

УДК 616-006.6-085+616.24-073.756.8+615.035.1/036.8+615.37+616.411-006.441

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ (iRECIST) В ТОРАКАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ

© Мария Алексеевна Дворецкая, Маргарита Анзоровна Уртенова, Сергей Юрьевич Дворецкий

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация: Мария Алексеевна Дворецкая — к.м.н., врач отделения РКТ № 1.
E-mail: mariavasilek.87@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-3136-5825 SPIN: 6356-6295

Для цитирования: Дворецкая М.А., Уртенова М.А., Дворецкий С.Ю. Использование критериев оценки эффективности иммунотерапии (iRECIST) в торакальной онкологии // Визуализация в медицине. 2023. Т. 5. № 2. С. 13–24.

Поступила: 03.05.2023

Одобрена: 01.06.2023

Принята к печати: 29.06.2023

Резюме. Рассмотрены история применения, патофизиологические основы и критерии оценки эффективности иммунотерапии по данным КТ. В статье описаны основные варианты ответа опухоли на иммунную терапию, приведены примеры редко встречающихся ответов (псевдопрогрессия и гиперпрогрессия), а также описаны осложнения, связанные с применением иммунной терапии. **Материалы и методы.** Проанализированы данные историй болезней 33 пациентов, получавших иммунную терапию. Средний возраст больных составил 65 лет (варьировал от 43 до 84 лет). У 5 пациентов был диагностирован мелкоклеточный рак легкого, у 20 пациентов — немелкоклеточный рак легкого (плоскоклеточный, аденокарцинома), у 4 пациентов — рак пищевода, у 4 пациентов — лимфома. **Результаты.** По критериям ответов: преобладал частичный ответ у 11 пациентов, поровну (у 14 пациентов) выявлялась стабилизация и полный ответ, у 8 пациентов определялась прогрессия процесса, в том числе гиперпрогрессия у 3 пациентов. Псевдопрогрессия была установлена у 4 пациентов (12%), токсическое поражение легочной паренхимы — у 5 пациентов (15%). **Выводы.** Накопление опыта и знание особенностей лучевой картины различных вариантов ответа (как благоприятных, так и нет), псевдопрогрессии и токсических иммунных реакций по данным оценки эффективности иммунотерапии (iRECIST) в торакальной онкологии способствуют правильной тактике ведения пациентов и их выживаемости.

Ключевые слова: онкология; лучевая диагностика; iRECIST; пульмонология; иммунотерапия.

USING IMMUNOTHERAPY EFFICACY CRITERIA (iRECIST) IN THORACIC ONCOLOGY

© Maria A. Dvoretzkaya, Margarita A. Urtenova, Sergey Yu. Dvoretzky

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo str., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information: Maria A. Dvoretzkaya — Candidate of Medical Sciences, Doctor of the Department of RKT № 1.
E-mail: mariavasilek.87@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-3136-5825 SPIN: 6356-6295

For citation: Dvoretzkaya MA, Urtenova MA, Dvoretzky SYu. Using immunotherapy efficacy criteria (iRECIST) in thoracic oncology. Visualization in medicine (St. Petersburg). 2023; 5(2): 13-24.

Received: 03.05.2023

Revised: 01.06.2023

Accepted: 29.06.2023

Abstract. The history of use, pathophysiological bases and criteria for evaluating the effectiveness of immunotherapy according to CT data are considered. The article describes the main options for tumor response to immune therapy, gives examples of rare responses (pseudoprogression and hyperprogression), as well as complications associated with the use of immune therapy. **Materials and methods.** Data of disease histories of 33 patients treated with immune therapy were analyzed. The average age of patients was 65 years (ranged from 43 to 84 years). At 5 pats. was diagnosed with small cell lung cancer, in 20 patients — non-small cell lung cancer (squamous cell carcinoma, adenocarcinoma), in 4 patients — esophageal cancer, in 4 patients — lymphoma. **Results.** Response criteria: partial response prevailed in 11 patients, stabilization and complete response were detected equally (14 patients), process progression was determined in 8 patients, including hyperprogression in 3 patients. Pseudoprogression was established in 4 patients (12%), toxic lesion of pulmonary parenchyma — in 5 patients (15%). **Conclusions.** The accumulation of experience and knowledge of the characteristics of the radiation pattern of various response options (both favorable and not), pseudoprogression and toxic immune responses according to the data of the assessment of the effectiveness of immunotherapy (iRECIST) in thoracic oncology contribute to the correct management tactics of patients and their survival.

Key words: oncology; radiation diagnostics; iRECIST; pulmonology; immunotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

История иммунной терапии не так коротка, как могло бы показаться. В 1891 г. В. Коли установил взаимосвязь между перенесенной стрептококковой инфекцией (при рожистом воспалении, скарлатине) и регрессом мезенхимальных опухолей у пациентов. А в 1893 г. была создана вакцина на основе *St. pyogenes* для лечения пациентов с саркомами [1]. В дальнейшем вакцина была модифицирована с помощью добавления бактерий рода *Serratia marcescens*. Несмотря на большое количество положительных отзывов, вакцина подверглась огромной критике, и в совокупности со стремительным развитием химиотерапии это привело к постепенному прекращению ее использования [2]. Тем не менее современная наука доказала, что теория В. Коли о чувствительности некоторых форм опухолей к усилению иммунной системы абсолютно верна. В связи с этим Вильям Б. Коли получил почетный титул «Отца иммунной терапии». Следующей вехой в развитии современной иммунной терапии явился 1976 г., когда была использована вакцина BCG

(бацилла Кальметта–Герена) для лечения опухолей мочевого пузыря. А. Моралес, канадский уролог, опубликовал статью, позволившую ему в дальнейшем получить грант на два рандомизированных исследования, в которых сообщалось о прекрасных результатах внутривезикулярного введения BCG-вакцины пациентам с поверхностным раком мочевого пузыря. И даже сегодня, когда существуют более современные и радикальные (цистэктомия) способы лечения рака мочевого пузыря, BCG-терапия позволяет в ряде случаев радикально излечить поверхностный рак без снижения общей выживаемости [3]. В 1990-х годах Д. Эллисон открыл белок, который сдерживал механизм иммунного ответа. В основу его теории лег вывод о том, что если освободить иммунную систему от специфического иммунного тормоза, организм гораздо активнее будет распознавать и уничтожать опухолевые клетки. В 2018 г. Джеймс Эллисон и его японский коллега Тасуку Хондзё получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине «За открытие противораковой терапии методом подавления негативной иммунной регуляции» [4].

