

původní práce

¹⁸F-FDG PET/CT detekce sarcoid-like reakce indukované biologickou léčbou ipilimumabem/nivolumabem u pacientky s metastazujícím maligním melanomem

¹⁸F-FDG PET/CT detection of sarcoid-like reaction associated to immune checkpoint inhibitors (ipilimumab/nivolumab) in a 74-year-old woman with malignant melanoma

Jiří Doležal¹, Jindřich Kopecký², Dagmar Kalousová³

¹Oddělení nukleární medicíny LF UK a FN, Hradec Králové

²Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN, Hradec Králové

³Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Hlavní stanovisko práce

Prezentujeme ojedinělý případ detekce sarcoidosis-like reakce indukované biologickou léčbou ipilimumabem/nivolumabem pomocí ¹⁸F-FDG PET/CT u 74leté pacientky s metastazujícím maligním melanomem.

Major statement

Herein we present a rare case of rare detection of sarcoid-like reaction associated to immune checkpoint inhibitors (ipilimumab/nivolumab) by means of ¹⁸F-FDG PET/CT in a 74-year-old woman with malignant melanoma.

SOUHRN

Doležal J, Kopecký J, Kalousová D. ¹⁸F-FDG PET/CT detekce sarcoid-like reakce indukované biologickou léčbou ipilimumabem/nivolumabem u pacientky s metastazujícím maligním melanomem

Cíl: Prezentovat ojedinělý případ detekce sarcoid-like reakce indukované biologickou léčbou ipilimumabem/nivolumabem pomocí ¹⁸F-FDG PET/CT u 74leté pacientky s metastazujícím maligním melanomem.

Metodika: PET/CT vyšetření včetně hlavy a dolních končetin bylo opakovaně provedeno za 60 minut po intravenózní aplikaci ¹⁸F-FDG o aktivitě 3,5 MBq/kg. V identickém rozsahu bylo provedeno monofázické CT zobrazení, s předcházejícím podáním *per os* kontrastní látky a intravenózní aplikací bolusu jodové kontrastní látky.

Výsledky: Po imunoterapii došlo k částečné regresí metastázy melanomu v pravém třísele a na pravé dolní končetině, ale nově se zobrazil zvýšený záchyt ¹⁸F-FDG v lymfatických uzlinách v obou plicních hledech a v mediastinu a FDG avidní ložiska v plicích. Vzhledem k symetrickému postižení bylo vysloveno

SUMMARY

Doležal J, Kopecký J, Kalousová D. ¹⁸F-FDG PET/CT detection of sarcoid-like reaction associated to immune checkpoint inhibitors (ipilimumab/nivolumab) in a 74-year-old woman with malignant melanoma

Aim: To present an interesting case of ¹⁸F-FDG PET/CT detection of sarcoid-like reaction associated to immune checkpoint inhibitors (ipilimumab/nivolumab) in a 74-year-old woman with malignant melanoma.

Method: PET/CT scan including head and lower limbs was performed in 60 minutes after intravenous administration of ¹⁸F-FDG with activity of 3.5 MBq/kg. Monophasic contrast-enhanced CT imaging was performed in identical extent. Acquisition of CT imaging data was targeted to the venous circulation.

Results: After immunotherapy, there was partial regression of melanoma metastasis in the right groin and right lower limb, but newly showed increased ¹⁸F-FDG uptake in hilar and mediastinal lymph nodes and FDG avid foci in the lungs. Because of the symmetric involvement, an inflammatory sarcoid-like reaction was suspected as an adverse effect of

Přijato: 1. 6. 2024

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Jiří Doležal, Ph.D.
Oddělení nukleární medicíny LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: jiri.dolezal@fnhk.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, vědní oblasti Medical Diagnostics and Basic Medical Sciences.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FN HK, 00179906) a GAUK (SVV UK), projekt LF HK, číslo 260657.

podezření na zánětlivou sarcoid-like reakci jako nežádoucí účinek terapie ipilimumab/nivolumab. Pacientka byla v dobrém klinickém stavu, asymptomatická, udržovací léčba imunoterapií pokračovala. Na dalším PET/CT vyšetření byla patrná progresse FDG avidní lymfadenopatie v mediastinu. Transbronchiální biopsie z lymfatické uzliny zjistila sarcoid-like zánětlivou reakci po imunoterapii.

Závěr: Terapie checkpoint inhibitory poskytuje významné zlepšení v přežívání pacientů s metastazujícím melanomem, ale přináší také celou řadu nových, dosud neznámých vedlejších účinků, které ztěžují hodnocení ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření a nesou riziko falešně pozitivních nálezů. Ke správné interpretaci obrazových nálezů a odlišení nežádoucích účinků od progresse nemoci je nezbytná mezioborová spolupráce. Tento přístup umožnil adekvátní reakci na PET/CT nálezy, a vyhnuli jsme se tak zbytečné změně léčebného režimu na základě falešně pozitivních nálezů.

