

Цитирование: Шакиров Р. Р., Базин И. С., Крашихина Т. В., Текеева А. И., Чернышева Е. С., Лядов К. В. Иммуноопосредованная саркоидозо-подобная реакция на фоне терапии ингибиторами контрольных точек. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (1)

ИММУНОПОСРЕДОВАННАЯ САРКОИДОЗО-ПОДОБНАЯ РЕАКЦИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Р.Р. Шакиров¹, И.С. Базин^{1,2}, Т.В. Крашихина¹, А.И. Текеева¹, Е.С. Чернышева¹, К.В. Лядов¹

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация: Применение терапии ингибиторами контрольных точек может сопровождаться развитием иммуноопосредованных осложнений самого различного спектра и степени тяжести. Одним из достаточно редких, но важных по клинической сути, являются иммуноопосредованные саркоидозо-подобные реакции. Данные изменения, за счет рентгенографического появления активных измененных лимфатических узлов или узелков в иных органах, могут быть ложно трактованы как прогрессирование или стабилизация основного онкологического заболевания и, таким образом, повлиять на тактику лечения, приводя к необоснованно ранней отмене терапии или её ненужному продолжению. Ввиду отсутствия на настоящий момент убедительных критериев отличия саркоидозо-подобной реакции и саркоидоза, необходима осведомленность онкологов о возможности подобной реакции для включения ее в дифференциальный диагноз при подозрениях на прогрессирование у пациентов, получающих иммунотерапию ингибиторами контрольных точек.

Ключевые слова: иммунотерапия, нежелательные лекарственные реакции, саркоидоз, ингибиторы контрольных точек

ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия с применением ингибиторов контрольных точек (анти-PD-1/-L1, анти-CTLA-4) в настоящее время широко используется при лечении множества различных онкологических нозологий. В целом, данная терапия обладает достаточно благоприятным профилем токсичности с возможностью коррекции развивающихся осложнений [1,2]. Спектр иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИНЯ) достаточно обширен, и по настоящее время открываются новые, редкие, ранее не описанные реакции, а также уточняется частота встречаемости уже известных. Порой оказывается, что считавшиеся редкими ИНЯ в реальной клинической практике могут оказаться достаточно распространенными. Зачастую они не оказывают значимого воздействия, но могут нести и серьезные последствия, требующие перерыва или отмены лечения и назначения иммуносупрессивной терапии.

К группе достаточно слабо изученных осложнений можно отнести иммуноопосредованные саркоидозо-подобные реакции (ИОСПР; immune-related (или immunotherapy-induced) sarcoidosis-like reactions), являющиеся вариантом лекарственно-индуцированной саркоидозо-подобной реакции (drug-induced sarcoidosis-like reaction, DISR). Лекарственно-индуцированная саркоидозо-подобная реакция — это системная реакция организма с формированием гранулем, которые неотличимы от саркоидоза,

и возникающая во временной взаимосвязи с началом действия препарата, подозреваемого в развитии реакции. Отсутствуют клинические, инструментальные и лабораторные критерии, которые позволили бы достоверно отличать саркоидоз и лекарственно-индуцированную саркоидозо-подобную реакцию. В отличие от саркоидоза, лекарственно-индуцированная реакция часто разрешается после прекращения действия вызывающего её препарата и может развиваться вновь при повторном назначении; пожалуй, это единственный признак, который позволяет различать эти две патологии [3].

Диагностическую сложность в интерпретацию обнаруживаемых изменений вносит то, что сам по себе диагноз саркоидоза не имеет точно установленных критериев и часто ставится методом исключения. Кроме того, имеется большое количество гранулематозных изменений, которые могут мимикрировать саркоидоз (инфекционные, ревматологические, паранеопластические, лекарственные реакции, факторы окружающей среды, в т.ч. пневмокоииозы).

О возникновении как саркоидоза, так и саркоидозо-подобных реакций, обусловленных наличием злокачественной опухоли (в отсутствие лечения), известно давно [4]. Они могут встречаться при солидных опухолях (например, немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак яичка и других) и лимфопролиферативных заболеваниях (например, sarcoidosis — lymphoma syndrome, параллельное течение саркоидоза и лимфомы).

