



Легочные осложнения терапевтического лечения онкологических пациентов

©Е.И. Зяблова^{1,2*}, Е.Ю. Кривицкая^{1,2}, И.Г. Воронова^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* Е.И. Зяблова, *h*-индекс в Scopus 3, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. Российская 140, elenazyablova@inbox.ru

Поступила в редакцию 27 сентября 2024 г. Исправлена 9 октября 2024 г. Принята к печати 15 октября 2024 г.

Резюме

В настоящее время в литературе существует ограниченное количество информации о потенциальных рисках развития легочной токсичности у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих противоопухолевую терапию. Тем не менее у ряда больных данное осложнение встречается довольно часто и может проявляться различными паттернами изменений в паренхиме легких.

Ключевые слова: легочные осложнения, онкологические пациенты, противоопухолевая терапия

Цитировать: Зяблова Е.И., Кривицкая Е.Ю., Воронова И.Г. Легочные осложнения терапевтического лечения онкологических пациентов. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):136–144. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-136-144>

Pulmonary Complications of Cancer Therapy

©Elena I. Zyablova^{1,2*}, Elena Yu. Krivitskaya^{1,2}, Irina G. Voronova^{1,2}

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Elena I. Zyablova, Scopus *h*-index 3, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa Rossiyskaya 140, Krasnodar, 350086, Russian Federation, elenazyablova@inbox.ru

Received: September 27, 2024. Received in revised form: October 9, 2024. Accepted: October 15, 2024.

Abstract

Currently, the literature has limited information on potential risks of pulmonary toxicity in patients receiving anticancer therapy. Nevertheless, this complication is not uncommon in some patients and can manifest in various patterns of changes in the lung parenchyma.

Keywords: pulmonary complications, cancer patients, anticancer therapy

Cite this article as: Zyablova EI, Krivitskaya EYu, Voronova IG. Pulmonary complications of cancer therapy. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):136–144. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-136-144>

Введение

Примерно у 10% онкологических пациентов во время или после терапии могут развиваться легочные осложнения, связанные с лекарственной терапией опухолевого процесса, которые нередко сопровождаются респираторными симптомами, а также рентгенологическими признаками наличия легочной патологии по данным методов лучевого исследования. В таких случаях в дифференциальный диагноз могут включаться данные об инфекции и заболеваниях, вызванных проведением терапии, а также прогрессировании опухоли. В любом случае, одним из основных методов обследования является компьютерная томография (КТ).

Различные потенциальные причины симптомов патологии грудной клетки могут потребовать совершенно разных терапевтических подходов. В большинстве случаев диагноз лекарственной токсичности является диагнозом исключения. Клинические признаки и симптоматика заболевания легких, такие как кашель, одышка, гипоксия и признаки воспаления, обычно неспецифичны и не позволяют достоверно дифференцировать различные состояния. В ряде случаев выполнения лабораторной диагностики бывает недостаточно для ведения пациента. В связи с этим, КТ – ключевой метод оценки нежелательных реакций, который играет решающее значение в подобного рода обстоятельствах



и оказывает серьезное влияние на терапевтические решения, а задача врача-рентгенолога – суметь распознать нежелательные явления, связанные с этими препаратами, не забывая, что необоснованное прекращение приема эффективного препарата может привести к негативным последствиям для пациента.

В современной системной терапии злокачественных новообразований используется большое разнообразие лекарственных средств и обычно назначаются комбинации двух или более препаратов для повышения эффективности без увеличения токсичности. Многие из этих препаратов имеют побочные эффекты, которые могут проявляться изменениями в легких. В связи с тем, что существует бесчисленное количество комбинаций различных препаратов с разными дозами, бывает достаточно

трудно предсказать потенциальное токсическое воздействие на легкие.

Среди легочных осложнений при лекарственной терапии онкологических пациентов принято выделять гиперчувствительный пневмонит, интерстициальный пневмонит с неспецифической интерстициальной пневмонией, криптогенную организующую пневмонию, легочное кровотечение, отек легких, бронхиолит, васкулит и многие другие [1]. Несмотря на то что механизм повреждения легких при химиотерапии отличается от механизма повреждения при таргетной и иммунотерапии, клинико-рентгенологическая картина у них одинаковая (табл. 1) [2].

При проведении таргетной терапии и иммунотерапии только повреждение легких можно отнести к нежелательным явлениям (табл. 2) [3].

