



Keemiaravist põhjustatud muutused kopsudes

Hille Vahur

1. aasta radioloogia resident
juhendaja: dr. K. Kivimäe

11.04.2012

Millest tuleb juttu

- Lühike sissejuhatus
- Levimus
- Riskifaktorid
- Ravimid, mis võivad tekitada muutuseid kopsudes
- Kopsudes tekkivad muutused

Sissejuhatus

- Kemoterapeutikumide kasutamine suureneb
 - Uued ravimid
 - Multiteraapia
- Ravimitest põhjustatud tüsistuste arv kasvab
- Haaratud erinevad organsüsteemid
 - Kopsud
- Muutused kopsudes mittespetsiifilised
 - multiteraapia
- Diagnoos selgub väljalülitusmeetodil
 - DDX väga lai
- **Anamnees väga oluline!!**

Diagnoosida küllaltki keeruline

- Patsient tarvitab väga erinevaid kopsudele toksilisi keemiaravimeid korraga või järjest
- Kopsude kahjustused võivad tekkida või avalduda väga erineval ajal
- Ravimite koostöömel võivad tekkida kopsudes kahjustused, mis ei tekiks üksikute ravimite tarvitamisel
- Radioterapiajärgsed muutused
 - Muutused verepildis, kardiovaskulaarsüsteemis võivad tekitada kliinilise pildi kopsude kahjustusest

Levimus

- Kopsukahjustuste esinemine
 - paarist protsendist kuni 60%-ni.
- Esimene juhtum kirjeldati 1960ndatel aastatel seoses busulfani kasutamisega
- Erinevate uuringute andmetel esineb kopsukahjustus 2,5 – 3% ravimi tarvitajatest
- Aladiagnoositud!

Riskifaktorid

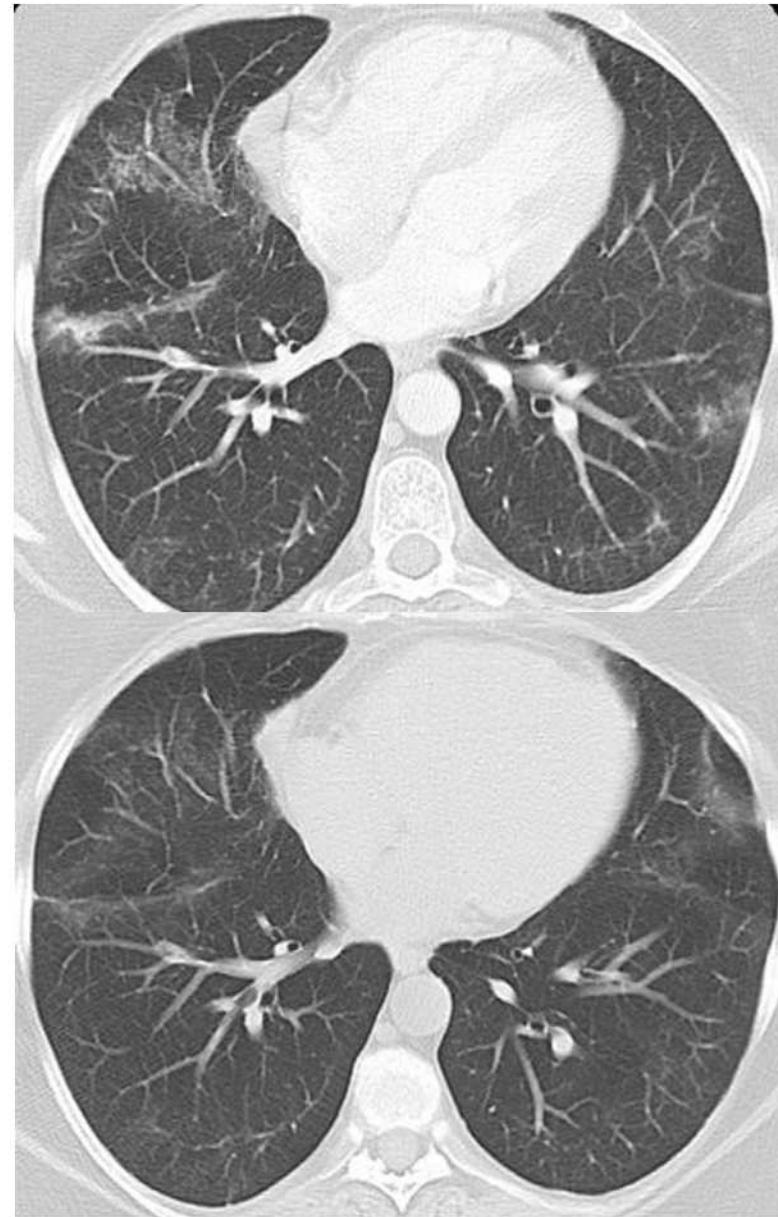
- Anamneesis intersitsiaalne kopsuhaigus
 - s.h. kopsufibroos
- Vanus
- Suitsetamine
- Ravimi(te) kumulatiivne doos
- Neerude funktsiooni häire
- Kemoterapia mitme ravimiga
- Radioterapia
- hapnikravi

Ravimid

- http://telemed.ipath.ch/hocmai/file/src/140845/Respir04_review.pdf
- www.pneumotox.com
- Sagedamini põhjustavad kopsudes muutuseid
 - Tsütostaatilised ravimid:
 - Bleomycin
 - Busulfan
 - Chlorambucil
 - Cyclophosphamide
 - Methotrexate
 - Mitomycin
 - Nitrosoureas
 - Bioloogilised ained:
 - Tsütokiinid
 - Kasvufaktorid (CSF-d, interferoonid)
 - Kasvajavastased ained:
 - Docetaxel
 - Gefitinib
 - Gemcitabine
 - Irinotecan
 - Vinorelbine
 - Fludarabine

Näiteid

- Bleomycin
 - Esineb kuni 20% (40%), surevus kuni 1%
 - Kopsufibroos kuni 2 – 12 %
 - Keskmiselt 1 – 6 kuud peale ravi alustamist
 - Interstsiaalne pneumoonia (kuni 10%)
 - Hapnikravi
 - Neerufunksioon
 - Ravi GKS-ga



