

Я. А. Дзюблик

СЛУЧАЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПНЕВМОНИТА У ПАЦИЕНТА С ОПУХОЛЬЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ГЕМЦИТАБИНОМ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

ВИПАДОК МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПНЕВМОНИТУ У ПАЦІЄНТА ІЗ ПУХЛИНОЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ ГЕМЦИТАБІНОМ

Я. О. Дзюблик

Резюме

У зв'язку із розширенням об'єму медикаментозної терапії і появою нових високоактивних лікарських засобів тема медикаментозних уражень легень видається особливо актуальною. У статті наведено клінічний випадок інтерстиціального ураження легень, яке було викликане введенням препарату для хіміотерапії гемцитабіном у хворого після перенесеної панкреатодуоденектомії з приводу раку підшлункової залози. Проведене обстеження із використанням багатозрізової комп'ютерної томографії, бодіплетизмографії, дослідження дифузійної здатності легень, визначення газового складу крові, а також детальний аналіз історії захворювання, дозволили своєчасно встановити діагноз і призначити терапію глюкокортикостероїдами (метилпреднізолон 0,4 мг/кг на добу). Через 2 тижні було досягнуто цілковите розсмоктування змін у легенях на тлі значного покращання клініко-функціональних показників хворого. Даний клінічний випадок узгоджується із іншими спостереженнями випадків токсичності гемцитабіна, які були опубліковані у світовій медичній літературі. Таким чином, дане спостереження свідчить про необхідність пильного моніторингу стану респіраторної системи хворих, які отримують хіміотерапію цитостатиками, і підтверджує значну клінічну ефективність глюкокортикостероїдів у лікуванні ятрогенних уражень легень.

Ключові слова: гемцитабін, медикаментозний пневмоніт, інтерстиціальні ураження легень, рак підшлункової залози, кортикостероїди

Укр. пульмонол. журнал. 2013, № 1, С. 57–62.

Дзюблик Ярослав Александрович
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», старший научный сотрудник
03680, Киев, ул. Н. Амосова, 10
Тел/факс: 380 44 275 2004, dzublik@yahoo.com

A CASE OF LUNG PNEUMONITIS IN PATIENT WITH PANCREATIC CANCER AFTER CHEMOTHERAPY WITH GEMCYTABINE

Ya. O. Dziublyk

Abstract

The importance of medicine-induced lung toxicity is determined by gradually increased volume of medicinal interventions and constant development of novel drugs. The article contains a presentation of clinical case of gemcitabine-induced interstitial pneumonitis in pancreatic cancer patient on chemotherapy after pancreaticoduodenectomy. After examination of the patient, which included multi-slice computed tomography, bodyplethysmography, lung diffusion blood gases analysis and thorough evaluation of medical history, a timely diagnosis was made and glucocorticosteroid therapy initiated (methylprednisolone 0,4 mg/kg daily). In 2 weeks a complete resolution of lung lesions and significant improvement of functional and clinical condition of the patient were achieved. This clinical case has a strong correlation with other cases of gemcitabine toxicity, described in world medical literature. Thus, current report confirms the value of close monitoring of respiratory system in patients, undergoing cytostatic chemotherapy and underlines significant clinical efficacy of glucocorticosteroids in treatment of patients with medicine-induced lung diseases.

Key words: gemcitabine, drug-induced pneumonitis, interstitial lung injury, pancreatic cancer, corticosteroids

Ukr. Pulmonol. J. 2013; 1: 57–62.

Yaroslav A. Dziublyk
SO "National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine", senior research assistant
10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine
Tel/fax: 380 44 275 2004, dzublik@yahoo.com

В последние годы наблюдается рост заболеваемости раком поджелудочной железы [1, 2, 3]. Среди всех клинических случаев заболевания хирургический метод лечения может быть использован лишь у 15–20 % больных, при этом его эффективность остается низкой. Обобщенная для всех стадий выживаемость больных в течение 1 года и 5 лет составляет, соответственно, 25 % и 6 % [4]. При распространенных и метастазирующих формах заболевания, на долю которых приходится свыше 80 % всех клинических форм рака поджелудочной железы, средняя выживаемость больных не превышает 10 и 6 месяцев, соответственно [5].

При локализации опухоли в головке железы одним из наиболее эффективных методов лечения является панкреатодуоденектомия (операция Whipple) в сочетании с адъювантной химиотерапией гемцитабином.