Klíčová slova: melanom, checkpoint inhibitory, sarcoid-like reakce, ^{18}F -FDG PET/CT.

ipilimumab/nivolumab therapy. The patient was in good clinical condition, asymptomatic, and maintenance treatment with immunotherapy was continued. Further PET/CT scan showed progression of FDG avid lymphadenopathy in the mediastinum. Transbronchial lymph node biopsy revealed a sarcoid-like inflammatory reaction after immunotherapy.

Conclusion: Checkpoint inhibitor therapy provides a significant improvement in survival for patients with metastatic melanoma, but also introduces new, previously unknown side effects that complicate the evaluation of ^{18}F -FDG PET/CT scans and carry the risk of false-positive findings. Interdisciplinary collaboration is essential to correctly interpret imaging findings and to distinguish side effects from disease progression. This approach allowed adequate response to PET/CT findings and avoided unnecessary change of treatment regimen based on false-positive findings.

Key words: melanoma, immune checkpoint inhibitor, sarcoid-like, ^{18}F -FDG PET/CT.

ÚVOD

Příchod imunoterapie přinesl revoluční posun v léčbě onkologických onemocnění, včetně maligního melanomu.

Kombinovaná terapie checkpoint inhibitory ipilimumabem a nivolumabem u pacientů s pokročilým, metastazujícím maligním melanomem vede k posílení protinádorové imunity pacienta, stabilizaci onemocnění a prodloužení doby přežití (1). Ipilimumab a nivolumab jsou imuno-onkologická léčiva patřící do skupiny regulátorů kontrolního bodu (checkpoint inhibitory). Ipilimumab je plně humanizovanou monoklonální protilátkou proti antigenu CTLA-4, který je na povrchu nádorových buněk a inaktivuje T-lymfocyty, čímž se nádorová buňka brání svému zničení. Ipilimumab se váže na tento antigen, blokuje inhibiční signály a tím brání inaktivaci T-lymfocytů a zvyšuje počet reaktivních efektorových buněk, které se mobilizují a provádějí přímý imunitní útok T-lymfocytů proti nádorovým buňkám, což vede ke smrti nádorových buněk (2). Mechanismus účinku nivolumabu je podobný, opět se jedná o plně humanizovanou monoklonální protilátku, která selektivně blokuje inhibiční receptor programované buněčné smrti 1 (programmed cell death protein 1, PD 1) exprimovaný na aktivovaných

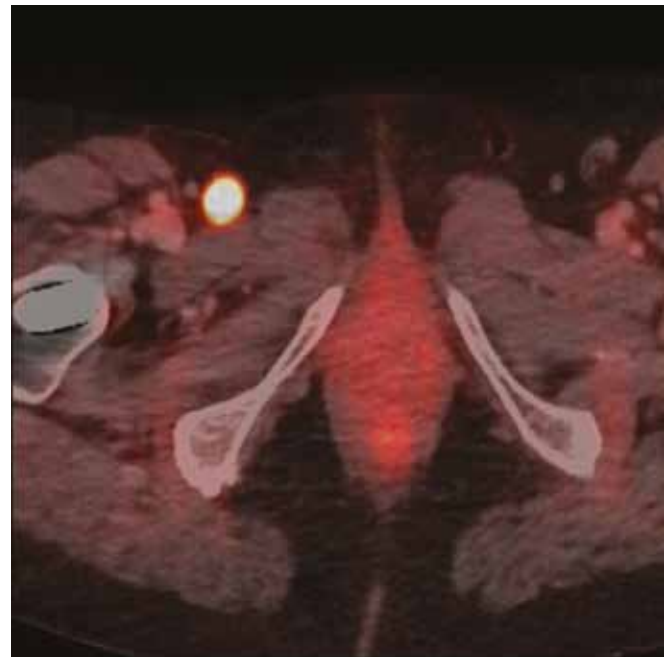
cytotoxických T-lymfocytech. Blokuje tím vazbu na ligandy PD 1/PD 2 (PD L1/PD L2), které exprimují nádorové buňky, a umožní restart imunitní protinádorové reakce (3, 4).

Nicméně díky jedinečnému mechanismu účinku jsme konfrontováni s celou řadou nových výzev, které do té doby v onkologické praxi nebyly známy. Tento unikátní mechanismus účinku vyvolává odlišné vzorce léčebných odpovědí, například pozdější nástup terapeutického účinku, nebo dokonce přechodné zhoršení klinického obrazu před dosažením zlepšení (5).