Lümfoom, 5 kuud peale ravi algust
kopsudes perifeersed infiltraadid

Radiology: Volume 258: Number 1—January 2011

Näiteid

- Cyclophosphamide
 - Varase algusega kahjustus:
 - Kopsudes infilaadid, pneumoniit, NSIP, pleuraalne paksenemine
 - Hilised kahjustused (>6 kuu):
 - Pneumoniit
 - Progresseeruv kopsufibroos ja pleura paksenemine
 - Esinemissagedus väike, suremus suur
- Interferoonid
 - Bronhospasm (astma haigetel)
 - Granulomatoosne reaktsioon, sarkoidoosi pildiga
 - Mitte-kaseoossete granuloomid
- Busulfan
 - Keskm 6% (2,5 – 43%)
 - Sümpтомite algus kuid kuni aastaid peale ravi algust
 - Idiopaatiline pneumoonia, interstsiaalne pneumoniit
 - Busulfan – kops: alveolaarrakkude ja bronhioolide atüüpilised muutused
 - Kopsufibroos
 - Ravi GKS
 - Kopsumuutuste olemasolu korral prognoos halb



Muutused kopsudes

Kliinilised sündroomid ja haigused, mida seostatakse ravimitest põhjustatud reaktsioonidega kopsudes

- Õhuteede düsfunktsioon või hingamispuudulikkus
 - Bronhiospasm
 - Köha
 - Emfüseem
 - Alveolaarne hüpoventilatsioon
 - Hingamislihaste düsfunktsioon
- Alveolaarsd protsessid
 - Mittekardiogeenne kopsuturse
 - Alveolaarne hemorraagia
- Difuusne kopsuprotsess
 - ARDS
 - Interstsiaalne kopsuhraigus – akuutne, subakuutne, krooniline
 - Hüpersensiitivne pneumoniit
 - Eosinofilsed sündroomid
 - Organiseeruv pneumoonia
 - Metastaatiline kaltsifitseerumine
- Lokaliseeritud või nodulaarsed infiltrandid
- Vaskulaarne haigus
 - Pulmonaalarteri hüpertensioon
 - Vaskuliidid
 - Trombembooliad
 - Venooklusiivsed haigused
 - Trombootiline mikroangiopaatia

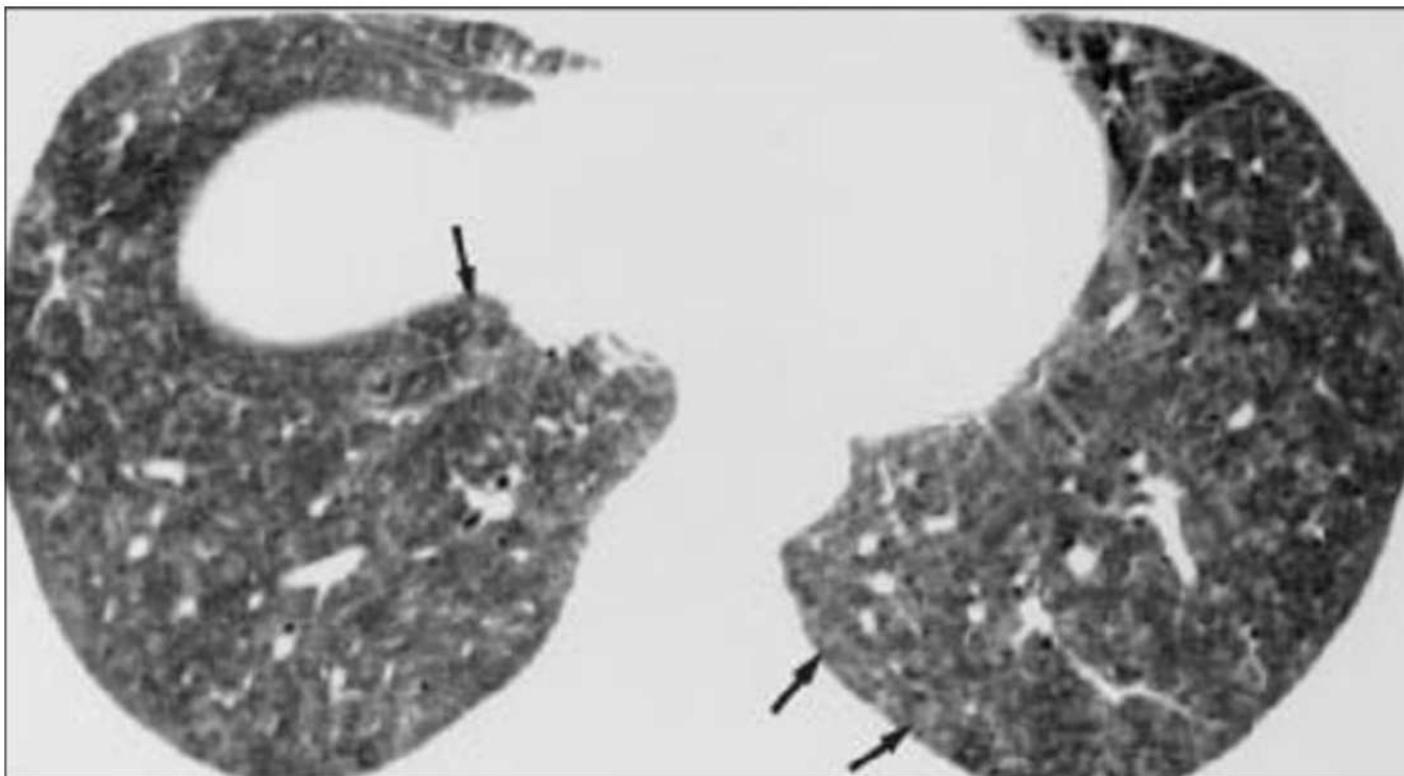
Histoloogilised muutused kopsudes, mida seostatakse kemoterapiaga

