

УДК 616-006+616-08-035

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-79-85>

## МИОЗИТ С ВКЛЮЧЕНИЯМИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА

<sup>2</sup>А.С. Сарматова, <sup>1,2</sup>Р.В. Орлова, <sup>2</sup>Л.Н. Лебедева, <sup>2</sup>С.В. Тарасенко<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-линия В.О., д. 8а

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

Россия, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

**Контакты:** Сарматова Александра Сергеевна, [sashademchenkova@gmail.com](mailto:sashademchenkova@gmail.com)

### Аннотация

Миозит на фоне терапии ингибиторами контрольных точек — крайне редкое нежелательное явление. Но высокий уровень летальности, возможная комбинация с другими фатальными осложнениями, миокардитом и миастенией гравис, являются мотивацией для активного выявления и лечения миозита. К ведению пациента необходимо привлекать невролога и ревматолога. В большинстве случаев эффективно назначение глюкокортикоидов. Однако в настоящее время недостаточно данных о патогенезе миозита и алгоритмах лечения стероид-рефрактерных вариантов. Представлен клинический случай развития миозита с включениями у пациента, получавшего комбинированную иммунотерапию анти-CTLA4 и анти-PD-1 препаратами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** иммуноопосредованный миозит, миозит с включениями, ревматологические иммуноопосредованные нежелательные явления, ингибиторы контрольных точек, комбинированная иммунотерапия ингибиторами CTLA4 и PD-1

**Для цитирования:** Сарматова А.С., Орлова Р.В., Лебедева Л.Н., Тарасенко С.В. Миозит с включениями на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 3. С. 79–85, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-79-85>.

## IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR-ASSOCIATED INCLUSION BODY MYOSITIS

<sup>2</sup>Alexandra S. Sarmatova, <sup>1,2</sup>Rashida V. Orlova, <sup>2</sup>Ludmila N. Lebedeva, <sup>2</sup>Sergey V. Tarasenko<sup>1</sup>St. Petersburg State University;

7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg 199034, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary;

56 Veteranov Ave., St. Petersburg 193318, Russia

**Contacts:** Sarmatova Alexandra Sergeevna, [sashademchenkova@gmail.com](mailto:sashademchenkova@gmail.com)

### Annotation

Immune checkpoint inhibitor-associated myositis is an extremely rare adverse event. However, the high level of mortality, the possible combination with other fatal complications, myocarditis, and myasthenia gravis, serve as motivation for the active detection and treatment of myositis. The management of the patient should involve a neurologist and a rheumatologist. In most cases, the administration of glucocorticoids is effective. Nevertheless, there is currently insufficient data on the pathogenesis of myositis and the treatment algorithms for steroid-refractory variants. A clinical case of the development of inclusion-body myositis in a patient receiving combined immunotherapy with anti-CTLA4 and anti-PD-1 agents is presented.

**KEYWORDS:** immune checkpoint inhibitor-related myositis, inclusion body myositis, neurologic immune-related adverse events, checkpoint inhibitors, combined immunotherapy with CTLA4 and PD-1 inhibitors

**For citation:** Sarmatova A.S., Orlova R.V., Lebedeva L.N., Tarasenko S.V. Immune checkpoint inhibitor-associated inclusion body myositis // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 3. P. 79–85, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-79-85>.

**ВВЕДЕНИЕ****Общие сведения**

Миозит с включениями — это один из подтипов миопатий с характерной клинической и гистологической картиной [1].

Миозит как осложнение терапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ) встречается менее чем в 1% случаев [2]. При этом уровень летальности достигает 24% и является самым высоким среди ревматических иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ) [3]. Причиной смерти может быть поражение дыхательной мускулатуры/бульбарных мышц [4]. Очень важно своевременно выявлять миозит, так как в большинстве случаев это состояние поддается лечению.

