

Е.А.Сорокина<sup>1</sup>, А.Л.Черняев<sup>2</sup>, О.Д.Захаров<sup>1</sup>, М.В.Самсонова<sup>2</sup>

## Поражение легких при сочетанной химио- и рентгено-терапии лимфомы

1 – Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, г. Москва

2 – ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

*E.A.Sorokina, A.L.Chernyaev, O.D.Zakharov, M.V.Samsonova*

## Lung injury after combined chemotherapy and radiotherapy due to lymphoma

Широкое внедрение в практику курсов химио- и рентгенотерапии в лечении онкологических больных привело к значительным успехам, однако их использование довольно часто приводит к развитию патологии органов дыхания.

Реакция легких при лечении химиопрепаратами (цитостатиками) выявляется в 10–20 % наблюдений [1]. По данным *W.M.Turner, J.B.Milsten* [2], частота поражения легких в условиях стационара колеблется от 2,9 до 6,2 %, при этом легочная патология является причиной смерти в 0,31 % наблюдений. Радиационный пневмонит после лечения возникает в 5–20 % наблюдений [3, 4]. Впервые радиационное поражение легких во время лечения описано *T.A.Groover et al.* [5] в 1922 г. В 1925 г. *W.A.Ewans, T.Zencutia* [6] описали острый радиационный пневмонит с исходом в фиброз после рентгеновского облучения. У различных пациентов существует индивидуальная чувствительность к воздействию рентгенотерапии, поэтому изменения в легких напрямую не зависят от дозы облучения. У различных пациентов существует индивидуальная чувствительность к воздействию рентгенотерапии, однако сообщается, что у 5 % больных частота развития радиационного пневмонита повышается при увеличении дозы облучения на легкие свыше 820 рад, а повышение дозы от 930 до 1 100 рад приводит к увеличению частоты радиационного пневмонита до 50–90 % [7].

Кроме того, известно, что высокие дозы химиопрепаратов, в частности циклофосфида, вызывают повреждение легких, сходное с таковыми при рентгеновском воздействии, а также приводят к усугублению радиационного фиброза легких [8, 9].

Известно, что повреждение легких при обоих вариантах лечения или при их сочетании в 90 % клинических наблюдений возникает через 1–7 мес. и развивается в течении 6 мес. и более.

В основе повреждения легких при сочетанной терапии лежит цитотоксический эффект с повреждением макромолекул либо напрямую, либо за счет выработки свободных радикалов, при этом происходит повреждение мембран клеток или фрагментация

ДНК или соединительной ткани, в частности такого матрикса макромолекул, как эластин. Такое воздействие может приводить к прямой гибели клеток. Поврежденные клетки осуществляют регуляцию множества генов, влияющих на рост, метаболизм и пролиферацию клеток [10].

При воздействии радиации и в результате действия цитостатиков при повреждении легких возникают схожие клинические симптомы в виде одышки разной степени выраженности и прогрессирования, непродуктивного и продуктивного кашля со скудной светлой мокротой, повышения температуры тела, снижения толерантности к физической нагрузке, появления признаков отека легких или острого респираторного дистресс-синдрома взрослых (ОРДС) [11].

При рентгенологическом исследовании легких в ранний период повреждения появляются инфильтраты разной степени выраженности и распространенности. Такие изменения могут возникать только в одном легком или развиваться с обеих сторон. По мере развития фиброзных изменений появляются рентгенологические признаки, соответствующие интерстициальному фиброзу в легких. По данным *N.J.Gross* [4], рентгенологические изменения выявляются только в 50 % наблюдений. При компьютерной томографии (КТ) острое повреждение легких при сочетанной терапии обнаружено в 23,5 % случаев [12].

При гистологическом исследовании легких на аутопсии и при взятии открытой биопсии легких в ранние сроки после комбинированной химио- и рентгенотерапии выявляются признаки диффузного альвеолярного повреждения, бронхоспазма, кровоизлияний, клеточной атипии альвеолярного эпителия, некротического бронхита и бронхиолита, гиперплазии альвеолоцитов 2-го типа, признаки эндотелиальной дисфункции. На более поздних сроках после воздействия появляются фибро- и миофибробласты, развиваются фиброзные изменения по типу неспецифической и обычной интерстициальной пневмонии, облитерирующего бронхиолита с организуемой пневмонией [13].