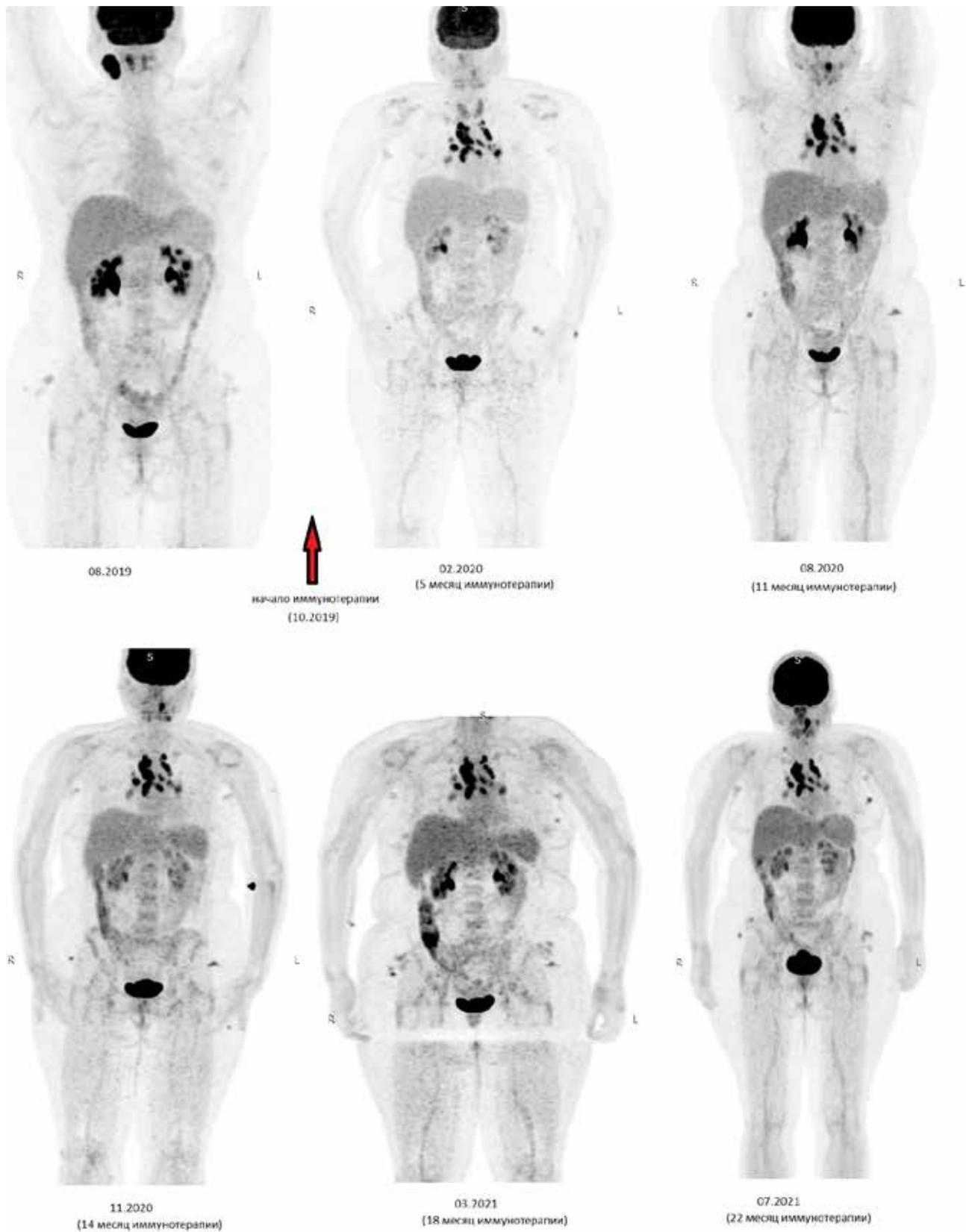


Рисунок 1. Хронология обзорных ПЭТ исследований для оценки динамики внутригрудной лимфаденопатии (ПЭТ-КТ от 12.2019 отсутствует)

Считается, что саркоидозо-подобные реакции при злокачественных новообразованиях являются результатом опосредованной Т-клеточной реакции на растворимые опухолевые антигены и продукты, которые могут выделяться опухолевыми клетками или при некрозе опухоли.