Миозит может возникать изолированно, но в 21% случаев наблюдается одновременное развитие миокардита, в 40% — миастении гравис, в 30% — миокардита и миастении гравис (синдром наложения) [3, 5]. Механизмы, лежащие в основе развития таких комбинаций ИОНЯ, остаются неясными, возможно, это связано с молекулярной мимикрией и ролью сигнальных путей PD-1 в регуляции аутоиммунных реакций в скелетных мышцах, миокарде и нервно-мышечном соединении [7]. Учитывая частоту сочетания этих трех осложнений, при появлении миозита следует проводить раннее обследование для исключения миокардита и миастении гравис, так как риск смерти при синдроме наложения превышает 60% [6].

Развитие миозита чаще сопряжено с проведением моноиммунотерапии анти-PD1 / PD-L1 (83%) или комбинированной иммунотерапии анти-PD-L1 + анти-CTLA4 (15%), и лишь в 2% случаев осложнение вызвано использованием ингибиторов CTLA4 [8].

Средний возраст пациентов — 70 лет, распределение по полу примерно одинаковое (54% мужчин, 46% женщин). Осложнение может манифестировать уже после первого введения ИКТ, медиана времени до развития миозита составляет 31 день (19,2–57,8) [3, 6].

На сегодняшний день нет валидированных предиктивных маркеров развития ИМ. Однако по разным данным комбинированная иммунотерапия, пожилой возраст, предшествующие аутоиммунные заболевания повышают риск развития миозита [5, 6]. Раннее начало ИОНЯ, конкурентный миокардит, нарушение сердечного ритма являются факторами неблагоприятного прогноза и должны стимулировать назначение агрессивной иммуносупрессивной терапии [9, 10].

**Клиническая картина**

В большинстве случаев ИМ быстро прогрессирует, в отличие от первичного миозита, который имеет индолентное течение [1, 6].

Степень тяжести варьирует от легких симптомов до фульминантного поражения жизненно важных систем. Ведущими характеристиками состояния являются стойкая мышечная слабость без утомляемости (глазная, бульбарная, конечностно-поясничная, аксиальная, генерализованная, фокальная), миалгия и отсутствие сенсорных симптомов. В сравнении с первичным миозитом относительно часто поражаются мышцы глаз [11].

Клиническая картина зависит от вовлеченной группы мышц, может появляться птоз, диплопия, дисфагия, одышка, дизартрия, слабость разгибателей шеи или слабость в проксимальных мышцах конечностей, особенно в сгибателях бедра. При миозите четырехглавой мышцы изменяется походка, возможны частые падения. При дерматомиозите наблюдаются гелиотропная сыпь, скуловая сыпь, симптом шали, папулы Готтрона [12].

Миозит с включениями можно диагностировать, опираясь лишь на особенные клинические проявления. Это слабость сгибателей пальцев, которая приводит к затруднению при застегивании одежды и удерживании предметов, атрофия четырехглавой мышцы бедра, умеренная слабость мускулатуры лица [1].

**Диагностика**

Диагностику и лечение миозита следует проводить в рамках работы мультидисциплинарной команды с обязательным участием невролога, ревматолога, кардиолога, специалиста МРТ-диагностики, морфолога.

Основой инструментальной диагностики является игольчатая электронейромиография (ЭМГ). Исследуют нервно-мышечную передачу клинически наиболее слабой мышцы и параспинальной группы. Характерные для миозита изменения — это аномальная спонтанная активность и/или миопатические потенциал-двигательные единицы. Также часто используется тест Джולי проксимальных нервно-мышечных соединений (повторяющаяся стимуляция нерва) [12].

Лабораторная диагностика миозита включает в себя в первую очередь определение уровня креатинкиназы (КК) для оценки некроза мышц. При этом нормальный или умеренно повышенный уровень КК не исключает диагноз. Альдолаза является дополнитель-

ным маркером повреждения мышц. Аспаратаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ) часто бывают выше референсных значений наряду с повышением креатинкиназы, в таких случаях нормальный показатель гаммаглутамилтрансферазы указывает на поражение мышц, а не печени. Тропонин Т и С-реактивный белок могут быть повышены, а рост тропонина I свидетельствует о присоединении миокардита.