Результаты исследования CONKO-001 свидетельствуют, что адъювантная терапия гемцитабином увеличивает выживаемость больных раком поджелудочной железы, при этом трехлетняя выживаемость составляет 34,5 % [6]. Гемцитабін — это цитотоксический препарат, анти-метаболит из группы антагонистов пиримидинов [7]. Механизм действия гемцитабина состоит в том, что его метаболизм внутри клетки под действием нуклеозидкиназ сопровождается образованием активных дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Дифосфатные нуклеозиды ингибируют рибонуклеотидредуктазу, которая действует в качестве единственного катализатора реакций, приводящих к образованию дезоксирибонуклеотидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК. Трифосфатные нуклеозиды активно конкурируют с дезоксцитидинтрифосфатом за встраивание в молекулы ДНК и РНК. После встраивания внутриклеточных метаболитов гемцитабина в цепь ДНК, к её растущим нитям добавля-

ется ещё один дополнительный нуклеотид. В результате этих событий наступает полное ингибирование дальнейшего синтеза ДНК и запрограммированный лизис клетки, известный как апоптоз.

Гемцитабин начал применяться в клинической практике с 1989 г. Препарат используется в химиотерапии рака молочной железы, легких, мочевого пузыря, поджелудочной железы, яичников. В нашей стране терапия рака поджелудочной железы с применением данного препарата рекомендуется протоколом МЗ Украины (Додаток до наказу МОЗ № 554 від 17.09.2007). Несмотря на хорошую переносимость, как и большинству цитостатических препаратов, гемцитабину присущ миелосупрессивный эффект. Возможны также побочные реакции со стороны органов пищеварения (тошнота, анорексия, диарея, стоматит), мочевыделительной системы (протеинурия, гематурия), кожи (алопеция), сердечно-сосудистой системы (гипотензия, отеки), а также органов дыхания [8].

Клинический случай

В клинику интерстициальных заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины» 27 сентября 2012 года поступил мужчина 58 лет с жалобами на умеренную одышку при физической нагрузке, малопродуктивный кашель умеренной интенсивности, сопровождающийся выделением слизистой мокроты; повышение температуры тела до 39° С, общую слабость. Из анамнеза известно, что в июле 2012 г. у больного был выявлен рак головки

поджелудочной железы. В том же месяце больному успешно выполнена операция — панкреато-дуоденальная резекция. В качестве адъювантной терапии в послеоперационном периоде пациенту был назначен гемцитабин. Препарат вводили по общепринятой схеме в дозе 1000 мг на м² в 1-й, 8-й, 15-й дни после оперативного вмешательства, а затем каждые 14 дней. Всего было проведено 7 инфузий. Послеоперационный период протекал без особенностей. В интервалах между введением гемцитабина отмечали умеренные цитопенические изменения в общем анализе крови с тенденцией к последующему восстановлению. Помимо этого, после каждой инфузии отмечали кратковременный подъем температуры тела до фебрильных цифр. После проведения последней инфузии пациент отметил появление одышки и кашля, лихорадка приняла постоянный характер. В течение 2-х недель больной периодически принимал жаропонижающие средства, за медицинской помощью не обращался. Симптомы, описанные выше, нарастали и, наконец, 20 сентября 2012 г. больной обратился в хирургическую клинику, где после проведения рентгенографии органов грудной клетки был установлен диагноз «двусторонней пневмонии».

Из сопутствующих заболеваний обращало внимание наличие сахарного диабета инсулинозависимой формы.

При проведении объективного обследования было установлено следующее. Пациент правильного телосложения, пониженного питания, активен, подвижен, в ясном сознании. Кожа бледная с серым оттенком, сухая, тургор снижен. Слизистые бледно-розового цвета. Периферические лимфатические узлы визуально и пальпаторно не изменены. Отмечались умеренные, теплые на ощупь отеки стоп и голеней. АД — 100/70 мм рт. ст., ЧСС — 90 в 1 мин., ЧД — 16 в 1 мин. При осмотре и пальпации прекардиальной области, аускультации сердца, осмотре и пальпации живота существенных отклонений выявлено не было. При перкуссии грудной клетки справа по среднелопаточной линии определялось укорочение перкуторного тона ниже 9-го ребра. В той же области аускультативно выявляли ослабление везикулярного дыхания; хрипов, крепитации, шума трения плевры не было. Со стороны опорно-двигательного аппарата, эндокринных органов и нервной системы патологических знаков не обнаружено. При выполнении пульсоксиметрии показатель насыщения гемоглобина кислородом составил 87 % в покое.

