

КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕДКИХ ФОРМ ИММУНОПОСРЕДОВАННЫХ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

© Сырысева А.Ю.^{1,2}, Шатохина Е.А.^{2,3,4}, Покатаев И.А.¹, Полонская А.С.⁴, Круглова Л.С.⁴, Данилова Н.В.^{2,3}

¹ Онкологический центр № 1 «Городской клинической больницы имени С. С. Юдина
(Онкологический центр № 1 «ГКБ им. С. С. Юдина»)»

Россия, 117152, г. Москва, Загородное шоссе, д. 18А

² Факультет фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт
«Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
(ФФМ МНОИ «МГУ имени М.В. Ломоносова»)»

Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т., д. 27, к. 1

³ Университетская клиника, Медицинский научно-образовательный институт «Московский
государственный университет имени М.В.Ломоносова
(Университетская клиника, МНОИ «МГУ имени М.В. Ломоносова»)»

Россия, 119992, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, к. 10

⁴ Центральная государственная медицинская академия (ЦГМА)

Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

Цель – оценить клинико-патоморфологические особенности редких форм иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений (саркоидоподобной, витилигоподобной и склеродермоподобной реакций) у онкологических пациентов, получающих противоопухолевую иммунотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1.

Материалы и методы. В открытое проспективное одноцентровое исследование включены 204 пациента, получавших терапию ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1 в 2023-2026 гг. Клиническую форму устанавливали на основании клинической картины и патоморфологического исследования. Патоморфологическое исследование биоптатов кожи (punch-биопсия, окраска гематоксилином и эозином, световая микроскопия) выполнено 54 пациентам.

Результаты. Среди иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений (идНЯ) преобладали макулопапулезные, лихеноидные и псориазиформные высыпания, тогда как саркоидоподобная, витилигоподобная и склеродермоподобная реакции относились к редким формам (витилигоподобная депигментация – n=3 (5,5%); склеродермоподобная реакция – n=2 (3,7%); саркоидоподобная реакция – n=1 (1,8%)). Каждая из форм воспроизводила морфологию соответствующего самостоятельного дерматоза, сохраняя признаки лекарственно-индуцированного иммуноопосредованного процесса: саркоидоподобная – эпителиоидноклеточные гранулемы без некроза с гигантскими клетками Пирогова–Лангханса; витилигоподобная – полное отсутствие меланоцитов в базальном слое; склеродермоподобная – атрофия эпидермиса, диффузный склероз и гиалиноз дермы с утратой придатков кожи.

Заключение. Редкие формы идНЯ имеют характерные клинико-патоморфологические признаки и требуют обязательной морфологической верификации, которая имеет диагностическое и прогностическое значение и позволяет избежать необоснованной отмены жизненно необходимой противоопухолевой иммунотерапии.

Ключевые слова: иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления; ингибиторы иммунных контрольных точек; саркоидоподобная реакция; витилигоподобная реакция; склеродермоподобная реакция; патоморфологическое исследование.

Сырысева Анастасия Юрьевна – аспирант кафедры физиологии и патологии, ФФМ МНОИ «МГУ имени М.В. Ломоносова», г. Москва; врач-дерматовенеролог, Онкологический центр № 1 «ГКБ им. С. С. Юдина», г. Москва. ORCID iD: 0000-0001-9585-8373. E-mail: syryseva.a@yandex.ru (автор, ответственный за переписку).

Шатохина Евгения Афанасьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, ЦГМА, г. Москва; профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки, ФФМ МНОИ «МГУ имени М.В. Ломоносова», г. Москва; вед. науч. сотрудник отдела внутренних болезней, Университетская клиника, МНОИ «МГУ имени М.В. Ломоносова», г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-0238-6563. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, зам. гл. врача по медицинской части и научно-образовательной работе, рук-ль службы химиотерапевтического лечения, врач-онколог, Онкологический центр № 1 «ГКБ им. С. С. Юдина», г. Москва. ORCID iD: 0000-0001-9864-3837. E-mail: pokia@mail.ru

Полонская Александра Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ЦГМА, г. Москва. ORCID iD: 0000-0001-6888-4760. E-mail: dr.polonskaia@gmail.com

Круглова Лариса Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, ректор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, ЦГМА, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-5044-5265. E-mail: kruglovals@mail.ru