При изолированном миозите в крови отсутствуют антитела к ацетилхолиновому рецептору, миозит-специфические антитела (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Mi-2, SRP, TIF-1 gamma) [12].

Биопсия пораженной мышцы с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием позволяет непосредственно оценить наличие и степень воспаления. При морфологическом исследовании выявляют скопления некротических волокон, инфильтрацию CD8+ Т-лимфоцитами и макрофагами, отсутствие антител против частиц, распознающих сигнал, или против 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы [6, 11]. При миозите с включениями могут определяться конгофильные амилоидные депозиты [1].

С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) пораженной конечности

вания. Iago Pinal-Fernandez на основании транскриптомного анализа выделяет три типа миозита, ассоциированного с применением ИКТ: ICI-DM, ICI-MYO1 и ICI-MYO2. Развитие миокардита характерно для пациентов с ICI-MYO1 генетическим типом [13].

Гиперфиксация радиофармпрепарата в скелетных мышцах по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>ФДГ) может быть косвенным признаком миозита, однако это исследование скорее выполняется для оценки степени распространения опухолевого процесса и не является обязательным.

Согласно консенсусу по диагностике неврологических иммуноопосредованных осложнений, опубликованному в 2021 году, однозначным подтверждением миозита являются типичные изменения на электромиограмме или при морфологическом исследовании. Однако если обследование не проводилось или было проведено и не подтвердило наличие миозита, но наблюдалась типичная клиническая картина в соответствующие сроки лечения ИКТ, диагноз «возможный ИМ» тоже вполне правомочен [12]. Диагностические критерии ИМ представлены в таблице.

Таблица

**Критерии миозита, связанного с применением ИКТ, согласно консенсусу по диагностике неврологических иммуноопосредованных осложнений**

Table

**Immune checkpoint inhibitor-related myositis criteria according to consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors**

Определенный иммуноопосредованный миозит	1. Патология мышечной ткани (биопсия или аутопсия), соответствующая миозиту ИЛИ
	2. Типичные изменения по данным ЭМГ ИЛИ
	3. МРТ-картина миозита + типичные изменения по данным ЭМГ
	4. Дополнительные факторы: повышение КК; конкурентный миокардит
Вероятный иммуноопосредованный миозит	1. Типичные изменения по данным ЭМГ ИЛИ
	2. МРТ-картина миозита ИЛИ
	3. Повышение КК
Возможный иммуноопосредованный миозит	Характерная клиническая картина

можно визуализировать воспаление или атрофию и выбрать конкретное место для биопсии. Отек мышцы на STIR-изображениях или изображениях с контрастным усилением может свидетельствовать о миозите. Часто имеются признаки фасциита [12].

Генетическое тестирование образцов мышц — это факультативный метод обследо-

## ЛЕЧЕНИЕ

При легком миозите необходима приостановка иммунотерапии, симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и анальгетиками.

При умеренном и тяжелом миозите рекомендована отмена иммунопрепарата и проведение иммуносупрессивной терапии. В 80%

случаев назначение глюкокортикостероидов (ГКС) в стандартных дозах (преднизолон 0,5–2 мг/кг) приводит к улучшению в течение нескольких дней.

В случае жизнеугрожающего ИМ возможно введение метилпреднизолона в дозе от 500 до 1000 мг в течение 3 дней с последующим введением преднизолона 1 мг/кг в сутки.

