

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-121-125



Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после терапии ниволумабом у пациента с лимфомой Беркитта

К.И. Утешева, Т.Т. Валиев, О.А. Игнатенко, С.В. Горячева, Н.А. Батманова, К.И. Киргизов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Кристина Игоревна Утешева kristinautesheva@gmail.com

Иммунотерапия представляет собой перспективный метод лечения онкологических заболеваний. Одними из мишеней противоопухолевых иммунных препаратов являются рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и его лиганд, способствующие реактивации Т-клеток, которые реализуют свою цитотоксическую функцию против опухоли. Эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек показана при лечении меланомы, немелкоклеточного рака легкого. Спектр побочных эффектов противоопухолевых иммунных препаратов отличается от классических, наблюдаемых при лечении цитостатиками. Иммуноопосредованные нежелательные явления могут отмечаться сразу в нескольких органах, включая кожу, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и нервную системы, легкие. Пневмонит является потенциально опасным для жизни осложнением и зачастую требует незамедлительного назначения кортикостероидов.

В настоящей статье представлен случай лечения пациента с рецидивом лимфомы Беркитта с применением ниволумаба и схемы R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид этопозид, карбоплатин). Проведенная терапия оказалась эффективной, но осложнилась иммуноопосредованным пневмонитом. Назначение кортикостероидов позволило купировать данное осложнение и завершить противоопухолевое лечение. При последующих введениях ниволумаба нежелательные эффекты отсутствовали.

Ключевые слова: лимфома Беркитта, ниволумаб, ингибитор иммунных контрольных точек, химиотерапия, пневмонит, осложнение

Для цитирования: Утешева К.И., Валиев Т.Т., Игнатенко О.А. и др. Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после терапии ниволумабом у пациента с лимфомой Беркитта. Онкогематология 2023;18(1):121–5. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-121-125

A clinical case of immune-mediated pneumonitis after nivolumab in a patient with Burkitt lymphoma

K.I. Utesheva, T.T. Valiev, O.A. Ignatenko, S.V. Goryacheva, N.A. Batmanova, K.I. Kirgizov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Kristina Igorevna Utesheva kristinautesheva@gmail.com

Immunotherapy is a promising method in the treatment of cancer. PD-1 (programmed cell death protein 1) receptor and its ligand, which contribute to the reactivation of T-cells exerting their cytotoxic function against the tumor, are one of the targets of antitumor drugs. The effectiveness of immune checkpoint inhibitors has been demonstrated in the treatment of melanoma and non-small cell lung cancer. The spectrum of side effects of antitumor immune drugs differs from the classical ones observed in the cytostatics treatment. Immune-mediated adverse events can affect multiple organs, including skin, gastrointestinal tract, endocrine and nervous systems, and lungs. Pneumonitis is a potentially life-threatening complication and often requires immediate administration of corticosteroids.

This article presents the case of a patient with relapsed Burkitt lymphoma treated with nivolumab and R-ICE (rituximab, ifosfamide etoposide, carboplatin) scheme. The therapy was effective, but complicated by immune-mediated pneumonitis. Corticosteroids administration resolved this complication and anti-cancer treatment was completed. The following nivolumab administrations were free of side effects.

Keywords: Burkitt lymphoma, nivolumab, immune checkpoint inhibitor, chemotherapy, pneumonitis, complication

For citation: Utesheva K.I., Valiev T.T., Ignatenko O.A. et al. A clinical case of immune-mediated pneumonitis after nivolumab in a patient with Burkitt lymphoma. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):121–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-121-125

Введение

Несмотря на высокие показатели многолетней общей выживаемости первичных больных неходжкинскими лимфомами, результаты лечения рецидивов и рефрактерных форм представляют собой нерешенную проблему современной онкогематологии [1].

Предпринимаются попытки лечения рецидивов и рефрактерных форм В-клеточных неходжкинских лимфом с использованием ритуксимаба, ибрутиниба, схемы ICE (ифосфамид этопозид, карбоплатин) и последующей аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), но терапевтические эффекты остаются неудовлетворительными. Так, 5-летняя бессобытийная выживаемость при рецидивах и рефрактерных формах лимфомы Беркитта с применением аутоТГСК составляет 30–39,4 %, тогда как 8-летняя общая выживаемость – 29 % [2]. Для улучшения результатов лечения ведется поиск новых препаратов, и положительные противоопухолевые эффекты при лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Беркитта описаны при использовании ниволумаба в комбинации с химиотерапией [3].

Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом иммуноглобулина G4 (IgG4), направленным на белок программируемой клеточной гибели (programmed cell death-1, PD-1), который экспрессируется на поверхности активированных CD4⁺-Т-клеток. Опухолевые клетки экспрессируют лиганд PD-1 (PD-L1), в результате чего происходит инактивация Т-клеток при связывании с PD-L1 и, таким образом, предотвращается разрушение злокачественных клеток и подавляется противоопухолевый иммунный ответ.

В основе активации Т-клеточного иммунного ответа лежит специфическое взаимодействие Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) с главным комплексом гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) и пептидным фрагментом антигена на мембране антигенпрезентирующей клетки. Для активации Т-клеточного иммунного ответа необходимы костимулирующие сигналы, такие как молекулы CD80/86 на поверхности антигенпрезентирующей клетки и молекула CD28 на поверхности Т-лимфоцита. Одновременное взаимодействие TCR с комплексом МНС/пептид и CD80/86 с CD28 запускает в Т-лимфоците процессы активации, пролиферации и продукции цитокинов. Однако помимо костимулирующих существуют еще и ингибирующие сигналы, самые известные из которых – CTLA4 и PD-1. Взаимодействие PD-L1 и PD-L2 с рецептором PD-1 конкурирует со стимулирующими сигналами CD80/86-CD28 и таким образом снижает активность Т-лимфоцитов.

Рецептор PD-1 (CD279) относится к семейству CD28, экспрессируется на активированных Т-, В-лимфоцитах, моноцитах, NK-клетках. PD-1 часто обнаруживается на опухолинфильтрующих клетках. PD-1 имеет 2 лиганда – PD-L1 (CD274; B7-H1) и PD-L2 (CD273; B7-DC) [4].

Ингибиторные лиганды PD-L1 и PD-L2 играют важную роль в иммунном гомеостазе. PD-L1 взаимодействует с 2 рецепторами – B7-1 и PD-1, экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, дендритных клетках, макрофагах, эндотелиальных, гемопоэтических и эпителиальных клетках. Кроме этого, экспрессия PD-L1 была обнаружена у взрослых пациентов на клетках многих типов злокачественных опухолей, таких как меланома, почечно-клеточный рак, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника, лимфомы, лейкозы, а у детей – на клетках Березовского–Рид–Штернберга, глиобластомы и нейробластомы. PD-L2 имеет ограниченную экспрессию на активированных макрофагах и дендритных клетках и связывается главным образом с рецептором PD-1 [5–7].

Н. Nishimura и соавт. в 1999 г. впервые в работе *in vivo* на животных моделях, дефицитных по PD-1, продемонстрировали, что PD-1 может выступать как блокатор иммунного ответа. В результате взаимодействия PD-1/PD-L1 происходит подавление активации и пролиферации Т-лимфоцитов, а также продукции ими цитокинов и хемокинов; индуцирование апоптоза CD8⁺-Т-лимфоцитов, направленных против опухолевых клеток; дифференцировки CD4⁺-Т-лимфоцитов в Foxp3⁺-регуляторные Т-лимфоциты (Treg), участвующие в супрессии иммунного ответа. В результате взаимодействия PD-L1 на В-лимфоцитах и PD-1 на CD4⁺-Т-лимфоцитах в зародышевом центре фолликула лимфатического узла происходит регуляция формирования В-клеток памяти. Было установлено, что при снижении экспрессии PD-1 популяция В-клеток памяти заметно снижается. Возможность с помощью PD-L1 ингибировать противоопухолевый иммунный ответ распространяется и на лимфатические узлы. PD-L1-экспрессирующие дендритные клетки мигрируют из опухоли в лимфатические узлы, где PD-L1 взаимодействует с рецепторами B7-1 (CD80) и PD-1 на Т-лимфоцитах, что ведет к инактивации последних [8, 9].