Данилова Наталья Владимировна – д-р мед. наук доцент кафедры физиологии и патологии факультета фундаментальной медицины, МНОИ «МГУ имени М.В. Ломоносова», г. Москва. ORCID iD: 0000-0001-7848-6707. E-mail: natalyadanilova@gmail.com

Противоопухолевая иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек (иИКТ) существенно изменила тактику лечения злокачественных новообразований и применяется при широком спектре солидных опухолей [1]. Действие иИКТ основано на блокаде ко-ингибиторных сигнальных путей, физиологически ограничивающих активность Т-лимфоцитов и поддерживающих периферическую толерантность. Моноклональные антитела к белку программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и его лиганду (PD-L1) прерывают взаимодействие PD-1/PD-L1, предотвращая истощение цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов и восстанавливая их противоопухолевую активность; антитела к цитотоксическому Т-лимфоцитарному антигену 4 (CTLA-4) снимают торможение на этапе премирования Т-клеток [2, 3].

Опухоль использует эти сигнальные пути для уклонения от иммунного надзора, и их фармакологическая блокада усиливает противоопухолевый ответ, однако одновременно нарушает механизмы ауто толерантности, что лежит в основе иммуноопосредованных нежелательных явлений [3, 4]. Иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления (идНЯ) относятся к числу наиболее частых, достигают 44% от всех нежелательных явлений и зачастую развиваются в первую очередь [1, 3, 5, 6]. Их спектр широк и включает зуд, макулопапулезные, псориазиформные и лихеноидные высыпания, вульгарный псориаз, буллезный пемфигоид [1, 6, 7], а также такие редкие фенотипы, как: витилигоподобная, склеродермоподобная и саркоидоподобная (гранулематозная) реакции [1, 5, 7]. Эти формы представляют отдельную диагностическую проблему: клинически и гистологически они имитируют самостоятельные дерматозы и системные заболевания, а в части случаев требуют системной иммуносупрессии и пересмотра режима противоопухолевой терапии [8]. Данные об их клинико-патоморфологических характеристиках в отечественной литературе ограничены, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – оценить клинико-патоморфологические особенности редких форм иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений (саркоидоподобной, витилигоподобной и склеродермоподобной реакций) у онкологических пациентов, получающих терапию ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое проспективное одноцентровое исследование включены 204 пациента, получавших терапию ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1. Преобладали женщины –

112 (54,9%); мужчин было 92 (45,1%). Набор осуществлялся в рамках амбулаторного дерматологического приема на базе Онкологического центра № 1 ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» в период 2023-2026 гг.

В структуре злокачественных новообразований преобладали опухоли кожи и мягких тканей – 81 (39,7%); далее по частоте следовали новообразования мочеполовой системы – 56 (27,5%), легких и бронхов – 40 (19,6%) и верхних дыхательных путей – 17 (8,3%); наиболее редко встречались опухоли желудочно-кишечного тракта – 10 (4,9%).

Терапия чаще проводилась пембролизумабом – 106 (52,0%) и ниволумабом – 70 (34,3%); реже применялись пролголимаб – 17 (8,3%), атезолизумаб – 7 (3,4%) и авелумаб – 4 (2,0%). Обобщенная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Клиническую форму идНЯ устанавливали на основании клинической картины и гистологической диагностики. Патоморфологическое исследование выполнено 54 пациентам: проводили punch-биопсию кожи с фиксацией образцов в 10% забуференном нейтральном формалине, стандартной проводкой и заливкой в парафин; препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты изучали под световым микроскопом Leica DM 4000; сканированные изображения получали при помощи сканера 3DHISTECH Panoramic. Формирование базы данных осуществляли в MS Office Excel 2019, статистический анализ – в программе StatTech v.4.8.11 (ООО «Статтех», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании патоморфологических характеристик 54 исследованных биоптатов выделены следующие идНЯ: лихеноидные высыпания – n=14 (25,9%), псориазиформные высыпания – n=11 (20,4%), макулопапулезные высыпания – n=9 (16,6%), вульгарный псориаз – n=8 (14,8%), буллезный пемфигоид – n=6 (11,1%), витилигоподобная депигментация – n=3 (5,5%), склеродермоподобная реакция – n=2 (3,7%), саркоидоподобная реакция – n=1 (1,8%).