Таблица 1
Рентгенологическая картина изменений, в зависимости от группы противоопухолевых препаратов
Table 1

Radiological patterns of changes, depending on the group of anticancer drugs

Рентгенологическая картина	Лекарственные препараты
Интерстициальные инфильтраты	Блеомицин, метотрексат, таксаны, платины, ритуксимаб, гемцитабин, бортезомиб, эверолимус, темсорилимус, гефитиниб
Диффузное альвеолярное повреждение	Блеомицин, бусульфан, кармустин, мелфалан, митомицин, циклофосфамид
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Метотрексат, блеомицин, кармустин или хлорамбуцил
Легочное кровоизлияние	Высокие дозы циклофосфамида, цитарабин (ага-С), митомицин, бевацизумаб, платины
Эозинофильная пневмония	Метотрексат, блеомицин
Криптогенная организующая пневмония	Блеомицин, циклофосфамид, эверолимус и метотрексат
Гиперчувствительный пневмонит	Метотрексат

Таблица 2
Возможные осложнения со стороны легких при применении противоопухолевых препаратов
Table 2

Pulmonary complications related to anticancer drugs

Осложнение	Класс противоопухолевых препаратов	Препарат
Пневмонит	Ингибитор PD-1/PD-L1 Ингибитор mTOR Ингибитор EGFR Ингибитор ALK Ингибитор HER2 Антитела к CD20	Ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб Эверолимус, темсорилимус Эрлотиниб, гефитиниб, афатиниб, осимертиниб Кризотиниб, алектиниб, церитиниб Трастузумаб Ритуксимаб
Саркоидоподобный гранулематоз и лимфаденопатия	CTLA-4 ингибитор Ингибитор PD-1/PD-L1	Ипилимумаб Ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб
Легочное кровоизлияние	Ингибитор VEGF	Бевацизумаб, сорафениб, синитиниб
Тромбоз эмболия легочной артерии	Ингибитор VEGF	Бевацизумаб, сорафениб, синитиниб
Плевральный выпот и отек легких	Ингибитор киназы BCR-ABL	Дасатиниб, иматиниб, нилотиниб
Пневмоторакс	Ингибитор тирозинкиназы Ингибитор VEGF	Бевацизумаб, сорафениб, синитиниб

Таблица 3

Паттерны изменений в легких и их характеристика

Table 3

Patterns of changes in the lungs and their characteristics

Паттерн	Проявления при компьютерной томографии
Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) / nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) (рис. 1А)	Начинаются с пятнистых участков «матового стекла», прогрессируя до нерегулярных ретикулярных уплотнений, нарушения архитектоники и тракционных бронхоэктазов с участками консолидации или без них; двусторонние и симметричные, с преимущественным поражением нижних отделов легких
Криптогенная организирующаяся пневмония (КОП) / cryptogenic organizing pneumonia (COP) (рис. 1В)	Мультифокальные неоднородные альвеолярные помутнения, обычно с перибронховаскулярным и/или периферическим распространением; могут демонстрировать образный знак «ореола»
Гиперчувствительный пневмонит (ГП) / hypersensitivity pneumonitis (HP) (рис. 1С)	Слабо очерченные мелкие центрально-дольчатые узелки, двусторонние участки уплотнения по типу «матового стекла»
Диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) / diffuse alveolar damage (DAD) (рис. 1D)	Обширные двусторонние области уплотнения по типу «матового стекла» и участки консолидации легких в экссудативной фазе; тракционные бронхоэктазы и уменьшение объемов легких в организирующей и фиброзной фазах
Транзиторные участки «матового стекла» / ground-glass opacities (рис. 1Е)	Несегментарная консолидация или «матовое стекло», односторонние или мигрирующие, часто встречается спонтанное рассасывание в течение 4-х недель

Как уже было сказано, проявления изменений на КТ достаточно разнообразны. В таблице 3 представлены основные рентгенологические паттерны иммуноопосредованного поражения легких.

Лекарственно-индуцированный пневмонит

Пневмонит среди иммуноопосредованных нежелательных явлений является относительно редким воспалительным процессом (частота – 2,7% при монотерапии и 6,6% – при комбинированной терапии), однако клинически серьезным, потенциально летальным осложнением, что в онкологической практике было признано «событием, представляющим особый интерес» [4, 5].

Лекарственно-индуцированный пневмонит представляет клиническую проблему для онкологов и рентгенологов, особенно в связи с растущей частотой использования новых противоопухолевых препаратов (ингибиторы mTOR, ингибиторы EGFR, ингибиторы ALK, ингибиторы HER2 и анти-CD-20-антитела) [6]. В настоящее время использование этих препаратов быстро расширяется в онкологической практике. Наиболее высокая заболеваемость пневмонитами тяжелой

степени отмечается у пациентов с немелкоклеточным раком легких, а более высокая частота встречаемости пневмонитов всех степеней тяжести отмечается у пациентов с почечно-клеточным раком по сравнению с больными меланомой [5].

Для оценки степени тяжести пневмонита были разработаны рекомендации Американского общества клинических онкологов по ведению пациентов, у которых возникли иммуноопосредованные нежелательные явления, в которых четко обозначены критерии тяжести, необходимые диагностические исследования, а также лечение [7].

Пневмонит, связанный с иммунотерапией, имеет широкий спектр клинических и рентгенологических проявлений. На КТ органов грудной клетки может выявляться картина острой интерстициальной пневмонии или острого респираторного дистресс-синдрома в виде диффузных участков по типу «матового стекла», консолидации, уменьшения объема легких (рис. 2).