Kromě toho imunoterapie přinesla i specifický profil nežádoucích účinků, jež se výrazně liší od těch, na které jsme byli zvyklí u konvenčních terapií. Obecně tyto vedlejší účinky označujeme jako nežádoucí účinky spojené s imunoterapií. Podkladem pro tuto toxicitu je nepřiměřená aktivita imunitního systému, kdy klinické projevy se podobají těm, které pozorujeme při autoimunitním onemocnění (6). Časná diagnóza a odpovídající léčba jsou nutně pro minimalizaci těchto komplikací. Velmi často se tyto zánětlivé nežádoucí účinky objevují poměrně časně po zahájení terapie checkpoint inhibitory (postižení trávicího traktu – kolitida – průjmy, postižení endokrinní soustavy – tyreoiditida hypofyzitida, postižení kůže),



- 1 3D PET MIP rekonstrukce:** ^{18}F -FDG avidní metastáza v lymfatické uzlině v pravém třísele a ^{18}F -FDG avidní mnohočetně metastázy na pravém stehně a pravém lýtku
- 3D PET MIP reconstruction:** ^{18}F -FDG avid lymph node metastasis in the right groin and ^{18}F -FDG avid skin multiple metastases in the right thigh and right calf



- 2 PET/CT fúze, transversální řez:** ^{18}F -FDG avidní metastáza v lymfatické uzlině v pravém třísele
- PET/CT fusion, transversal slice:** ^{18}F -FDG avid lymph node metastasis in the right groin.

jiné se mohou objevit později v průběhu terapie, a dokonce i několik měsíců po skončení terapie. Mezi tyto pozdější nežádoucí účinky se řadí i ojedinělá sarcoid-like zánětlivá reakce (7–9).

Sarcoid-like reakce jsou granulomatózní reakce, které se od systémové sarkoidózy liší absencí multisystémového orgánového postižení. Tato reakce může napodobovat progresi onemocnění a představovat velké diagnostické dilema (10).

Pozitronová emisní tomografie (PET) s ^{18}F -FDG (fluorodeoxyglukóza) je neinvazivní metoda pro zobrazení metabolismu glukózy u zánětů a řady maligních tumorů, včetně maligního melanomu, a umožňuje provést staging a kontrolu efektu léčby. Maligní nádorové buňky, ale i aktivované leukocyty v místě zánětu vykazují zvýšenou konzumpci a metabolismus glukózy. Stejně jako glukóza je i ^{18}F -FDG zvýšeně vychytávána v aktivovaných leukocytech v místě zánětu a fosforylována pomocí hexokinázy na deoxy-glukózo-6-fosfát. Ten již (na rozdíl od glukózo-6-fosfátu) není dále metabolizován, a tudíž se hromadí v aktivovaných leukocytech. Radionuklid ^{18}F při svém rozpadu emituje z jádra pozitrony (fyzikální poločas rozpadu 109 minut), které interagují s elektrony

v tkáni za vzniku dvou kvant anihilačního záření o energii 511 keV. Optimální doba pro zobrazení je 40–60 minut po injekci ^{18}F -FDG (11).

Kombinace zobrazovacích metod PET a CT umožňuje fúzi funkčních a anatomických (morfologických) obrazů. Hybridní PET/CT zlepšuje diagnostický potenciál vyšetření a poskytuje

synergické efekty z obou metod.

Hybridní zobrazovací systém poskytuje vyšší kvalitu vzájemné registrace dat z obou vyšetření než prostá fúze obrazů ze samostatných přístrojů PET a CT.

Cílem tohoto sdělení je prezentovat velmi zajímavý případ ojedinělé detekce sarcoidosis-like reakce indukované biologickou léčbou ipilimumabem/