Появление подобных узловых изменений является сложным диагностическим моментом, поскольку при отсутствии морфологических данных очень сложно достоверно отличить гранулематозные изменения от метастатических. Представляем вам клиническое наблюдение ИОСПР у пациентки с метастатической меланомой на фоне терапии ингибиторами контрольных точек. Данное явление впервые описано в русскоязычной литературе.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 50 лет, больна с 2019 года, когда обнаружила образование на шее справа. Верифицирована малопигментная меланома. По ПЭТ-КТ от 08.2019 определялся конгломерат шейных лимфоузлов справа IIa–III уровня с повышенной метаболической активностью, размерами 34 × 35 × 45 мм (SUVmax = 12). Выполнена шейная лимфаденэктомия справа с резекцией грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, тонзиллэктомия справа. Гистологическое заключение: в 2 из 12 лимфоузлов — метастазы малопигментной меланомы. Мутации в генах *BRAF* и *c-kit* не обнаружено.

Начато проведение адъювантной иммунотерапии пембролизумабом. По ПЭТ-КТ от 12.2019 (на рис. 1 не представлено) отмечается появление множественной внутригрудной лимфаденопатии с SUVmax до 6. Ввиду вероятного развития прогрессирования процесса до начала действия иммунотерапии, лечение продолжено. При контроле после 5 курсов по ПЭТ-КТ от 02.2020 опре-

деляется дальнейшее увеличение внутригрудных лимфоузлов до 20 × 15 мм с увеличением накопления SUVmax до 14,6. В связи с возможным феноменом псевдопрогрессирования, удовлетворительным состоянием пациентки, отсутствием выраженных жалоб, принято решение продолжить проведение терапии с дальнейшей оценкой эффекта.

Проведено суммарно 10 курсов иммунотерапии, после чего — с целью попытки усиления эффекта — с 05.2020 по 07.2020 проведено 4 курса комбинированной анти-CTLA-4/анти-PD-1 терапии по схеме ниволумаб 1 мг/кг + ипилиумаб 3 мг/кг, 1 раз в 3 недели. По данным контрольного обследования (ПЭТ-КТ с 18-ФДГ от 08.2020) отмечается стабилизация процесса по внутригрудной лимфаденопатии. Продолжена иммунотерапия пембролизумабом.

С 08.2020 суммарно было проведено еще 14 курсов. По данным 3 последовательных ПЭТ-КТ на фоне терапии (от 11.2020, 03.2021 и 07.2021) отмечалось сохранение внутригрудной лимфаденопатии с повышенной метаболической активностью, без значимой динамики в размерах и средним уровнем SUVmax в интервале 5–10.

Учитывая длительное высокое накопление радиофармпрепарата внутригрудными лимфоузлами, без явной положительной или отрицательной динамики на фоне иммунотерапии (рис. 1), а также отсутствие иных проявлений заболевания, заподозрена ИОСПР на терапию ингибиторами контрольных точек.

Для уточнения генеза повышенной активности внутригрудных лимфоузлов было решено выполнить медиастиноскопию с биопсией. Учитывая имеющуюся по ПЭТ-КТ распространенность и метаболическую активность, опухолевые клетки должны были быть обнаружены почти во всех