У ряда пациентов процесс имеет более мягкое клиническое течение с КТ-картиной НСИП, с едва заметными участками «матового стекла» в периферических и базальных отделах легких (рис. 3).



Рисунок 1А. НСИП
Figure 1A. NSIP



Рисунок 1В. КОП
Figure 1B. COP

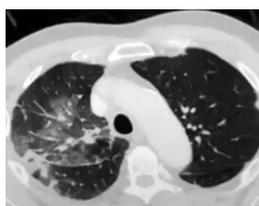


Рисунок 1С. ГП
Figure 1C. HP

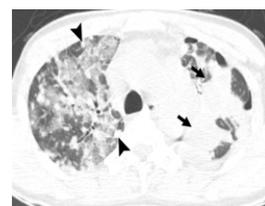


Рисунок 1D. ДАП
Figure 1D. DAD



Рисунок 1Е. Участки «матового стекла»
Figure 1E. Ground-glass opacity

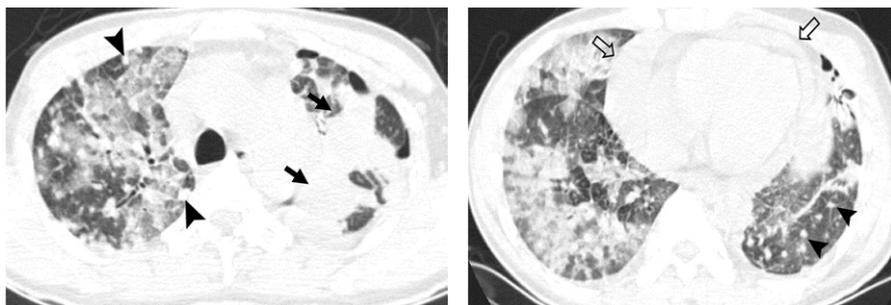


Рисунок 2. На КТ определяются признаки диффузного альвеолярного повреждения, связанные с приемом эрлотиниба, у 40-летнего мужчины с аденокарциномой легкого. Черными стрелками указаны метастатические узлы в обоих легких, белыми стрелками – перикардиальный выпот [8]

Figure 2. CT scans show signs of erlotinib-related diffuse alveolar damage in a 40-year-old man with a lung adenocarcinoma. Black arrows indicate metastatic nodules in both lungs; white arrows indicate pericardial effusion [8]

Таких пациентов успешно лечат кортикостероидами в амбулаторных условиях, некоторым удается возобновить терапию без рецидива пневмонита.

Паттерн КОП обычно проявляется мультифокальной консолидацией и преимущественно периферическим распределением участков уплотнения по типу «матового стекла», а также тракционными бронхоэктазами в зонах консолидации (рис. 4).

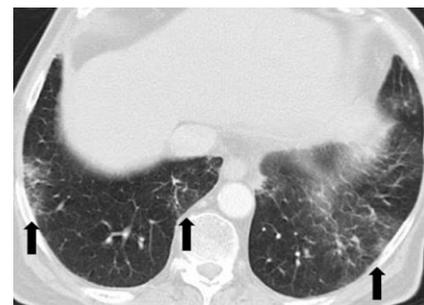


Рисунок 3. Пневмонит, вызванный ингибитором mTOR. Мужчина, 71 год. Через 4 недели от начала терапии ингибитором mTOR. На КТ – мультифокальные участки «матового стекла» и ретикулярные изменения преимущественно в периферических и базальных отделах легких (стрелки), КТ-картина НСИП [3]

Figure 3. mTOR inhibitor-associated pneumonitis in a 71-year-old man. The CT scan at 4 weeks of therapy shows multifocal ground-glass opacities and reticular changes mainly in the peripheral and basal parts of the lungs (arrows). The NSIP pattern [3]

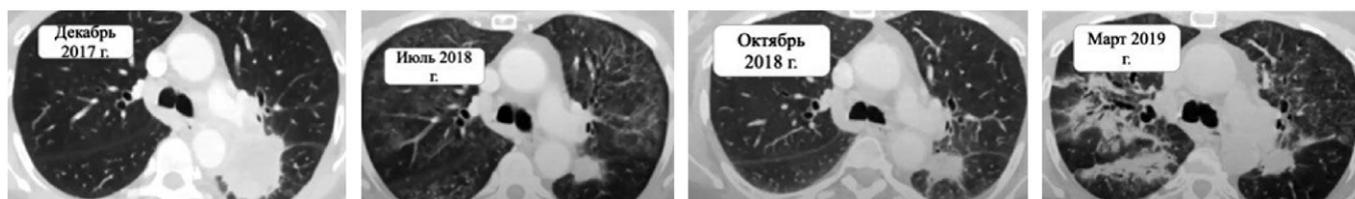


Рисунок 4А
Figure 4A

Рисунок 4В
Figure 4B

Рисунок 4С
Figure 4C

Рисунок 4D
Figure 4D

Рисунок 4. Женщина с аденокарциномой легкого, с мутацией эпидермального фактора роста (EGFR), медиастиальной лимфаденопатией и метастазами в печень (из архива Е.И. Зябловой).

