

## Лучевая диагностика токсического поражения спинного мозга и периферической нервной системы как иммуноопосредованного осложнения противоопухолевой терапии

А.Е. Герасюта<sup>1,2\*</sup>, Е.Ю. Кривицкая<sup>1,2</sup>, А.Е. Хахилева<sup>1</sup>, В.А. Порханов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

\*А.Е. Герасюта, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, [annagerasuta@mail.ru](mailto:annagerasuta@mail.ru)

### Резюме

Иммунотерапия представляет собой значительный прорыв в современной онкологии и успешно применяется для лечения различных злокачественных новообразований, особенно тех, что находятся на поздних стадиях метастазирования. Этот подход продемонстрировал впечатляющие терапевтические результаты в борьбе с онкологическими заболеваниями, однако в некоторых случаях иммунотерапия может приводить к развитию атипичных реакций, называемых иммуноопосредованными нежелательными явлениями (immune-related adverse events, irAE). Токсическое поражение спинного мозга и периферической нервной системы, возникающее в результате осложнений противоопухолевой терапии, представляет собой серьезную клиническую проблему. Особенно актуальны такие проявления, как демиелинизирующие процессы, миелиты, синдром Гийена-Барре, поражение черепных нервов, плексопатии и миозиты. Оперативное выявление этих осложнений с помощью методов лучевой диагностики имеет решающее значение для улучшения прогноза и исхода заболевания у пациентов, получающих иммунотерапию.

**Ключевые слова:** онкология, ингибиторы контрольных точек, иммунотерапия, иммуноопосредованные нежелательные явления, осложнения, МРТ, КТ

## Radiologic Diagnosis of Toxic Injury to Spinal Cord and Peripheral Nervous System as an Immune-Mediated Complication of Antitumor Therapy

Anna E. Gerasyuta<sup>1,2\*</sup>, Elena Yu. Krivitskaya<sup>1,2</sup>, Anastasia E. Khakhileva<sup>1</sup>, Vladimir A. Porhanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

\* Anna E. Gerasyuta, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, 167 1 Maya St., Krasnodar, 350086, Russian Federation, [annagerasuta@mail.ru](mailto:annagerasuta@mail.ru)

### Abstract

Immunotherapy represents a significant breakthrough in modern oncology, being successfully used in the treatment of various malignant neoplasms including those at advanced metastatic stages. This approach has demonstrates impressive therapeutic outcomes in the management of cancer; however, in certain cases, it may lead to the development of atypical reactions known as immune-related adverse events (irAEs). Toxic injury to the spinal cord and peripheral nervous system resulting from complications of antitumor therapy constitutes a serious clinical challenge. Among particularly relevant manifestations are demyelinating disorders, myelitis, Guillain-Barré syndrome, cranial neuropathies, plexopathies, and myositis. Timely detection of these complications using imaging modalities is essential for improving prognosis and clinical outcomes in patients receiving immunotherapy.

**Keywords:** oncology, checkpoint inhibitors, immunotherapy, immune-related adverse events, complications, MRI, CT

### Введение

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) произвели революцию в лечении онкологических заболеваний. Методы этой терапии постоянно совершенствуются, что способствует достижению более высоких результатов. Однако применение ИКТ сопряжено с риском развития иммуноопосредованных побочных эффектов. Иммунотерапевтические осложнения (immune-related adverse events, irAE) существенно отличаются от побоч-

ных эффектов цитотоксических агентов или таргетной терапии [1]. Эти реакции могут затрагивать широкий спектр органов и систем, включая нервную систему. Обычно они проявляются легко, но в некоторых случаях могут иметь тяжёлое течение и быть фатальными [2]. Согласно литературным данным, частота возникновения irAE варьирует от 13,7 до 26% [3].