При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки (рис. 1а) билатерально в легких были выявлены участки «матового стекла» различных размеров и формы, расположенные хаотично. Утолщена костальная плевра и перикард. В правой плевральной полости в реберно-диафрагмальном синусе, а также в полости перикарда определялось небольшое количество жидкости. Бронхи проходимы, лимфатические узлы не увеличены.

На ЭКГ выявлялись признаки субэпикардиальной гипоксии миокарда.

Общий анализ крови: гемоглобин 125 г/л, лейкоциты $6,9 \times 10^9$ в л, эритроциты $3,95 \times 10^{12}$ в л, тромбоциты 495×10^9 в л, СОЭ 5 мм/ч; лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы — 2 %, сегментоядерные нейтрофилы — 54 %, эозинофилы — 4 %, моноциты — 10 %,

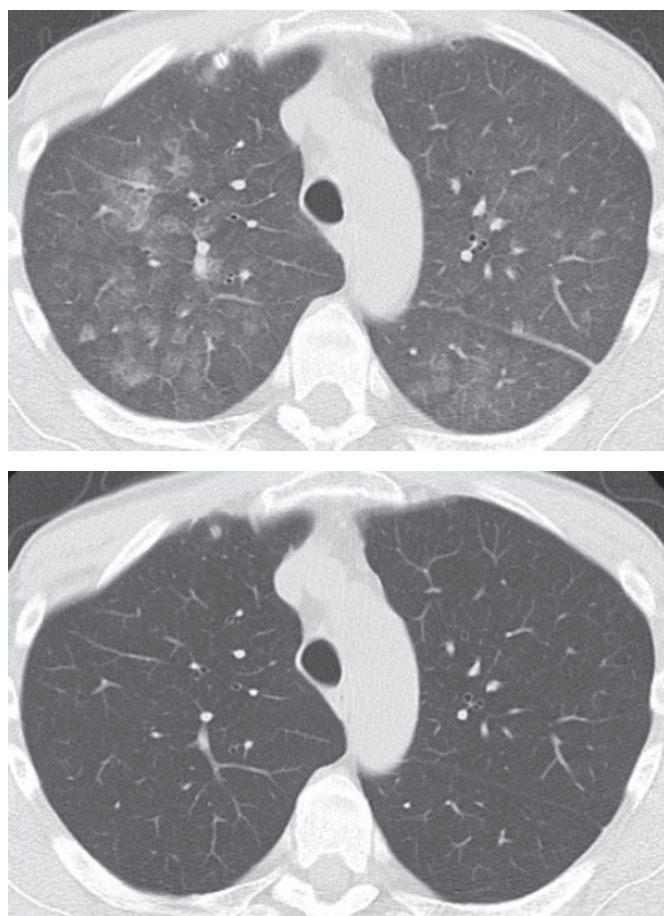


Рис. 1. Компьютерная томография больного: а — при поступлении в клинику, б — после лечения.

Національний
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського АМН України
клініко-функціональне відділення
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Bodyplethysmography

Прізвище
Ім'я

Ідентифікатор

Дата народження

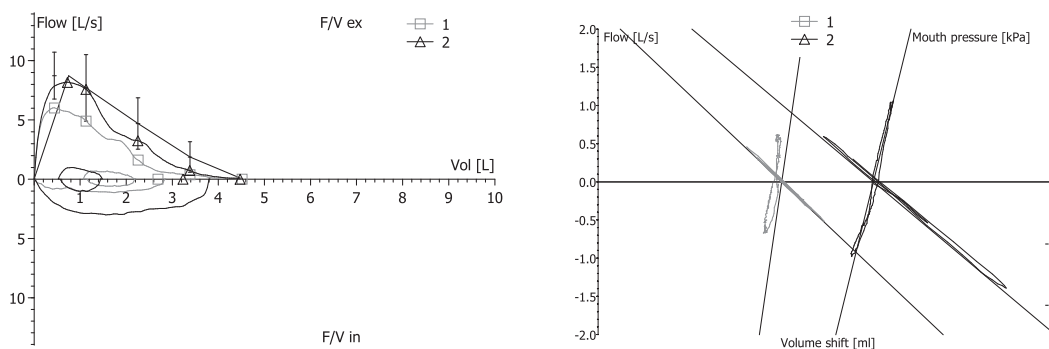
Стать: чоловік

Вік:

58 років

Вага

Зріст



		Pred	Act1	% (Act1/Pre)	Act2	% (Act2/Pre)	% (Act2/Act1)
Date			27.09.12		11.10.12		
Time			10:48:04		10:34:54		
ITGV	[L]	3.64	3.91	107.2	4.35	119.3	111.3
RV	[L]	2.40	1.57	65.1	1.44	59.9	92.0
TLC	[L]	7.30	6.08	83.2	5.95	81.4	97.8
RV % TLC	[%]	36.58	25.77	70.4	24.23	66.2	94.0
VC	[L]	4.71	4.51	95.9	4.51	95.8	99.9
ERV	[L]	1.24	2.34	188.7	2.90	234.3	124.1
R tot	[kPa*s/L]	0.30	0.16	52.6	0.25	83.4	158.7
SR tot	[kPa*s]	1.18	0.70	59.8	1.22	103.9	173.8
SR eff	[kPa*s]	1.18	0.38	32.3	0.76	64.3	199.2
IC	[L]	3.47	2.17	62.7	1.60	46.2	73.7
VC MAX	[L]	4.71	4.51	95.9	4.51	95.8	99.9
FVC	[L]	4.52	4.51	99.8	4.47	98.8	99.0
FEV 1	[L]	3.57	2.69	75.4	3.23	90.5	120.1
MEF 75	[L/s]	7.68	4.89	63.7	7.55	98.4	154.5
MEF 50	[L/s]	4.67	1.59	34.0	3.23	69.0	202.8
MEF 25	[L/s]	1.85	0.36	19.4	0.71	38.5	198.4
PEF	[L/s]	8.71	5.99	68.8	8.15	93.6	135.9
MMEF 75/25	[L/s]	3.70	0.98	26.5	2.15	58.1	219.3
FIV1	[L]		0.56		2.08		371.4
MIF	[L/s]		0.43		0.63		147.3
FEV 1 % FVC	[%]		59.59		72.29		121.3
SG tot	[1/(kPa*s)]	0.85	1.42	167.3	0.82	96.2	57.5

Рис. 2. Результати бодиплетизмографії до і після лікування.

лимфоциты — 30 %.

В биохимическом исследовании крови помимо незначительного увеличения АЛТ (82,5 ме/л) клинически значимых изменений не было.

В общем анализе мочи отмечалась глюкозурия (0,08 %).

Результаты исследования структуры общей емкости легких (TLC) и кривой поток-объем форсированного выдоха (рис. 2) указывали на снижение TLC за счет уменьшения остаточного объема (RV) и умеренное нарушение бронхиальной проходимости. Наряду с этим наблюдалось резкое снижение диффузионной способности легких: DLCO — 35,4 % должного (рис. 3).

При исследовании газового состава крови: PaO_2 — 74 мм рт. ст., PaCO_2 — 37 мм рт. ст.

С учетом данных анамнеза, результатов клинических, инструментальных и лабораторных методов исследова-

ния было заподозрено наличие у больного токсического поражения легких (предположительно гемцитобином) по типу альвеолита. Было решено начать терапию глюкокортикостероидами. В течение 7 дней проводили инфузии дексаметазона в суточной дозе 8 мг с последующим переходом на прием метилпреднизолона внутрь в дозе 24 мг. Кроме того, были назначены препараты калия, кальция, гидрохлортиазид, амброксол.

На фоне проводимой терапии уже на 3-е сутки нормализовалась температура тела, уменьшились одышка и кашель, показатель сатурации кислорода вырос до 95 % в покое.

При исследовании функции внешнего дыхания отмечалась нормализация бронхиальной проходимости (рис. 2), значительное увеличение показателя DLCO (60,3 %) (рис. 3).

Національний
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського АМН України
клініко-функціональне відділення
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Diffusion Single-Breath