Непосредственной причиной смерти таких больных является острая или хроническая дыхательная недостаточность.

Учитывая приведенные выше данные, мы предлагаем собственное практическое наблюдение больной с диффузной лимфомой с ранним повреждением легких после комбинированной химио- и рентгенотерапии.

Пациентка Ж., 18 лет, находилась на лечении в РОНЦ им. Н.Н.Блохина с 16.05.05 по 6.06.05 с диагнозом: лимфома с поражением средостения, перикарда, печени и правой почки, установленная при цитологическом исследовании пунктата очага лимфомы в печени от 20.05.05.

В марте 2005 г. у пациентки появился отек шеи и лица, и она была госпитализирована в терапевтическое отделение Рославльской ЦРБ с диагнозом аллергическая реакция по типу отеку Квинке. Проводилась медикаментозная терапия: преднизолон 30 мг, 3 раза в сут. внутримышечно с 05.03.05 по 09.03.05 и по 120 мг в/в с 11.03.05 по 21.03.05, 10%-ный хлористый кальций 10,0 мл в/в, супрастин 2,0 мл 2 раза внутримышечно, диазолин 1 драже 3 раза в сут. 19.03.05 отек увеличился, в этот же день на рентгенограмме органов грудной клетки было выявлено объемное образование средостения. 21.04.05 из левой плевральной полости удалено 300 мл прозрачной жидкости, 3.05.05 — 500 мл жидкости. Для дальнейшего обследования больная была переведена в областную больницу г. Смоленска, где на основании лабораторных и инструментальных данных поставлен диагноз: злокачественная опухоль переднего средостения, стеноз трахеи, синдром верхней полой вены. Попытка морфологической верификации оказалась безуспешной. Состояние больной прогрессивно ухудшалось, присоединилась асфиксия. Больная получала кислород через маску. 24.03.05 на консилиуме решено проводить паллиативное лучевое лечение. С 24.03.05 по 20.04.05 был проведен курс  $\gamma$ -терапии со стернального и вертебрального полей, размер поля облучения —  $13 \times 18$  см. Разовая доза облучения составляла 2 Гр (200 рад), суммарная доза облучения — 40 Гр (4 000 рад). Одновременно больная получала гормонотерапию кортикостероидами. При рентгенологическом исследовании (28.04.05) — картина правосторонней среднедолевой пневмонии. Проведена антибактериальная и дезинтоксикационная терапия. На рентгенограмме 03.05.06 — массивная инфильтрация легких, жидкость в правой плевральной полости, 11.05.06 — инфильтраты в правом легком. 13.05.06 состояние больной резко ухудшилось, температура тела повысилась до  $40^\circ\text{C}$  с незначительным противоопухолевым эффектом. В последний день лучевой терапии состояние больной резко ухудшилось, произошло повышение температуры тела до  $40^\circ\text{C}$ . 16.05.05 больная переведена в РОНЦ.

При поступлении состояние тяжелое, жалобы на одышку в покое (частота дыхания — 32/мин), выраженную слабость, повышение температуры тела до  $38,5^\circ\text{C}$ . При осмотре отмечен акроцианоз, цианоз верхней половины туловища.

В легких слева дыхание жесткое, проводится во все отделы. Справа дыхание резко ослаблено, выслушиваются множественные хрипы. Границы сердца резко смещены вправо. АД — 110/90, ЧСС 120 в мин. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются, физиологические отправления в норме.

КТ грудной клетки от 16.05.05: в переднем верхнем средостении — опухоль мягкотканной структуры размерами  $4,5 \times 9,2$  см в поперечнике. Опухоль сдавливает верхнюю полую вену, распространяется до перикарда, инфильтрирует его. Листки перикарда неравномерно утолщены. Правое легкое сдавлено. Пройодимость бронхов не нарушена. Отмечается диффузная, возможно, воспалительная инфильтрация легочной ткани (рис. 1).

Рентгенография грудной клетки от 27.05.05: правое легкое уменьшено в размере и неравномерно уплотнено. Органы средостения смещены вправо. Просветы трахеи и крупных бронхов прослеживаются. Верхние отделы средостения расширены преимущественно влево за счет массивного образования средостения. Левое легкое без явных очаговых изменений. Изменения в правом легком, скорее всего, обусловлены пневмонитом с элементами фиброза и инфильтрацией, объемным уменьшением правого легкого.