В дополнение к введению ГКС описано применение внутривенных иммуноглобулинов, плазмообмена или плазмафереза, эти методы особенно оправданы при наличии бульбарных синдромов (дисфагия, дизартрия, дисфония). При отсутствии быстрого эффекта от назначения ГКС возможно использование других иммуносупрессивных препаратов (такролимус, инфликсимаб, микофенолат мофетил, антитимоцитарный глобулин, азатиоприн, ритуксимаб). Назначение инфликсимаба предпочтительно при сочетании миозита и других ИОНЯ. Абатацепт с руксолитинибом применялся при комбинации ИМ и миокардита [14–16].

Из-за редкости ИМ отсутствуют систематизированные данные о результатах длительного наблюдения и повторном назначении ИКТ после развития осложнения.

#### Клиническое наблюдение

Пациенту Н., 69 лет, в октябре 2022 года в офтальмологическом стационаре проведена дакриоцистэктомия справа по поводу острого гнойного дакриоцистита. При гистологическом исследовании послеоперационного материала обнаружены структуры беспигментной эпителиоидноклеточной меланомы, BRAF, cKit — дикого типа. Пациент направлен в городской клинический онкологический диспансер.

В декабре 2022 года по данным ПЭТ-КТ всего тела с  $^{18}\text{F}$ ДГ, МРТ черепа, единственным проявлением заболевания было накопление РФП в увеличенных лимфоузлах шеи справа. Установлен диагноз: «Меланома слезного мешочка правого глаза pT4aN1M0 IVa стадия». В январе 2023 года выполнена расширенная шейная лимфаденэктомия справа.

В феврале 2023 года зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления образования в медиальной части правой орбиты 36×56 мм SUVmax 9. Рекомендовано проведение 1-й линии системной терапии ниволумаб 1 мг/кг + ипилиумаб 3 мг/кг. С февраля по апрель 2023 года пациент получил 3 введения.

В процессе иммунотерапии у пациента развились такие частые осложнения, как кожная токсичность 1 степени (сыпь, регрессировала после использования топических глюкокортикостероидов) и гепатит 2 степени. По поводу гепатита иммунотерапия приостановлена, назначена иммуносупрессивная терапия преднизолоном 1 мг/кг внутривенно, показатели АЛТ, АСТ нормализовались, продолжен прием преднизолона перорально со снижением дозы на 10 мг в неделю. На фоне приема 30 мг преднизолона амбулаторно произошла декомпенсация предсуществующего сахарного диабета, потребовавшая госпитализации в эндокринологический стационар и использования постоянной инсулинотерапии.