А. В первые 3 месяца лечения эрлотинибом наблюдается значительное улучшение клиники. В. Через 8 мес. после начала лечения. Появление сухого персистирующего кашля. Уменьшение опухоли по КТ, полисегментарно в легких интерстициальные инфильтраты. На фибробронхоскопии исключили рецидив, лабораторно – без признаков инфекции. Диагностирован эрлотиниб-ассоциированная легочная токсичность в виде интерстициального пневмонита. Эрлотиниб отменен. Назначены глюкокортикоиды, после чего наступило клинико-рентгенологическое улучшение. С. 3 мес. спустя после отмены эрлотиниба. Разрешение инфильтративного процесса с прогрессированием опухоли. Назначены цитотоксические препараты. Однако у пациентки далее появляется очаговая неврологическая симптоматика, по МРТ выявлены 2 метастаза в головном мозге. D. После лечения метастазов головного мозга назначается осимертиниб и спустя 6 мес. снова появляется сухой мучительный кашель и одышка. По КТ полисегментарно в легких определяются участки консолидации, в целом это паттерн КОП. Осимертиниб отменен. Начали лечение глюкокортикоидами, однако у пациентки прогрессировала дыхательная недостаточность и наступил летальный исход

Figure 4. A woman with a lung adenocarcinoma, epidermal growth factor (EGFR) mutation, mediastinal lymphadenopathy, and liver metastases (from the Zyablova's archive).

A. First 3 months of erlotinib therapy: significant clinical improvement was observed. B. 8 months of therapy: the patient had a dry persistent cough. CT revealed a decrease in the tumor size and multisegmental interstitial infiltrates in the lungs. Based on fiberoptic bronchoscopy findings relapse was ruled out; laboratory findings showed no signs of infection. Erlotinib-associated pulmonary toxicity as interstitial pneumonitis was diagnosed. Erlotinib therapy was discontinued. Glucocorticoids were prescribed, and clinical and radiological improvement was observed. C. 3 months after discontinuation of erlotinib therapy: CT revealed resolution of infiltrates but tumor progression. Cytotoxic drugs were prescribed. However, the patient further developed focal neurological symptoms. Magnetic resonance imaging revealed 2 brain metastases. D. After treatment of brain metastases: osimertinib was prescribed, and a dry troublesome cough and dyspnea reappeared 6 months later: CT identified multisegmental areas of consolidation in the lungs. This corresponds to a cryptogenic organizing pneumonia pattern. Osimertinib was discontinued. Glucocorticoids were prescribed. However, respiratory failure progressed, and the patient died

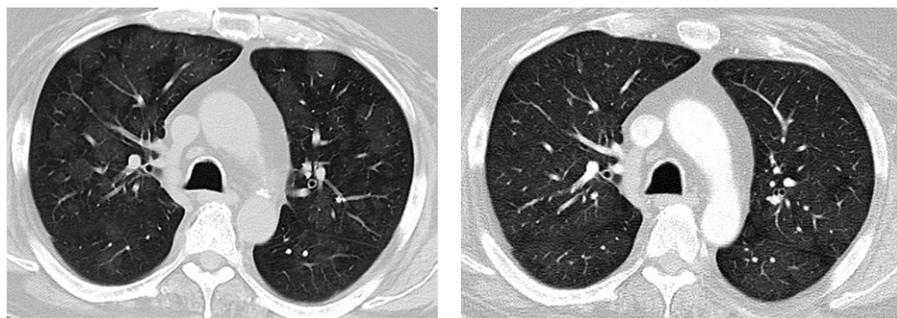


Рисунок 5. Гиперчувствительный пневмонит у 68-летнего мужчины с метастатической почечно-клеточной карциномой, который получал лечение ниволумабом. Через 6 мес. терапии появился кашель. КТ грудной клетки: мультифокальные участки «матового стекла» с центрилобулярным распределением и «мозаичная» перфузия в легких. Рентгенологическая картина характерна для пневмонита с паттерном гиперчувствительного пневмонита. Ниволумаб был отменен, пациенту назначили кортикостероидную терапию [3]

Figure 5. Hypersensitivity pneumonitis in a 68-year-old man with a metastatic renal cell carcinoma who was treated with nivolumab. At 6 months of therapy, the patient presented with a cough. The chest CT scan: multifocal ground-glass opacities in a centrilobular distribution throughout both lungs and mosaic attenuation. The radiographic pattern is characteristic of pneumonitis with a pattern of hypersensitivity pneumonitis. Nivolumab was discontinued, and the patient was prescribed corticosteroid therapy [3]

Рисунок 6. На КТ определяются транзиторные бессимптомные участки уплотнения по типу «матового стекла» и консолидации, связанные с приемом осимертиниба у 65-летней женщины с аденокарциномой легкого, которые исчезли через 2 мес. после специфической терапии [8]

Figure 6. The CT scan show osimertinib-related transient asymptomatic ground-glass opacities and consolidations in a 65-year-old woman with a lung adenocarcinoma. They disappeared 2 months after specific therapy [8]

Паттерн гиперчувствительного пневмонита проявляется диффузными участками уплотнения по типу «матового стекла», центрилобулярными очагами, а также «воздушными ловушками» (рис. 5).