Неврологическая токсичность является редким, но потенциально тяжёлым осложнением, отмечаемым



в 1–5% случаев, в зависимости от типа проводимой терапии [4, 5]. ИКТ – это класс препаратов, блокирующих действие рецепторов CTLA-4 и PD-1 с помощью моноклональных антител. Это приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа Т-лимфоцитов, что, в свою очередь, может обеспечить значительный терапевтический эффект в борьбе с злокачественными новообразованиями [4]. Однако, как и в других тканях, в центральной и периферической нервной системе эти моноклональные антитела вызывают постоянную и системную активацию гуморальной и клеточной иммунных реакций. Это усиливает противоопухолевый иммунитет, но одновременно может приводить к аутоиммунным повреждениям собственных клеток организма. Среди неврологических побочных эффектов, связанных с применением данных методов, выделяют расстройства спинного мозга и периферической нервной системы (ПНС), включая острые и хронические демиелинизирующие заболевания, миелиты, различные формы нейропатий черепных нервов, миастенический синдром и миозиты [5].

Поскольку иммунотерапия с использованием ИКТ является относительно новой в клинической практике, многие врачи-рентгенологи еще недостаточно знакомы с характерными рентгенологическими признаками *irAE*. Тем не менее, осведомленность о таких нежелательных явлениях и их визуализационных особенностях крайне важна для эффективной междисциплинарной работы по своевременной диагностике и лечению. Следует учитывать, что выявленные изменения могут быть вызваны не только побочными эффектами терапии, но и другими причинами, включая метастазы или сопутствующие заболевания. Поэтому дифференциальная диагностика, основанная на анализе клинической картины, лабораторных данных и результатов визуализации, имеет решающее значение [4].

Далее мы рассмотрим клинические и рентгенологические особенности наиболее значимых реакций, связанных со спинным мозгом и периферической нервной системой, основываясь на доступных литературных данных о клинических и визуализационных результатах *irAE*, индуцированных современными препаратами.

### **Лучевая диагностика заболеваний спинного мозга**

#### ***Миелит***

Миелит представляет собой редкое, но серьезное осложнение, возникающее в результате применения иммунотерапевтических препаратов [6]. Патогенез, то есть механизм развития демиелинизирующих процессов, связанных с использованием ИКТ, до конца не изучен, что создает определённые сложности в диагностике и лечении данного состояния [4]. Как и в других системах организма, в центральной и периферической нервной системе специфические моноклональные

антитела, блокирующие ингибирующее действие молекул контрольных точек, вызывают постоянную активацию как гуморальной, так и клеточной адаптивной иммунной системы. С одной стороны, это усиливает противоопухолевый иммунный ответ, с другой – приводит к аутоиммунным реакциям [7].

Согласно исследованию А. Рисса и соавт. (2021), симптомы миелита обычно появляются после 7 циклов ИКТ и включают умеренный или тяжёлый парапарез (100%), дисфункцию сфинктера (86%), нарушение тактильной и/или термической чувствительности (71%) и проприоцептивную атаксию (43%) [5, 6]. Помимо признаков и симптомов острого поперечного миелита, в некоторых случаях наблюдаются признаки сопутствующего поражения головного мозга, черепных нервов, спинномозговых корешков и/или периферических нервов [6].

Для диагностики миелита в первую очередь используют МРТ головного и спинного мозга, которая позволяет оценить состояние нервной ткани и выявить наличие очагов демиелинизации [4]. На МРТ исследованиях спинного мозга у пациентов с миелитом определяются:

- обширные продольные очаги повышенного МР-сигнала на T2-ВИ ( $\geq 3$  мм), распространяющиеся на три и более уровней (86%);
- отёк спинного мозга в виде зоны повышенного МР-сигнала на T2-ВИ (рис. 1, 2);
- накопление контрастного препарата очагами (неоднородное очаговое контрастирование (рис. 1, 2).

Следует отметить, что у пациентов после лучевой терапии изменения на МРТ могут локализоваться в области облучения, но также выходить за её пределы. Не менее важно провести оценку состояния зрительных нервов, так как это может дать дополнительную информацию о состоянии пациента [4]. В некоторых случаях может потребоваться люмбальная пункция с исследованием спинномозговой жидкости и анализом на наличие аутоантител.

Дифференциальный диагноз проводится с опухолевыми поражениями спинного мозга, спинальным инсультом, демиелинизирующими заболеваниями и инфекционными поражениями.