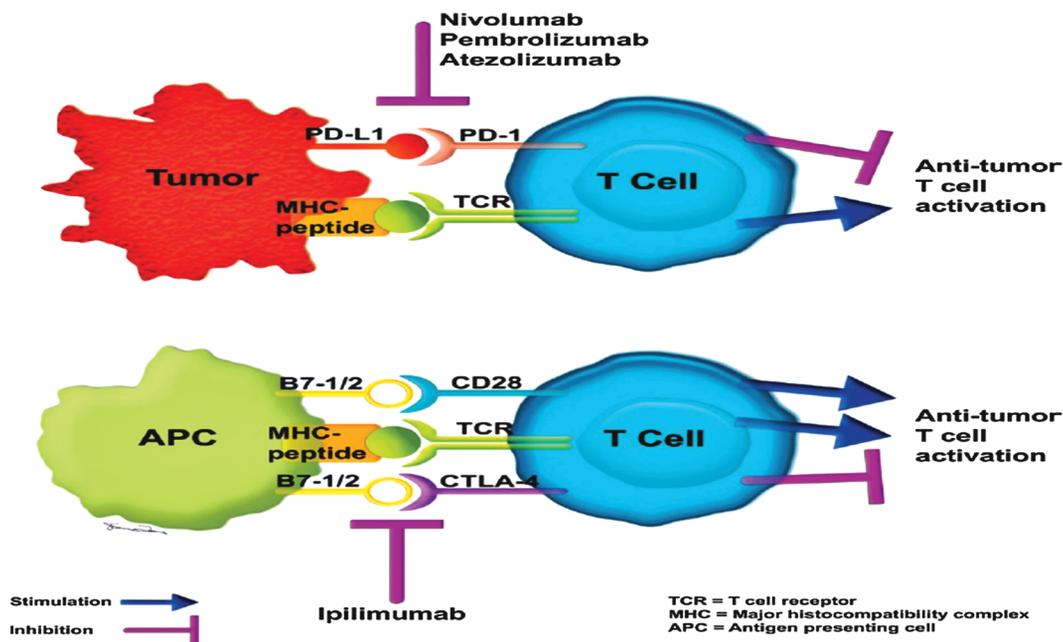


Рис. 1. Механизм действия разных ингибиторов контрольных точек. В основе взаимодействия антиген-презентирующей клетки (АПК) и Т-лимфоцита (Т-клетки) лежит передача сигнала через главный комплекс гистосовместимости (МНС) и Т-клеточный рецептор (ТСР) (слева), однако активация и реализация эффекторных функций Т-клетки возможны только при наличии костимулирующего сигнала. Активация ингибирующего корецептора приводит к анергии и истощению Т-клетки. При ряде нозологий опухолевые клетки, а также клетки опухолевого микроокружения (тumor-ассоциированные макрофаги, ТАМ) активно экспрессируют на своей поверхности PD-L1 и PD-L2, при взаимодействии с которыми посредством PD-1-рецепторов Т-клетки вступают в состояние анергии, в результате чего опухоль уходит от иммунного надзора. После введения ингибиторов контрольных точек антитела связывают PD-1 и PD-L1, благодаря чему восстанавливается эффекторная функция Т-лимфоцитов, реализуется иммунный ответ и происходит лизис опухолевых клеток [7]

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИММУННОЙ ТЕРАПИИ

Выделяют следующие виды активно используемой в практической деятельности иммунной терапии [5]:

- *Моноклональные антитела* (активные белки иммунной системы). Оказываясь в организме человека, моноклональные антитела либо самостоятельно уничтожают раковые клетки, либо выполняют транспортную функцию, перенося соединения, которые вызовут гибель этих клеток [6].
- *Ингибиторы контрольных точек*. Это моноклональное антитело, блокирующее рецепторы клеточной гибели PD1 (пембролизумаб, ниволумаб) и их лиганды PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб) (рис. 1).
- *Анти-CTLA4* (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген — Ипилимумаб) блокирует рецептор на мембране Т-лимфоцитов, который включает активацию иммунитета (рис. 1).

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ (IMMUNE-RELATED RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS)

Впервые критерии для оценки эффективности лечения при помощи инструментальных методов диагностики были предложены в 2000 г., в последующем были дополнены в 2009 г. (RECIST 1.1) и модернизированы в 2017 г. в связи с активным внедрением иммунной терапии (рис. 2). Основой данных критериев является выделение измеряемых, неизмеряемых и немаркерных очагов. Маркерные очаги будут использоваться для контроля в процес-

се лечения. Динамика изменения в процессе лечения других очагов (неизмеряемых и немаркерных) также должна быть оценена врачом-рентгенологом, поскольку она также может быть критерием эффективности лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты лечения 33 пациентов, получавших иммунную терапию по поводу злокачественных новообразований. Средний возраст больных составил 65 лет (варьировал от 43 до 84 лет). У 5 пациентов (15%) был диагностирован мелкоклеточный рак легкого, у 20 пациентов (61%) — немелкоклеточный рак легкого (плоскоклеточный, аденокарцинома), у 4 пациентов (12%) — рак пищевода, у 4 пациентов (12%) — лимфома (рис. 3).

Оценка эффективности иммунотерапии проводилась на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), согласно критериям iRECIST (Immune-Related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (2017). Полный ответ на лечение определялся у 7 (21%) пациентов; частичный ответ — у 11 (33%) пациентов, стабилизация — у 7 (21%) пациентов, прогрессия заболевания — у 8 (25%) пациентов (рис. 4).

Полный ответ (Complete Response) (7 (21%) пациентов) характеризовался тотальным регрессом опухолевых масс при выполнении компьютерной томографии (КТ) в условиях внутривенного контрастирования. При этом также не отмечалось появление новых очагов (рис. 5).

Частичный ответ (Partial Response) диагностирован у 11 (33%) пациентов. PR характеризуется

	RECIST ver 1.1	irRC	irRECIST	iRECIST
Introduced	2009	2009	2013	2017
Metrics required	Unidimensional	Bidimensional	Unidimensional	Unidimensional
Total lesions	5	10	5	5
Max lesions per organ	2	2	2	2
New lesions	PD	Add to TTB	Add to TTB	iUPD
Response criteria:				
Complete response (CR)	No lesions	No lesions	No lesions	No lesions
Partial response (PR)	>30% decrease	>50% decrease	>30% decrease	>30% decrease
Stable disease (SD)	Inbetween	Inbetween	Inbetween	Inbetween
Progressive disease (PD)	>20% increase	>25% increase	>20% increase	>20% increase
	<i>TTB = Total tumor burden</i>			
	<i>iUPD = Immune unconfirmed progressive disease</i>			

Рис. 2. Эволюция критериев ответа опухоли

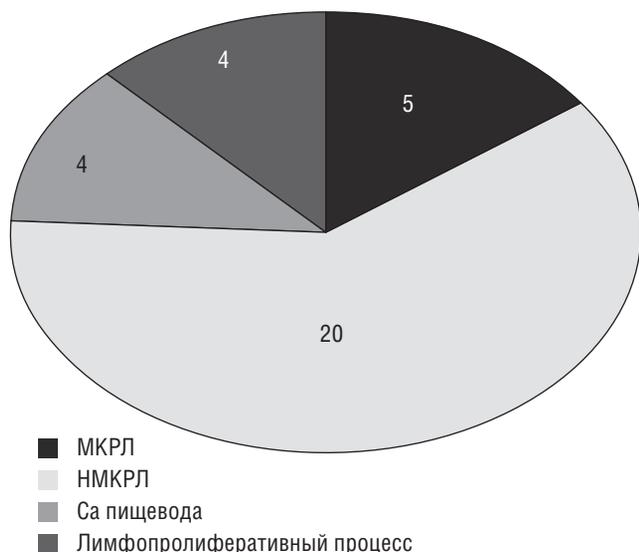


Рис. 3. Распределение пациентов по нозологиям: МКРЛ — мелкоклеточный рак легкого; НМКРЛ — немелкоклеточный рак легкого; Са — рак