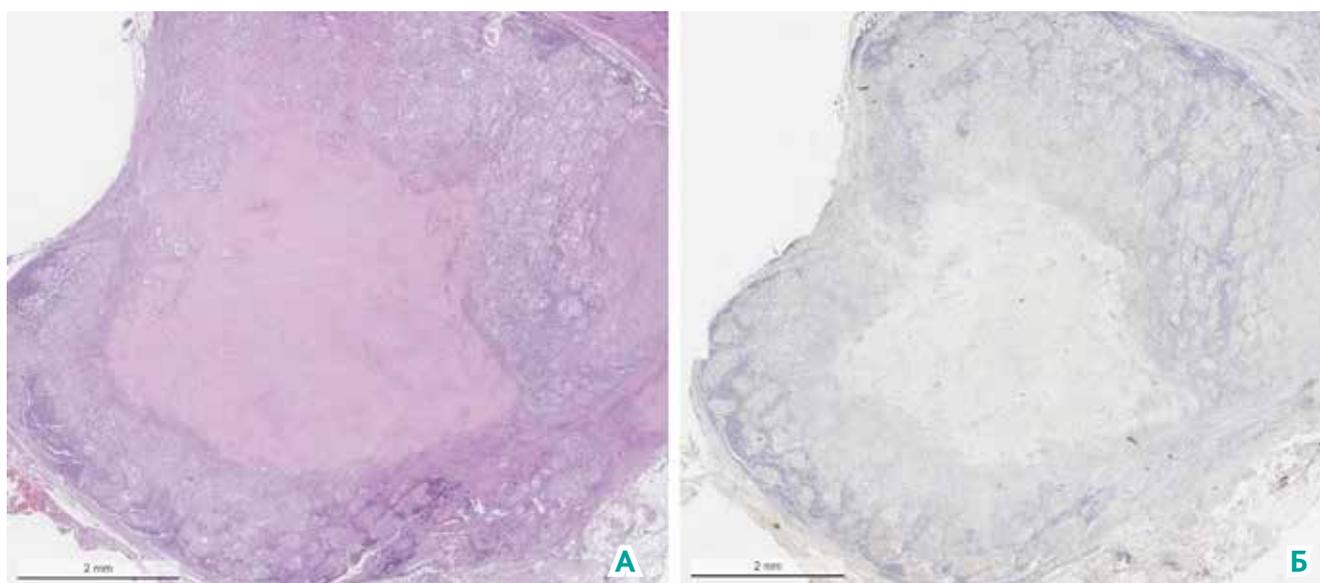


Рисунок 2. Гистологическое исследование. Гранулемы саркоматоидного типа с очагом фибриноидного некроза (А — гематоксилин и эозин, Б — антитела к SOX-10)

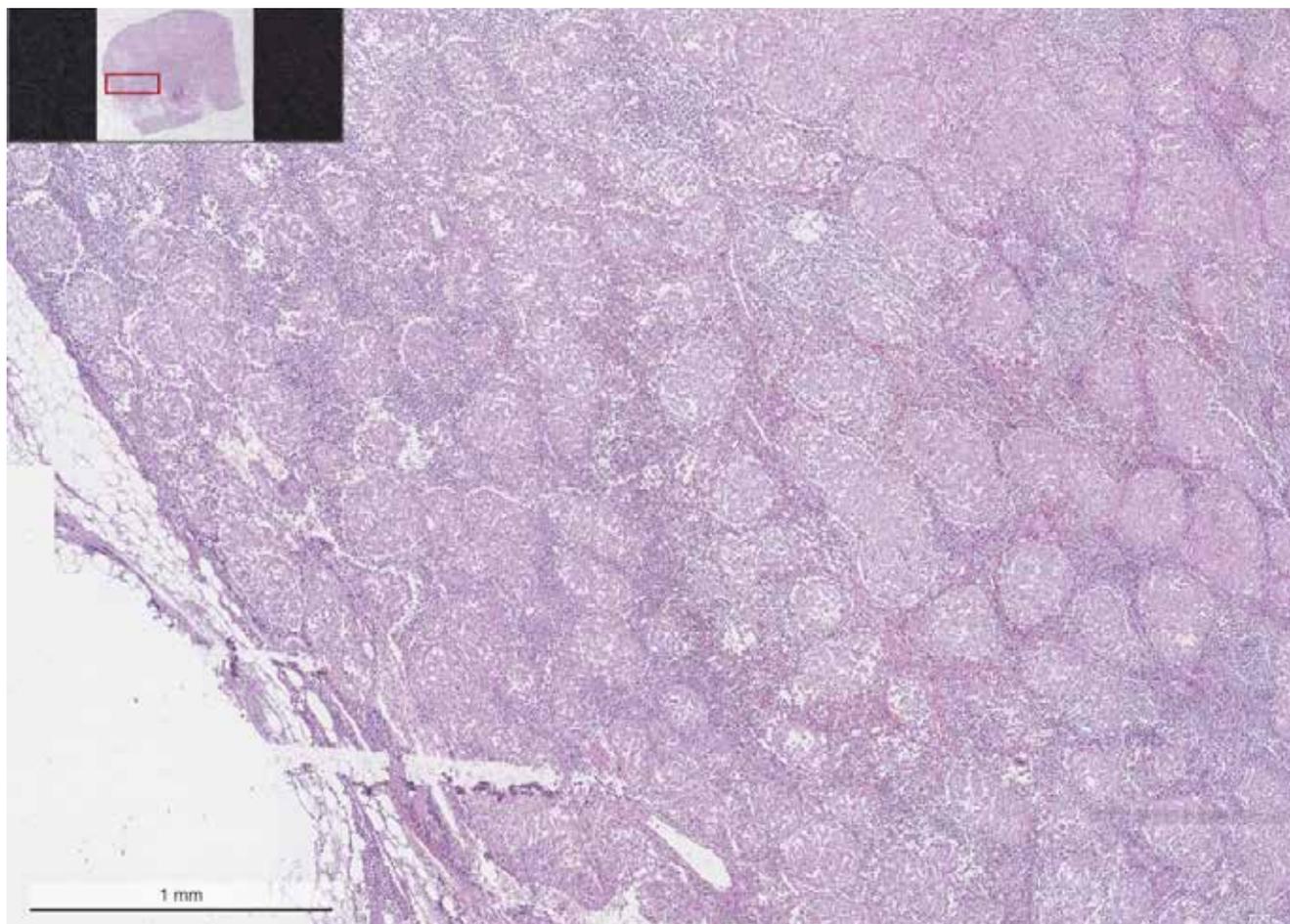


Рисунок 3. Гистологическое исследование. Гранулематозный лимфаденит (гематоксилин и эозин)