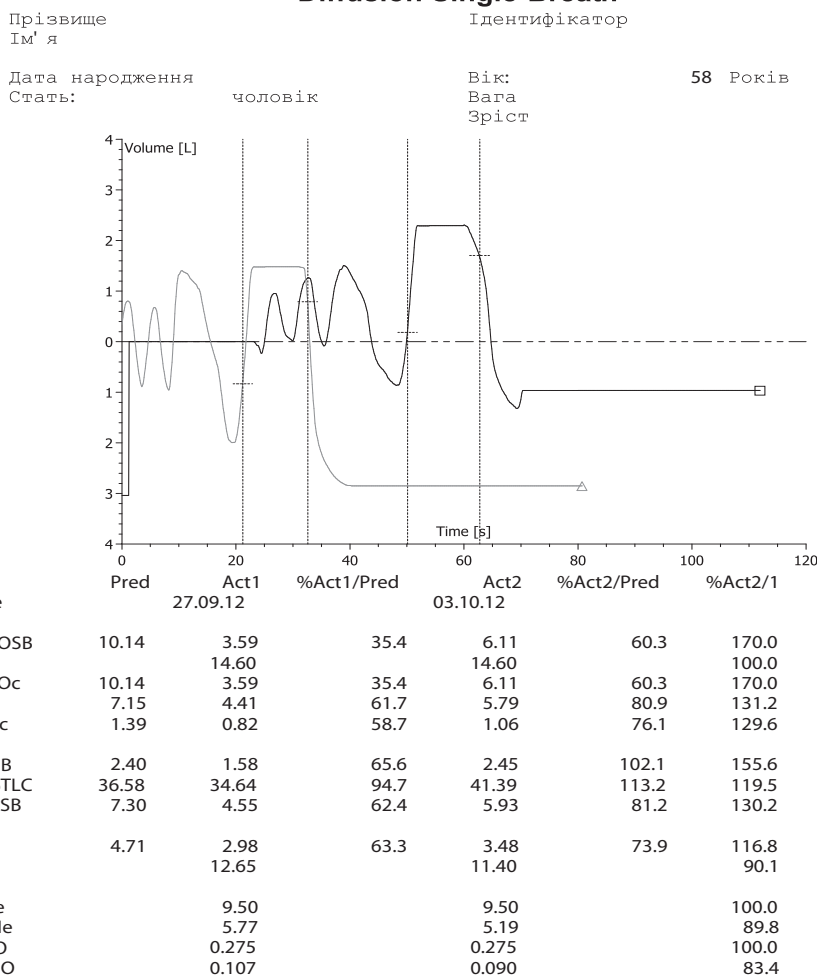


Рис. 3. Результати дослідження дифузійної здатності легких до і після лікування.

10.10.2012 проведена контрольна комп'ютерна томографія органів грудної порожнини (рис. 2). Порівняно з попереднім дослідженням відзначається позитивна динаміка — повне відновлення пневматизації легких. Рідина в плевральній порожнині не визначається. Трахея і головні бронхи проходимі. Внутрігрудні лімфатичні вузли не збільшені.

На момент виписки зі стаціонару загальне стан пацієнта значно покращилося, кашель повністю припинився, одышка — незначительна. В лабораторних аналізах крові відзначався лейкоцитоз ($15,8 \times 10^9/\text{л}$), який, на наше судження, був пов'язаний з прийомом глюкокортикостероїдів; в біохімічному аналізі — незначительне збільшення активності трансаминаз. Больному рекомендовано поступове зниження дози метилпреднізолону, спостереження пульмонолога, онколога.

Обсуждение

В зв'язі з збільшенням обсягу хіміотерапії внутрішніх органів і появою нових лікарських препаратів проблема медикаментозних уражень легких набуває важливого клінічного значення. Завдяки високій активності ферментних систем лег-

ких людини активно беруть участь в підтримці гомеостазу, зокрема в детоксикації ксенобіотиків. Деякі препарати, накопичуючись в тканинах легких, при певних умовах здатні безпосередньо порушувати метаболічні процеси з наступним ураженням клітин респіраторної системи. Так, ряд сполук з груп цитостатиків, нітрофуранів, кислороду, а також такі фізичні фактори як випромінювання, здатні порушувати рівновагу окисно-антиокиснової системи. Основним патогенетичним механізмом ураження легких колхіцином і амфотерицином В є надмірне виділення протеаз. Угнетення активності антипротеазної системи лежить в основі токсичного впливу на паренхіму легких циклофосфаміду і блеомицину. Як імунологічно активний орган, легкі піддані негативному впливу речовин-триггерів імунопатологічних реакцій. Так, запускані сульфаниламидами IgE-залежні алергічні реакції, лімфоцитарний альвеоліт, викликаний амідароном, солями золота, імунні реакції, супроводжувані утворенням антитіл до колагену (блеомицин) і базальної мембрани (D-пеніцилламін), можуть слугувати прикладами цього механізму лікарс-

твенных поражений легких. Некоторые фармакологические субстанции нарушают синтез сурфактанта пневмоцитами, что влечет за собой развитие респираторного дистресс-синдрома, легочного фиброза, фосфолипидоза легких (амиодарон, хлорфентермин). Помимо названных патологических механизмов следует помнить также о возможности вовлечения экстрапульмональных механизмов. Например, случаи отека легких на фоне применения опиатов, галоперидола, транквилизаторов, салицилатов обусловлены изменением нейронального тонуса, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и выходу жидкости из кровяного русла в межклеточное пространство и просвет альвеол [9].