Лихеноидные, псориазиформные и макулопапулезные высыпания, а также вульгарный псориаз и буллезный пемфигоид составили большинство морфологически верифицированных наблюдений; их подробная клинико-патоморфологическая характеристика представлена в нашей отдельной публикации [9].

Таблица 1

Table 1

Общая характеристика пациентов (n=204)

General characteristics of patients (n=204)

Показатель Parameter		n	%
Пол Sex	Женский Female	112	54,9
	Мужской Male	92	45,1
Локализация злокачественного новообразования Tumor site	Кожа и мягкие ткани Skin and soft tissues	81	39,7
	Мочеполовая система Genitourinary system	56	27,5
	Легкие и бронхи Lungs and bronchi	40	19,6
	Верхние дыхательные пути Upper respiratory tract	17	8,3
	Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	10	4,9
Препарат иИКТ ICI agent	Пембролизумаб Pembrolizumab	106	52,0
	Ниволумаб Nivolumab	70	34,3
	Пролголимаб Prolgolimab	17	8,3
	Атезолизумаб Atezolizumab	7	3,4
	Авелумаб Avelumab	4	2,0

В настоящей работе внимание сосредоточено на редких формах иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений – витилигоподобной, склеродермоподобной и саркоидоподобной реакциях, клинико-патоморфологические особенности которых в литературе освещены ограниченно. Несмотря на низкую частоту, эти формы клинически значимы и требуют дифференциальной диагностики с самостоятельными дерматозами и системными заболеваниями.

Витилигоподобная реакция

Клинически выявлялись депигментные пятна с четкими неровными границами на фоне видимо неизменной кожи. Морфологически реакция характеризовалась выраженными нарушениями меланоцитарного компонента эпидермиса при относительной сохранности его общей архитектоники. Эпидермис имел нормальную или незначительно сглаженную толщину, без признаков акантоза или выраженных нарушений кератинизации; роговой слой сохранен, зернистый слой визуализировался. Ключевой морфологической особенностью являлось полное отсутствие меланоцитов в базальном слое эпи-

дермиса. В дерме отмечались умеренно выраженные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты преимущественно в сосочковом слое, без признаков активного интерфейсного дерматита (рис. 1).

Склеродермоподобная реакция

Клинически патологический процесс был генерализованным и проявлялся утолщенным блестящим кожным покровом; в отдельных участках отмечались эритема, гиперпигментация и шелушение, при пальпации пораженная кожа не захватывалась в складку. Морфологически реакция характеризовалась выраженными фиброзно-склеротическими изменениями с преимущественным вовлечением дермального компонента. Эпидермис истончен, с признаками атрофии и сглаженностью эпидермальных выростов. В дерме определялся диффузный склероз с выраженным гиалинозом коллагеновых волокон, утолщением и гомогенизацией дермального матрикса; коллагеновые пучки плотные, с резким сокращением межволоконных пространств. Клеточный компонент дермы скуден, воспалительный инфильтрат минимальный и носил очаговый характер. Характерной особенностью яв-

лялось отсутствие придатков кожи, включая волосяные фолликулы и эккринные потовые железы, что отражает длительность и необратимость фиброзного процесса (рис. 2).

Саркоидоподобная реакция

Клинически процесс был представлен инфильтрированной папулой красно-коричневого цвета с четкими неровными границами. Морфологически реакция характеризовалась гранулематозным типом воспаления при сохраненной архитектонике эпидермиса. В дерме выявлялись множественные, четко очерченные эпителиоидноклеточные гранулемы, локализующиеся преимущественно в пределах сосочковой и верхней части сетчатой дермы. Гранулемы состояли из скоплений эпителиоидных гистиоцитов с примесью лимфоцитов и содержали многоядерные гигантские клетки типа Пирогова-Лангханса. Зон некроза в центральных отделах гранул не выявлено. Воспалительный инфильтрат вокруг гранул умеренно выражен, пре-

имущественно лимфоцитарный; признаки васкулита и фиброза отсутствовали (рис. 3).

Результаты нашего исследования согласуются с данными зарубежных публикаций. Известно, что витилигоподобная реакция обусловлена аутоиммунной деструкцией меланоцитов; в нашем материале ключевым признаком данного нежелательного явления было полное отсутствие меланоцитов в базальном слое при сохранной архитектонике эпидермиса. Крайне важно отметить, что развитие витилигоподобной депигментации преимущественно у пациентов с меланомой ассоциировано с благоприятным онкологическим прогнозом: в зарубежном систематическом обзоре и метаанализе показана связь с улучшением общей и безрецидивной выживаемости [10], что подтверждается ретроспективными когортными данными [11]. Депигментация рассматривается как клинический маркер системной активации противоопухолевого иммунитета.

