) у пациентов с предшествовавшим БП.

Заключение

Таким образом, следует учитывать возможность развития блеомициновой токсической реакции легких в процессе применения ХТ по схемам, включающим блеомицин. Частота БП составила 27,5 %, с клиническими проявлениями — 15,4 %.

При выявлении рентгенологических изменений в легких в процессе лечения требуется дифференциальная диагностика между прогрессией ЛХ и БП.

Пациенты, перенесшие БП, представляют группу повышенного риска развития ЛП и фиброза легких.

Частота лучевого фиброза прикорневых и парамедиастинальных отделов легких у больных ЛХ при применении ХТ первой линии и облучении средостения в СОД 20–30 Гр составляет 35,9 %. Выявлены фиброзные изменения преимущественно (94,1 %) I степени.

Данная работа выполнена на базе Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф.Цыба — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на протяжении многих лет успешно сочетающего в своей работе экспериментальные исследования и их клиническое применение [21].

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The study was carried without sponsorship.

Литература

1. Martin W.G., Ristow K.M., Habermann T.M. et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (30): 7614–7620. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.7243.
2. Santrack P.J., Askin F.B., Wells R.L. et al. Nodular form of bleomycin-related pulmonary injury in patients with osteogenic sarcoma. *Cancer.* 1989; 64 (4): 806–811. DOI: 10.1002/1097-0142(19890815)64:4<806::aid-cnrc2820640407>3.0.co;2-x.
3. Simpson A.B., Paul J., Graham J. et al. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991–95: a review of patients with germ cell tumours. *Br. J. Cancer.* 1998; 78 (8): 1061–1066. DOI: 10.1038/bjc.1998.628.
4. Hirsch A., Vander Els N., Straus D.J. et al. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14 (4): 1297–1305. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.4.1297.
5. Horning S.J., Adhikari A., Rizk N. et al. Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12 (2): 297–305. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.2.297.
6. Lund M.B., Kongerud J., Boe J. et al. [Late complications after treatment of Hodgkin's disease]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 1999; 119 (7): 933–937 (in Norwegian).
7. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the

- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31 (5): 1341–1346. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
8. LENT SOMA Tables. *Radiother. Oncol.* 1995; 35 (1): 17–60.
9. Engert A., Plutschow A., Eich H.T. et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (7): 640–652. DOI: 10.1056/NEJMoa1000067.
10. White D.A., Stover D.E. Severe bleomycin-induced pneumonitis: clinical features and response to corticosteroids. *Chest.* 1984; 86 (5): 723–728. DOI: 10.1378/chest.86.5.723.
11. Ngeow J., Tan I.B., Kanesvaran R. et al. Prognostic impact of bleomycin-induced pneumonitis on the outcome of Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol.* 2011; 90 (1): 67–72. DOI: 10.1007/s00277-010-1032-z.
12. Torrisi J.M., Schwartz L.H., Gollub M.J. et al. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology.* 2011; 258 (1): 41–56. DOI: 10.1148/radiol.10092129.
13. Flieder D.B., Travis W.D. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin. Chest Med.* 2004; 25 (1): 37–45. DOI: 10.1016/S0272-5231(03)00138-2.
14. Van Barneveld P.W.C., Sleijfer D.T., Van der Mark T.W. et al. The natural course of bleomycin induced pneumonitis (BIP): a follow-up study in eight patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135 (1): 48–51.
15. Jules-Elysee K., White D.A. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin. Chest. Med.* 1990; 11 (1): 1–20.
16. Macann A., Bredenfeld H., Muller R.P. et al. Radiotherapy does not influence the severe pulmonary toxicity observed with the administration of gemcitabine and bleomycin in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma treated with the BAGCOPP regimen: a report by the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70 (1): 161–165. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.05.055.
17. Fox A.M., Dosoretz A.P., Mauch P.M. et al. Predictive factors for radiation pneumonitis in Hodgkin lymphoma patients receiving combined-modality therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83 (1): 277–283. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.078.
18. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М.: Медицина; 1985.
19. Park K.J., Chung J.Y., Chun M.S., Suh J.H. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features. *Radiographics.* 2000; 20 (1): 83–98. DOI: 10.1148/radiographics.20.1.g00ja0483.
20. Abratt R.P., Morgan G.W. Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2002; 35 (2): 103–109. DOI: 10.1016/S0169-5002(01)00334-8.
21. Kaprin A.D., Galkin V.N., Zavoronkov L.P. et al. [Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice]. *Radiatsiya i risk.* 2017; 26 (2): 26–40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40 (in Russian).