- Kopsuturse
 - Alveolaarne hemorraagia
 - Alveolaarne proteinoos
 - Difuusne alveolaarne kahjustus (DAD)
 - Organiseeruv pneumoonia
 - Tavaline interstsiaalne pneumoonia (UIP)
 - Difuusne rakuline interstsiaalne infiltratsioon +/- granuloomid
 - Mittespetsiifiline interstsiaalne pneumoonia (NSIP)
 - Lümfotsütaarne interstsiaalne pneumoonia (LIP)
 - Akuutne või krooniline eosinofüilne pneumoonia
 - Väikeste veresoonte põletik (angiit)
 - Kopsuarteri hüpertensioon
 - Kopsude veno-oklusiivne kahjustus

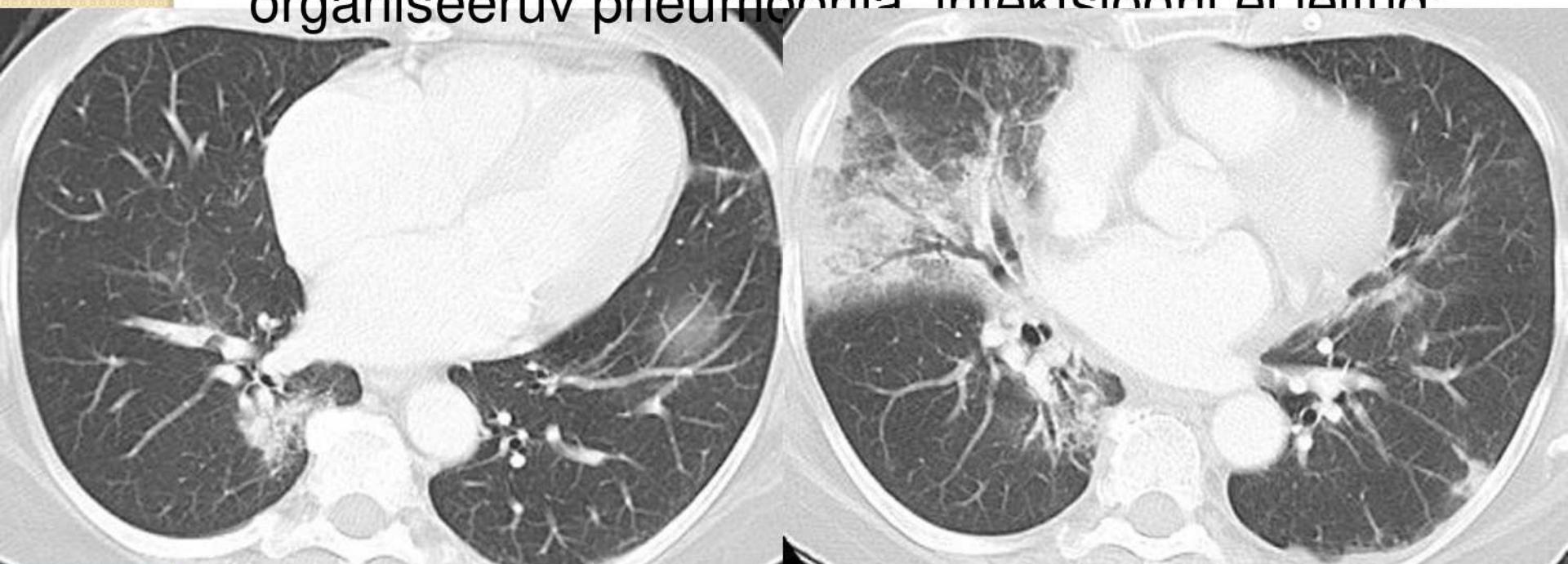
Äge interstsiaalne kopsuhraigus koos hingamispuudulikkusega

- Võivad esineda järgmised kliinilis-patoloogilised mustrid
 - Kopsude granulomatoos (interferoonid)
 - Eosinofüilne pneumoonia (minocycline)
 - Organiseeruv pneumoonia (interferoonid)
 - DAD
- Kui kopsukahjustust tekitavat tegurit ei leita, siis võib mõõdukalt tõsine kopsukahjustus üle minna ägedaks hingamispuudulikkuseks
- Varases staadiumis
 - Lineaarne varjustus
 - Inter- ja intralobulaarne varjustus
 - Matt-klaasjas või miliaarne muster
- Hiljem esineb
 - Tihe difuusne varjustus, õhkbronhogrammid
 - Kopsumahu vähenemine

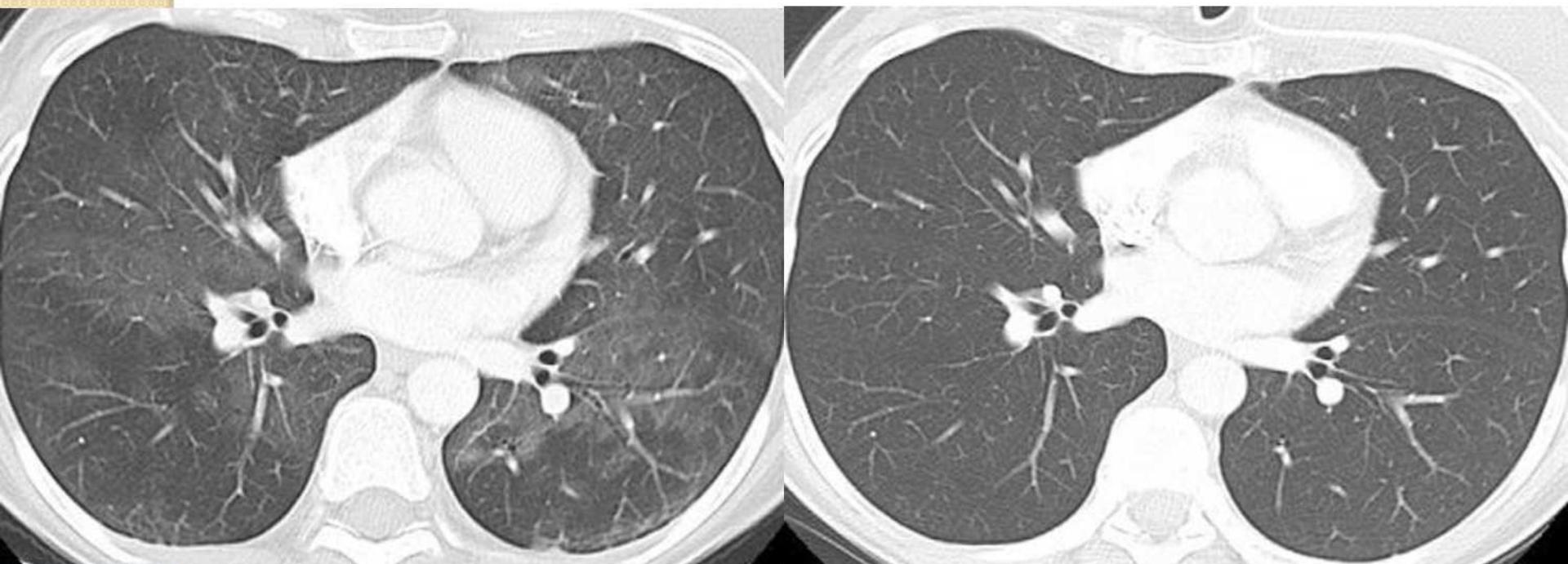
- Hodgkini lümfoom, sai raviks bleomycini;
- Laialdased bilateraalsed matt-klaasjad varjustused ja halvastieristatavad tsentrilobulaarsed sõlmekesed;
- DDX: ravimist põhjustatud muutused, oportunistlik infektsioon, kopsu hemorraagia;
- Diagoos kinnitus kopsu biopsial;