Кроме всего прочего, могут выявляться бессимптомные участки уплотнения по типу «матового стекла», которые, как правило, не сопровождаются эозинофилией, не требуют специфического лечения и исчезают самостоятельно (рис. 6).

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что примерно 1/3 пациентов могут возобновить иммунотерапию после успешного лечения пневмонита. Однако у 25–28% пациентов во время повторного лечения возникает его обострение [3]. Пневмонит может рецидивировать после завершения лечения кортикостероидами, в отсутствие повторного назначения иммунотерапии или какой-либо другой системной терапии, и проявляется рентгенологической картиной и клиническими симптомами, сходными с начальным эпизодом. Это явление называется обострением пневмонита, оно уникально для иммуопосредованных нежелательных явлений и может включать лежащие в основе аутоиммунные механизмы (рис. 7).

Саркоидоподобный гранулематоз и лимфаденопатия

Саркоидоподобный гранулематоз и лимфаденопатия являются также важными иммуопосредованными нежелательными явлениями. Во время иммунотерапии у пациентов часто отмечается медиастинальная

лимфаденопатия, перибронхиальные очаги в верхних долях (двустороннее поражение), которые имитируют саркоидоз (рис. 8). Саркоидоподобный гранулематоз может протекать бессимптомно и разрешаться спонтанно без специального лечения.

Поскольку у большинства пациентов на иммунотерапии рак прогрессирует, часто трудно отличить саркоидоподобный гранулематоз и лимфаденопатию от метастазов и опухолевой прогрессии. Лабораторно отмечается повышенный уровень ангиотензинпревращающего фермента; однако у некоторых пациентов уровень фермента может быть нормальным. При гистологическом исследовании определяется гранулематозное воспаление, напоминающее саркоидоз [9].

Кровотечение и тромбоз во время терапии ингибиторами VEGF

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) выполняет функцию основного эндотелиального митогена. Ингибирование VEGF может снижать способность эндотелиальных клеток к обновлению, что приводит к эндотелиальным дефектам сосудистой оболочки и «обнажению» субэпителиального коллагена [10]. У больных раком, получающих лечение ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов, наблюдаются следующие осложнения:

- а) кровотечения из-за снижения способности эндотелиальных клеток к обновлению;
- б) тромбоз из-за активации тканевого фактора, вторичного по отношению к воздействию субэндотелиального коллагена.

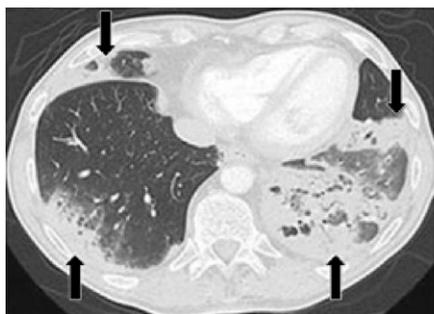


Рисунок 7А
Figure 7A



Рисунок 7В
Figure 7B



Рисунок 7С
Figure 7C

Рисунок 7. 72-летний мужчина с плоскоклеточным НМРЛ IV стадии после нейтральной терапии ниволумабом. Возникли жалобы на одышку, кашель, без повышения температуры

А. КТ через 15 недель после начала терапии ингибитором PD-1. Мультифокальные участки «матового стекла», консолидации, ретикулярные изменения (стрелки), а также центрилобулярные очаги и тракционные бронхоэктазы, преимущественно в периферических отделах. Паттерн КОП. Больному был назначен преднизон

В. После 4-й недели терапии преднизолоном. Уменьшение распространенности процесса, однако сохраняются участки «матового стекла». Имеется симптом «обратного гало» в виде центральной матовости, окруженной серповидной зоной консолидации. Паттерн КОП

С. Через 4 недели после завершения терапии преднизолоном появились участки консолидации и «матового стекла», ретикулярные изменения – паттерн КОП, отмеченный во время первого эпизода PD-1 ингибитор-связанного пневмонита. Пациент снова начал получать преднизон по поводу рецидива пневмонита [3]

Figure 7. A 72-year-old man with stage IV squamous non-small cell lung cancer after nivolumab therapy. The patient presented with dyspnea and cough but no fever