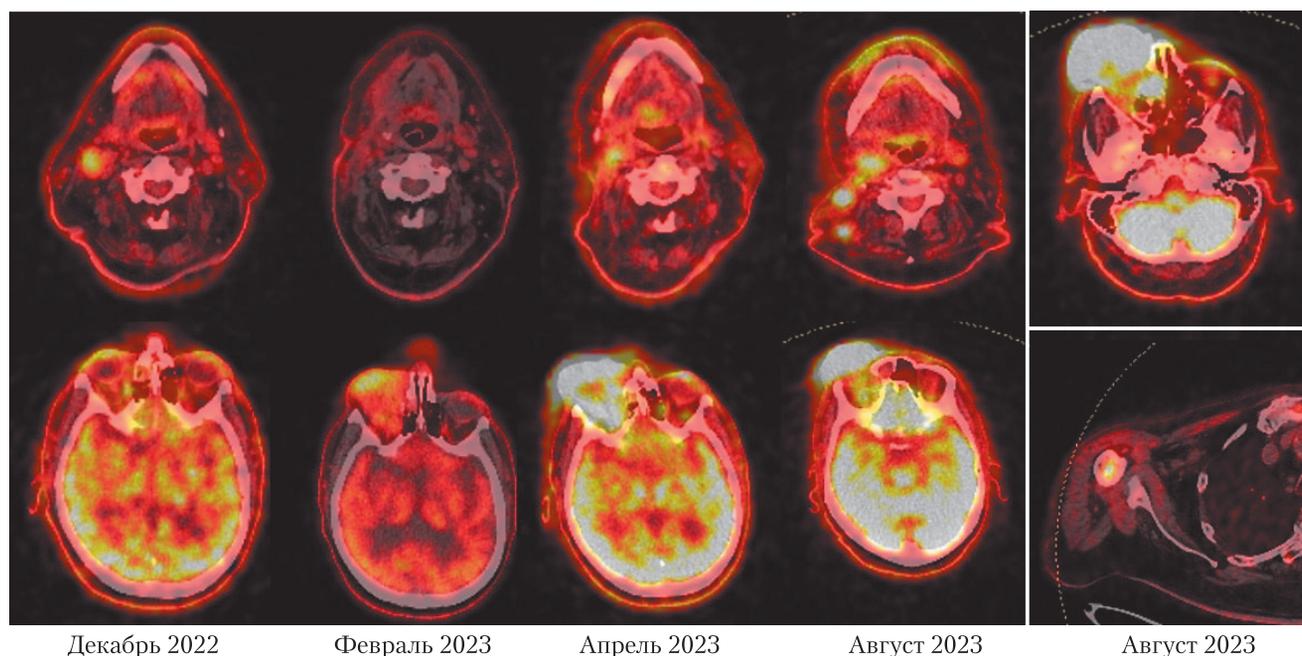
После выписки из эндокринологического стационара появились жалобы на выраженную слабость. При обследовании в апреле 2023 года выявлено прогрессирование процесса, увеличение образования правой орбиты до 68×54 мм SUVmax 6 с инвазией правых носовых раковин, глазодвигательных мышц, увеличение лимфоузлов шеи справа до 19×15 мм SUVmax 5, множественное поражение костей черепа, таза, позвонков. Метастазов в головном мозге по данным МРТ в мае 2023 года не выявлено.

В связи с выраженной слабостью, для исключения иммуноопосредованных эндокринопатий выполнены анализы АКТГ, ТТГ, Т3, Т4, электролиты [1] — без значимых отклонений. Для исключения неврологических осложнений пациент госпитализирован в городской клинический онкологический диспансер. Ведение пациента осуществлялось мультидисциплинарной командой с привлечением невролога, ревматолога, эндокринолога, хирурга, специалистов ультразвуковой и МРТ-диагностики.

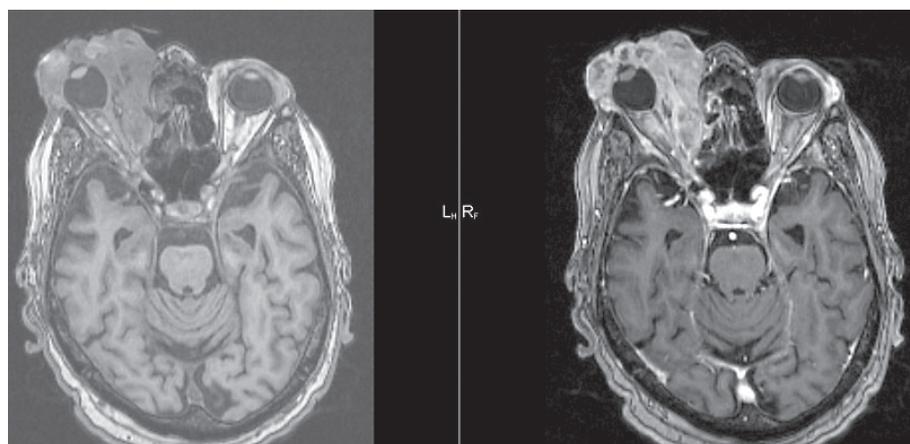
При поступлении пациент предъявлял жалобы на боль в бедрах и голених, больше справа, дискомфорт в правом предплечье, невозможность удерживания предметов пальцами правой руки, невозможность самостоятельно встать из положения сидя. При осмотре обращали на себя внимание отграниченный отек мягких тканей правого бедра и легкий проксимальный и дистальный тетрапарез.