Поступила 21.12.18

References

1. Martin W.G., Ristow K.M., Habermann T.M. et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (30): 7614–7620. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.7243.

2. Santrack P.J., Askin F.B., Wells R.L. et al. Nodular form of bleomycin-related pulmonary injury in patients with osteogenic sarcoma. *Cancer*. 1989; 64 (4): 806–811. DOI: 10.1002/1097-0142(19890815)64:4<806::aid-cncr2820640407>3.0.co;2-x.
3. Simpson A.B., Paul J., Graham J. et al. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991–95: a review of patients with germ cell tumours. *Br. J. Cancer*. 1998; 78 (8): 1061–1066. DOI: 10.1038/bjc.1998.628.
4. Hirsch A., Vander Els N., Straus D.J. et al. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol*. 1996; 14 (4): 1297–1305. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.4.1297.
5. Horning S.J., Adhikari A., Rizk N. et al. Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. *J. Clin. Oncol*. 1994; 12 (2): 297–305. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.2.297.
6. Lund M.B., Kongerud J., Boe J. et al. [Late complications after treatment of Hodgkin's disease]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen*. 1999; 119 (7): 933–937 (in Norwegian).
7. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31 (5): 1341–1346. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
8. LENT SOMA Tables. *Radiother. Oncol*. 1995; 35 (1): 17–60.
9. Engert A., Plutschow A., Eich H.T. et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363 (7): 640–652. DOI: 10.1056/NEJMoa1000067.
10. White D.A., Stover D.E. Severe bleomycin-induced pneumonitis: clinical features and response to corticosteroids. *Chest*. 1984; 86 (5): 723–728. DOI: 10.1378/chest.86.5.723.
11. Ngeow J., Tan I.B., Kanesvaran R. et al. Prognostic impact of bleomycin-induced pneumonitis on the outcome of Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol*. 2011; 90 (1): 67–72. DOI: 10.1007/s00277-010-1032-z.
12. Torrisi J.M., Schwartz L.H., Gollub M.J. et al. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology*. 2011; 258 (1): 41–56. DOI: 10.1148/radiol.10092129.
13. Flieder D.B., Travis W.D. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin. Chest Med*. 2004; 25 (1): 37–45. DOI: 10.1016/S0272-5231(03)00138-2.
14. Van Barneveld P.W.C., Sleijfer D.T., Van der Mark T.W. et al. The natural course of bleomycin induced pneumonitis (BIP): a follow-up study in eight patients. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1987; 135 (1): 48–51.
15. Jules-Elysee K., White D.A. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin. Chest. Med*. 1990; 11 (1): 1–20.
16. Macann A., Bredenfeld H., Muller R.P. et al. Radiotherapy does not influence the severe pulmonary toxicity observed with the administration of gemcitabine and bleomycin in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma treated with the BAGCOPP regimen: a report by the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70 (1): 161–165. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.05.055.
17. Fox A.M., Dosoretz A.P., Mauch P.M. et al. Predictive factors for radiation pneumonitis in Hodgkin lymphoma patients receiving combined-modality therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83 (1): 277–283. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.078.
18. Bardychev M.S., Tsyb A.F. [Local radiation damage]. M.: Meditsina; 1985 (in Russian).
19. Park K.J., Chung J.Y., Chun M.S., Suh J.H. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features. *Radiographics*. 2000; 20 (1): 83–98. DOI: 10.1148/radiographics.20.1.g00ja0483.
20. Abratt R.P., Morgan G.W. Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2002; 35 (2): 103–109. DOI: 10.1016/S0169-5002(01)00334-8.
21. Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. [Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice]. *Radiatsiya i risk*. 2017; 26 (2): 26–40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40 (in Russian).

Received: December 21, 2018