#### ***Синдром Гийена-Барре***

Синдром Гийена-Барре (СГБ) – редкая, потенциально фатальная аутоиммунная полирадикулонейропатия, характеризующаяся мышечной слабостью в конечностях и периферической парестезией [8]. Согласно комплексной оценке, проведённой Y. Li и соавт. (2021), симптомы СГБ обычно начинаются через 8,2 недели после начала терапии ИКТ. Патогенез СГБ схож с другими нейротоксическими реакциями и представляет собой аутоиммунный ответ, вызванный молекулярной мимикрией между микробными и нервными антигенами, что приводит к активации как клеточного, так и гуморального иммунитета [8, 11].

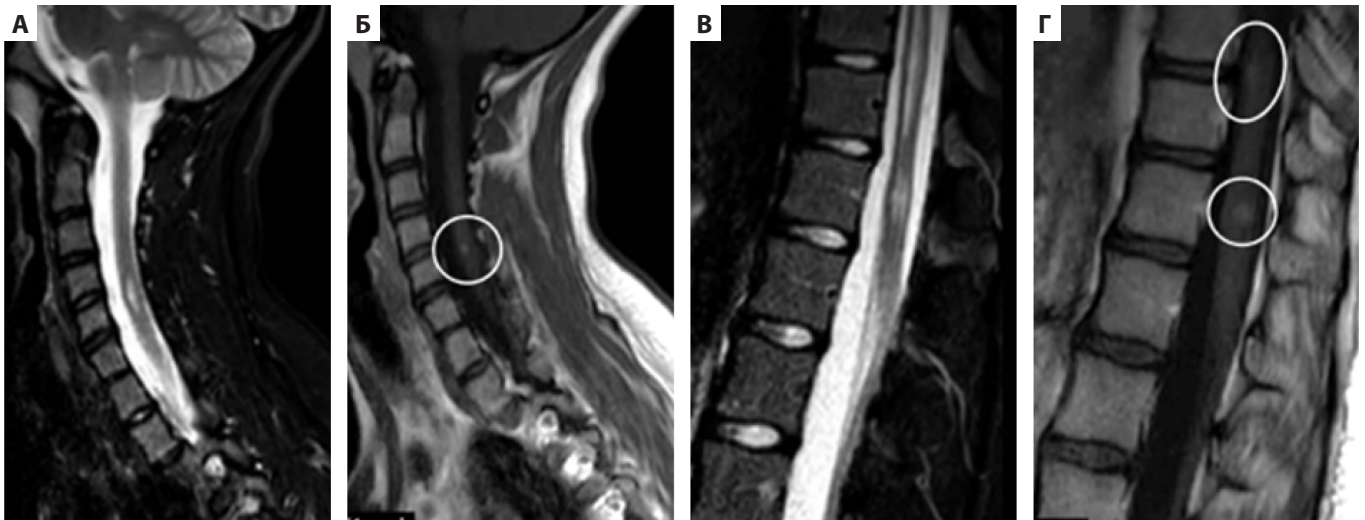


Рисунок 1. МРТ шейного (А, Б) и грудного (Б, Г) отделов позвоночника в режимах T2-STIR (А, Б) и T1-ВИ с контрастированием (Б, Г) у пациентки 16 лет с воспалительной миофибробластической опухолью брыжейки, получающей терапию пембролизумабом [6] определяются множественные гиперинтенсивные очаги на уровнях C4–C5, Th9–Th11 и Th12 на сагиттальных последовательностях T2-STIR с фокусами контрастирования после внутривенного введения контрастного препарата (круги)

Figure 1. MRI of the cervical (A, Б) and thoracic (Б, Г) spine in T2-STIR (A, Б) and T1-WI with contrast (Б, Г) in a 16-year-old female patient with an inflammatory myofibroblastic mesenteric tumor receiving pembrolizumab therapy [6] showing multiple hyperintense foci at the C4–C5, Th9–Th11, and Th12 on sagittal T2-STIR sequences, with foci of contrast enhancement after intravenous administration of contrast medium (circles)