Рис. 1. КТ от 16.05.05: а) опухоль переднего средостения, структуры средостения не дифференцируются; б) смещение средостения вправо с уменьшением размеров легкого с выраженными изменениями по типу фиброзных (симптом консолидации легкого), жидкость в левой плевральной полости

УЗИ периферических лимфоузлов и брюшной полости от 18.05.05: с двух сторон тромбоз яремных вен, тромбоз подключичных вен (без признаков rekanализации). В переднем средостении — солидной структуры образование  $7,3 \times 5,6 \times 3,0$ . Периферически лимфоузлы не определяются. Печень не увеличена, в VI сегменте 2 узла  $0,6$  и  $1,2 \times 1,1$  см. Селезенка не увеличена. Забрюшинные лимфоузлы не определяются.

ЭХО-КГ от 16.05.05: ЭХО-локация сердца справа. Аорта и камеры не расширены. Миокард не утолщен. В полости перикарда — небольшое количество жидкости. Признаки легочной гипертензии.

Трепанобиопсия костного мозга от 17.05.05: костный мозг гипоклеточный с преобладанием жировой ткани. Присутствуют все ростки кроветворения.

Миелограмма от 27.05.05: бластные клетки 0,6 % при клеточности 83 тыс. Лимфоидный росток — 2,6 %.

Пункция опухоли средостения от 18.05.05 неинформативна. 20.05.05 выполнена пункция очага в печени. Цитогистологическое заключение: лимфома.

С 18.05.05 проводится гормонотерапия по 24 мг дексаметазона в сут., антибактериальная терапия. На этом фоне отмечается нормализация температуры. Однако одышка продолжала усиливаться, стали нарастать отеки верхней половины туловища, сатурация артериальной крови кислородом на воздухе — 89 %.

27.05.05 по витальным показаниям проведена химиотерапия по схеме АСОР: доксирубицин — 80 мг, винкристин — 2 мг, циклофосфан — 1 200 мг.

Продолжен прием преднизолона по 70 мг *per os* в сут.

Изменения в состоянии не отмечено.

6.06.05 состояние больной резко ухудшилось, еще более нарасла одышка, сатурация на кислороде — 70 %. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности переведена в отделение реанимации. Начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ), масштабная антибактериальная, противогрибковая терапия. Несмотря на проводимую терапию, состояние больной прогрессивно ухудшалось, нарастали явления сердечно-легочной недостаточности. 15.06.05 констатирована смерть больной.

**Заключительный диагноз.** Основное заболевание. Злокачественная опухоль переднего верхнего средостения (цитологически — лимфома) с поражением печени. Состояние после лучевой терапии на область средостения и химиотерапии по схеме АСОР. Синдром компрессии верхней полой вены.

**Осложнения.** Постлучевой пневмонит с исходом в фиброз. Плеврит. Пневмония. Тромбоз яремной и подключичной вен с обеих сторон. Эрозивный гастрит. Грибковый стоматит. ИВЛ. Катетер в левой бедренной артерии.

На аутопсии труп молодой женщины нормального телосложения, удовлетворительного питания. В левой плевральной полости 550 мл красноватой прозрачной жидкости. В верхней части перед-

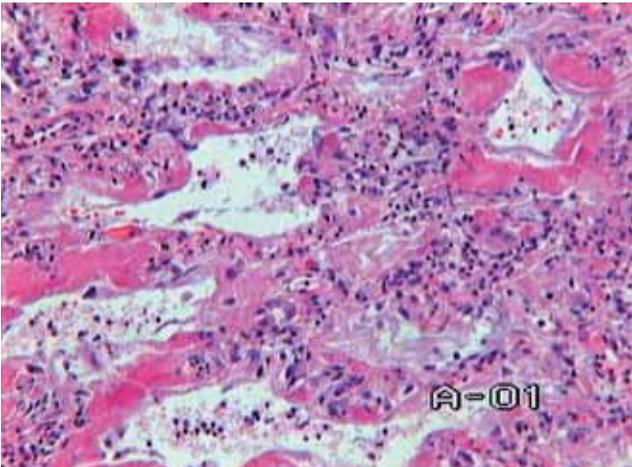


Рис. 2. Гиалиновые мембраны по контуры альвеол, интерстициальное воспаление. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