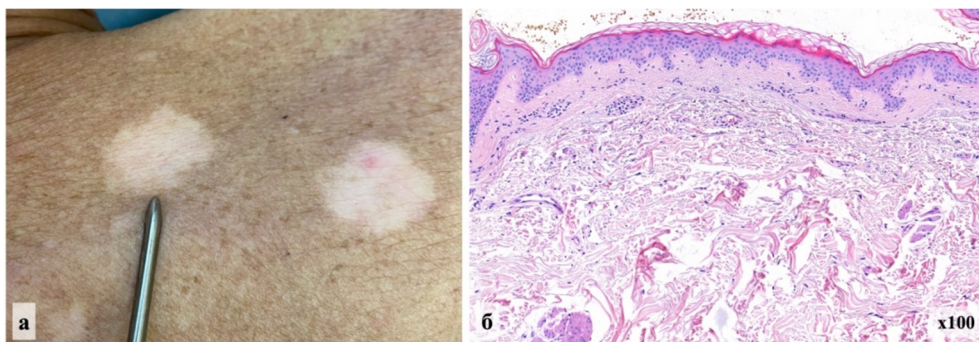


Рис. 1. Витилигоподобная реакция у онкологического пациента на противоопухолевой иммунотерапии ингибитором PD-L1: а – макроскопическая картина: депигментные пятна с четкими неровными границами на фоне видимо неизменной кожи; б – патоморфологическая картина: отсутствие меланоцитов в базальном слое эпидермиса, умеренные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты в дерме. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Fig. 1. Vitiligo-like reaction in an oncological patient receiving anti-PD-L1 immune checkpoint inhibitor therapy: (a) clinical presentation: depigmented patches with sharply demarcated, irregular borders on clinically normal-appearing skin; (b) histopathological features: absence of melanocytes in the basal layer of the epidermis and moderate perivascular lymphocytic infiltrates in the dermis. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$.

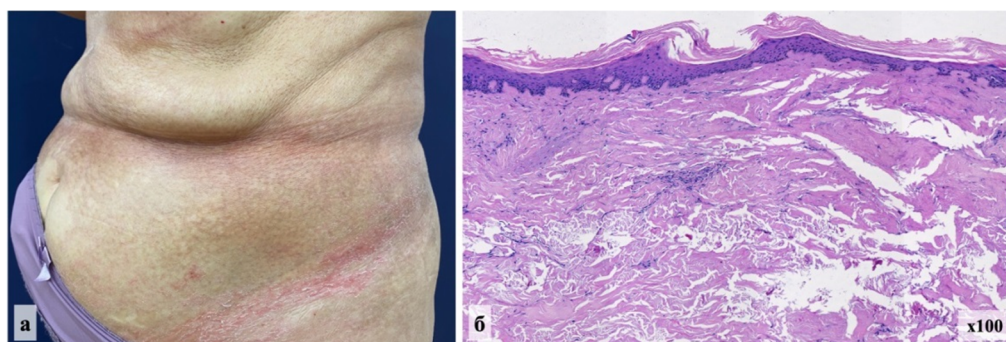


Рис. 2. Склеродермоподобная реакция у онкологической пациентки на противоопухолевой иммунотерапии ингибитором PD-L1: а – макроскопическая картина: генерализованный процесс, утолщенный блестящий кожный покров, участки эритемы, гиперпигментации и шелушения; при пальпации кожа не захватывается в складку; б – патоморфологическая картина: атрофия эпидермиса, выраженный склероз и гиалиноз дермы, отсутствие придатков кожи. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Fig. 2. Scleroderma-like reaction in an oncological female patient receiving anti-PD-L1 immune checkpoint inhibitor therapy: (a) clinical presentation: a generalized process with thickened, glossy skin and areas of erythema, hyperpigmentation and scaling; on palpation the affected skin cannot be pinched into a fold; (b) histopathological features: epidermal atrophy, marked dermal sclerosis and hyalinization, and absence of skin adnexal structures. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$.