Морфологически поражения паренхимы легких лекарственными препаратами характеризуются альвеолитом, который либо разрешается, либо трансформируется в фиброз. В литературе рассматриваются следующие клиничко-морфологические варианты медикаментозных поражений легких.

1. Гиперчувствительный пневмонит или аллергический альвеолит, в основе механизма возникновения которого лежат иммунологические реакции (IgE-опосредованные, иммунореактивные, гиперчувствительность замедленного типа). Развивается в результате ингаляционного воздействия медикаментозного аллергена и характеризуется, как правило, острым началом, появлением инфильтратов в легких, сопровождающихся выраженной эозинофилией. Рентгенологически определяются двусторонние летучие инфильтраты или же интерстициальная инфильтрация. Для этого варианта обычно не характерен процесс образования выраженного фиброза.

2. Фиброзирующий альвеолит, морфологически проявляющийся повреждением эндотелия капилляров, десквамацией пневмоцитов I типа и пролиферацией пневмоцитов II типа и фибробластов, моно- и полинуклеарной инфильтрацией интерстиция и альвеол. Развитие медленное через 1–6 мес. после экспозиции токсического фактора. На рентгенограммах определяются сетчато-узловые тени в базальных отделах легких. Характерен прогрессирующий фиброз легких.

3. Некардиогенный отек легких, или респираторный дистресс-синдром взрослых развивается в связи с передозировкой некоторых лекарственных препаратов. Рентгенологическими признаками данного состояния является инфильтрация паренхимы без симптомов поражения сердца. Течение — более благоприятное по сравнению с отеком легких, развивающимся вследствие других причин: после отмены препарата изменения в легких быстро приобретают обратное развитие.

4. Облитерирующий бронхиолит. Морфологически в бронхиолах наблюдаются скопления экссудата и перибронхиальная мононуклеарная инфильтрация, очаговые ателектазы, могут присоединяться явления, типичные для альвеолита. При рентгеновском исследовании отмечают двусторонние акинарные и нодулярные инфильтраты. Исход неблагоприятный, высока летальность.

5. Легочно-ренальный синдром, в основе которого лежит деструктивно-пролиферативный капиллярит с поражением альвеол и клубочкового аппарата почек возникает через 2–4 года после начала терапии.

Рентгенологически в легких выявляют сливающиеся акинарные инфильтраты, двусторонний экссудативный плеврит. В клинической картине наряду с дыхательной недостаточностью наблюдается геморрагический синдром. Прогноз неблагоприятный.

6. Фосфолипидоз легких («амиодароновое легкое»), связанное с нарушением метаболизма фосфатидилхолина и фосфолипидов пневмоцитами. Начало подострое. Рентгенологически — диффузные нодулярные инфильтраты, утолщение плевры. Прогноз благоприятный: после отмены препаратов отмечается полное обратное развитие симптомов.

В литературе поражения легких, связанные с введением гемцитабина описаны достаточно широко. По наблюдениям различных авторов основным клиническим проявлением токсичности препарата является одышка. Реже регистрируются кашель, плевральный выпот, боли в грудной клетке [10]. Случаи отека легких отмечались лишь у 0,09 % больных [11]. Явления интерстициального пневмонита были выявлены у 0,02 % пациентов, получавших гемцитабин.

Исследователи выделяют три основных морфологических варианта альвеолита: капиллярит с увеличением сосудистой проницаемости, геморрагический альвеолит и диффузное альвеолярное повреждение [12]. При гистологическом исследовании препаратов легких выявляли гиперплазию пневмоцитов II типа, участки фиброза стенок альвеол и рассеянные альвеолярные кровоизлияния [13].

Патогенез поражения легких в связи с терапией гемцитабином остается до конца не изученным. Предполагают возможность прямого токсического воздействия препарата на пневмоциты с развитием воспалительной реакции по типу химического альвеолита. Другие исследователи рассматривают механизм альвеолярного поражения вследствие цитокин-опосредованного воспаления, приводящего к активации лимфоцитов и альвеолярных макрофагов. В конечном итоге развивается нарушение проницаемости легочных капилляров с выходом плазмы в просвет альвеол, пролиферация фибробластов и накопление коллагена в межальвеолярном пространстве [14, 15, 16].