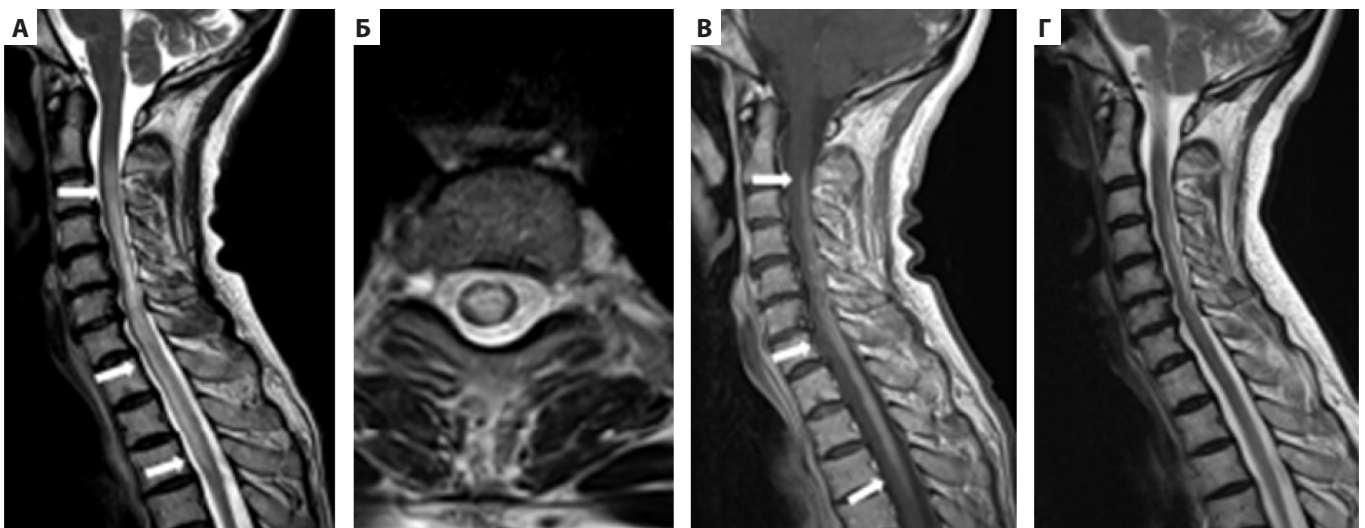


Рисунок 2. МРТ шейного отдела позвоночника в режимах T2-ВИ (А, Б, Г) и T1-ВИ с контрастированием (Б, Г) у пациента с меланомой левой руки, получающего терапию анти-PD-1. Клинически появились диффузные нарушения чувствительности в предплечьях через несколько недель после начала лечения. На МРТ выявлен участок повышенного сигнала на T2-ВИ на протяжении более 3 позвонков (А) и вовлечение более, чем 50% площади спинного мозга на аксиальных срезах (Б). Также отмечается интенсивное контрастирование патологического участка на T1-ВИ (Б). На фоне терапии через 3 месяца на T2-ВИ отмечается регресс ранее выявленных изменений (Д) [5]

Figure 2. MRI of the cervical spine in T2-WI (A, Б, Г) and T1-WI (Б, Г) modes with contrast enhancement in a patient with melanoma of the left arm receiving anti-PD-1 therapy. Clinically, diffuse sensory disturbances in the forearms appeared several weeks after the onset of treatment. MRI revealed an area of increased signal on T2-WI over more than 3 vertebrae (A) and involvement of more than 50% of the spinal cord area on axial slices (Б). Intense contrast enhancement of the pathological area on T1-WI (Б) was also noted. In the setting of therapy, regression of the previously identified changes was noted on T2-WI after 3 months (Д) [5]

Заболевание часто начинается с сенсорных симптомов, локализующихся в пояснице и бедрах. Могут поражаться конечности, лицевые, дыхательные и глазодвигательные нервы [12], при этом характерным является симметричное поражение. При быстром прогрессировании паралича диагноз синдрома Гийена-Барре необходимо поставить как можно скорее [13].

Классификация синдрома Гийена-Барре включает несколько основных форм в зависимости от характера поражений: острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДП), острая моторная аксональная нейропатия (ОМАН), острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия (ОМСАН), а также синдром Миллера-Фишера (офтальмоплегия, мозжечковая атаксия и арефлексия) [14].

Диагностика данного осложнения крайне важна, так как по данным литературы, около 10% зарегистрированных случаев синдрома Гийена-Барре связаны именно с применением ингибиторов контрольных точек. Диагностика основывается на клинической картине и подтверждается дополнительными исследованиями. На МРТ спинного мозга у пациентов с СГБ определяются:

- утолщение корешков спинномозговых нервов, особенно в области конского хвоста и конуса (рис. 3);
- контрастирование корешков спинномозговых нервов, чаще передних (рис. 3).