A. The CT scan at 15 weeks of PD-1 inhibitor therapy. Multifocal areas of ground-glass opacities, consolidations, reticular changes (arrows), centrilobular foci, and traction bronchiectasis mainly in the peripheral parts. The cryptogenic organizing pneumonia pattern. The patient was prescribed prednisone

B. After 4 weeks of prednisone therapy, a significant decrease in the findings and residual ground-glass opacities were observed. There was a “reversed halo” sign as a central ground-glass opacity surrounded by a crescent-shaped consolidation area. The cryptogenic organizing pneumonia pattern

C. 4 weeks after the completion of prednisone therapy, areas of consolidation, ground-glass opacities, and reticular changes (the cryptogenic organizing pneumonia pattern as noted during the first episode of PD-1 inhibitor-related pneumonitis) appeared. The patient restarted prednisone due to the pneumonitis recurrence [3]



Рисунок 8А
Figure 8A

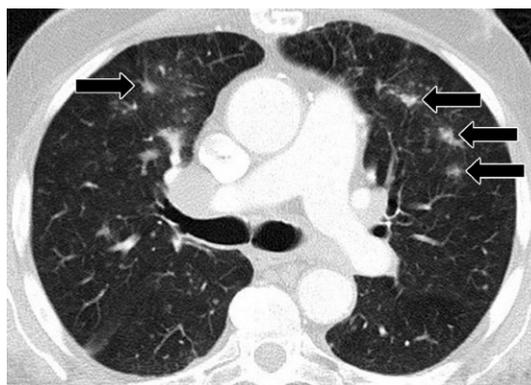


Рисунок 8В
Figure 8B

Рисунок 8. Мужчина, 81 год, без клинических симптомов, с метастатической меланомой, получавший лечение ипилимумабом. А. КТ грудной клетки с внутривенным усилением через 4,9 мес. после начала терапии ипилимумабом: медиастинальная лимфаденопатия (стрелки). В. КТ-изображение в аксиальной плоскости: двусторонние перибронховаскулярные фокusy инфильтрации (стрелки). Данные изменения соответствуют проявлениям саркоидоза в легких [3]

Figure 8. An asymptomatic 81-year-old man with a metastatic melanoma treated with ipilimumab. A. The contrast-enhanced chest CT scan obtained 4.9 months after the ipilimumab therapy start: mediastinal lymphadenopathy (arrows). B. The axial CT scan: bilateral peribronchovascular foci of infiltration (arrows). These changes correspond to manifestations of pulmonary sarcoidosis [3]

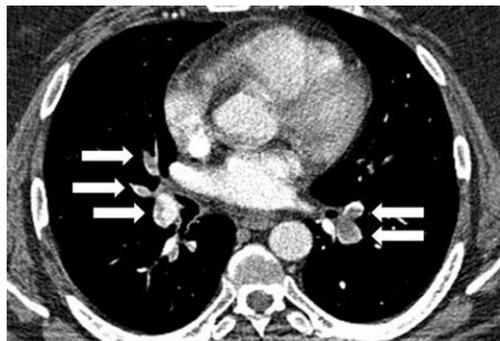


Рисунок 9. 40-летний мужчина с глиобластомой, проходящий курс терапии бевацизумабом, с жалобами на одышку. На КТ грудной клетки с контрастным усилением определяются дефекты контрастирования во всех долевыми артериях (стрелки) [3]
 Figure 9. A 40-year-old man with a glioblastoma undergoing bevacizumab therapy who presented with dyspnea. The contrast-enhanced chest CT scan show contrast defects in all lobar arteries (arrows) [3]

На КТ-изображениях легочное кровотечение проявляется диффузными рассеянными участками уплотнения по типу «матового стекла», которые могут сопровождаться утолщением междольковых перегородок [11]. Кроме того, у пациентов с онкологическими заболеваниями при рутинном КТ-онкопоиске может быть случайно выявлена клинически незаподозренная тромбоэмболия легочной артерии (рис. 9).

Пневмоторакс, связанный с антиангиогенной терапией

Пневмоторакс является редким, но известным осложнением у пациентов, получающих антиангиогенную терапию (пазопаниб, бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб), особенно при наличии метастазов в легких (рис. 10). Механизм развития пневмоторакса до конца неясен, но наличие метастазов в легких с максимальным диаметром более 30 мм и пневмоторакс в анамнезе описываются, как важные предикторы возникновения данного осложнения [12].