Время манифестации симптомов может быть различным: описаны случаи возникновения изменений в легких, как при первом, так и при последующих курсах химиотерапии [17, 18].

Рентгенсимиотика гемцитабин-индуцированного пневмонита включает в себя появление ретикуло-нодулярных интерстициальных инфильтратов. На компьютерных томограммах выявляют участки «матового стекла», утолщение междолевых перегородок, двустороннее, располагающиеся асимметрично ретикулярные затенения [19].

Анализируя собственный опыт и данные научных публикаций, различные авторы указывают на разную частоту развития тяжелых случаев легочной токсичности гемцитабина (от 0,06 до 8 %) [20, 21, 22], при этом летальность может достигать 20 % [23].

Основу терапии медикаментозных поражений легких гемцитабином, наряду с отменой последнего,

составляет назначение кортикостероидов, при этом унифицированных подходов к лечению и стандартных схем не существует. Опыт ведущих зарубежных клиник свидетельствует о том, что ранняя диагностика лекарственного поражения легких гемцитабином, своевременная его отмена и назначение глюкокортикостероидов в средних дозах при нетяжелом течении часто приводит к

положительному исходу с достаточно быстрым регрессом рентгенологических изменений.

Представленный клинический случай, с нашей точки зрения, как нельзя лучше иллюстрирует данный факт, подтверждая необходимость тщательного мониторингирования функций организма больного во время проведения химиотерапии онкозаболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hariharan, D. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world [Text] / D. Hariharan, A. Saied, H. M. Kocher // HPB (Oxford). — 2008. — Vol. 10 (1). — P. 58–62.
2. Howlader, N. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 [Электронный ресурс] / N. Howlader [et al.] Режим доступа: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09.
3. SEER Stat Fact Sheets: Pancreas [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
4. Cancer: facts and figures 2010 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf>.
5. Benson, A. Pancreatic, Neuroendocrine GI, and Adrenal Cancers. Cancer Management 13th edition [Электронный ресурс] / A. Benson, R. Myerson, A. Sasson. Режим доступа: <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/pancreatic/article/10165/1802606>.
6. Neuhaus, P. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation with resected pancreatic cancer [Text]. P. Neuhaus [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26, Suppl. 20. — LBA4504.
7. Гемцитабин [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://ru.wikipedia.org/wiki/Гемцитабин>.
8. Переводчикова, Н. И. Гемцитабин (Гемзар) и его место в современной противоопухолевой химиотерапии [Электронный ресурс]. Н. И. Переводчикова / Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_5677.htm.
9. Болезни органов дыхания [Текст] / под ред. Н. П. Палеева. — Москва: «Медицина». — 2000. — С. 484–491.
10. Shaib, W. Gemcitabine-induced pulmonary toxicity during adjuvant therapy in a patient with pancreatic cancer [Text] / W. Shaib [et al.] // J. Pancreas. — 2008. — Vol. 9, Suppl. 6. — P. 708–714.
11. Roychowdhury, D. F. A report on serious pulmonary toxicity associated with gemcitabine-based therapy [Text] / D. F. Roychowdhury // Invest. New. Drugs. — 2002. — Vol. 20. — P. 311–315.
12. Vahid, B. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors [Text] / B. Vahid, P. E. Marik // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 528–538.
13. Barlesi, F. Gemcitabine-induced severe pulmonary toxicity [Text] / F. Barlesi [et al.] // Fundam. Clin. Pharmacol. — 2004. — Vol. 18. — P. 85–91.
14. Briasoulis, E. Noncardiogenic pulmonary edema: an unusual and serious complication of anticancer therapy [Text] / E. Briasoulis, N. Pavlidis // Oncologist. — 2001. — Vol. 6. P. 153–161.
15. Ciotti, R. Sudden cardio-pulmonary toxicity following a single infusion of gemcitabine [Text] / R. Ciotti [et al.] // Ann. Oncol. — 1999. — Vol. 10. — P. 997.
16. Pavlakis, N. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine [Text] / N. Pavlakis [et al.] // Cancer. — 1997. — Vol. 80. — P. 286–291.
17. Ho Kim, D. A case of drug-induced interstitial pneumonitis after adjuvant chemotherapy with gemcitabine for pancreatic cancer [Text] / D. Ho Kim [et al.] // Gan. To. Kagaku. Ryoho. — 2008. — Vol. 35. — P. 133–136.
18. Nomura, M. A case of drug-induced interstitial pneumonitis after gemcitabine treatment for advanced pancreatic cancer [Text] / M. Nomura [et al.] // Gan. To. Kagaku. Ryoho. — 2006. — Vol. 33. — P. 123–127.
19. Joerger, M. Gemcitabine-related pulmonary toxicity [Text] / M. Joerger [et al.] // Swiss. Med. Wkly. — 2002. Vol. 132. — P. 17–20.
20. Pavlakis, N. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine [Text]. N. Pavlakis // Cancer. — 1997. — Vol. 80. P. 286–291.
21. Gupta, N. Gemcitabine-induced pulmonary toxicity: case report [Text] / N. Gupta [et al.] // J. Pancreas. — 2010. — Vol. 11, Suppl. 2. — P. 189–190.
22. Linskens, R. K. Severe acute lung injury induced by gemcitabine [Text] / R. K. Linskens // Neth. J. Med. — 2000. — Vol. 56. — P. 232–235.
23. Barlési, F. Gemcitabine-induced severe pulmonary toxicity [Text] / F. Barlési [et al.] // Fundam. Clin. Pharmacol. — 2004. — Vol. 18. — P. 85–91.