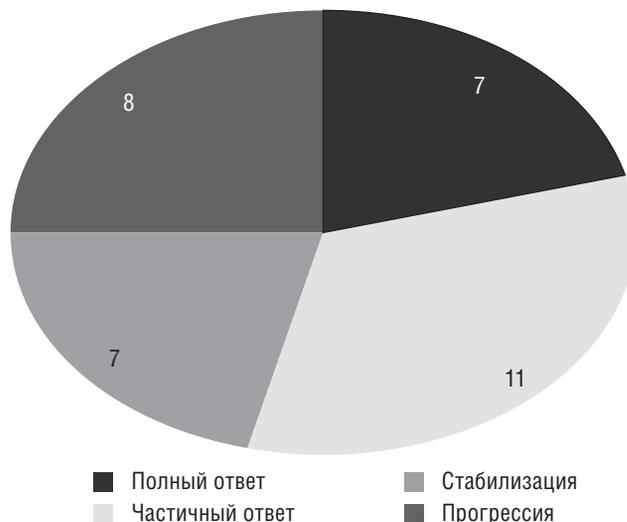
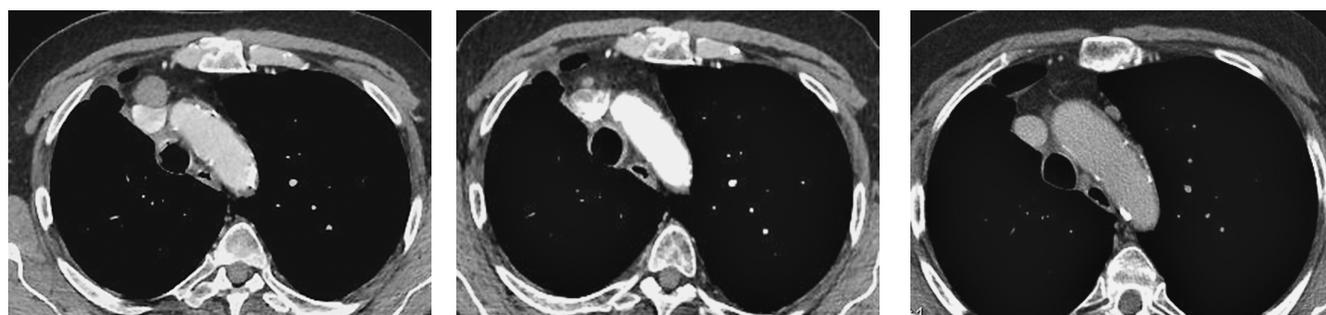


Рис. 4. Распределение пациентов по вариантам ответа на иммунную терапию



18.09.2017 г.

03.03.2018 г.

04.02.2019 г.

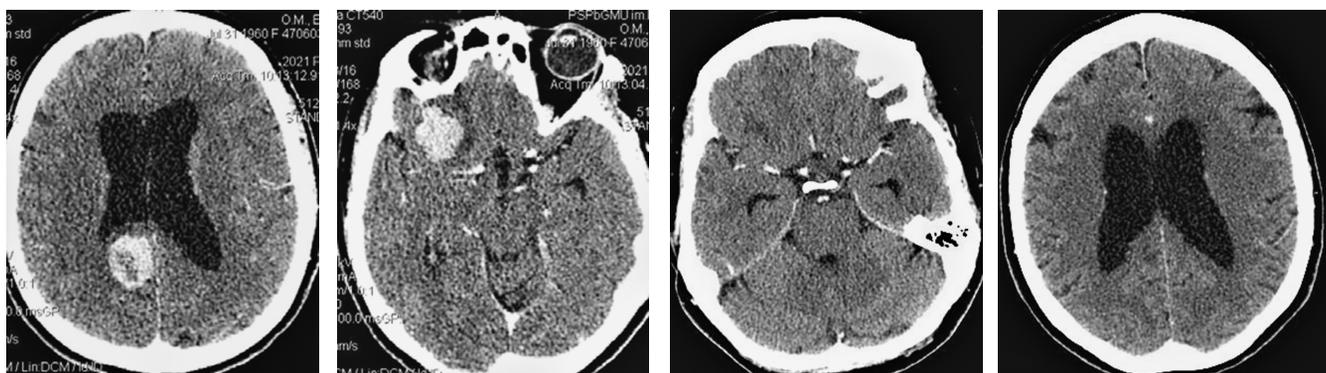


Рис. 5. Полный ответ (Complete Response). Пациент Н., 1960 г.р. Плоскоклеточный рак верхней доли правого легкого, состояние после верхнедолевой лобэктомии справа. Терапия: атезолизумаб. Обратился в стационар экстренно с неврологическими жалобами (головная боль, головокружение, некупируемая тошнота, спутанность сознания). На КТ головного мозга при первичном исследовании выявлялись гиперваскулярные новообразования в левой теменно-затылочной области, в передней черепной ямке слева с наличием по периферии зоны перифокального отека. При выполнении КТ органов грудной полости определялся увеличенный превазальный лимфатический узел (2,0×2,2 см). За период динамического наблюдения с сентября 2017 г. по февраль 2019 г. отмечается положительная динамика в виде полного регресса превазального лимфатического узла в жировой клетчатке переднего средостения и вторичных депозитов в больших полушариях головного мозга



26.03.2018 г.

06.11.2018 г.

14.02.2020 г.

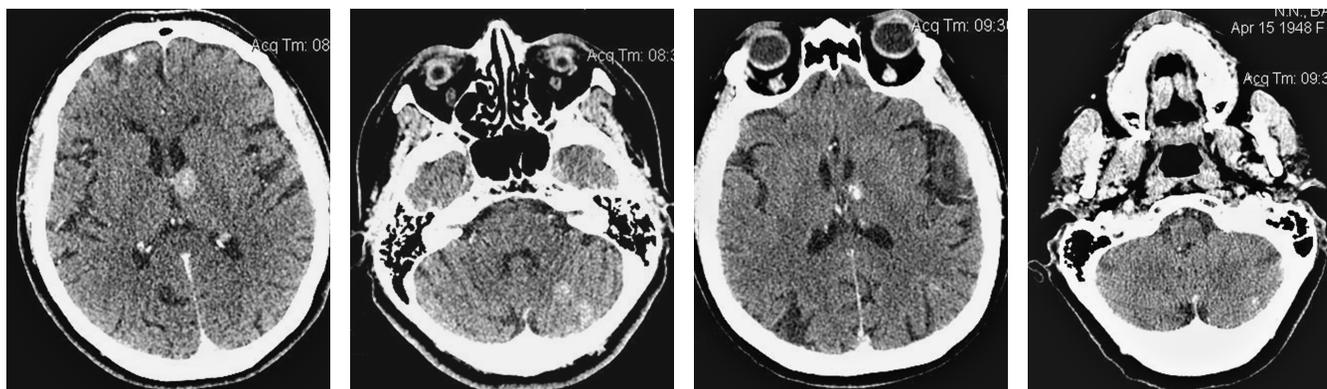
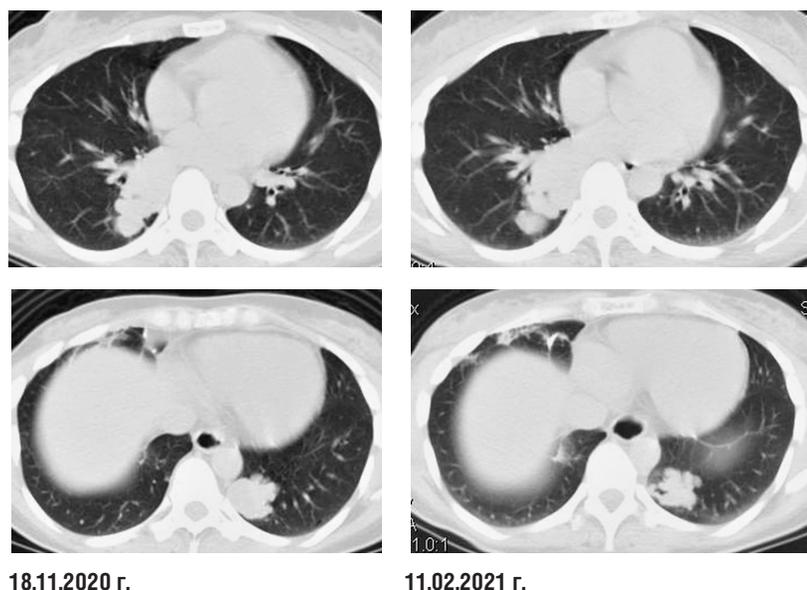


Рис. 6. Частичный ответ (Partial Response). Пациент Б., 1938 г.р. Плоскоклеточный рак. Терапия: атезолизумаб. За период динамического наблюдения при КТ органов грудной клетки в легочном электронном окне отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров мягкотканного новообразования в прикорневых отделах верхней доли правого легкого с формированием частичного ателектаза соответствующей доли, а также размеров вторичных депозитов в головном мозге с появлением в их структуре точечных кальцинатов



18.11.2020 г.