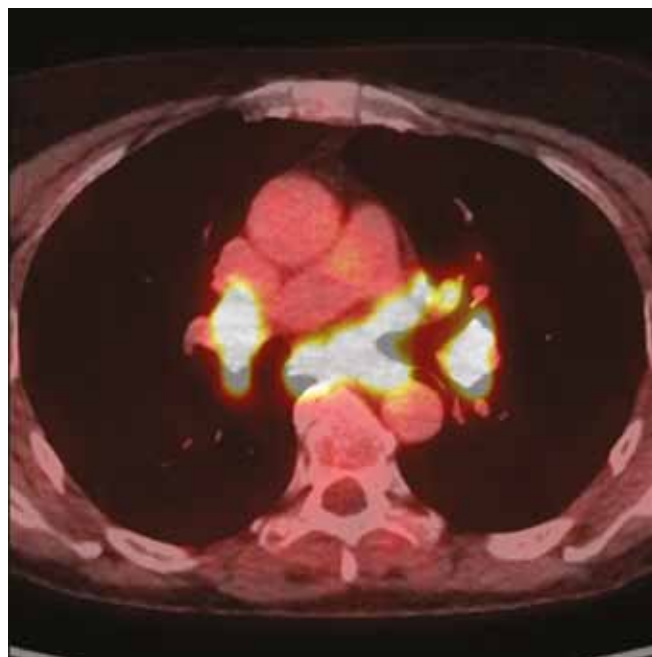


- 3 3D PET MIP rekonstrukce: částečná regrese** ^{18}F -FDG avidní metastázy v pravém třísele, úplná regrese metastáz na pravém stehně po radioterapii a ^{18}F -FDG avidní metastázy na pravém bérce jsou stacionární; ložisko zvýšeného metabolismu ^{18}F -FDG v levém laloku štítné žlázy
- 3D PET MIP reconstruction:** partial regression of ^{18}F -FDG avid metastases in the right groin, complete regression of right thigh metastases after radiotherapy and ^{18}F -FDG avid skin metastases in the right calf are stationary; the nodule of increased ^{18}F -FDG metabolism in the left lobe of the thyroid gland



- 4 3D PET MIP rekonstrukce: částečná regrese** ^{18}F -FDG avidní metastázy v pravém třísele, mírná difúzní akumulace ^{18}F -FDG na pravé dolní končetině – reaktivní zánětlivé změny po ozařování, zvýšený metabolismus ^{18}F -FDG v lymfatických uzlinách v mediastinu, v obou plicních hilech a ložiscích v obou plicích

3D PET MIP reconstruction: partial regression of ^{18}F -FDG avid metastasis in the right groin, mild diffuse ^{18}F -FDG accumulation in the right lower limb – reactive inflammatory changes after irradiation, an increased ^{18}F -FDG uptake in the mediastinal and hilar lymph nodes and in foci in both lungs



- 5 PET/CT fúze, transversální řez:** zvýšený metabolismus ^{18}F -FDG v lymfatických uzlinách v obou plicních hilech
PET/CT fusion, transversal slice: an increased ^{18}F -FDG uptake in hilar lymph nodes.

nivolumabem pomocí ^{18}F -FDG PET/CT u 74leté pacientky s maligním melanomem.

KLINICKÁ DATA

Žena, 74 let, vyhledala lékaře pro nehojící se pigmentovanou exulceraci na pravé patě. Byla provedena excize ložiska, histologicky se jednalo o povrchově ulcerovaný maligní melanom z epiteloidních elementů s ložisky nekrózy, který dosahoval k okrajům excize (Breslow 5 mm). V rámci stagingu bylo provedeno rtg vyšetření srdce a plic a ultrasonografie břicha a pravého třísla. Následně byla provedena zajišťovací excize na pravé patě a exstirpace sentinelové lymfatické uzliny v pravém třísele po určení lokalizace pomocí lymfoscintigrafie a s využitím intraoperační gamasondy. Vzniklý defekt na patě byl sanován dermálním autotransplantátem. Histologicky zjištěn v zajišťovací excizi maligní melanom s invazí do podkožní tukové tkáně (Clark V), vzdálenost melanomu od spodiny činila minimálně 1 mm a od nejbližšího laterálního okraje

6 mm. V sentinelové uzlině byla zjištěna metastáza (7 mm průměr). Následně byla provedena lymfadenektomie pravého třísla, v několika lymfatických uzlinách byla zjištěna metastáza melanomu. Na CT hlavy, hrudníku, břicha, pánve a pravé nohy bez známek generalizace onemocnění. Nález byl hodnocen jako lokálně pokročilý maligní melanom, nasazena léčba relatlimabem a nivolumabem v rámci adjuvantní klinické studie CA224-098. V průběhu této terapie se objevila červenofialová pustula na pravém lýtku, byla provedena průbojníková excize. Histologicky se jednalo o metastázu melanomu. Pacientka byla onkologem odeslána na celotělové ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření, které zjistilo metastázu v lymfatické uzlině v pravém třísele a mnohačetně metastázy na pravém stehně a pravém lýtku (obr. 1, 2). Vzhledem k progresi melanomu došlo ke změně biologické terapie na ipilimumab v dávce 3 mg/kg a nivolumab 1 mg/kg. A vysazení relatlimimabu. Dále bylo provedeno ozáření metastáz na pravém stehně (LD 30 Gy/5 frakcí). Nežádoucím účinkem imunoterapie byla kolitida s průjmy

(cca 5krát denně), po podání kortikoidů průjmy ustaly, dávka kortikoidů byla postupně snižována, biologická léčba nebyla přerušena.