Помимо МРТ очень полезную информацию может дать люмбальная пункция, так как в спинномозговой

жидкости обычно повышен уровень белка и лейкоцитов. Также выполняются анализы на сывороточные антиганглиозидные антитела и электронейромиографическое исследование для выявления изменений, характерных для полинейропатии [12].

Дифференциальный диагноз проводится с инфекционными и другими токсическими полинейропатиями, а также аутоиммунными и системными заболеваниями (хроническая воспалительная полинейропатия, болезнь Шегрена, болезнь Чарга-Стросса и др.).

### Лучевая диагностика периферических нейропатий Неврит черепных нервов

Неврит черепных нервов представляет собой крайне редкое, но серьезное побочное явление, которое может возникнуть в процессе терапии с использованием ИКТ [4]. Анализ опубликованных актуальных исследований подтверждает, что наиболее часто поражается лицевой нерв (рис. 4) – примерно в 38% случаев, на втором месте по частоте поражений находится зрительный нерв (рис. 5) – 35% случаев [15]. Преддверно-улитковый нерв поражается в 12% случаев, а отводящий нерв – в 10% [15]. Среднее время, которое проходит с начала лечения до появления побочного эффекта, составляет около 10 недель, хотя диапазон может варьироваться от 4 до 20 недель [4]. Патогенез неврита черепных нервов не отличается от такового при других иммуноопосредованных

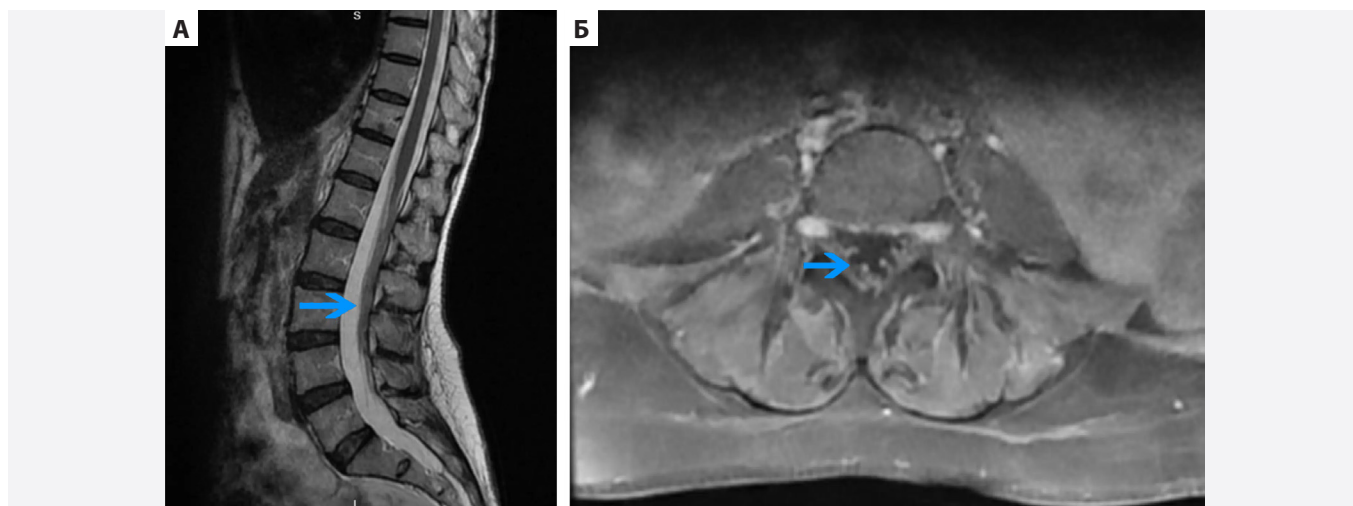


Рисунок 3. МРТ поясничного отдела позвоночника в режимах T2-ВИ (А) и T1-ВИ с контрастированием (Б) у пациентки с раком молочной железы, получающей лечение пембролизумабом, поступившей в приёмное отделение с жалобами на покалывание, слабость в нижних конечностях в течение месяца. На МРТ отмечается утолщение и сближение спинномозговых корешков (А, стрелка), в то время как после контрастирования также отмечается накопление контрастного препарата (Б, стрелка). Известно, что после терапии глюкокортикоидами через 6 недель симптомы постепенно регрессировали [10]