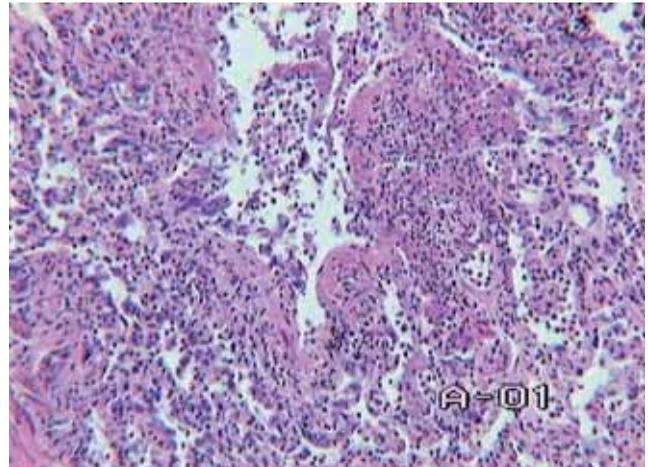


Рис. 5. Некротизирующий бронхит с бронхопневмонией. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

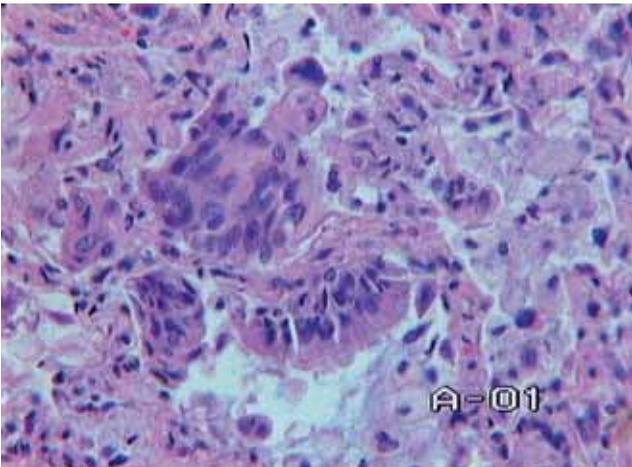


Рис. 3. Метаплазия альвеолярного эпителия, гигантская многоядерная клетка, интерстициальное воспаление. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$

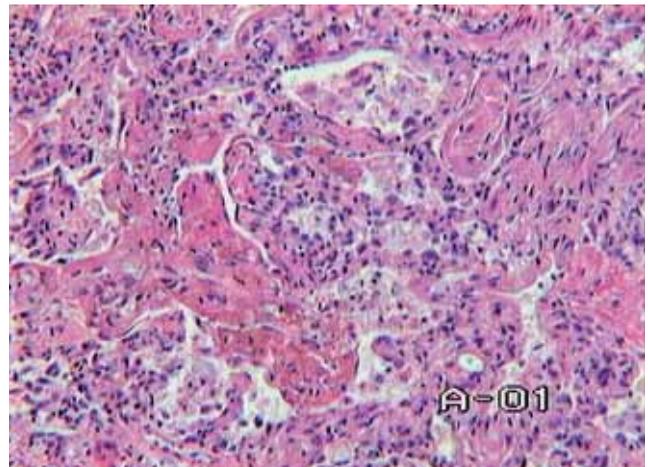


Рис. 6. Очаги организирующей пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

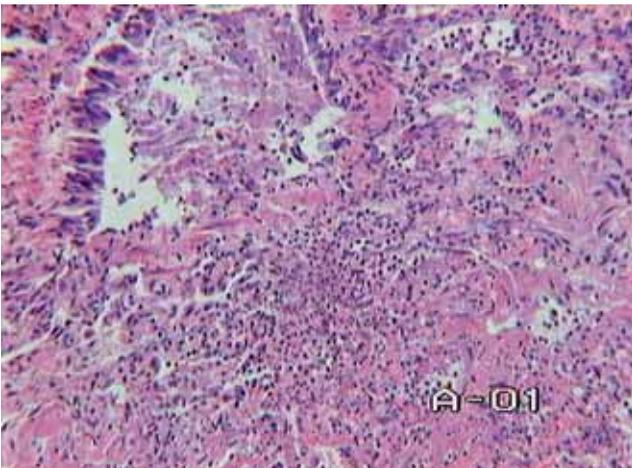


Рис. 4. Участок бронхопневмонии. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