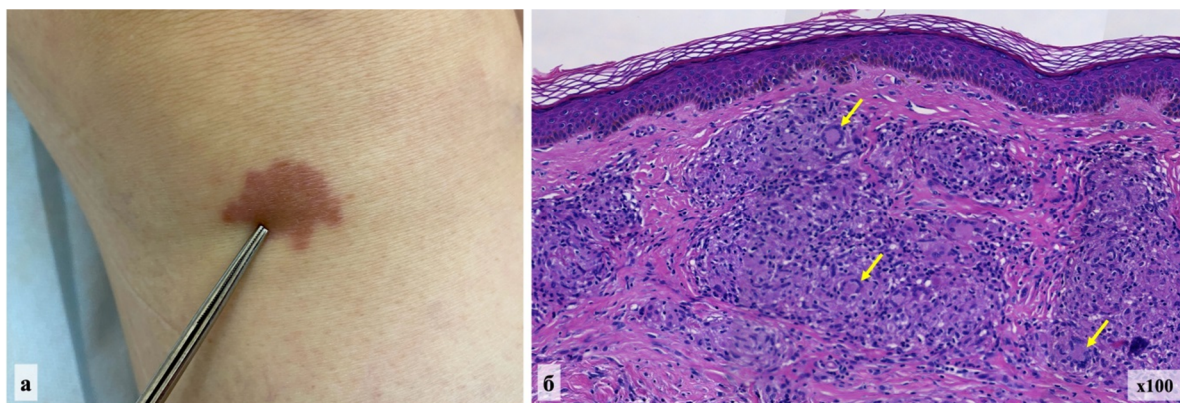


Рис. 3. Саркоидоподобная реакция у онкологической пациентки на противоопухолевой иммунотерапии ингибитором PD-1: а – макроскопическая картина: инфильтрированная папула красновато-коричневого цвета с четкими неровными границами; б – патоморфологическая картина: множественные дермальные гранулемы с наличием гигантских клеток Пирогова–Лангханса (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Fig. 3. Sarcoid-like reaction in an oncological female patient receiving anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor therapy: (a) clinical presentation: an infiltrated red-brown papule with sharply demarcated, irregular borders; (b) histopathological features: multiple dermal granulomas containing Pirogov–Langhans-type giant cells (indicated by arrows). Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$.

Склеродермоподобные реакции – редкие, но клинически значимые иДНЯ; описаны как ограниченные кожей (морфеоподобные), так и системноподобные фенотипы, отличающиеся от первичной системной склеродермии меньшей выраженностью васкулопатии и серонегативностью [12]. В патогенезе обсуждают профибротическую поляризацию (в том числе M2-макрофаги) и смещение Т-клеточного ответа (Th1/Th17) на фоне блокады PD-1/PD-L1 [12]. Морфологические изменения (атрофия эпидермиса, диффузный склероз и гиалиноз дермы, утрата придатков кожи) соответствуют склеродермическому паттерну. Данные реакции требуют ранней морфологической верификации, а при распространенном поражении – системной иммуносупрессии и пересмотра режима иммунотерапии [12, 13].

Саркоидоподобные реакции на фоне ИИКТ морфологически и клинически неотличимы от саркоидоза и относятся к гранулематозным иДНЯ [14, 15]. Зарубежные ретроспективные исследования показывают, что саркоидоподобные реакции чаще представлены ограниченными высыпаниями, протекают в легкой форме и в большинстве случаев не требуют отмены иммунотерапии [16]. Важной особенностью является способность гранулематозных очагов (в том числе лимфаденопатии) имитировать прогрессирование опухоли при лучевых методах визуализации, что делает морфологическую верификацию обязательной [15, 17]. Ряд авторов рассматривает развитие гранулематозной реакции как возможный маркер активации противоопухолевого иммунного ответа [17]. Полученная нами патоморфологическая картина (эпителиоидноклеточные гранулемы без некроза, гигантские клетки Пиро-

гова–Лангханса, отсутствие васкулита и фиброза) соответствует описанным паттернам.