- Metastaatiline neerurakuline vähk, raviks everolimus;
- 1 kuu peale ravi algust parema kopsu alasagaras fokaalsed konsolidatsioonid, patsienti raviti antibiootikumidega;
- 2 kuud hiljem paremasse alasagarasse lisandunud uued konsolidatsioonialad;
- Transbronchiaalsel biopsial: interstsiaalne põletik ja organiseeruv pneumonia infektsiooni ei leitud.



- Rinnavähk; raviks paclitaxel;
- Patsient sai 2 doosi ravimit. Iga doosi manustamise järgselt tekkis palavik;
- CT uuringul oli näha bilateraalsel matt – klaasjaid infiltrate;
- Leid taandus ravi lõpetamisel



Mittespetsiifiline interstsiaalne pneumoonia (NSIP)

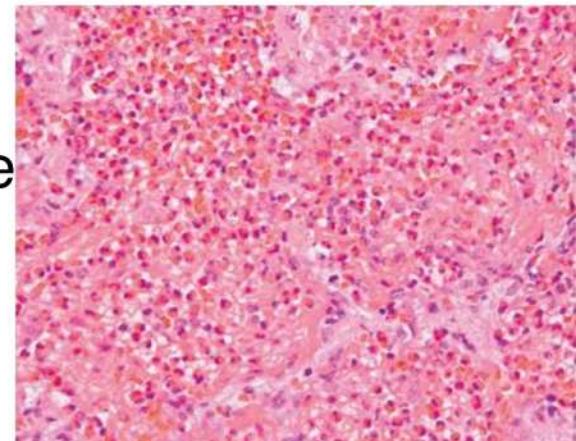
- Ravimid:
 - Chlorambucil, cyclophosphamide, interferoon alfa ja beeta jt
- Algus mõnest päevast mõne aastani
- Vaevumärgatavad tihenemised kopsudes kuni väljendunud konsolidatsiooni ja hingamispuudulikkuseni
- Infiltraadid võivad lokaliseeruda kopsude alumistes või keskmistes osades või olla difuusselt
- HRCT uuringul võib leida:
 - Crazy paving (matt-klaas varustus + interlobulaarsete septide paksenemine)
 - Difuusne tihe alveolaarne varustus
- Histoloogiline leid:
 - Interstsiaalne põletik
 - Granuloomid (interferoonid)
 - Interstsiaalne fibroos (kergekujuline)
- Prognoos on hea

Kopsuinfiltreaadid ja eosinofiilia (PIE) ehk eosinofiilne pneumoonia

- Ravimid:
 - Fludarabine, interfeeronid, bleomycin jt (NSAID)
- Veres võib esineda eosinofiilia
- Kopsude infiltreaadid on enamasti sümmeetrilised ja alveolaarsed
- Varjustus võib olla:
 - õrn, matt-klaasjas
 - Kerley B jooned
 - Tihe (dense) ja difuusne
- Võib tekkida äge eosinofiilne pneumoonia koos hingamispuudulikkuse ja pleura efusiooni ja l/sõlmede suurenemisega
- Allub ravile GKS-ga
- Uuel kokkupuutel sama ravimiga kaldub korduma