11.02.2021 г.

уменьшением размеров опухоли более чем на 30%. При этом считается сумма наибольших размеров (длинных осей), измерения проводятся в аксиальной плоскости сканирования, для очагов в легочной ткани в легочном электронном окне, для очагов в паренхиматозных органах — в мягкотканном электронном окне (рис. 6).

Рис. 7. Стабилизация (Stable Disease). Пациентка З., 1985 г.р. Плоскоклеточный рак. Терапия: карбоплатин, паклитаксел + антиPD1. Пациентка страдает ювенильным папилломатозом с малигнизацией и перерождением в плоскоклеточный рак. За период динамического наблюдения не отмечено существенного изменения размеров маркерных очагов: в паренхиме обоих легких сохраняются многочисленные мягкотканые очаги и нодулярные образования с бугристыми контурами и наличием в части полостей распада. В средних отделах правого легкого визуализируются грубые фиброзные изменения вокруг металлических клипс — последствия видеоторакоскопической биопсии

Стабилизация (Stable Disease) была выявлена у 7 (21%) пациентов. Критериями стабилизации онкологического процесса являлись увеличение размеров опухоли менее чем на 20% или уменьшение размеров опухолевых масс менее чем на 30% (рис. 7).

Прогрессия (Progressive Disease) была отмечена у 8 (25%) пациентов. Прогрессия характеризуется

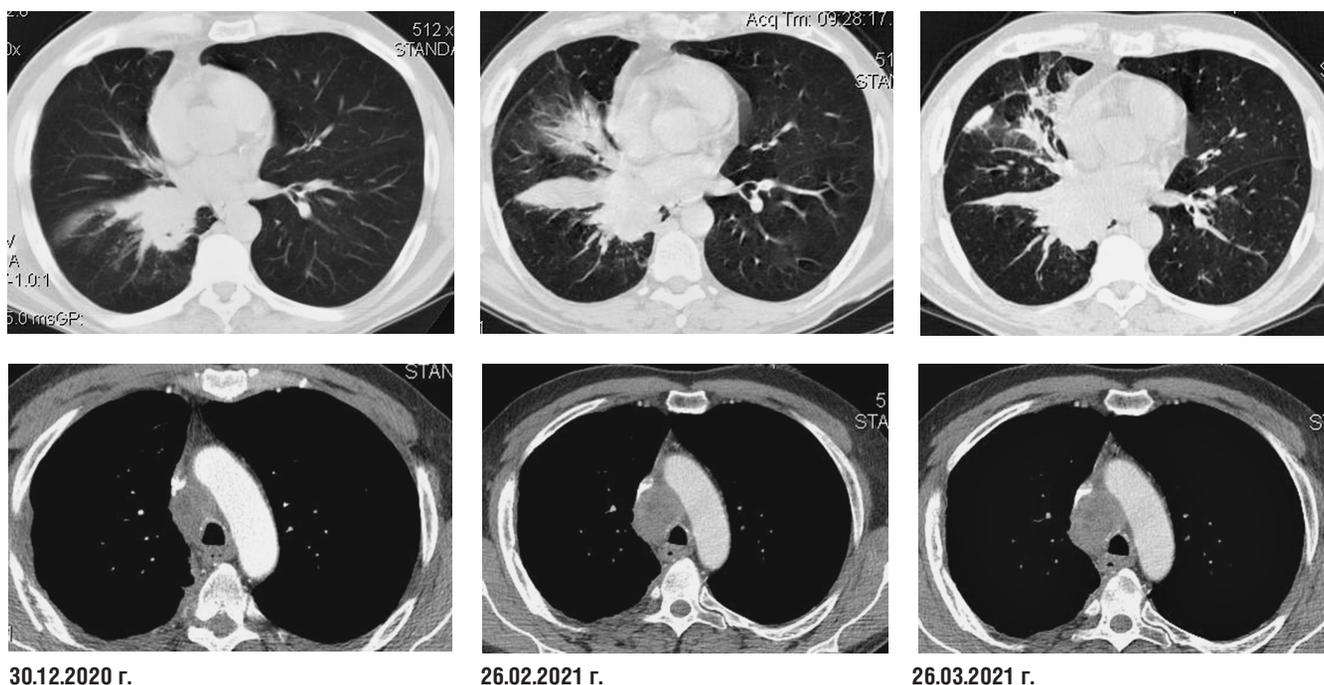


Рис. 8. Прогрессия (Progressive Disease). Пациент Т., 1952 г.р. Аденокарцинома. Терапия: атезолизумаб. За период динамического наблюдения отмечается увеличение размеров прикорневого новообразования в нижней доле правого легкого с КТ-признаками централизации за счет обтурации нижнедолевого бронха, устьев бронхов базальной пирамиды, с перибронхиальным распространением опухолевых масс на устье среднедолевого бронха и сужением его просвета, также за период динамического наблюдения отмечается неуклонное увеличение размеров паратрахеальных лимфатических узлов с интимным прилежанием к боковой стенке трахеи и косвенными КТ-признаками инвазии в верхнюю полую вену

увеличением размеров опухолевых масс более чем на 20% (рис. 8).

Гиперпрогрессия характеризуется быстрым ухудшением клинических (рост онкомаркеров, сдвиги в анализах крови) и рентгенологических (увеличение размеров измеряемых очагов, появление новых очагов — вторичных депозитов) показателей. В нашем исследовании гиперпрогрессия была выявлена у 3 из 8 пациентов с прогрессирующим заболеванием (рис. 9).

При лечении злокачественных новообразований с помощью иммунной терапии может встречаться феномен псевдопрогрессии (Immune unconfirmed progressive disease, iUPD). Впервые феномен псевдопрогрессии описан при лечении меланомы ингибитором CTLA-4 — ипилимумабом. Псевдопрогрессия — ложное увеличение размеров первичной опухоли и/или появление новых очагов за счет лимфоидной инфильтрации с ее самостоятельным регрессом на фоне дальнейшего лечения иммунной терапией [8]. Псевдопрогрессия проявляется увеличением размеров и/или метаболической активности очага при позитронно-эмиссионной томографии, а также появлением в ряде случаев новых очагов. При подозрении

на псевдопрогрессию необходимо принимать во внимание клинические данные, которые при этом остаются стабильными, несмотря на кажущуюся отрицательную динамику при выполнении лучевых исследований.

Основные правила оценки псевдопрогрессии по iRECIST:

- прогрессирование должно быть подтверждено повторной КТ через 4–6 недель;
- новые очаги — не всегда прогрессия (iUPD);
- увеличение размера первичной опухоли более чем на 20% — не всегда прогрессия (iUPD) (табл. 1).