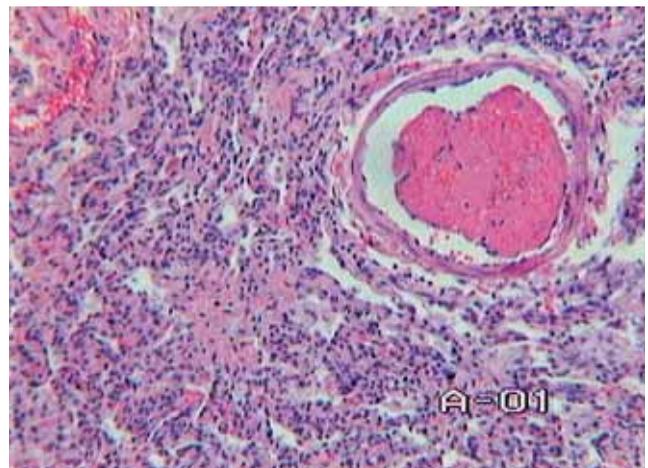


Рис. 7. Обтурирующий тромб с просвете ветви легочной артерии с перифокальным интерстициальным воспалением. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

него средостения мягкотканная сероватая опухоль размерами  $3 \times 6 \times 3$  см, которая сдавливает верхнюю полую вену, суживая ее до 1 см в диаметре с тромботическими массами в просвете, и распространяется на перикард, и прорастает его, из-за чего стенка перикарда неравномерно утолщена до 0,9 см. Опухоль также частично сдавливает и подрастает к правому легкому. На разрезе опухоль

грязно-серого цвета. В просвете яремных и подключичных вен — серо-красные обтурирующие тромбы. Лимфоузлы средостения, парааортальные и паратрахеальные — размерами до 2 см в диаметре, на разрезе — серо-розовые, эластичные. Печень обычного вида, уплотнена, с гладкой поверхностью. В толще правой доли два округлых узла размерами  $0,6 \times 0,6 \times 0,6$  см и  $1,2 \times 1,1 \times 1,1$  см.

Костный мозг грудины серо-красный, бедренной кости — желтый. В слизистой желудка, тонкой и толстой кишках — множественные точечные эрозии, умеренное количество буро-красной крови в просвете тонкой кишки. Обтурирующий темно-красный тромб в селезеночной артерии в области ворот длиной 2,5 см. Геморрагический инфаркт селезенки 2 × 1,5 × 1,5 см треугольной формы. В правой почке 2 очага бело-желтого цвета диаметром по 0,5 см.

Отек головного мозга с вклиниванием в большое затылочное отверстие.

Выраженная дистрофия внутренних органов.

В просвете трахеи и бронхов — желтоватая, полужидкая мокрота, слизистая — серо-розовая.

Правое легкое поджато к корню, масса его — 250 г с поверхности синюшно-красного цвета, плотное, безвоздушное, на разрезе — серо-розовое, пестрого вида. В верхней доле — булла диаметром 8 см, заполненная красноватой жидкостью. Левое легкое массой 550 г, плотной эластической консистенции, безвоздушное, на разрезе сероватого цвета, мелкоячеистого вида. С поверхности разреза легких стекает серо-красная жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани.

При гистологическом исследовании конгломерата переднего средостения все поля зрения захватывает зона некроза.

При гистологическом исследовании легких обнаружилось, что ткань деформирована за счет утолщения стенок альвеол, со слабой лимфоидной инфильтрацией их. Множество гиалиновых мембран в значительной части альвеол повторяют контуры альвеол (рис. 2), очаговая пролиферация альвеолоцитов 2-го типа, в части альвеол — пенистые макрофаги. В части альвеол — плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия (рис. 3). В единичных перибронхиолярных альвеолах — скопление лейкоцитов по типу бронхопневмонии (рис. 4). Десквамация эпителия бронхиол в просветы и скопления детрита с лейкоцитами, очаговая лейкоцитарная инфильтрация стенок бронхиол с некрозом эпителия — некротический бронхолит (рис. 5). Скопление фибрина в части просветов альвеол и бронхиол, участки дистелектаза с пропитыванием стенок альвеол фибрином, небольшие очаговые разрастания грануляционной ткани в альвеолах при наличии организованного фибрина в просветах альвеол (рис. 6). Обтурирующие фибриновые тромбы в части капилляров и артериол (рис. 7).