Полученные данные подтверждают, что редкие формы иДНЯ воспроизводят морфологию соответствующих самостоятельных дерматозов, сохраняя при этом признаки лекарственно-индуцированного, иммуноопосредованного процесса [9, 18]. Накопленные данные свидетельствуют об ассоциации кожных иДНЯ с более благоприятными исходами противоопухолевого лечения, при этом прогностическое значение во многом зависит от клинико-морфологического подтипа [19]. Рутинное выполнение биопсии и патоморфологическая верификация позволяют разграничить редкие иДНЯ с другими дерматозами и прогрессированием опухоли, определить тактику ведения и избежать необоснованной отмены эффективной иммунотерапии.

Таким образом, витилигоподобная, склеродермоподобная и саркоидоподобная реакции, несмотря на низкую частоту, представляют клинически значимые формы иДНЯ с характерными клинико-патоморфологическими признаками. Их своевременная морфологическая верификация имеет диагностическое и прогностическое значение и должна стать рутинной частью ведения онкологических пациентов, получающих ингибиторы иммунных контрольных точек.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Сырысева А.Ю. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста; Шатохина Е.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Покатаев И.А. – сбор и обработка материала; Полонская А.С. – редактирование; Круглова Л.С. – редактирование; Данилова Н.В. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сырысева А.Ю., Шатохина Е.А., Полонская А.С., Круглова Л.С., Покатаев И.А., Галкин В.Н. Иммуноопосредованные дерматологические нежелательные явления противоопухолевой иммунотерапии ингибиторами PD-1, PD-L1, CTLA-4. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2024;27(2):121–133. [Syryseva A.Yu., Shatokhina E.A., Polonskaia A.S., Kruglova L.S., Pokataev I.A., Galkin V.N. Immune-related dermatological adverse events of antitumor immunotherapy with PD-1, PD-L1, CTLA-4 inhibitors. *Russian Journal of skin and venereal diseases*. 2024;27(2):121–133 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/dv623303. EDN: IVSGUJ.
2. Teng Y.S., Yu S. Molecular mechanisms of cutaneous immune-related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitors. *Curr Oncol*. 2023;30(7):6805–6819. DOI: 10.3390/curroncol30070498
3. Шатохина Е.А., Полонская А.С., Круглова Л.С., Шатохин М.Н. Дерматологические нежелательные явления противоопухолевой иммунотерапии моноклональными антителами к PD-1 и PD-L1. *Иммунология*. 2021;42(6):641–654 [Shatokhina E.A., Polonskaia A.S., Kruglova L.S., Shatokhin M.N. Dermatologic adverse events of cancer immunotherapy with anti-PD-1 AND anti-PD-L1 monoclonal antibodies. *Immunologiya*. 2021;42(6):641–654 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-641-654. EDN: UAFIWM.
4. Berner F., Flatz L. Autoimmunity in immune checkpoint inhibitor-induced immune-related adverse events: a focus on autoimmune skin toxicity and pneumonitis. *Immunol Rev*. 2023;318(1):37–50. DOI: 10.1111/imr.13258
5. Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Мищенко А.В., Полонская А.С. *Дерматологические нежелательные явления противоопухолевой терапии: руководство для врачей*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2025. 464 с. [Shatokhina E.A., Kruglova L.S., Michenko A.V., Polonskaya A.S. *Dermatological adverse events of antitumor therapy: a guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media; 2025. 464 p. (in Russ.)]. DOI: 10.33029/9704-9319-9-DAE-2025-1-464.
6. Curkovic N.B., Bai K., Ye F., Johnson D.B. Incidence of cutaneous immune-related adverse events and outcomes in immune checkpoint inhibitor-containing regimens: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2024;16(2):340. DOI: 10.3390/cancers16020340.
7. Сырысева А.Ю., Шатохина Е.А., Данилова Н.В., Полонская А.С., Круглова Л.С., Антонова Т.Г., Солевицкая М.М., Покатаев И.А., Данилова Н.В. Клиническая семиотика иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений у онкологических пациентов, получающих терапию ингибиторами PD-1/PD-L1. *Медицинский алфавит*. 2025;(23):51–57. [Syryseva A.Yu., Shatokhina E.A., Danilova N.V., Polonskaya A.S., Kruglova L.S., Antonova T.G., Sobolev M.M., Pokataev I.A. Clinical semiotics of immune-related dermatological adverse events in cancer patients receiving PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: data from outpatient oncology practice. *Medical alphabet*. 2025;(23):51–57 (in Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2025-23-51-57. EDN: JJLDPK.
8. Watanabe T., Yamaguchi Y. Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol*. 2023;14:1071983. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1071983
9. Сырысева А.Ю., Шатохина Е.А., Покатаев И.А., Бобьрева А.А., Данилова Н.В. Морфология иммуноопосредованных поражений кожи, ассоциированных с противоопухолевой иммунотерапией ингибиторами PD-1/PD-L1. *Архив патологии*. 2026;88(4):20–27 [Syryseva A.Yu., Shatokhina E.A., Pokataev I.A., Bobyрева A.A., Danilova N.V. Morphology of immune-mediated skin lesions in the treatment of malignant tumors with immune checkpoint inhibitors PD-1/PD-L1. *Pathology archive*. 2026;88(4):20–27 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/patol20268804120.
10. Teulings H.E., Limpens J., Jansen S.N., Zwinderman A.H., Reitsma J.B., Spuls P.I., Luiten R.M. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):773–781. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.4756
11. Babai S., Voisin A.L., Bertin C., Gouverneur A., Le-Louet H. Occurrences and outcomes of immune checkpoint inhibitors-induced vitiligo in cancer patients: a retrospective cohort study. *Drug Saf*. 2020;43(2):111–117. DOI: 10.1007/s40264-019-00875-6
12. Macklin M., Yadav S., Jan R., Reid P. Checkpoint inhibitor-associated scleroderma and scleroderma mimics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):259. DOI: 10.3390/ph16020259
13. DeMaio A., Hashemi K.B., Avery A., Metcalf J.S., Winterfield L.S. A case of nivolumab-induced scleroderma-like syndrome successfully treated with intravenous immunoglobulin. *JAAD Case Rep*. 2022;31:76–79. DOI: 10.1016/j.jdc.2022.06.007
14. Mobini N., Dhillon R., Dickey J., Spoon J., Sadrolashrafi K. Exclusive cutaneous and subcutaneous sarcoid-like granulomatous inflammation due to immune checkpoint inhibitors: report of two cases with unusual manifestations and review of the literature. *Case Rep Dermatol Med*. 2019;2019:6702870. DOI: 10.1155/2019/6702870
15. Tarafdar N., Sachdeva M., Savinova I., Sood S., Bagit A., Abou Ali Waked J., Abduelmula A., et al. Cutaneous granulomatous reactions in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic

- review. *J Cutan Med Surg.* 2024;28(6):607–614. DOI: 10.1177/12034754241274273
16. Torrecilla-Vall-Llossera C., Jucglà Serra A., Molinero Caturla J., Moreno-Vilchez C., Penín Mosquera R.M., Marcoval Caus J. Sarcoid-like reactions to immune checkpoint inhibitors. *Actas Dermosifiliogr.* 2024;115(1):T80–T83. DOI: 10.1016/j.ad.2023.03.011.
17. Tetzlaff M.T., Nelson K.C., Diab A., Staerkel G.A., Nagarajan P., Torres-Cabala C.A., Hudgens C.W., Aung P.P., et al. 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.
18. Curry J.L., Tetzlaff M.T., Nagarajan P., Drucker C.R., Diab A., Hymes S.R., Duvic M., Hwu W.J., et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol.* 2017;44(2):158–176. DOI: 10.1111/cup.12858
19. Du Y., Wu W., Chen M., Dong Z., Wang F. Cutaneous adverse events and cancer survival prognosis with immune checkpoint inhibitor treatment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2023;159(10):1093–1101. DOI: 10.1001/jamadermatol.2023.3003

Поступила в редакцию 29.04.2026

Подписана в печать 25.06.2026

Для цитирования: Сырысева А.Ю., Шатохина Е.А., Покатаев И.А., Полонская А.С., Круглова Л.С., Данилова Н.В. Клинико-патоморфологические особенности редких форм иммуноопосредованных дерматологических нежелательных явлений ингибиторов иммунных контрольных точек у онкологических пациентов. *Человек и его здоровье.* 2026;29(2):42–52. DOI: 10.21626/vestnik/2026-2/06. EDN: QENSOG.

CLINICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF RARE IMMUNE-RELATED DERMATOLOGICAL ADVERSE EVENTS OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN CANCER PATIENTS

© Syryseva A.Yu.^{1,2}, Shatokhina E.A.^{2,3,4}, Pokataev I.A.¹, Polonskaia A.S.⁴, Kruglova L.S.⁴, Danilova N.V.^{2,3}

¹ **Oncological Center No.1, S.S. Yudin City Clinical Hospital (Oncological Center No. 1, S.S. Yudin CCH)**
18A, Zagorodnoye highway, Moscow, 117152, Russian Federation

² **Faculty of Fundamental Medicine, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University (FFM Lomonosov MSU)**
27, bld. 1, Leninskiy av., Moscow, 119992, Russian Federation

³ **University clinic, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University (University clinic Lomonosov MSU)**

27, bld. 10, Leninskiy av., Moscow, 119992, Russian Federation

⁴ **Central State Medical Academy (CSMA)**

19, Marshal Timoshenko Str., Moscow 121359, Russian Federation

Objective – to evaluate the clinical and pathomorphological features of rare immune-related dermatological adverse events (sarcoid-like, vitiligo-like and scleroderma-like reactions) in cancer patients receiving PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor therapy.

Materials and methods. An open prospective single-center study included 204 patients treated with PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in 2023–2026. The clinical form was established on the basis of the clinical presentation and histopathological examination. Histopathological examination of skin biopsies (punch biopsy, hematoxylin and eosin staining, light microscopy) was performed in 54 patients.

Results. Among immune-related dermatological adverse events, maculopapular, lichenoid and psoriasiform eruptions predominated, whereas sarcoid-like, vitiligo-like and scleroderma-like reactions were rare (vitiligo-like depigmentation – n=3 (5,5%); scleroderma-like reaction – n=2 (3,7%); sarcoid-like reaction – n=1 (1,8%)). Each form reproduced the morphology of the corresponding dermatosis while retaining features of a drug-induced, immune-mediated process: sarcoid-like – non-necrotizing epithelioid-cell granulomas with Pirogov–Langhans giant cells; vitiligo-like – complete absence of melanocytes in the basal layer; scleroderma-like – epidermal atrophy, diffuse dermal sclerosis and hyalinization with loss of skin adnexa.

Conclusion. Rare irDAE subtypes display characteristic clinicopathological features and warrant mandatory histopathological verification, which holds both diagnostic and prognostic significance and helps prevent the unwarranted discontinuation of life-saving anti-tumor immunotherapy.

Keywords: immune-related dermatological adverse events; immune checkpoint inhibitors; sarcoid-like reaction; vitiligo-like reaction; scleroderma-like reaction; histopathological examination.

Syryseva Anastasiya Yu. – Postgraduate Student of the Department of Physiology and Pathology, FFM Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation; Dermatovenerologist, Oncological Center No. 1, S.S. Yudin CCH, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9585-8373. E-mail: syryseva.a@yandex.ru (corresponding author)

Shatokhina Evgeniya A. – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, CSMA, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Multidisciplinary Clinical Training, FFM Lomonosov MSU, Lead Researcher. Employee of the Department of Internal Medicine, University clinic Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0238-6563. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Pokataev Ilya A. – Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical and Scientific and educational work, Head of the chemotherapeutic treatment service, oncologist, Oncological Center No. 1, S.S. Yudin CCH, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9864-3837. E-mail: pokia@mail.ru

Polonskaya Aleksandra S. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, CSMA, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6888-4760. E-mail: dr.polonskaia@gmail.com

Kruglova Larisa S. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, CSMA, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5044-5265. E-mail: kruglovals@mail.ru

Danilova Natalia V. – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of physiology and pathology, FFM MREC Lomonosov MSU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7848-6707. E-mail: natalyadanilova@gmail.com

CONFLICT OF INTEREST

The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The author states that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Syryseva A.Yu. – concept and design of research, statistical processing, writing; Shatokhina E.A. – concept and design of research, editing; Pokataev I.A. – collection and processing of material; Polonskaya A.S. – editing; Kruglova L.S. – editing; Danilova N.V. – concept and design of research, statistical processing, writing the text.

Received 29.04.2026

Accepted 25.06.2026

For citation: Syryseva A.Yu., Shatokhina E.A., Pokataev I.A., Polonskaia A.S., Kruglova L.S., Danilova N.V. Clinical and pathomorphological features of rare immune-related dermatological adverse events of immune checkpoint inhibitors in cancer patients. *Humans and their health*. 2026;29(2):42–52. DOI: 10.21626/vestnik/2026-2/06. EDN: QENSOG.