Po čtyřech cyklech biologické léčby ipilimumabem a nivolumabem bylo opět indikováno provedení celotělového ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření. Došlo k částečné regresi metastázy v lymfatické uzlině v pravém třísele, metastázy na pravém stehně zcela vymizely, kožní a podkožní metastázy na pravém bérce zůstaly stacionární. Dále se nově zobrazilo ložisko zvýšeného metabolismu ^{18}F -FDG v levém laloku štítné žlázy (13 × 12 mm). Dále se zobrazily reaktivní změny s akumulací ^{18}F -FDG v okolí TEP pravého kyčelního skloubení (obr. 3).

Pacientka dále pokračovala v udržovací biologické léčbě nivolumabem a bylo doplněno ozáření metastatických ložisek na pravém lýtku (LD 30 Gy/5 frakcí). Po dvou cyklech udržovací monoterapie nivolumabem bylo provedeno další celotělové ^{18}F -FDG PET/CT zobrazení s cílem posoudit efekt biologické terapie. Metastáza v lymfatické uzlině v pravém třísele dále částečně regredovala, dále se zobrazily reaktivní



6 3D PET MIP rekonstrukce: částečná regrese: ^{18}F -FDG avidní metastázy v pravém třísele, zvýšený metabolismus ^{18}F -FDG v lymfatických uzlinách v mediastinu, v obou plicních hilech, suprasklavikulárně bilaterálně a ložiscích v obou plicích
3D PET MIP reconstruction: partial regression of ^{18}F -FDG avid metastasis in the right groin, an increased ^{18}F -FDG uptake in the mediastinal and hilar and supraclavicular lymph nodes and in foci in both lungs

zánětlivé změny s mírnou difúzní akumulací ^{18}F -FDG na pravé dolní končetině po proběhlém ozařování. Nově se objevily mnohočetné zvětšené lymfatické uzliny se zvýšeným metabolismem ^{18}F -FDG v mediastinu a v obou plicních hilech a ložiska se zvýšeným metabolismem ^{18}F -FDG v obou plicích (obr. 4, 5). Vzhledem ke stranově symetrickému nálezu bylo pomýšleno spíše na zánět ve smyslu sarkoidózy než na metastatický rozsev a byla zvažována i možnost sarcoid-like syndromu jako nežádoucího účinku při biologické léčbě. Vzhledem k tomu, že pacientka byla v dobrém klinickém stavu, i nadále pokračovala v udržovací biologické léčbě nivolumabem. Fokus akumulace ^{18}F -FDG v oblasti levého laloku štítné žlázy zůstával beze změn.

Po ukončení udržovací terapie nivolumabem o 2 měsíce později bylo indikováno provedení dalšího ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření. V oblasti pravého třísla stacionární FDG avidní metastáza v lymfatické uzlině. Dále se zobrazily zvětšené lymfatické uzliny



7 3D PET MIP rekonstrukce: částečná regrese ^{18}F -FDG avidní metastázy v pravém třísele, zvýšený metabolismus ^{18}F -FDG v lymfatických uzlinách v mediastinu, v obou plicních hilech, suprasklavikulárně bilaterálně a ložiscích v obou plicích
3D PET MIP reconstruction: partial regression of ^{18}F -FDG avid metastasis in the right groin, an increased ^{18}F -FDG uptake in the mediastinal and hilar and supraclavicular lymph nodes and in foci in both lungs

s hypermetabolismem ^{18}F -FDG PET/CT v mediastinu a obou plicních hilech a nově i suprasklavikulárně vlevo a vpravo (obr. 6). Ložiska se zvýšeným metabolismem ^{18}F -FDG PET/CT v obou plicích zůstávala beze změn. Graficky tedy nález svědčil spíše pro progresi melanomu, nicméně klinický stav pacientky byl výtečný. Byla zvažována i možnost, že se jedná o nežádoucí účinek imunitoterapie. Meziklinický indikační seminář doporučil provedení bronchoskopie. Byla provedena bronchoalveolární laváž a transbronchiální odběr materiálu ze zvětšených lymfatických uzlin. Ve vyšetřeném materiálu a v tekutině z laváže nebyly zachyceny maligní nádorové struktury. V laváži byl mírně zvýšený počet lymfocytů, eozinofilů a neutrofilů, což svědčilo spíše pro zánět, a tudíž nežádoucí účinek imunitoterapie. Při PCR vyšetření nebyl prokázán extrahumánní genom a kultivace na acidorezistentní tyčky byla negativní, tzn., bylo vyloučeno TBC. Fokus akumulace ^{18}F -FDG v oblasti levého laloku štítné žlázy zůstával i nadále beze změn. Dle

endokrinnologického vyšetření a UZ štítné žlázy v místě fokusu byl zjištěn uzel bez vnitřní vaskularizace a doporučeno další sledování v čase, nejspíše se jednalo o adenom. Reaktivní zánětlivé změny po ozařování pravé dolní končetiny částečně regredovaly.