В нашем исследовании псевдопрогрессия была установлена у 4 (12%) пациентов. Ниже представлен пример псевдопрогрессии в виде появления нового очага (рис. 10).

Еще один пример псевдопрогрессии, характеризующийся значительным (многим более 20%) увеличением размеров первичной опухоли в легочной ткани, приведен на рисунке 11.

ОСЛОЖНЕНИЯ ИММУННОЙ ТЕРАПИИ

Первые признаки осложнений могут появиться уже после 2–3-го введения препарата. Как правило,

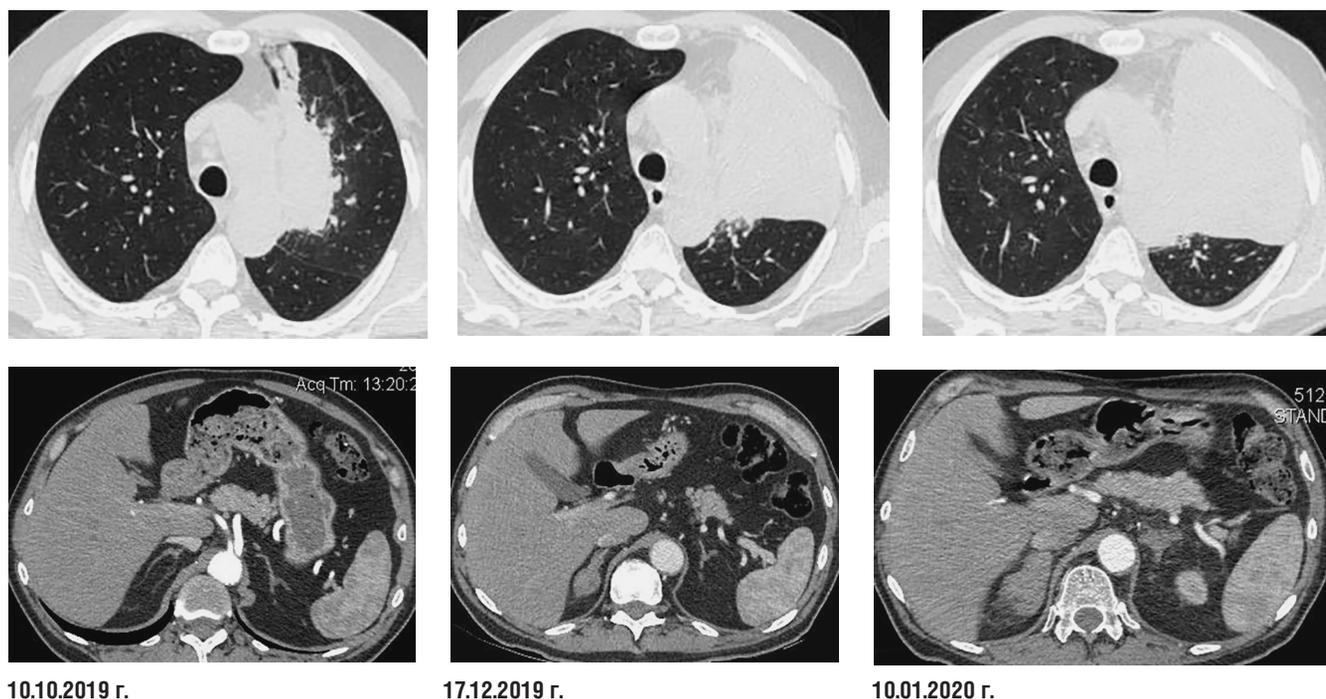


Рис. 9. Гиперпрогрессия. Пациент Ю., 1961 г.р. Плоскоклеточный рак. Терапия: пембролизумаб. За период динамического наблюдения отмечается значительное увеличение размеров центрального новообразования в верхней доле левого легкого с последующим формированием тотального ателектаза верхней доли слева, а также, несмотря на продолжающуюся иммунную терапию препаратом антиPD1, появление и быстрое увеличение в размерах вторичного депозита в теле правого надпочечника. При этом отмечалась бурная клиническая прогрессия онкологического процесса

Таблица 1

Частота возникновения псевдопрогрессии у пациентов с меланомой и немелкоклеточным раком легкого, по данным различных авторов [9]

First author, year [reference]	Number of patients	Type of cancer	Treatment	Pseudoprogression (%)
Wolchoc, 2009 [17]	227	Melanoma	Ipilimumab	9,7
Hodi, 2016 [26]	327	Melanoma	Pembrolizumab	7,0
Nishino, 2017 [24]	107	Melanoma	Pembrolizumab	5,0
Gettinger, 2015 [84]	129	NSCLC	Nivolumab	5,0
Nishino, 2017 [85]	160	NSCLC	Nivolumab or pembrolizumab	0,6
Katz, 2018 [86]	166	NSCLC	Anti-PD1 (nivolumab 80%)	2,0
Fujimoto, 2019 [27]	542	NSCLC	Nivolumab	3,0

PD1 Programmed cell death protein 1, *NSCLC* Non-small cell lung cancer.

на 3-й неделе — со стороны кожи, на 5-й неделе — со стороны желудочно-кишечного тракта, значительно позже — со стороны эндокринной и дыхательной систем. Под иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иНЯ) понимается побочный эффект, обусловленный избыточной активацией иммунной системы с аутоиммунным поражением нормальных тканей различных органов и систем и не являющийся основной целью иммунотерапии. Основные патогенетиче-

ские механизмы и симптомы иНЯ приведены в практических рекомендациях RUSSCO, версия 2017 г. [10].

В своей практической работе рентгенолог чаще всего встречается с теми или иными вариантами поражения легочной ткани. В нашем исследовании токсическое поражение легочной паренхимы было выявлено у 5 (15%) пациентов. Диагноз был установлен клиничко-рентгенологически без гистологической верификации (рис. 12).