лимфатических узлах. При выявлении опухолевых клеток подтверждается стабилизация процесса на фоне иммунотерапии. При отсутствии опухолевых клеток в материале — подтверждается ассоциированная с иммунотерапией саркоидозо-подобная реакция, дальнейшее проведение иммунотерапии не показано.

В июле 2021 года выполнена видеоассистированная торакоскопическая биопсия внутригрудных лимфатических узлов.

По данным гистологического исследования: в пределах исследованного материала, с учетом ИГХ-исследования (с антителами к SOX-10), убедительных данных в пользу метастаза меланомы не выявлено (рис. 2, 3). В лимфатических узлах морфологическая картина соответствует гранулематозному лимфадениту с гранулемами саркоидного типа, что может соответствовать саркоидозу при условии корреляции с клинико-лабораторными данными.

С учетом этого факта лечение ингибиторами контрольных точек было прекращено. Пациентка переведена на динамическое наблюдение. Реакция может сохраняться на ПЭТ-КТ продолжительное время после прекращения лечения, ввиду длительного выведения препарата из организма.

ОБСУЖДЕНИЕ

Широкое внедрение иммунотерапии ингибиторами контрольных точек привело к появлению сообщений о развитии иммуноопосредованных саркоидозо-подобных реакций. Образование гранулематозных изменений может быть не только в лимфатических узлах, но и в легких, коже, паренхиматозных внутренних органах, и даже глазах и костях (что редко встречается при истинном саркоидозе) [5]. Данные изменения могут быть достаточно значимыми, так как появление увеличенных и/или измененных лимфатических узлов или солидных узелковых образований зачастую может быть трактовано как прогрессирование заболевания, на самом деле таковым не являющееся. Это, в свою очередь, может привести к отмене эффективного лекарственного препарата или схемы. В связи с этим к оценке подозрительных лимфатических узлов всегда стоит относиться с пристальным вниманием, так как генез изменений без морфологической верификации достоверно определить невозможно.

Внедрение в рутинную практику позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), значимо расширило возможности онкологов, улучшив поиск локализации первичной опухоли,

возможности стадирования, оценку эффективности лечебного процесса. Однако больший объем получаемых данных зачастую несет риски возможной неверной трактовки имеющейся информации, так как повышенное накопление РФП может быть различного генеза. Лимфатические узлы, особенно шейные и внутригрудные, зачастую сами имеют достаточно высокий SUV ввиду их функции как коллекторов лимфооттока от органов, часто подверженных инфицированию или внешнему воздействию (ЛОР органы, лимфоидное кольцо Пирогова – Вальдейра, одонтогенные причины, респираторные заболевания, экзогенные раздражающие экологические факторы, физиологические причины) [6]. Имеющиеся изменения на ПЭТ-КТ могут быть ложно-положительно трактованы как метастатические, особенно если онкологические пациенты составляют основу практики (как в случае с ПЭТ-КТ, редко используемого вне онкологии в РФ) [7,8]. Описаны случаи саркоидоза

на фоне асбестоза, принимаемого за злокачественное новообразование по данным ПЭТ-КТ с 18-ФДГ, ввиду высокого накопления РФП лимфоузлами с SUVmax до 25 (например, у пожарных и парамедиков, работавших при ликвидации последствий разрушения Всемирного Торгового Центра (WTC) 11.09.2001, так называемый WTC-ассоциированный асбестоз) [9].