#### Результаты обследования

— УЗИ мягких тканей правой нижней конечности — по задней поверхности бедра массивное скопление гиперэхогенной жидкости. Пункция.



**Рис. 1.** Данные ПЭТ-КТ всего тела с  $^{18}\text{F}$ ФДГ до начала и в процессе лечения  
**Fig. 1.** Whole-body PET-CT with  $^{18}\text{F}$ FDG scan before and during treatment



**Рис. 2.** МРТ головного мозга, черепа от 05.2023  
**Fig. 2.** MRI scan of the brain and skull dated 05.2023

— Цитологическое, бактериологическое исследование пунктата — серозная жидкость, деструктивные формы лейкоцитов, фибрин, микрофлора не выделена.

— Креатинкиназа, СРБ — в пределах референсных значений.

— ЭКГ, эхокардиография — без патологии.

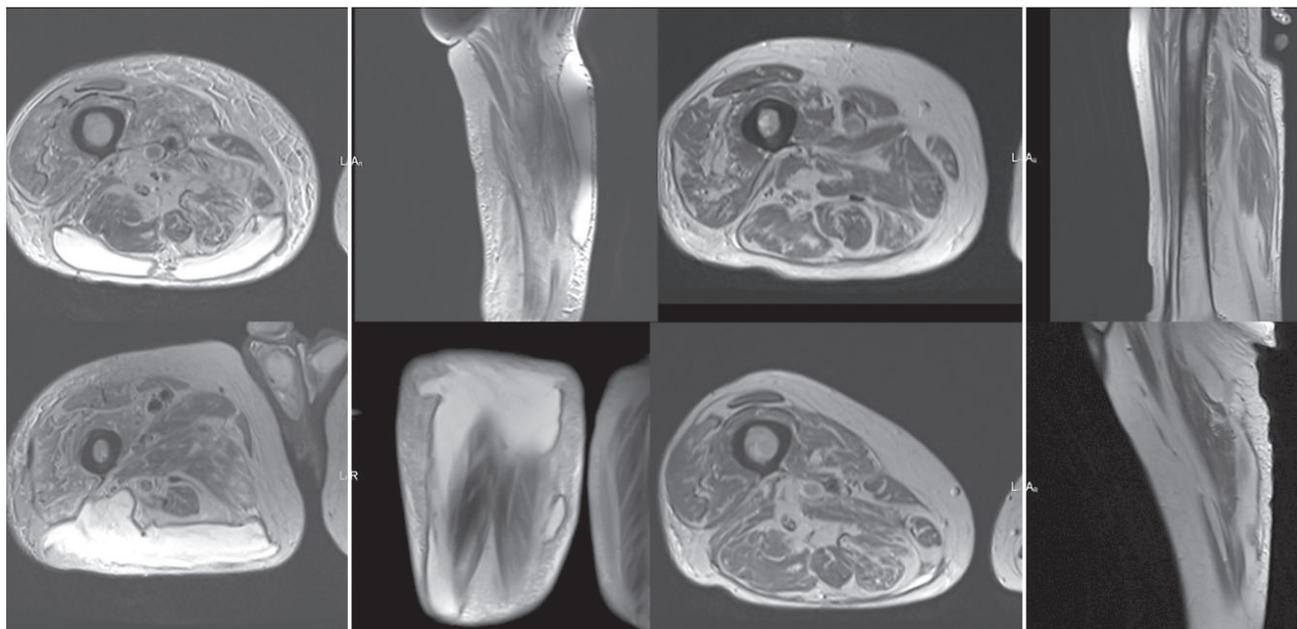
— Антитела к ацетилхолиновому рецептору, антитела к скелетным мышцам не выявлены.