O další 2 měsíce později onkolog indikoval provedení dalšího ^{18}F -FDG PET/CT zobrazení. Opět se zobrazila FDG avidní lymfadenopatie mediastina, obou plicních hilů a suprasklavikulárně bilaterálně a FDG avidní ložiska v obou plicích, a to stacionárního rozsahu (obr. 7). S ohledem na výborný klinický stav pacientky a vývoj v čase bylo hodnoceno jako sarcoidosis-like reakce po imunitoterapii. Terapie kortikoidy vzhledem k dobrému klinickému stavu pacientky nebyla podána. FDG avidní metastáza v lymfatické uzlině v pravém třísele zůstávala stacionární a stejně i ložisko akumulace FDG v levém laloku štítné žlázy.

Celotělové PET/CT vyšetření včetně hlavy a dolních končetin bylo opakovaně provedeno za 60 minut po intravenózní aplikaci ^{18}F -FDG (Fludeoxyglukóza, ÚJV Řež, Řež, ČR) o aktivitě 3,5 MBq/kg. Akviziční čas PET zobrazení činil 2,5 minuty na projekci, celkem bylo provedeno sedm projekcí, délka jedné postele 26 cm. V identickém rozsahu bylo provedeno monofázické CT zobrazení, s předcházejícím *per os* podáním 1000 ml 2% Manitolu a intravenózní aplikaci bolusu 80 ml jodové kontrastní látky Ultravist 370 (Bayer Pharma AG, Německo). Rychlost podání činila 2,5 ml/s. Akvizice dat CT zobrazení byla cílena do venózní cirkulační fáze. Vyšetření se uskutečnilo na hybridním PET/CT skeneru Discovery MI (General Electric Healthcare, Milwaukee, USA) a vyhodnocení pomocí systému Advantage Workstation 6.0. Obrazová data byla uložena do PACS.

DISKUSE

Tento případ představuje ojedinělou situaci, kde ^{18}F -FDG PET/CT náhodně odhalilo zánětlivou sarcoid-like reakci jako pozdní nežádoucí účinek imunitoterapie. Výskyt sarcoid-like reakcí je relativně nízký s incidencí kolem 3–6% (12). V literatuře jsou popsány případy s podobnými nálezy jako u naší pacientky, což zdůrazňuje význam důkladné diagnostiky a diferenciální diagnostiky

při interpretaci obrazových nálezů u pacientů podstupujících imunoterapii.

Tan et al. (7) popsali případ sarcoid-like mozku u 65letého pacienta s rekurentním maligním melanomem za několik měsíců po zahájení imunoterapie ipilimumabem a nivolumabem. Klinicky se stav projevoval tranzientními afáziemi a pravostrannou poruchou zorného pole. MR detekovala leptomeningeální postižení okcipitálně a parietálně vpravo. Diferenciálně diagnostická rozvaha svědčila pro karcinomatózu, infekční meningitidu či zánětlivý stav. Byla provedena lumbální punkce, která vyloučila infekci i malignitu. V punktátu byly mírně zmnoženy lymfocyty a protein. Nález byl hodnocen jako zánětlivá sarcoid-like reakce po imunoterapii ipilimumabem a nivolumabem. Klinický stav pacienta se zcela normalizoval po intravenózním podání kortikoidů. Autoři Rodríguez et al. (13) prezentovali soubor pěti pacientů s pokročilým metastazujícím melanomem. Pacienti byli léčeni imunoterapií (2 ipilimumab, 1 nivolumab, 1 ipilimumab/pembrolizumab, 1 ipilimumab/nivolumab). ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření po léčbě nově zobrazilo u čtyř pacientů vícečetnou ¹⁸F-FDG avidní mediastinální lymfadenopatii a u jednoho pacienta periportální lymfadenopatii, což vyvolalo vážné podezření na nové metastázy maligního melanomu. U všech pacientů byla provedena aspirační biopsie tenkou jehlou. Jednalo se sarkoid-like granulomatózní zánět. Pacientům byla podána léčba kortikoidy, po které došlo ke zlepšení stavu. Následné follow-up ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření prokázalo významný ústup lymfadenopatie.