Отек легких и плевральный выпот как осложнения таргетной молекулярной терапии

Отек легких нередко встречается у пациентов, проходящих химиотерапию, поскольку многие схемы включают большое количество жидкости для снижения местной токсичности препарата. Кроме того, противоопухолевые препараты могут вызвать повреждение пневмоцитов и эндотелия альвеолярных капилляров, что приводит к повышению проницаемости капиллярной стенки (рис. 11) [13]. Данное осложнение часто появляется при использовании ингибиторов

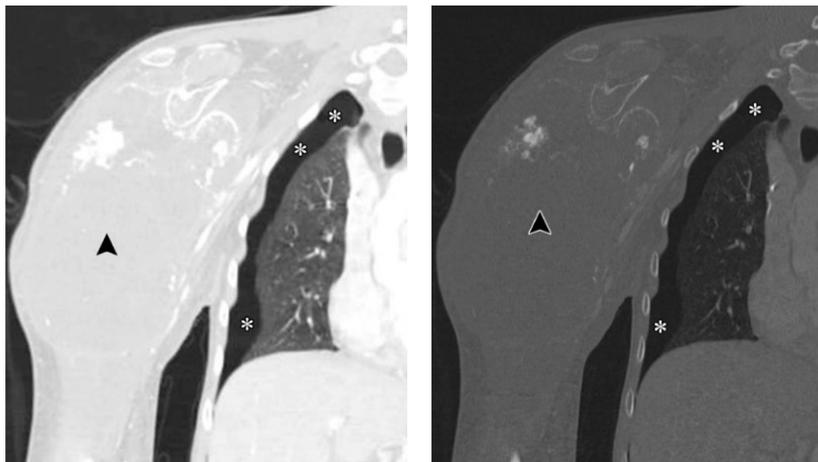


Рисунок 10. Молодой человек, 19 лет, с метастатической остеосаркомой, получавший пазопаниб, многоцелевой ингибитор тирозинкиназы. На КТ – правосторонний пневмоторакс [3]
 Figure 10. A 19-year-old man with a metastatic osteosarcoma who received pazopanib, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor. The CT scans show a right-sided pneumothorax [3]

киназы VCR-ABL, таких как иматиниб (используется при лейкемии и гастроинтестинальной стромальной опухоли), дазатиниб (при лейкемии).

Легочные инфекции

Вполне очевидно, что иммуносупрессия часто увеличивает риск развития легочной инфекции (рис. 12). Кроме того, в зависимости от поражения клеточной линии и других факторов, риск заражения определенными микроорганизмами различается [14]. Если принять



Рисунок 11. 69-летний мужчина с метастатической гастроинтестинальной стромальной опухолью, получавший лечение нилотинибом, ингибитором тирозинкиназы, применяемого при резистентном к иматинибу хроническом миелоидном лейкозе. У больного отмечалось усиление одышки и двусторонний отек нижних конечностей. На рентгенограмме – двусторонний гидроторакс [3]
 Figure 11. A 69-year-old man with a metastatic gastrointestinal stromal tumor who was treated with nilotinib, a tyrosine kinase inhibitor used for imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. The patient had increased dyspnea and bilateral lower extremity edema. The radiographs show a bilateral hydrothorax [3]

Таблица 4
Факторы риска, предрасполагающие к заражению различными организмами

Table 4
Risk factors predisposing to infection with different organisms

Вовлеченная клеточная линия	Гранулоциты, моноциты	В-лимфоциты	Т-лимфоциты
Иммунный дефект	Неспецифическая клеточная защита	Дефицит антител	Специфическая клеточная защита
Заболевание	Солидные опухоли, миелоидный лейкоз, краткосрочная (<5 дней) нейтропения	В-клеточная лимфома, В-ALL, лимфотоксическая терапия (стероиды)	Т-клеточная лимфома, Т-ALL, лимфотоксическая терапия, непрерывная иммуносупрессия, трансплантация аллогенных стволовых клеток, трансплантация органов, препараты, специфичные для Т-клеток (алемзутумаб, антитимоцитарный глобулин)
Организмы	Бактерии (грамм +, грамм -) при нейтропении > 10 дней, а также грибы (легкие: Aspergillus, печень и селезенка: Candida, плевра/околоносовые пазухи: Mucormyces)	Бактерии (грамм +, грамм -) Pneumocystis jirovecii (PCP)	Pneumocystis jirovecii (PCP), вирусы, грибы (Toxoplasma, Listeria, Coccidiomyces)



Рисунок 12А
Figure 12A



Рисунок 12В
Figure 12B

Рисунок 12. Бактериальная пневмония. Пациент, получающий химиотерапию по поводу лимфомы Беркитта. А. Рентгенограмма грудной клетки: уплотнение проецируется над правой боковой верхней зоной легкого. В. КТ грудной клетки в легочном окне: неоднородная консолидация в заднем сегменте правой верхней доли и апикальном сегменте правой нижней доли [14]

Figure 12. Bacterial pneumonia. The patient receiving chemotherapy for Burkitt lymphoma. A. The chest radiograph: consolidation projected over the right lateral upper lung zone. B. The chest CT scan, lung window: heterogeneous consolidation in the posterior segment of the right upper lobe and the apical segment of the right lower lobe [14]

во внимание эти условия, можно оценить, повышена ли вероятность развития бактериальной, грибковой или вирусной инфекции у пациента. К сожалению, нередко совпадения и сочетания инфекции, вызванной разными организмами одновременно (табл. 4).