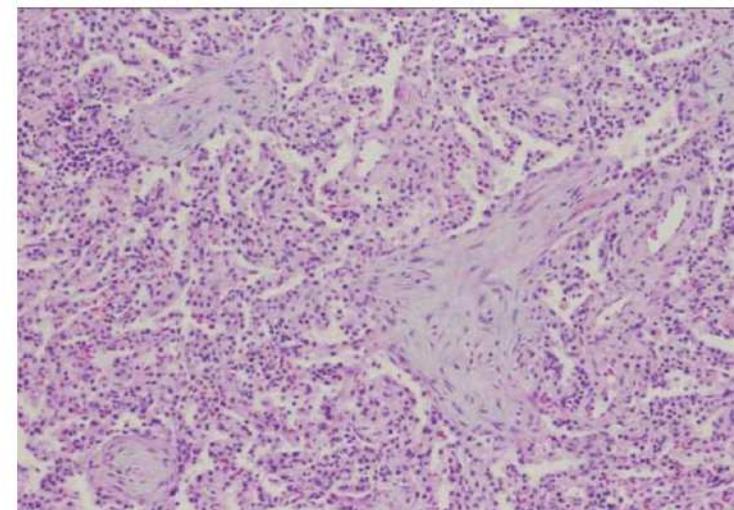
Respiration 2004; 71:301-326



Clin Chest Med 25 (2004) 37-45

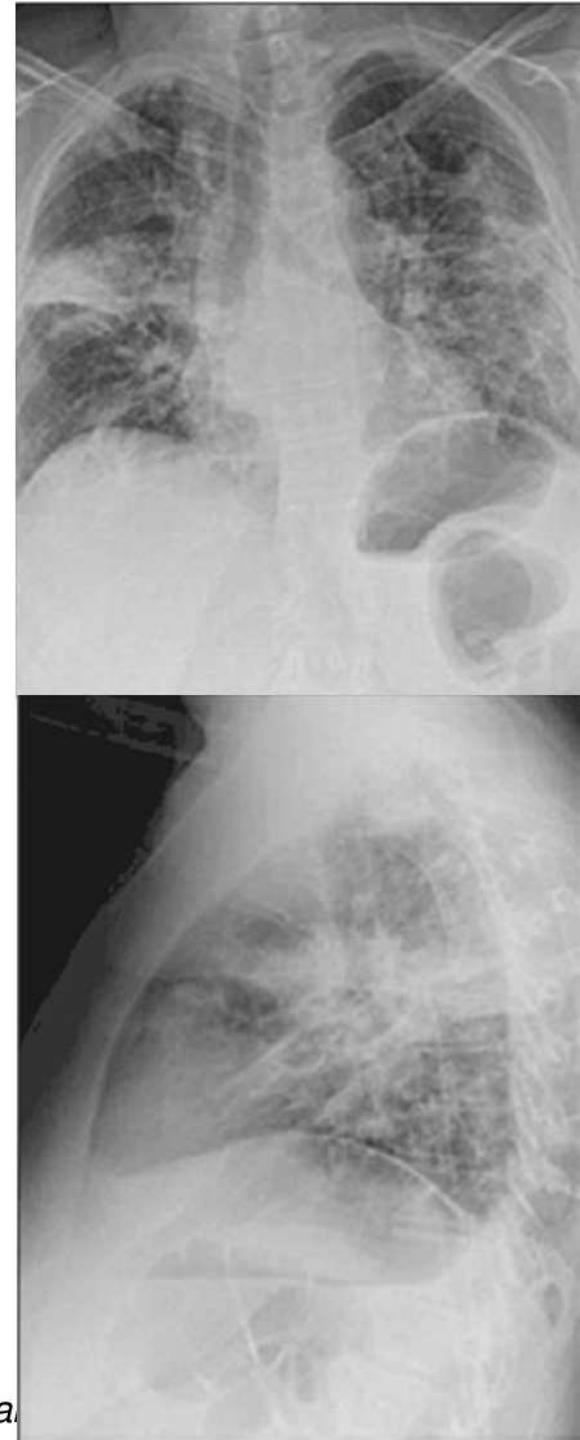
Organiseeruv pneumoonia (OP)

- Ravimid:
 - Interferoonid, bleomycin, cyclophosphamide, mitomycin jt
- OP-I palju muid põhjuseid ...
- Histoloogiliselt:
 - Fibromüksoidne sidekude, mis täidab distaalsed õhuteed (kuni respiratoorsete bronhioolideni)
 - Kerge kuni mõõdukas krooniline interstsiaalne põletik



Organiseeruv pneumoonia (OP)

- Kopsu rö-l
 - Fokaalsed konsolidatsioonid
 - Matt-klaasjas ja sõlmeline varjustus
 - Bronhide seinte tihenemine ja laienemine
- Nodulaarne OP (bleomycin)
 - Ümarad kolded
 - Peamiselt kopsu basaalsetes osades
 - Võivad kokku puutuda pleuraga ja näida mts-na



- Multiipelne müeloom, sai raviks busulfani ja cyclophosphamide'i;
- Organiseeruv oblitereeruv pneumoniit; peamiselt vasakul perifeersete kopsuosade konsolidatsioon;
- DDX: bakteriaalne- või seeninfektsioon, ebasoodne reaktsioon ravimi(te)le;
- Diaanoos kinnitus kopsu biopsial



Difuusne alveolaarne kahjustus (DAD)

- Ravimid:
 - Nitrosouread, bleomycin, busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide jt
- Tihti märgitakse ka kui „chemotherapy lung“
 - Histoloogiliselt vastab DAD-le, kopsutursele ja varajasele fibroosile
- Mittehemodünaamiline, -infektsioonsne ja –neoblastiline kopsu komplikatsioon
- Kahjustus on sügavam kui ravi on teostatud kõrgete doosidega või mitme ravimiga
- Tavaliselt tekib lühikesel ajal pärast peale ravimi esmakordset manustamist.
- Riski tõstab samaaegne radioterapia või hapnikravi
- Olenevalt patsiendist ja diagnoosimise ajast võib olla väga keeruline eristada
 - Kopsutursest
 - Difuusest alveolaarsest hemorraagiast
 - Kiiresti tekkivast kopsufibroosist
 - Interstitiaalsest pneumooniast

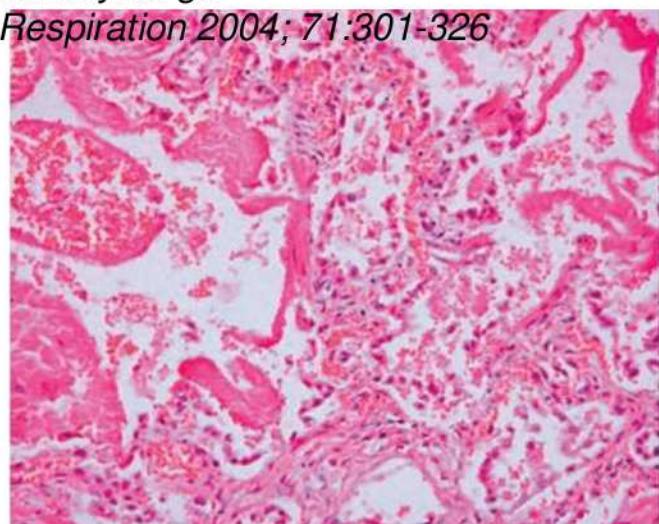
Difuusne alveolaarne kahjustus (DAD)