Tato data poukazují na komplexitu vyhodnocení efektu léčby imunoterapií, kdy grafická progresse nemusí nutně znamenat skutečnou progresi nádorového onemocnění. Sarcoid-like reakce mohou imitovat progresi maligního onemocnění, což komplikuje interpretaci výsledků a může vést k neadekvátní

změně léčebné strategie. V těchto nejasných situacích je nezbytné provést histologickou verifikaci, aby se předešlo chybné diagnóze a nesprávné léčbě.

V tomto kontextu je jistě zajímavý případ 71letého pacienta (14), který byl pro melanom léčen pembrolizumabem. Za několik měsíců po léčbě bylo provedeno ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření k posouzení efektu terapie. Zobrazila se difúzní lymfadenopatie se zvýšenou akumulací FDG, což vedlo k podezření na metastázy. Nicméně pacient byl ve velmi dobrém klinickém stavu. Biopsie lymfatické uzliny prokázala, že se jednalo sarcoid-like granulomatózní zánětlivou reakci. Pacient byl převeden na terapii kombinací ipilimumabu a nivolumabu. Za několik měsíců po skončení terapie bylo opět provedeno ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření. Zobrazilo se nově několik ložisek zvýšeného metabolismu ¹⁸F-FDG v kostech, dále podkožní ložiska a lymfatická uzlina v levém třísele. Opět vzniklo podezření na přítomnost nových metastáz maligního melanomu. Byla provedena biopsie FDG avidního podkožního ložiska a FDG avidní lymfatické uzliny v levém třísele. V lymfatické uzlině se dle histologie jednalo o metastázu melanomu, ale biopsie z podkožního ložiska prokázala sarcoid-like granulomatózní zánětlivou reakci. Případ 57letého muže popsal Danlos et. (15). Jednalo o pacienta s metastazujícím melanomem, jež byl léčen imunoterapií nivolumabem. Po 10 měsících došlo k úplné regresii metastáz melanomu, ale nově se zobrazilo postižení lymfatických uzlin v mediastinu a ložiska na kůži. Histologická verifikace prokázala sarcoid-like zánětlivou reakci. Autoři Keukeleire et al. (16) publikovali případ 63letého muže s metastazujícím melanomem, který dostal 14 cyklů léčby pembrolizumabem. O 3 měsíce později bylo provedeno ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření, metastatické postižení zcela regredovalo, ale nově se zobrazil

zvýšený metabolismus v lymfatických uzlinách v mediastinu, obou plicních hilách, v jaterním hilu a FDG avidní ložiska na kůži. Terapie pembrolizumabem byla přerušena, pacient byl v dobrém klinickém stavu. Nález byl hodnocen jako možná sarcoid-like zánětlivá reakce. O několik měsíců později pacient opět podstoupil ¹⁸F-FDG PET/CT zobrazení. Původní léze v lymfatických uzlinách a na kůži zcela vymizely, ale nově se objevilo ložisko zvýšeného metabolismu ¹⁸F-FDG v bederní páteři, které by mohlo svědčit pro metastázu. Nicméně pacient byl zcela asymptomatický, takže byl pouze sledován. Během tohoto období FDG avidní léze v bederní páteři zcela regredovala. Opět se jednalo sarcoid-like zánětlivou reakci.

ZÁVĚR

Léčba pomocí checkpoint inhibitorů přináší nové vedlejší účinky, jako je na příklad v našem případě sarcoid-like reakce. I přes její relativně nižší incidenci je potřeba zvyšovat povědomí o této možnosti mezi lékaři. Tento případ ilustruje důležitost multidisciplinárního přístupu v onkologii, kde pečlivá evaluace všech dostupných dat je klíčová pro správné terapeutické řízení a optimalizaci pacientovy prognózy.

Je třeba zdůraznit, že pečlivé sledování a hodnocení imunoterapie pomocí ¹⁸F-FDG PET/CT hraje klíčovou roli v identifikaci a správné interpretaci sarcoid-like reakcí. Zkušenosti z klinické praxe a publikované případy ukazují, že při výskytu neobvyklých obrazových nálezů je velmi důležité přistoupit k opatrné evaluaci a zvážit možnost nežádoucích imunologických reakcí. Konečné rozhodnutí o dalším léčebném postupu by mělo být vždy založeno na komplexním zhodnocení klinického obrazu, obrazových dat a laboratorních výsledků. ●