При окраске пикрофуксином и фукселином фиброза стенок альвеол не обнаружено.

В печени и почках — гистологическая картина крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Тип лимфомы установлен при иммуногистохимическом исследовании.

Патологоанатомический диагноз после гистологического исследования:

*Основное заболевание.* Крупноклеточная В-клеточная лимфома с поражением печени, почек, переднего средостения и сдавлением верхней полой вены. Рентгенотерапия (суммарная доза облучения — 4 000 рад), химиотерапия.

*Осложнения:* обтурирующие тромбы обеих яремных и подключичных вен. Отек лица и верхних конечностей. Тромбогеморрагический синдром. Множественные эрозии желудочно-кишечного тракта с состоявшимся кровотечением (кровь в просвете тонкой кишки). Обтурирующий тромб селезеночной артерии и инфаркт селезенки. Двустороннее поражение легких по типу диффузного альвеолярного повреждения (подострая фаза), некротического бронхолита, очаговой бронхопневмонии. Левосторонний гидроторакс — 550 мл. Дистрофия паренхиматозных органов. Отек головного мозга.

Непосредственная причина смерти — острая дыхательная недостаточность.

## Заключение

Особенностью представленного наблюдения является то, что диффузное альвеолярное повреждение развилось у больной с лимфомой при проведении рентгенотерапии в ранние сроки после лучевой нагрузки на легкие и в сочетании с химиотерапией.

## Литература

1. *Davis D.M., ed.* Textbook of adverse drug reactions. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1985. 1-38.
2. *Turner W.M., Milstein J.B.* Frug induced disease. In: *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach.* 1st ed. New York: Elsevier; 1989. 60-67.
3. *Gross N.J.* Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann. Intern. Med.* 1977; 86: 81-92.
4. *Gross N.J.* The pathogenesis of radiation — induced lung damage. *Lung.* 1981; 159: 115-125.
5. *Groover T.A., Christie A.C., Merritt E.A.* Observation on the use of the copper filter in the roengen treatment of deep-seated malignancies. *South Med. J.* 1922; 15: 440-444.
6. *Evans W.A., Lemcutia T.* Intrathoracic changes induced by heavy radiation. *Am. J. Roentgenol.* 1925; 13: 206-220.
7. *Van Dyk J., Keane T.J., Kan S. et al.* Radiation pneumonitis following large single dose irradiation: A re-evaluation based on absolute dose to the lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981; 7: 461-467.
8. *Ginsberg S.J., Comis R.L.* The pulmonary toxicity of anti-neoplastic agents. *Semin. Oncol.* 1982; 9: 34-51.
9. *Twohig K.J., Matthay R.A.* Pulmonary effects of cytotoxic agents other than bleomycin. *Clin. Chest Med.* 1990; 11: 31-54.
10. *Fornace A.J. Jr., Nebert D.W., Hollander M.C. et al.* Mammalian genes coordinately regulated by growth arrest signals and DNA-damaging agents. *Mol. Cell. Biol.* 1989; 9: 4196-4203.
11. *De Greve M., Warson F., Delen D., Storme G.* Fatal pulmonary toxicity by the association of radiotherapy and medroxyprogesterone acetate. *Cancer (Philad.)* 1985; 56: 2434-2438.
12. *Ikezoe J., Morimoto S., Takashima S. et al.* Acute radiation-induced pulmonary injury: Computed tomography evaluation. *Semin. Ultrasound CT MR* 1990; 11: 409-416.
13. *Katzenstein A.-L.A.* Katzenstein and Askins surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 3rd ed. (Series Major problems in pathology. Vol. 13). Philadelphia: W.B. Saunders company; 1997. 29-31.

Поступила 31.02.06

© Коллектив авторов, 2007

УДК [616-006.441-085.849.114-059:615.277.3]-06:616.24-07