- HRCT-I
 - Matt-klaasjad varjustused
 - Intralobulaarsed septaalsed tihenemised
 - Muutuste ulatus korreleerub kliinilise pildi raskusega
 - Tõsisematel juhtudel võib progresseeruda ADRS-ks ja olla fataalse lõppega
- Histopatoloogiliselt:
 - difuusne alveloaarne kahjustus, koos:
 - Fibriini membraanid
 - Fibriini ladestused alveoolide seinele
 - II tüüpi rakkude düsplaasia (pneumotsüütide hüperplaasia)
 - alveoolides vaba fibriin, rakud, koejäägid
 - Erineva raskusega interstitiaalne turse, õhukellad, alveoolid



Radioterapia kombinatsioonis mitomycin-ga

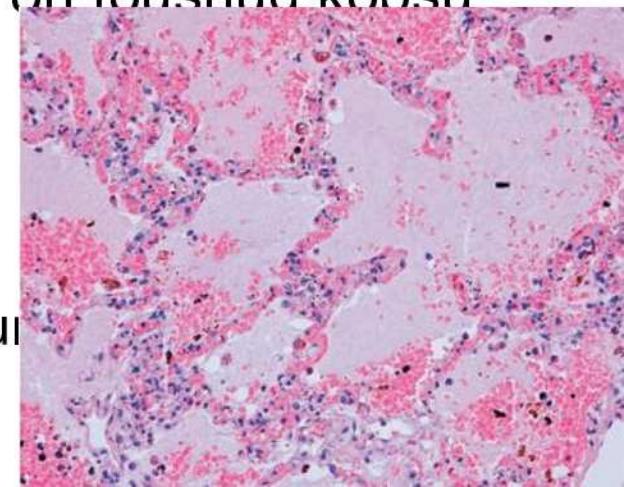
Respiration 2004; 71:301-326



DAD, seostatud busulfani raviga
Clin Chest Med 25 (2004) 37-45

Kopsuturse

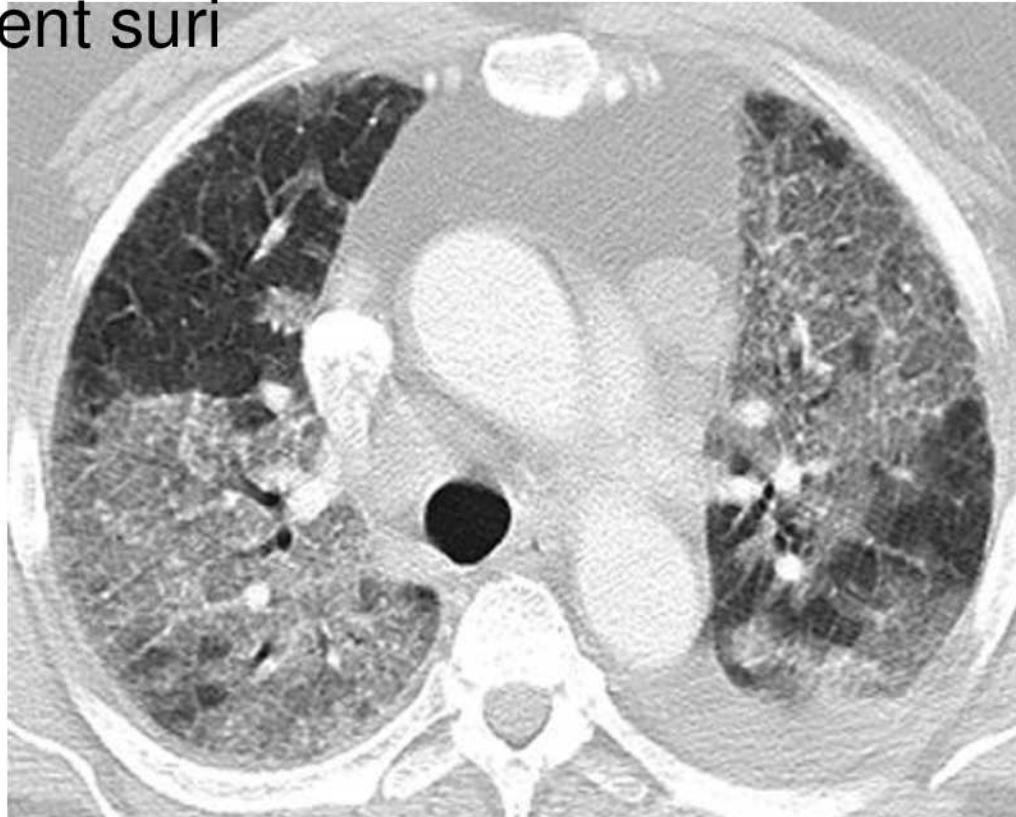
- Ravimid:
 - Cyclophosphamide, bleomycin, mitomycin C
- Võib tekkida väga järsku, minutite jooksul, või hiljem, ravi käigus
- Esinevad:
 - Hingamisraskusd
 - Diffuussed infiltraandid kopsudes
 - Hingamispuudulikkus
 - ARDSi pilt
- Turse on mittekardiaalne. Ravimi tõttu on tõusnud kopsu kapillaaride läbilaskvus
- Histopatoloogiliselt:
 - Kahvatu, õrn (bland) kopsuturse
 - Valgurikas vedelik alveolaarruumis
 - Normaalne või kergelt turses interstiitsiumis



- Non-Hodgkini lümfoon, raviks sai bleomycini;
- ARDS: väljendunud bilateraalsed matt-klaasjad varjustused, haaras erinevaid kopsu piirkondasid;
- DDX: oportunistlik infektsioon, ravimist põhjustatud kahjustused, kopsu hemorraagia;
- Diagoos kinnitus kopsu biopsial



- Endine suitsetaja vasaku kopsu kasvajaga; raviks sai 4 nädala välitel erlotinib'i;
- CT uuringul ulatuslikud matt – klaasjad tihenemised;
- Hoolimata ravi lõpetamisest ja GKS ravist, patsient suri