Следовательно, сигнальный путь PD-1 регулирует активность Т-лимфоцитов в тканях, в том числе в опухоли. При использовании противоопухолевых иммунных препаратов иммуноопосредованные нежелательные реакции являются результатом аутореактивного иммунного ответа в отношении здоровых тканей вследствие избыточной стимуляции иммунологической реактивности (гиперактивация Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и высвобождение цитокинов). Органами-мишенями для аутоиммунного воспаления, вызванного применением ингибиторов иммунных контрольных точек, могут быть кожа, желудочно-кишечный тракт, печень, легкие и эндокринные железы. Кроме этого, описаны случаи поражения других органов и систем, при этом аутоиммунные процессы могут быть множественными и сопровождаться развитием тяжелых угрожающих жизни осложнений. Профиль побочных эффектов для иммунотерапевтических препаратов

отличается от классических, наблюдаемых при лечении противоопухолевыми химиопрепаратами: менее выражена миелосупрессия, реже отмечается присоединение инфекционных осложнений, не характерно развитие мукозита. При использовании препаратов, направленных на подавление иммунных контрольных точек, отмечены пневмониты, перикардиты, проявления кожных иммунных реакций, в основе которых лежит широкий спектр иммуноопосредованных патофизиологических механизмов дисрегуляции иммунной системы, что приводит к неконтролируемой активации Т-клеток.

Активация противоопухолевых эффектов Т-клеток стала основой противоопухолевого действия препарата ниволумаб, который блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами (PD-L1 и PD-L2), что способствует сохранению Т-клеточной функции.

Приведем клинический случай развития иммунного пневмонита у пациента с рецидивом лимфомы Беркитта после комбинированного лечения с использованием ниволумаба.

Клинический случай

Пациент М., 7 лет, впервые заболел в 2019 г., когда родители заметили уплотнение в брюшной полости. При комплексном обследовании была заподозрена опухоль. Проведена биопсия опухолевого образования брюшной полости с морфоиммунологическим исследованием. На основании клинко-лабораторных и инструментальных данных установлен диагноз: лимфома Беркитта с поражением почек, печени, поджелудочной железы, лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинных лимфатических узлов, легких, бронхопульмональных лимфатических узлов справа, III стадия, 4-я группа риска.

Больному была проведена терапия по протоколу B-NHL-BFM95 с ритуксимабом. После 2-го блока был достигнут полный противоопухолевый эффект. В течение 18 мес пациент находился в 1-й полной ремиссии по основному заболеванию.

При контрольном обследовании в октябре 2021 г. выявлено увеличение лимфатических узлов шеи. Выполнена биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями — констатирован рецидив заболевания. С учетом того что рецидив классифицирован как поздний, проведена терапия 1-й линии — достигнута 2-я полная ремиссия, которая была консолидирована аутоТГСК (28.02.2022).

Через 4 мес после проведения аутоТГСК (10.06.2022) при плановом обследовании в гемограмме отмечены лейкоцитоз до $31 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина 101 г/л, тромбоцитопения до $117 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки 69 %. По данным цитологического и иммунологического исследований костного мозга подтвержден 2-й рецидив лимфомы Беркитта.

С 15.06.2022 по жизненным показаниям начата попытка терапии 3-й линии — ниволумаб 1,8 мг/кг (1 раз в 2 нед) и блок ICE с ритуксимабом (R-ICE); на фоне профилактики синдрома острого лизиса опухоли — инфузионная терапия из расчета 3 л/м², аллопуринол 300 мг/м².

На следующий день после введения ниволумаба (16.06.2022) у пациента отмечался однократный эпизод повышения температуры тела до 38,2 °С с нарастающей одышкой. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости выявлено двустороннее полисегментарное специфическое поражение легочной ткани, не исключалось воспаление с интерстициальным отеком легких (рис. 1, 2).

С учетом КТ-картины, длительного стационарного анамнеза, иммуносупрессии с 16.06.2022 пациенту начата терапия меропенемом из расчета 60 мг/кг/сут в 3 приема в монорежиме. Понимая возможный иммунный компонент в клинко-рентгенологической картине интерстициального отека легких, с учетом введения ниволумаба было решено к терапии добавить дексаметазон 10 мг/м² (8 мг/сут в 2 приема). Несмотря на развившиеся осложнения, противоопухолевая терапия (R-ICE) была продолжена.



Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальный срез: а — перед введением ниволумаба; б — на следующий день после введения ниволумаба; в — после терапии дексаметазоном

Fig. 1. Chest computed tomography, axial view: а — before nivolumab administration; б — the day after nivolumab administration; в — after dexamethasone therapy

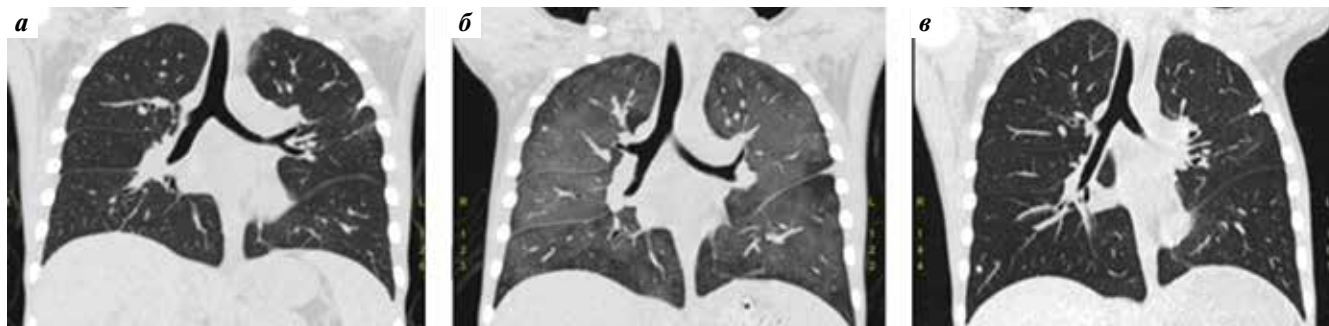


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки, фронтальный срез: а — перед введением ниволумаба; б — на следующий день после введения ниволумаба; в — после терапии дексаметазоном

Fig. 2. Chest computed tomography, frontal view: а — before nivolumab administration; б — the day after nivolumab administration; в — after dexamethasone therapy

У пациента 17.06.2022 отмечено уменьшение одышки, 20.06.2022 при контрольной КТ — положительная динамика в виде повышения воздушности легочной ткани в обоих легких. Очаговые изменения в паренхиме легких не выявлены. Инфильтративные изменения в легких не определялись. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Газ, жидкость в плевральных полостях отсутствовали.

После проведенного курса химиотерапии по схеме R-ICE + ниволумаб по данным цитологического и иммунологического исследований костного мозга признаков его поражения не выявлено. Следовательно, констатируется 3-я полная ремиссия лимфомы Беркитта.

С 28.07.2022 по 05.08.2022 пациент получил 2-й курс противоопухолевой терапии по схеме R-ICE + ниволумаб. После последующих введений ниволумаба нежелательных реакций не зафиксировано.

Обсуждение

Ингибиторы контрольных точек иммунитета являются возможным вариантом лечения рецидивов и рефрактерных неходжкинских лимфом. Представленный клинический случай подтверждает возможность достижения полной ремиссии при рецидиве лимфомы Беркитта с использованием схемы ICE в комбинации с ритуксимабом и ниволумабом.

В мировой литературе при лечении меланомы, почечно-клеточного рака и немелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1 общая частота иммуноопосредованного пневмонита составляет 2,7 % для монотерапии и 6,6 % для комбинированной терапии [10]. При метаанализе клинических исследований, включивших 18 715 взрослых пациентов, которые получали ингибиторы PD-1 или PD-L1, частота иммуноопосредованных пневмонитов составила 2,79 % [11]. При этом развитие пневмонитов значительно чаще отмечается у пациентов с немелкоклеточным раком легкого по сравнению с пациентами с меланомой. Более высокая частота пневмонитов встречается среди

пациентов с сопутствующими заболеваниями легких, такими как хроническая обструктивная болезнь легких, легочный фиброз и др. В условиях сопутствующей легочной патологии ранняя диагностика пневмонита является сложной задачей, так как его симптомы неспецифичны и могут быть схожи с проявлениями других заболеваний [12].