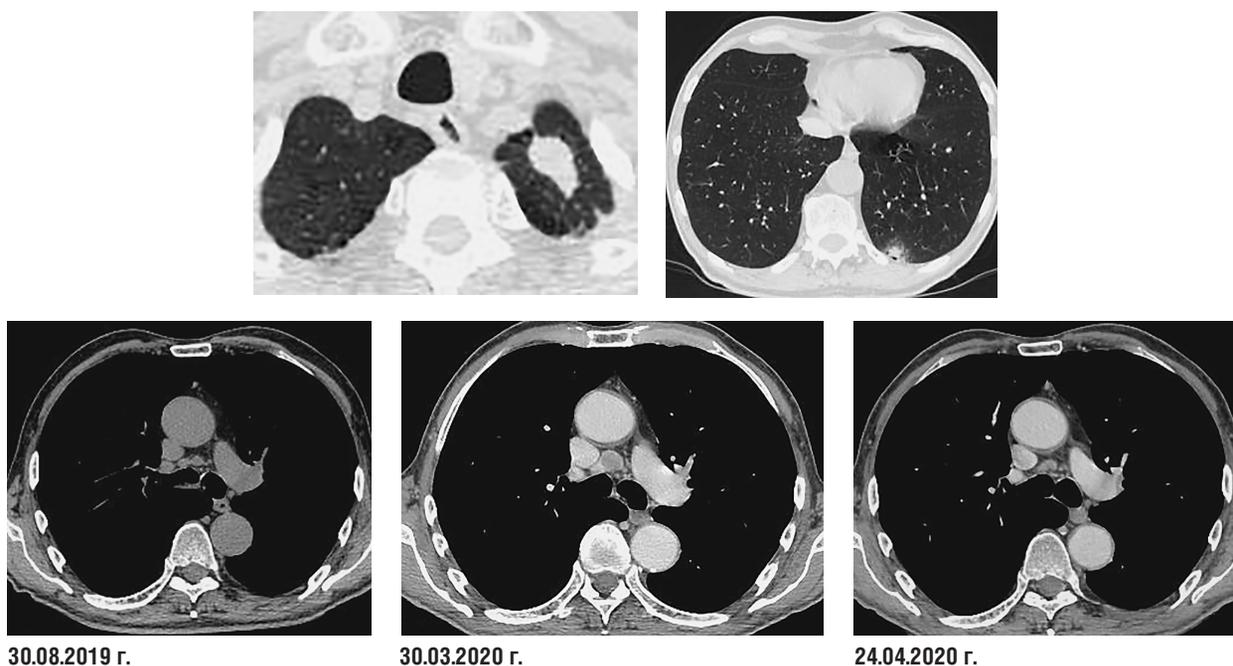


Рис. 10. Феномен псевдопрогрессии (Immune unconfirmed progressive disease, iUPD). Пациент П., 1951 г.р. Мелкоклеточный рак. Терапия: карбоплатин, этопозит + атезолизумаб. При плановом КТ-исследовании 30.03.2020 г. отмечается увеличение размеров трахеобронхиального лимфатического узла, структура его неоднородная за счет гиподенсных включений в центральных отделах (некроз?) с наличием гиперваскулярной капсулы. Учитывая отсутствие клинической прогрессии онкологического процесса, принято решение о повторном выполнении КТ в интервале от 4 до 6 недель, без прекращения иммунной терапии. При контрольной КТ отмечается уменьшение размеров лимфатического узла. В остальном КТ-картина прежняя

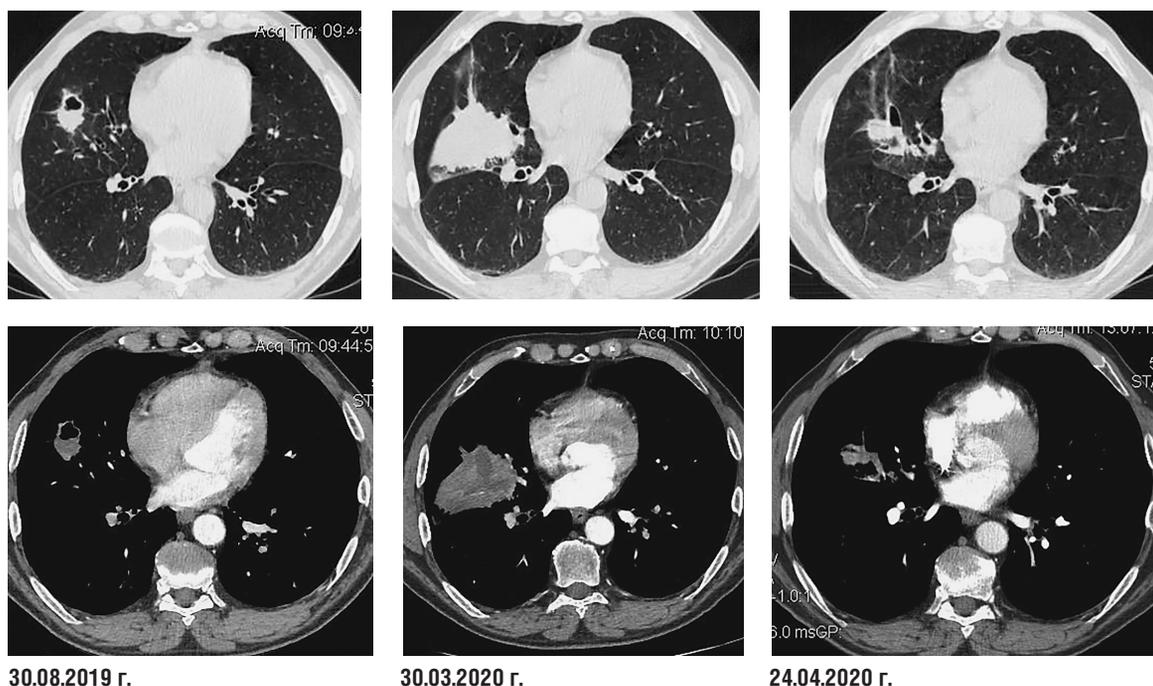


Рис. 11. Феномен псевдопрогрессии (Immune unconfirmed progressive diseases, iUPD). Пациент З., 1959 г.р. Плоскоклеточный рак. Терапия: карбоплатин, паклитаксел + препарат антиPD1. У пациента имеется гистологически верифицированная полостная форма плоскоклеточного рака на границе S₄-S₅ средней доли правого легкого. При плановом КТ-исследовании и относительно стабильной клинической картине отмечается значительное увеличение размеров патологических масс с появлением инфильтрации, распространяющейся по типу перисцисурита вдоль косой междолевой границы. Принимая во внимание отсутствие клинических проявлений прогрессии онкологического процесса принято решение о продолжении лечения и выполнении контрольного исследования в период от 4 до 6 недель. При плановом КТ-исследовании через 25 дней отмечается значительное уменьшение размеров опухолевых масс