Kopsufibroos

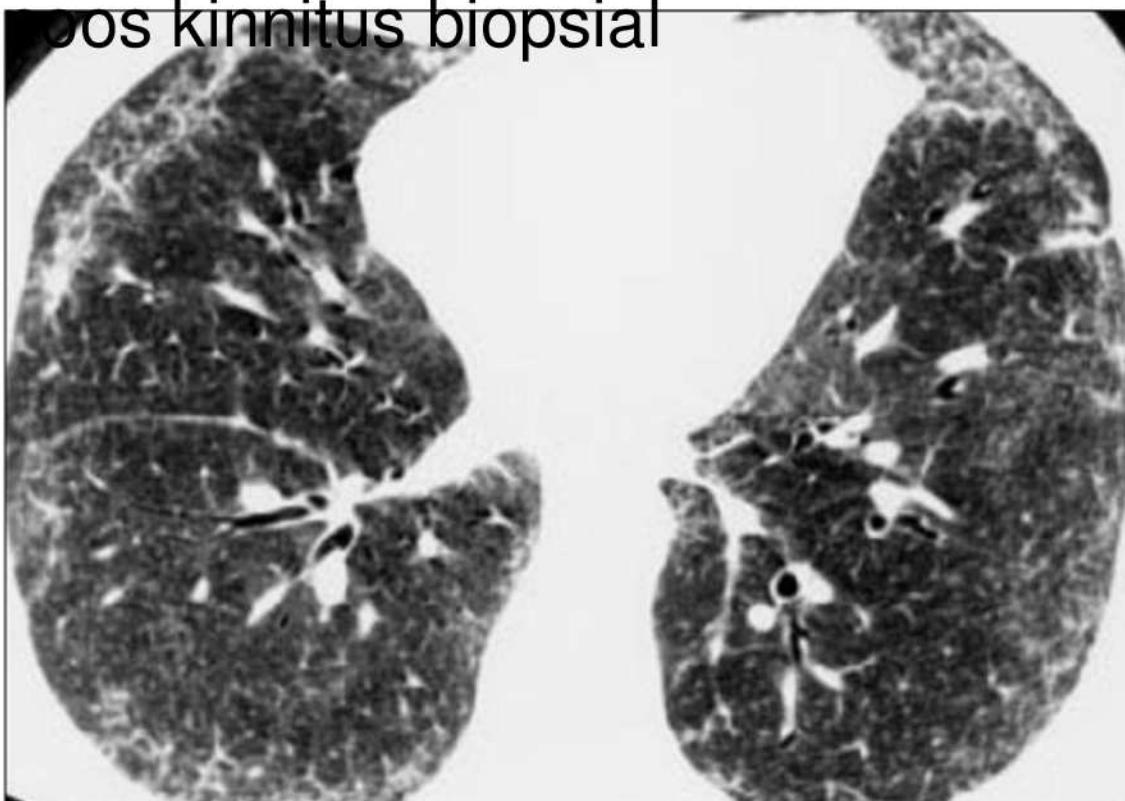
- Ravimid: belomycin, busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide, nitrosouread jt
- Võib tekkida kiiresti, ravimi tarvitamise ajal, või aastaid hiljem (raske seostada konkreetse ravimiga)
- Peamiselt esineb basilaarsel väätjaid tihenemisi ja regionaalset muhu vähinemist
- Võivad esineda korduvad spontaansed pneumotooraksid, mida raske raviga
- Ravimi pikemaajalisel tarvitamisel võivad tekkida koos fibroosiga ka kopsudes infiltrandid või ümarad atelektaasikolded.
- Ravimi ärajätmine on näidustatud, kuid ei too erilist paranemist.



Kopsufibroos

- Nitrosoureate ja cyclophosphamide täiskasvanutel ning multiteraapia korral lastel on esinenud ebatavalist fibrootilist mustrit
 - Fibrootilised muutused ülasagarates
 - Haarab ülemisi ja lateraalseid

- CLL, raviks Chlorambucil;
- Ebaregulaarsed lineaarsed tihenemised, matt-klaasjad varjustused, peamiselt subpleuraalsel;
- DDX: ravimist põhjustatud muutused; oportunistlik infektsioon, leukeemiat tingitud muutused;
- Diagnoos kinnitus biopsial