LITERATURA

1. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao ChD, Lance Cowey C, Schadendorf D, Wagstaff J, et al. Long-term outcomes with Nivolumab plus ipilimumab or Nivolumab alone versus Ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2022; 40(2): 127–137.
2. Tarhini A, Lo E, Minor DR. Releasing the brake on the immune system: ipilimumab in melanoma and other tumors. *Cancer Biother Radiopharm.* 2010; 25(6): 601–613.
3. Guo L, Zhang H, Chen B. Nivolumab as Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitor for Targeted Immunotherapy in Tumor. *J Cancer* 2017; 8(3): 410–416.
4. Fínek J. Nivolumab. *Remedia* 2019; 29(3): 241–246.
5. Onesti CE, Frères P, Jerusalem G. Atypical patterns of response to immune checkpoint inhibitors: interpreting pseudoprogression and hyperprogression in decision making for patients' treatment. *J Thorac Dis.* 2019; 11(1): 35–38.
6. Kopecký J, Kubeček O. Jak zvládnout nežádoucí účinky imunoterapie. *Onkologie* 2020; 14(Suppl C): 6–12.

7. **Tan I, Malinzak M, Salama AKS.** Delayed onset of neurosarcoidosis after concurrent ipilimumab/nivolumab therapy. *J Immunother Cancer* 2018; 6(1): 77. doi:10.1186/s40425-018-0390-2
8. **Eljilany I, Noor A, Paravathaneni M, Yassine I, Lee SJ, Othus M, Moon J, Kirkwood JM, Sondak VK, Ribas A, Grossmann KF, Tarhini AA.** Granulomatous and sarcoid-like immune-related adverse events following CTLA4 and PD1 blockade adjuvant therapy of melanoma: A combined analysis of ECOG-ACRIN E1609 and SWOG S1404 Phase III trials and literature review. *Cancers (Base)* 2023; 15(9): 2561. doi:10.3390/cancers15092561
9. **Kang HJ, Kim Y, Bae JY, Chang JH, Lee SH.** Sarcoid-Like Reaction after Complete Remission of Malignancy: CT and ¹⁸F-FDG PET/CT Features for the Differential Diagnosis from Lymph Node Metastasis. *J Korean Soc Radiol.* 2021; 82(4): 903–913. doi:10.3348/jksr.2020.0091. [Epub 2020 Dec 23]. PMID: 36238067; PMCID: PMC9514401.
10. **Tetzlaff MT, Nelson KC, Diab A, Staerckel GA, Nagarajan P, Torres-Cabala CA, Chasen BA, Wargo JA, Prieto VG, Amaria RN, Curry JL.** Granulomatous/sarcoid-like lesions associated with checkpoint inhibitors: a marker of therapy response in a subset of melanoma patients. *J Immunother Cancer* 2018; 6(1): 14. doi:10.1186/s40425-018-0323-0. PMID: 29433571; PMCID: PMC5810034.
11. **Ziessman HA, O'Malley J, Thrall JH.** *Nuclear Medicine – The Requisites in Radiology*, Third Edition. Philadelphia, USA: Elsevier Mosby 2006; 302–305.
12. **Li Y, Flavell RR, Juarez R, Chow M, Wu C, Tsai K, Daud A, Behr SC.** Retrospective study of the incidence of sarcoidosis-like reaction in patients treated with immunotherapy. *Clin Radiol.* 2023; 78(2): e131–e136. doi:10.1016/j.crad.2022.09.127 [Epub 2022 Nov 4]. PMID: 36344282.
13. **Rodriguez E, Lipson E, Suresh K, Cappelli LC, Monaco SE, Maleki Z.** Immune checkpoint blocker-related sarcoid-like granulomatous inflammation: a rare adverse event detected in lymph node aspiration cytology of patients treated for advanced malignant melanoma. *Hum Pathol* 2019; 91: 69–76 doi:10.1016/j.humpath.2019.07.001 [Epub 2019 Jul 4]. PMID: 31279873.
14. **Cao Y, Afzal MZ, Gutmann EJ, Shirai K.** Rare immune-related adverse events in a patient with metastatic melanoma: a case report highlighting sarcoidosis-like reactions triggered by immune-checkpoint inhibitors. *Melanoma Res.* 2024; 34(1): 70–75.
15. **Danlos FX, Pagès C, Baroudjian B, Vercellino L, Battistella M, Mimoun M, Jebali M, Bagot M, Tazi A, Lebbé C.** Nivolumab-Induced Sarcoid-Like Granulomatous Reaction in a Patient With Advanced Melanoma. *Chest* 2016; 149(5): e133–136. doi:10.1016/j.chest.2015.10.082. PMID: 27157227.
16. **Keukeleire S, Schwarze J, Awada G, Everaert H, Van Binst AM, Cras L, Neyns B, Aspeslagh S.** An atypical sarcoid-like reaction during anti-protein death 1 treatment in a patient with metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2020; 30(5): 524–527. doi:10.1097/CMR.0000000000000680. PMID: 32898392.