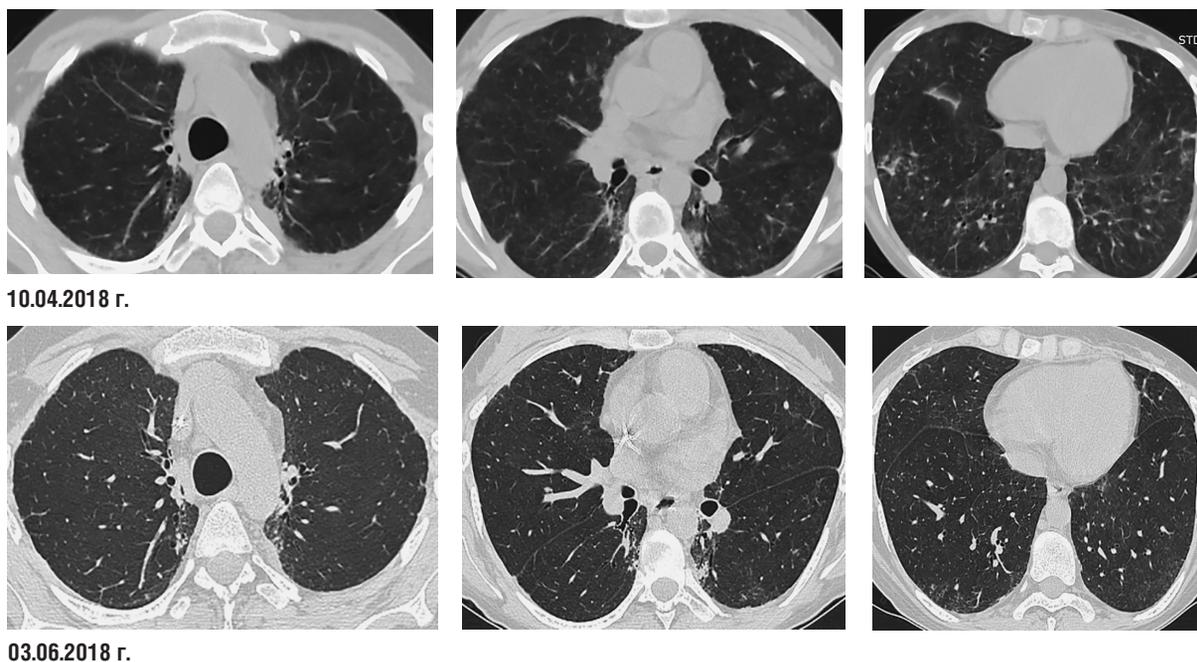


Рис. 12. Иммуноопосредованные нежелательные явления. Пациентка Р., 1991 г.р. Лимфома Ходжкина IIIA стадии с поражением периферических (шейных) лимфоузлов, лимфоузлов средостения, ворот селезенки. 6 курсов химиотерапии по ABVD +ДЛТ на лимфоузлы шеи, средостения в 2011 г. Полный ответ по КТ от 30.05.2011 г. Рецидив 09.06.2015 г. 8 курсов ABVD. Частичный ответ от 15.12.2015 г. Прогрессирование по ПЭТ-КТ от 07.07.2017 г. Два введения ниволумаб + брентуксимаб. 10.04.2018 г. пациентка экстренно поступает в стационар с клиническими проявлениями одышки, чувством нехватки воздуха, объективно отмечается увеличение ЧДД, десатурация. При выполнении КТ органов грудной полости в парамедиастинальных отделах верхних легочных полей с обеих сторон выявляются фокусы грубой деформации легочного рисунка с наличием расширенных бронхов — КТ-признаки постлучевого пневмонита. При этом преимущественно в нижних отделах обоих легких определяются «нежные» интерстициальные изменения в виде фокусов понижения прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла». Принимая во внимание клиничко-рентгенологические данные (КТ-паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии, НСИП), отсутствие признаков воспалительного процесса, начата гормональная терапия нежелательных явлений. При плановом контрольном КТ-исследовании от 03.06.2018 г. отмечается положительная динамика в виде регресса ранее визуализированных интерстициальных изменений

Иногда токсическое поражение легочной паренхимы носит жизнеугрожающий характер и сопровождается выраженной дыхательной недостаточностью (рис. 13).

Иногда проявления токсического альвеолита носят неуклонный, прогрессирующий характер, несмотря на проводимую гормональную терапию (рис. 14, 15).

ВЫВОДЫ

Накопление опыта и знание особенностей лучевой картины различных вариантов ответа (как благоприятных, так и нет), псевдопрогрессии и токсических иммунных реакций по данным оценки эффективности иммунотерапии (iRECIST) в торакальной онкологии способствуют выбору правильной тактики ведения пациентов и их выживаемости.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведе-

ние исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

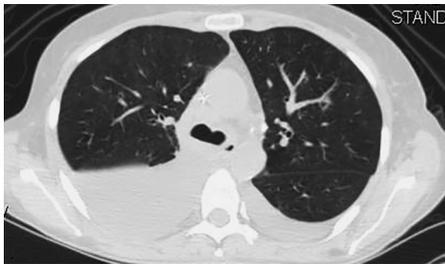
Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

24.12.2021 г.



16.02.2022 г.



24.02.2022 г.

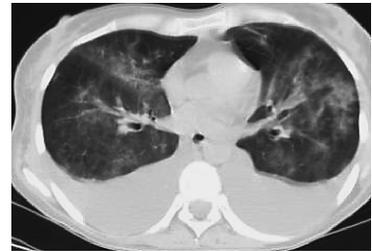
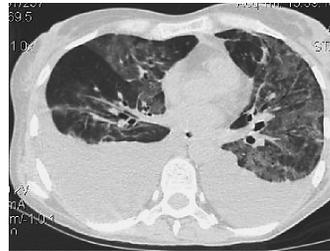


Рис. 13. Иммуноопосредованные нежелательные явления. Пациентка Т., 1974 г.р. Фолликулярная лимфома Grade 3В, IVB стадии. Терапия СНОР № 1, R-DA-EPOCH № 3, терапия R-GemOx № 1. Прогрессирование в ноябре 2021 г. Глофитамаб № 3 с 09.12.2021 г. При исследовании от 24.12.2021 г. определяются КТ-признаки лимфопролиферативного заболевания (подмышечная лимфоаденопатия со слиянием лимфатических узлов в конгломераты, увеличение внутригрудных лимфатических узлов с отсутствием четких контуров), двустороннего гидроторакса (вероятнее всего, обусловленного поражением лимфатических коллекторов). 16.02.2022 г. пациентка экстренно поступает в стационар с клинической картиной тяжелой дыхательной недостаточности, выраженной одышкой в покое. При выполнении контрольного КТ-исследования отмечается нарастание двустороннего гидроторакса, а также появление интерстициальных изменений в обоих легких за счет обширных зон «матового стекла» — КТ-признаки диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) в рамках проявлений респираторного дистресс-синдрома токсического генеза. При контрольном КТ-исследовании на фоне гормональной, дегидратационной, инфузионной терапии, неинвазивной ИВЛ существенной динамики не выявлено. Клинически состояние пациентки ухудшалось, что привело к развитию полиорганной недостаточности и смерти. Результаты гистологического исследования: внутридольковый отек с умеренным числом лейкоцитов, гиалиновые мембраны, полнокровные сосуды, участки кровоизлияний и зоны скопления фибрина, небольшие участки пролиферации альвеолоцитов II типа, утолщение межальвеолярных перегородок

28.04.2017 г.

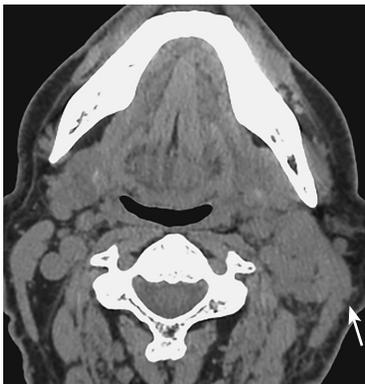


Рис. 14. Иммуноопосредованные нежелательные явления. Пациент С., 1948 г.р. Центральная аденокарцинома верхнедолевого бронха слева IV стадии, с поражением надключичных и подчелюстных лимфатических узлов слева, состояние после курсов химиотерапии, на фоне второй линии иммунотерапии (ниволумаб). На компьютерных томограммах в легочном электронном окне выявляется центральное новообразование верхней доли левого легкого с наличием регионарной ипсилатеральной (левой бронхопульмональной) и отдаленной (подмышечной, надключичной, глубокой шейной и поднижнечелюстной, со слиянием в конгломерат) лимфоаденопатии (отмечены стрелками). В динамике на фоне второй линии иммунотерапии (ниволумаб) пациента беспокоила умеренно выраженная одышка при минимальной физической нагрузке, утомляемость

03.10.2018 г.

28.11.2018 г.

29.09.2020 г.