Все это дополнительно осложняет работу онколога и требует тщательной оценки инструментальных изменений для установления подтвержденного прогрессирования заболевания (iCPD). Важно соотносить инструментальные данные и клиническое течение, и при спорных случаях всегда стараться проводить морфологическую верификацию. Необходимо включать в дифференциальный диагноз ИОСПР при подозрениях на прогрессирование у пациентов, получающих иммунотерапию ингибиторами контрольных точек.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ренат Р. Шакиров, врач-онколог отделения онкологии №1 ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

Игорь С. Базин, д. м. н., ведущий научный сотрудник, химиотерапевтическое отделение №2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Татьяна В. Крашихина, заведующая отделением онкологии №1, ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

Асият И. Текеева, врач-онколог отделения онкологии №1, ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

Екатерина С. Чернышева, к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

Константин В. Лядов, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

For citation: Shakirov R. R., Bazin I. S., Krashihina T. V., Tekeeva A. I., Chernysheva E. S., Lyadov K. V. Checkpoint inhibitor-induced immune-related sarcoidosis-like reaction. *Malignant Tumors.* ; 13 (1)

CHECKPOINT INHIBITOR-INDUCED IMMUNE-RELATED SARCOIDOSIS-LIKE REACTION

R. R. Shakirov¹, I. S. Bazin^{1,2}, T. V. Krashikhina¹, A. I. Tekeeva¹, E. S. Chernysheva¹, K. V. Lyadov¹

¹ Moscow Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract: Immune checkpoint inhibitors are associated with a wide spectrum of immune-related adverse events (AE) of different severity. Immune-related sarcoidosis-like reactions are relatively rare but clinically important AEs. These abnormalities, due to the appearance of active pathological lymph nodes or nodules in other organs on radiographs, can be falsely interpreted as tumor progression or stabilization and thus affect treatment strategy, leading to unreasonably early therapy discontinuation or its unnecessary continuation. So far there were no convincing criteria for differentia-

tion between sarcoidosis-like reaction and sarcoidosis, oncologist should be aware of this reaction and include it in the differential diagnosis in patient with suspected disease progression who are treated with immune checkpoint inhibitors.

Key words: immunotherapy, adverse drug reactions, sarcoidosis, checkpoint inhibitors

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Renat R. Shakirov, oncologist, Oncology Department No. 1, Moscow Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

Igor S. Basin, MD, PhD, DSc, Senior Research Scientist, Chemotherapy Department, No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Tatiana V. Krashikhina, Head of the Oncology Department No. 1, Moscow Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

Asiit I. Tekeeva, oncologist, Oncology Department No. 1, Moscow Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

Ekaterina S. Chernysheva, MD, PhD, Deputy Physician-in-Chief for Medicine, Moscow Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

Konstantin V. Lyadov, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Physician-in-Chief, Moscow Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Martins F., Sofiya L., Sykiotis G.P., Lamine F., Maillard M., Fraga M., Shabafrouz K. et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors : epidemiology, management and surveillance // *Nat. Rev. Clin. Oncol*, 2019, том 16 № 9, стр. 563–580.
2. Wang D.Y., Salem J.–E., Cohen J.V., Chandra S., Menzer C., Ye F. et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors : A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncol*, 2018, том 4, № 12. стр. 1721–1728.
3. Chopra A., Nautiyal A., Kalkanis A., Judson M.A. Drug-Induced Sarcoidosis-Like Reactions // *Chest*, 2018, том Sep 154 (3), стр. 664–677.
4. El Jammal T., Pavic M., Gerfaud-Valentin M., Jamilloux Y., Sève P. Sarcoidosis and Cancer : A Complex Relationship // *Front. Med.*, 2020, том 7, статья 594118.
5. Jespersen H., Bjursten S., Ny L., Levin M. Checkpoint inhibitor-induced sarcoid reaction mimicking bone metastases // *Lancet Oncol.*, 2018, том 19 (6) : e327.
6. Purohit B. S., Ailianou A., Dulguerov N., Becker C. D., Ratib O., Becker M. FDG-PET / CT pitfalls in oncological head and neck imaging // *Insights Imaging*, 2014, том 5, стр. 585–602.
7. Takamochi K., Yoshida J., Murakami K., Niho S., Ishii G., Nishimura M. et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients // *Lung Cancer*, 2004, том 47 (2), стр. 235–242.
8. Krüger S., Buck A.K., Mottaghy F.M., Pauls S., Schelzig H., Hombach V. et al. Use of integrated FDG-PET / CT in sarcoidosis // *Clin. Imaging*, 2008, том 32 (4), стр. 269–273.
9. Ammar A., Zahia E., Bali, Daniel S. et al. Sarcoidosis-Like Granulomatous Lymphadenopathy Mistaken for Neoplastic Disease on Positron Emission Tomography // *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.*, 2019, том 7, стр. 1–3.