— МРТ правой нижней конечности — множественные отграниченные жидкостные образования, вероятно асептического характера. Мышцы бедра структурны, с признаками отека (преимущественно передняя группа) и атрофическими изменениями в виде уменьшения объема волокон и жировой дегенерации.

С учетом клинической картины и данных МРТ состояние расценено как иммуноопосре-

дованный миозит с включениями. Так как осложнение развилось на фоне приема преднизолона 30 мг, а повышение дозы ГКС было ограничено декомпенсацией сахарного диабета, был однократно введен инфликсимаб в дозе 5 мг/кг и продолжено введение преднизолона 30 мг ежедневно. На 3-и сутки после введения инфликсимаба отмечено значительное клиническое улучшение, пациент смог самостоятельно встать и ходить. Повторно выполнена МРТ — полостные образования не определяются, сохраняются участки жировой дегенерации мышц правой нижней конечности.

Однако, несмотря на полное купирование всех осложнений иммунотерапии, состояние пациента значительно ухудшилось ввиду прогрессирования процесса, роста опухоли, усиления болевого синдрома. Рекомендована



**Рис. 3.** МРТ мягких тканей правой нижней конечности в динамике  
**Fig. 3.** Right lower limb soft tissue dynamic MRI scan

наилучшая симптоматическая терапия. В сентябре 2023 года пациент скончался в отделении паллиативной помощи.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В описанном случае жалобы пациента и клиническая картина соответствовали миозиту с включениями. Однако этот тип миозита описан только как спорадическое заболевание. Авторы не встретили ни одного описания конкретно этого типа миозита на фоне лечения ингибиторами контрольных точек. Нет сомнений в том, что описанное осложнение связано с проведением иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом, так как на фоне иммуносупрессивной терапии состояние полностью купировалось, что и является одним из диагностических критериев ИМ. Кроме того, остается неясным патогенез образования межмышечных кистозных включений, которые на фоне лечения осложнения пол-

ностью регрессировали. В опубликованных клинических случаях ИМ не было найдено указаний на появления подобных кист.

#### Выводы

С учетом высокой смертности, отсутствия валидированных предиктивных маркеров клиницисты должны быть насторожены в отношении развития миозита в каждом случае назначения ингибитора контрольных точек. Выявление и лечение ИМ возможно только в условиях эффективной работы мультидисциплинарной команды. Крайне важно тщательно собирать анамнез и жалобы для установки верного диагноза. Своевременное назначение иммуносупрессивной терапии в подавляющем большинстве случаев приводит к полному купированию этого фатального осложнения. Абсолютно необходимо накапливать опыт ведения таких пациентов и систематизировать полученную информацию.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Бардаков С.Н. и др. Воспалительные миопатии: патогенез, клиника, диагностика, лечение // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015. Т. 3, № 1. С. 217–226. [Litvinenko I.V., Zhivolupov S.A., Bardakov S.N. et al. Inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2015, Vol. 3, No. 1, pp. 217–226 (In Russ.)].
2. Wang D.Y., Salem J.E., Cohen J.V. et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncol.* 2018. Dec 1. Vol. 4, No. 12. P. 1721–1728. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
3. Allenbach Y., Anquetil C., Manouchehri A. et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities // *Autoimmun Rev.* 2020. Aug; Vol. 19, No. 8. P. 102586. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102586.
4. Kottschade L.A., Fazer-Posorske C., Schwecke A.J., Triple M syndrome: implications for hematology-oncology advanced practice providers // *Clinical Journal of Oncology Nursing.* 2023. Vol. 27, No. 5. P. 463–467. <https://doi.org/10.1188/23.CJON.463-467>.