Заключение

Различные потенциальные причины симптомов грудной клетки могут потребовать совершенно разных терапевтических подходов.

Необоснованное прекращение приема эффективного препарата приведет к негативному эффекту

для пациента. И несмотря на то что морфология КТ может быть типичной или даже патогномичной при некоторых состояниях, диагноз легочной токсичности является диагнозом исключения и всегда должен основываться на данных визуализации, клинических и лабораторных характеристиках. Такие факторы, как тесное общение с направляющими коллегами и хорошее знание потенциальных побочных эффектов препаратов, применяемых в онкологии, а также их временного течения и морфологии компьютерной томографии имеют решающее значение для дифференциальной диагностики.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: все авторы
Сбор, анализ и интерпретация данных: все авторы
Подготовка и редактирование статьи: все авторы
Исправление статьи: Е.И. Зяблова
Утверждение окончательной версии: Е.И. Зяблова

Author contributions

Concept and design: All authors
Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors
Manuscript drafting and editing: All authors
Manuscript revising: Zyablova
Final approval of the version to be published: Zyablova

Литература/References

1. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, Dimopoulos MA. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol.* 2006;17(3):372–379. PMID: 16291774. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj057>
2. Dhamija E, Meena P, Ramalingam V, Sahoo R, Rastogi S, Thulkar S. Chemotherapy-induced pulmonary complications in cancer: significance of clinicoradiological correlation. *Indian J Radiol Imaging.* 2020;30(1):20–26. PMID: 32476746. PMID: PMC7240883. https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_178_19
3. Nishino M, Hatabu H, Sholl LM, Ramaiya NH. Thoracic complications of precision cancer therapies: a practical guide for radiologists in the new era of cancer care. *Radiographics.* 2017;37(5):1371–1387. PMID: 28898185. PMID: PMC5621730. <https://doi.org/10.1148/rg.2017170015>
4. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2006–2017. Published correction appears in *N Engl J Med.* 2018;379(22):2185. PMID: 25891304. PMID: PMC5744258. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414428>
5. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1607–1616. PMID: 27540850. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2453>
6. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res.* 2016;22(24):6051–6060. PMID: 27535979. PMID: PMC5161686. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1320>
7. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4073–4126. Published correction appears in *J Clin Oncol.* 2022;40(3):315. PMID: 34724392. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440>
8. Johkoh T, Lee KS, Nishino M, et al. Chest CT diagnosis and clinical management of drug-related pneumonitis in patients receiving molecular targeting agents and immune checkpoint inhibitors: a position paper from the Fleischner Society. *Radiology.* 2021;298(3):550–566. PMID: 33434111. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203427>
9. Tirumani SH, Ramaiya NH, Keraliya A, et al. Radiographic profiling of immune-related adverse events in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(10):1185–1192. PMID: 26100356. PMID: PMC4596761. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0102>

10. Jitawatanarat P, Wee W. Update on antiangiogenic therapy in colorectal cancer: aflibercept and regorafenib. *J Gastrointest Oncol.* 2013;4(2):231–238. PMID: 23730520. PMID: PMC3635194. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2013.008>

11. Souza FF, Smith A, Araujo C, et al. New targeted molecular therapies for cancer: radiological response in intrathoracic malignancies and cardiopulmonary toxicity: what the radiologist needs to know. *Cancer Imaging.* 2014;14(1):26. PMID: 25608887. PMID: PMC4331831. <https://doi.org/10.1186/1470-7330-14-26>

12. Nakamura T, Matsumine A, Kawai A, et al. The clinical outcome of pazopanib treatment in Japanese patients with relapsed soft tissue sarcoma: a Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study. *Cancer.* 2016;122(9):1408–1416. PMID: 26970174. PMID: PMC5069581. <https://doi.org/10.1002/cncr.29961>

13. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2531–2541. PMID: 16775234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055229>

14. Diederich S. Chest CT for suspected pulmonary complications of oncologic therapies: how I review and report. *Cancer Imaging.* 2016;16:7. PMID: 27067027. PMID: PMC4828781. <https://doi.org/10.1186/s40644-016-0066-4>

Сведения об авторах

Зяблова Елена Игоревна, д. м. н., доцент, заведующая кафедрой лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет; заведующая рентгенологическим отделением, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; главный внештатный рентгенолог МЗ Краснодарского края (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6845-5613>

Кривицкая Елена Юрьевна, ассистент кафедры лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет; врач-рентгенолог, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0002-4743-7907>

Воронова Ирина Григорьевна, аспирант кафедры лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет; врач-рентгенолог, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0572-2075>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Elena I. Zyablova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University; Head of the Radiology Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Chief Nonstaff Radiologist of the Ministry of Health of the Krasnodar Region (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6845-5613>

Elena Yu. Krivitskaya, Assistant Professor at the Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University; Radiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0002-4743-7907>

Irina G. Voronova, Postgraduate Student, Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University; Radiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0572-2075>

Conflict of interest: none declared.