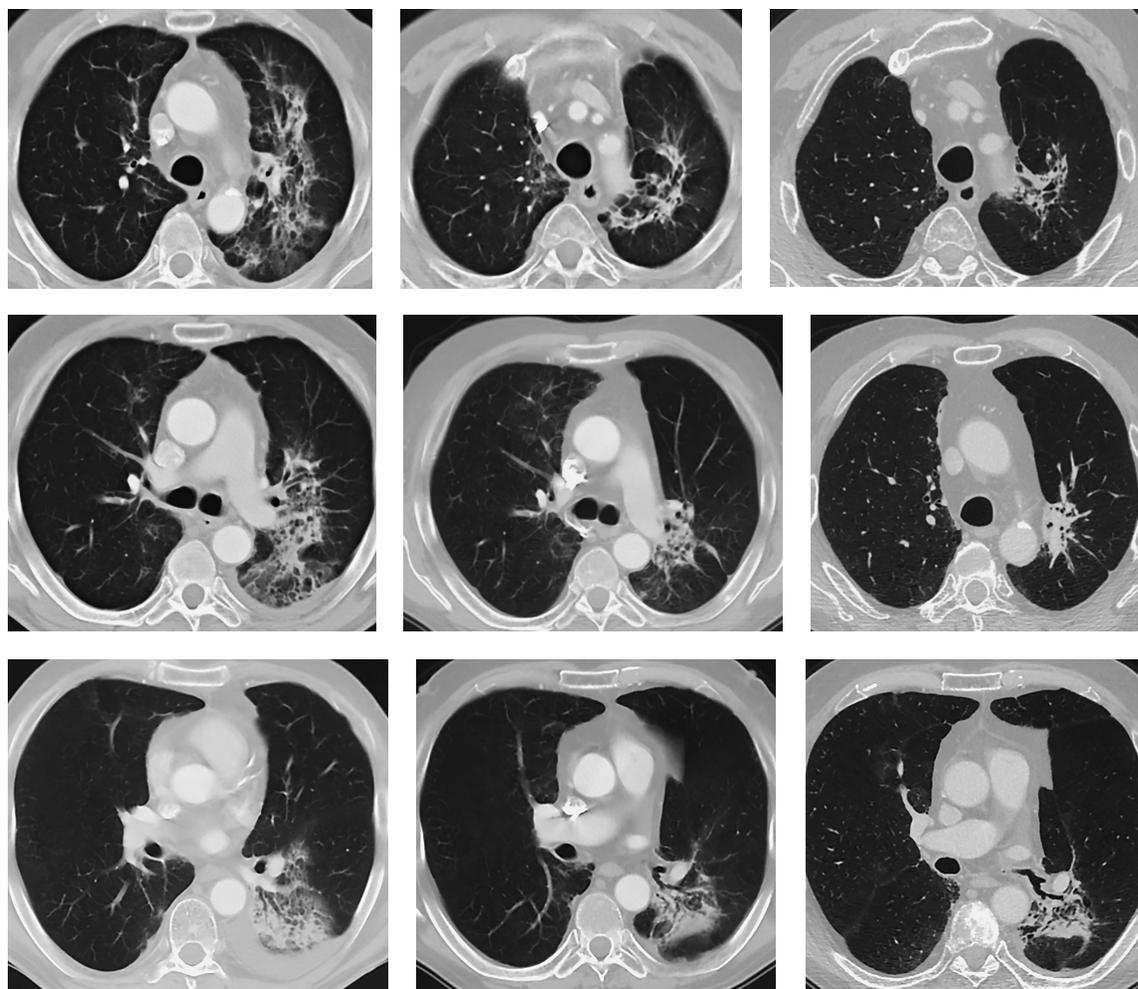


Рис. 15. Иммуноопосредованные нежелательные явления. Пациент С., 1948 г.р. Центральная аденокарцинома верхнедолевого бронха слева IV стадии с поражением надключичных и подчелюстных лимфатических узлов слева, состояние после курсов химиотерапии, на фоне второй линии иммунотерапии (ниволумаб). В динамике определяется регресс прикорневых опухолевых масс в левом легком, однако отмечается появление двусторонних интерстициальных изменений, значительно больше выраженных слева, в виде фокусов «матового стекла» в прикорневых отделах легких. Изменения были расценены как возможные проявления токсического альвеолита, прекращена иммунная терапия, начата гормональная терапия иммуноопосредованных нежелательных явлений. Клинически состояние пациента улучшалось, однако при КТ изменения прогрессировали с формированием массивного, грубого фиброза преимущественно в прикорневых отделах левого легкого. Таким образом, у пациента иммунная терапия «запустила» интерстициальную болезнь легких, выражающуюся в фиброзном типе организующейся пневмонии

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСИЗДАТ: [арх. 29 мая 2019]. Гермафродит — Григорьев. М.: Большая российская энциклопедия. 2007: 506. Большая российская энциклопедия: [в 35 т.]. Гл. ред. Ю.С. Осипов; 2004–2017.
2. McCarthy E.F. The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas. The Iowa orthopaedic journal. 2006; 26: 154–8.
3. Лелявин К.Б., Дворниченко В.В. Внутрипузырная иммунотерапия вакциной BCG в комплексном лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Сибирский медицинский журнал. 2010; 4: 5–8.
4. Стасевич К. Иммунное оружие против рака. Наука и жизнь. 2018; 11: 4–8.

5. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей. *Онкопедиатрия*. 2017; 4(1): 49–55. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684.
6. Лепик К.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом. *Клиническая онкогематология*. 2018; 11(4): 303–12.
7. Nurieva R., Thomas S., Nguyen T. et al. T-cell tolerance or function is determined by combinatorial costimulatory signals. *EMBO J*. 2006; 25(11): 2623–33. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601146.
8. Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А. и др. Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии. *Медицинский совет*. 2019; 10: 10–4. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-10-10-14.
9. Dromain C., Beigelman C., Pozzessere C. et al. Imaging of tumour response to immunotherapy. *European Radiology Experimental*. 2020; 4(1). DOI: 10.1186/s41747-019-0134-1.
10. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. *Злокачественные опухоли*. 2021; 11(3): 2. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-592-620.
4. Stasevich K. Immunnoye oruzhiye protiv raka. [Immune weapon against cancer]. *Nauka i Zhizn'*. 2018; 11: 4–8. (in Russian).
5. Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. Rol' retseptora PD1 i yego ligandov PDL1 i PDL2 v immunoterapii opukholey. [The role of the PD1 receptor and its ligands PDL1 and PDL2 in tumor immunotherapy]. *Onkopediatriya*. 2017; 4(1): 49–55. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684. (in Russian).
6. Lepik K.V. Ingibitory immunnykh kontrol'nykh toчек v terapii limfom. [Immune checkpoint inhibitors in the treatment of lymphomas]. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2018; 11(4): 303–12. (in Russian).
7. Nurieva R., Thomas S., Nguyen T. et al. T-cell tolerance or function is determined by combinatorial costimulatory signals. *EMBO J*. 2006; 25(11): 2623–33. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601146.
8. Yudin D.I., Laktionov K.K., Sarantseva K.A. i dr. Pseudoprogressirovaniye na fone immunoterapii. [Pseudoprogression during immunotherapy]. *Meditinskiy совет*. 2019; 10: 10–4. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-10-10-14. (in Russian).
9. Dromain C., Beigelman C., Pozzessere C. et al. Imaging of tumour response to immunotherapy. *European Radiology Experimental*. 2020; 4(1). DOI: 10.1186/s41747-019-0134-1.
10. Protsenko S.A., Antimonik N.Yu., Bershteyn L.M. i dr. Prakticheskiye rekomendatsii po upravleniyu immunooposredovannymi nezhelatel'nymi yavleniyami. [Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events]. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2021; 11(3): 2. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-592-620. (in Russian).

REFERENCES

1. GOSIZDÁT: [arkh. 29 maya 2019]. *Germafrodit — Grigor'ev*. [Hermaphrodite — Grigoriev]. Moskva: Bol'shaya rossiyskaya entsiklopediya. 2007: 506. Bol'shaya rossiyskaya entsiklopediya: [v 35 t.]. Gl. red. Yu.S. Osipov; 2004–2017. (in Russian).
2. McCarthy E.F. The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas. *The Iowa orthopaedic journal*. 2006; 26: 154–8.
3. Lelyavin K.B., Dvornichenko V.V. Vnutripuzyrnaya immunoterapiya vaksiny BCG v kompleksnom lechenii nemyechno-invazivnogo raka mochevogo puzyrya. [Intravesical immunotherapy with the BCG vaccine in the complex treatment of non-muscle-invasive bladder cancer]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 4: 5–8. (in Russian).