REFERENCES

1. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. HPB (Oxford). 2008; 10(1):58–62.
2. Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09.
3. SEER Stat Fact Sheets: Pancreas. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
4. Cancer: facts and figures 2010. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf>.
5. Benson A, Myerson R, Sasson A. Pancreatic, Neuroendocrine GI, and Adrenal Cancers. Cancer Management 13th edition. Available at: <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/pancreatic/article/10165/1802606>.
6. Neuhaus P, et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation with resected pancreatic cancer. J. Clin. Oncol. 2008; 26(20):LBA4504.
7. Gemcytabin. Available at: <http://ru.wikipedia.org/wiki/Гемцитабин>.
8. Perevodchikova NI. Gemcytabin (Gemzar) I yego mesto v sovremennoy protivopukholevoy terapii (Gemcytabine (Gemzar) and its place in modern antineoplastic chemotherapy). Available at: http://www.rmj.ru/articles_5677.htm.
9. Paleyev NR. Bolezni organov dykhaniya (Pulmonary diseases). Moscow: Medicina, 2000, pp. 484–491.
10. Shaib W, et al. Gemcitabine-induced pulmonary toxicity during adjuvant therapy in a patient with pancreatic. J. Pancreas. 2008; 9(6): 708–714.
11. Roychowdhury DF. A report on serious pulmonary toxicity associated with gemcitabine-based therapy. Invest. New. Drugs. 2002; 20: 311–315.
12. Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. Chest. 2008; (133):528–538.
13. Barlesi F, et al. Gemcitabine-induced severe pulmonary toxicity. Fundam. Clin. Pharmacol. 2004; 18:85–91.
14. Briasoulis E, Pavlidis N. Noncardiogenic pulmonary edema: an unusual and serious complication of anticancer therapy. Oncologist. 2001; 6:153–161.
15. Ciotti R, et al. Sudden cardio-pulmonary toxicity following a single infusion of gemcitabine. Ann. Oncol. 1999;10: 997.
16. Pavlakis N, et al. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. Cancer. 1997; 80:286–291.
17. Ho Kim D, et al. A case of drug-induced interstitial pneumonitis after adjuvant chemotherapy with gemcitabine for pancreatic cancer. Gan. To. Kagaku. Ryoho. 2008; 35:133–136.
18. Nomura M, et al. A case of drug-induced interstitial pneumonitis after gemcitabine treatment for advanced pancreatic. Gan. To. Kagaku. Ryoho. 2006; 33:123–127.
19. Joerger M, et al. Gemcitabine-related pulmonary toxicity. Swiss. Med. Wkly. 2002; 132:17–20.
20. Pavlakis N. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. Cancer. 1997; 80:286–291.
21. Gupta N, et al. Gemcitabine-induced pulmonary toxicity: case report. J. Pancreas. 2010; 11(2):189–190.
22. Linskens, R. K. Severe acute lung injury induced by gemcitabine [Text] / R. K. Linskens // Neth. J. Med. — 2000. — Vol. 56. — P. 232–235.
23. Barlési, F. Gemcitabine-induced severe pulmonary toxicity [Text] / F. Barlési [et al.] // Fundam. Clin. Pharmacol. — 2004. — Vol. 18. — P. 85–91.