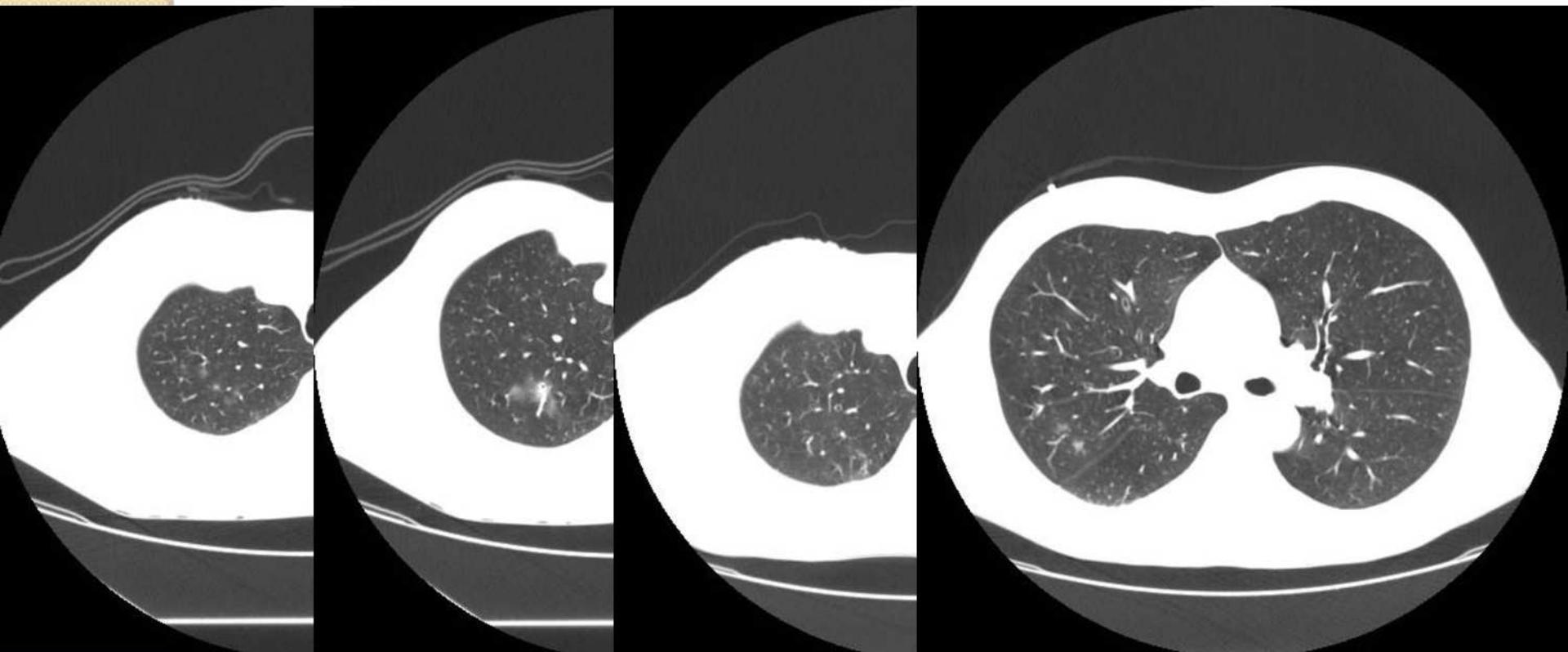
Ravi

- Ravim ära jättä
- GKS ravi

Kokkuvõte

- Kopsudes esineda võivad muutused on väga mitmekesised
- Muutused võivad tekkida varsti peale ravimi manustama hakkamist või isegi kuni aastaid hiljem
- Kopsubiopsia ei ole alati näidustatud
- Üks ravim võib põhjustada väga erinevaid muutuseid
- Diagnoos põhineb teiste põhjuste väljalülitamisel
- Kliiniline info väga oluline

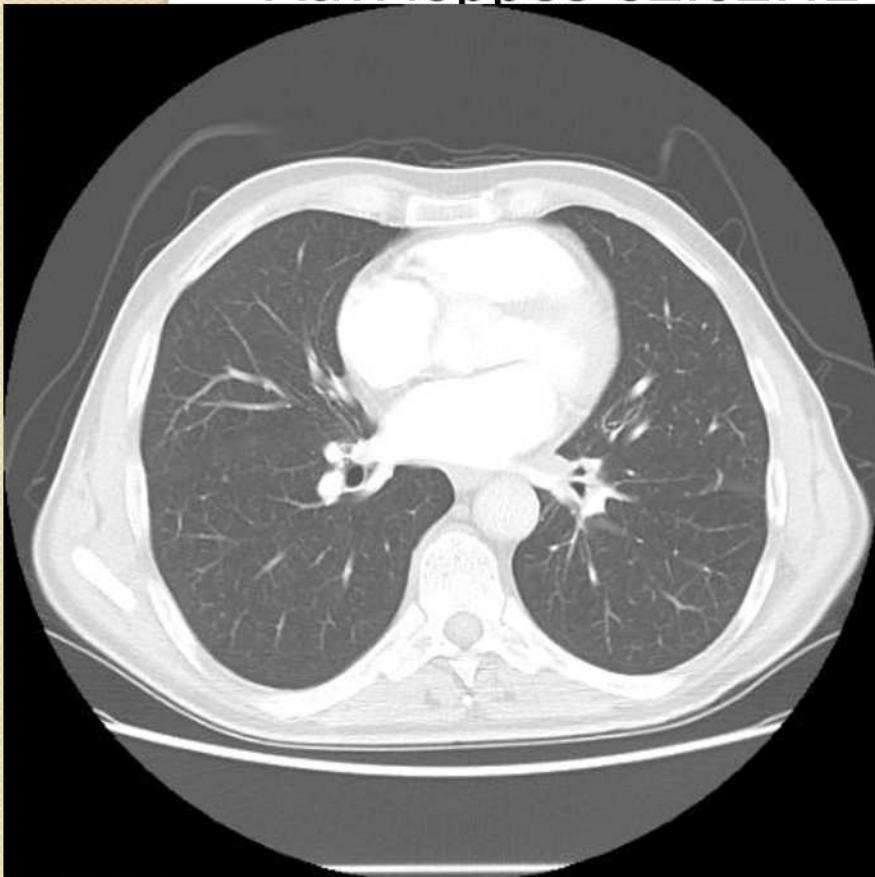
- 52 a M
- Mao antrumi piirkonna anablastne adenokartsinoom G3
- Ravi: fluoro – uratsiil – 5
- Parema kopsu ülasagara pneumoniit



16.10.06

01.03.07

- 63 a M;
- Vasaku kopsu tsentraalnetuumor, Ca parvocellulare;
- Dgn 12.09.11;
- Kiiritusravi + keemiaravi;
- Ravi lõppes 02.02.12



03.01.12



02.04.12



Aitäh tähelepanu eest!

Kasutatud kirjandus

1. „Chemotherapy – induced lung disease“, A.H.Limper, Clin Chest Med 2004
2. „Drug-induced respiratory disease in patients with hematological disease“, P.Camus, SiRaCCM, 2005
3. „Drug-induced lung disease: A state-of-the-art review“, K.Bhadra, The Journal of Respiratory Disease, 2009
4. „Pathologic Characteristics of drug-induced lung disease“, D.B.Flieder, Clin Chest Med 2004
5. „Chemotherapy-Induced Pulmonary Toxicity in Lung Cancer Patients“, J.H. Ryu, Journal of Thoracic Oncology 2010
6. „Interstitial Lung Disease Induced by Drugs and Radiation“, P.Camus, Respiration 2004
7. „Interstitial lung diseases: an epidemiological overview“, M.Demedts, Eur Respir J 2001
8. „Drug-Induced Lung Disease: High-Resolution CT Findings, S.J.Ellis, AJR 2000
9. „CT Findings of Chemotherapy- induced Toxicity: What Radiologists Need to Know about the Clinical and Radiologic Manifestations of Chemotherapy Toxicity“, J.M.Torrisi, Radiology 2011
10. http://193.40.10.165/SPC/Hum/SPC_25098.pdf
11. http://193.40.10.165/SPC/Hum/SPC_12787.pdf
12. http://193.40.10.165/SPC/Hum/SPC_8707.pdf
13. http://193.40.10.165/SPC/Hum/SPC_21083.pdf