Продолжительность лечения ингибиторами контрольных точек иммунитета до возникновения пневмонита варьирует, как правило, от нескольких дней до 1 года со средним значением 3 мес [13]. Особенностью нашего случая явилось то, что иммуноопосредованный пневмонит развился через 24 ч после первого введения ниволумаба.

Специфические клинические, КТ-признаки и серологические маркеры иммуноопосредованного пневмонита отсутствуют. Иногда сложно полностью исключить инфекционные осложнения, особенно у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Именно поэтому клиницистам необходимо уделять больше внимания этому редкому, но серьезному иммуноопосредованному нежелательному явлению при лечении ингибиторами иммунных контрольных точек.

Заключение

По сравнению с классической цитостатической химиотерапией иммунотерапия связана с более низкими рисками возникновения жизнеугрожающих нежелательных явлений. Ингибиторы иммунных контрольных точек могут быть единственным вариантом лечения у пациентов с противопоказаниями к проведению химиотерапии или назначаться в сочетании с известными режимами химиотерапии.

Таким образом, понимая возможность развития нежелательных явлений при использовании ингибиторов PD-1 и PD-L1, а также наличие у больных сопутствующей легочной патологии врачам следует принимать во внимание возникновение пневмонита при проведении противоопухолевой иммунной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020;99(4):35–42. Valiev T.T. Burkitt lymphoma in children: 30 year treatment experience. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2020;99(4):35–42. (In Russ.).
2. Moleti M.L., Testi A.M., Foa R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Br J Hematol* 2020;189(5):826–43. DOI: 10.1111/bjh.16461
3. Polaskova K., Merta T., Martincekova A. et al. Comprehensive molecular profiling for relapsed/refractory pediatric Burkitt lymphomas – retrospective analysis of three real-life clinical cases – addressing issues on randomization and customization at the bedside. *Front Oncol* 2020;9:1531. DOI: 10.3389/fonc.2019.01531
4. 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
Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. Role of PD-1 receptor and its ligands PD-L1 and PD-L2 in cancer immunotherapy. *Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2017;4(1):49–55. (In Russ.). DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684
5. Haworth K.B., Leddon J.L., Chen C.Y. et al. Going back to class I: MHC and immunotherapies for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(4):571–6. DOI: 10.1002/pbc.25359
6. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2012;24(2):207–12. DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.009
7. Okazaki T., Honjo T. PD-1 and PD-L1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol* 2007;19(7):813–24. DOI: 10.1093/intimm/dxm057
8. Nishimura H., Nose M., Hiai H. et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the *PD-1* gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999;11(2):141–51. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80089-8
9. Good-Jacobson K.L., Szumilas C.G., Chen L. et al. PD-1 regulates germinal center B-cell survival and the formation and affinity of long-lived plasma cells. *Nat Immunol* 2010;11(6):535–42. DOI: 10.1038/ni.1877
10. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Hatabu H. et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(12):1607–16. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2453
11. Wang Y., Zhou S., Yang F. et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019;5(7):1008–19. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393
12. Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Лактионов К.К. и др. Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет* 2020;(9):258–64. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-9-258-264
Denisova E.S., Ardzinba M.S., Laktionov K.K. et al. A case report of immune-related pneumonitis after combined treatment of non small cell lung cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2020;(9):258–64. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-9-258-264
13. Naidoo J., Wang X., Woo K.M. et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy [published correction appears in *J Clin Oncol* 2017;35(22):2590]. *J Clin Oncol* 2017;35(7):709–17. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2005

Вклад авторов

К.И. Утешева, Т.Т. Валиев, О.А. Игнатенко, С.В. Горячева, Н.А. Батманова, К.И. Киргизов: разработка концепции статьи, обзор литературы по теме статьи, предоставление материалов исследования, анализ результатов исследования, написание текста статьи, окончательное одобрение текста рукописи.

Authors' contributions

K.I. Utesheva, T.T. Valiev, O.A. Ignatenko, S.V. Goryacheva, N.A. Batmanova, K.I. Kirgizov: article concept development, review of publications of the article topic, provision of research materials, analysis of the research results, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.И. Утешева / K.I. Utesheva: <https://orcid.org/0000-0002-1268-2171>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Н.А. Батманова / N.A. Batmanova: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

К.И. Киргизов / K.I. Kirgizov: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.