5. Yang H., Ding Z., An Z. et al. Immune checkpoint inhibitor related myositis: an observational, retrospective, pharmacovigilance study // *Expert Opinion on Drug Safety*, 1–6. <https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2343023>.
6. Pathak R., Katel A., Massarelli E. et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis with Myositis/Myasthenia Gravis Overlap Syndrome: A Systematic Review of Cases // *Oncologist*. 2021 Dec. Vol. 26, No. 12. P. 1052–1061. doi: 10.1002/onco.13931.
7. Palaskas N., Lopez-Mattei J., Durand J.B. et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment // *J.Am.Heart Assoc.* 2020. Vol. 9. e013757.
8. Anquetil C., Salem J.E., Lebrun-Vignes B. et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myositis: Expanding the Spectrum of Cardiac Complications of the Immunotherapy Revolution // *Circulation*. 2018 Aug 14. Vol. 138, No. 7. P. 743–745. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035898.
9. Boutros A., Bottini A., Rossi G. et al. C. Neuromuscular and cardiac adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: pooled analysis of individual cases from multiple institutions and literature // *ESMO Open*. 2023. Feb. Vol. 8, No. 1. P. 100791. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.100791.
10. Longinow J, Zmaili M, Skoza W et al. Immune checkpoint inhibitor induced myocarditis, myasthenia gravis, and myositis: A single-center case series // *Cancer Med*. 2023. Feb. Vol. 12, No. 3. P. 2281–2289. doi: 10.1002/cam4.5050.
11. Shelly S., Triplett J., Pinto M. et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myopathy: a clinicoseropathologically distinct myopathy // *Brain Communications*. 2020. Vol. 2, Issue 2, fcaa181, <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa181>.
12. Guidon A.C., Burton L.B., Chwalisz B.K. et al. Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021. Vol. 9. e002890. doi: 10.1136/jitc-2021-002890.
13. Pinal-Fernandez I., Quintana A., Milisenda J.C. et al. Transcriptomic profiling reveals distinct subsets of immune checkpoint inhibitor induced myositis // *Ann. Rheum. Dis*. 2023. Jun. Vol. 82, No. 6. P. 829–836. doi: 10.1136/ard-2022-223792.
14. Проценко С.А., Баллюзек М.Ф., Васильев Д.А. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями // *Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли*. 2023. Т. 13. С. 213–252. [Protsenko S.A., Ballyuzek M.F., Vasiliev D.A. et al. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events. *Practical recommendations RUSSCO, part 2. Malignant tumors*, 2023, Vol. 13, pp. 213–252 (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-213-252.
15. Naanen J., Obeid M., Spain L. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol*. 2022. Dec. Vol. 33, No. 12. P. 1217–1238. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.
16. Thompson J.A., Hutchinson F., Schneider B. et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities NCCN Guidelines Version 1.2024 Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf) (12/07/2023).

**Вклад авторов:**

**А. С. Сарматова:** подготовка и редактирование текста, сбор данных, интерпретация результатов, анализ литературы

**Р. В. Орлова:** разработка концепции, утверждение окончательного варианта

**Л. Н. Лебедева:** сбор и анализ данных

**С. В. Тарасенко:** визуализация, подготовка сканов МРТ

**Authors' contributions:**

**A. S. Sarmatova:** drafting and editing text, collecting data, interpreting results, analyzing literature

**R. V. Orlova:** conceptualization, approval of the final version

**L. N. Lebedeva:** data collection and analysis

**S. V. Tarasenko:** imaging, preparation of MRI scans

**ORCID авторов/ORCID of authors**

**А. С. Сарматова/A. S. Sarmatova**

<https://orcid.org/0009-0002-8108-579X>

**Р. В. Орлова/R. V. Orlova**

<https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

**Л. Н. Лебедева/L. N. Lebedeva**

<https://orcid.org/0009-0008-9533-2863>

**С. В. Тарасенко/S. V. Tarasenko**

<https://orcid.org/0009-0005-6219-5258>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The article was prepared without sponsorship.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила в редакцию/Received to the editor: 06.08.2024 г.;

Прошла рецензирование/Was reviewed: 03.09.2024 г.;

Принята в печать/Accepted for publication: 05.09.2024 г.