Figure 3. MRI of the lumbar spine in T2-WI (A) and T1-WI (B) modes with contrast enhancement in a patient with breast cancer receiving pembrolizumab treatment who was admitted to the emergency department with complaints of tingling and weakness in the lower extremities for a month. The MRI shows thickening and convergence of the spinal roots (A, arrow), while after contrast enhancement, accumulation of the contrast agent is also noted (B, arrow). It is known that after 6 weeks of glucocorticoid therapy, the symptoms gradually regressed [10]

побочных эффектах. Клинические проявления неврита зависят от поражённого нерва. Комплексное обследование пациента включает в себя МРТ головного мозга, люмбальную пункцию и неврологическое исследование [16]. Такие меры помогут исключить другие возможные причины, к которым могут относиться, например, рост опухоли, инфекционные процессы в центральной нервной системе, диабетическая нейропатия или заболевания, вызванные нехваткой витамина В12 [4]. При проведении МРТ можно

констатировать, что признаки аутоиммунного неврита не отличаются от паттернов неврита другой природы:

- очаговая или сегментарная гиперинтенсивность на Т2-ВИ (рис. 4, 5);
- увеличение размеров нерва;
- центральное или диффузное контрастирование.

Дифференциальный диагноз проводится с опухолевыми процессами, воспалительными, демиелинизирующими заболеваниями (оптиконейромиелит и др.) и системными заболеваниями.

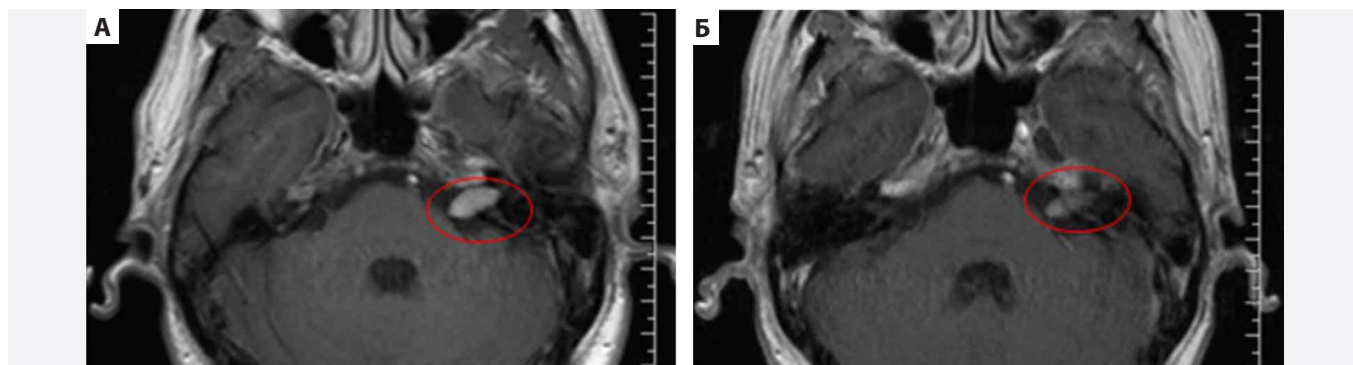


Рисунок 4. МРТ головного мозга в режиме Т1-ВИ с контрастированием у пациента с мелкоклеточным раком лёгкого на поздней стадии, получавшего противоопухолевое лечение. На постконтрастных Т1-ВИ (А) отмечается утолщение лицевого нерва с его интенсивным контрастированием (круг). На втором рисунке (Б) отчётливо видно, что уже через неделю после назначения гормональной терапии лучевые проявления начали регрессировать (круг) [16]

Figure 4. T1-WI MRI of the brain with contrast enhancement in a patient with late-stage small cell lung cancer who received anti-neoplastic treatment. Post-contrast T1-WI (A) shows thickening of the facial nerve with intense contrast enhancement (circle). The other image (Б) clearly shows that just one week after the onset of hormone therapy, the radiation effects began to regress (circle) [16]

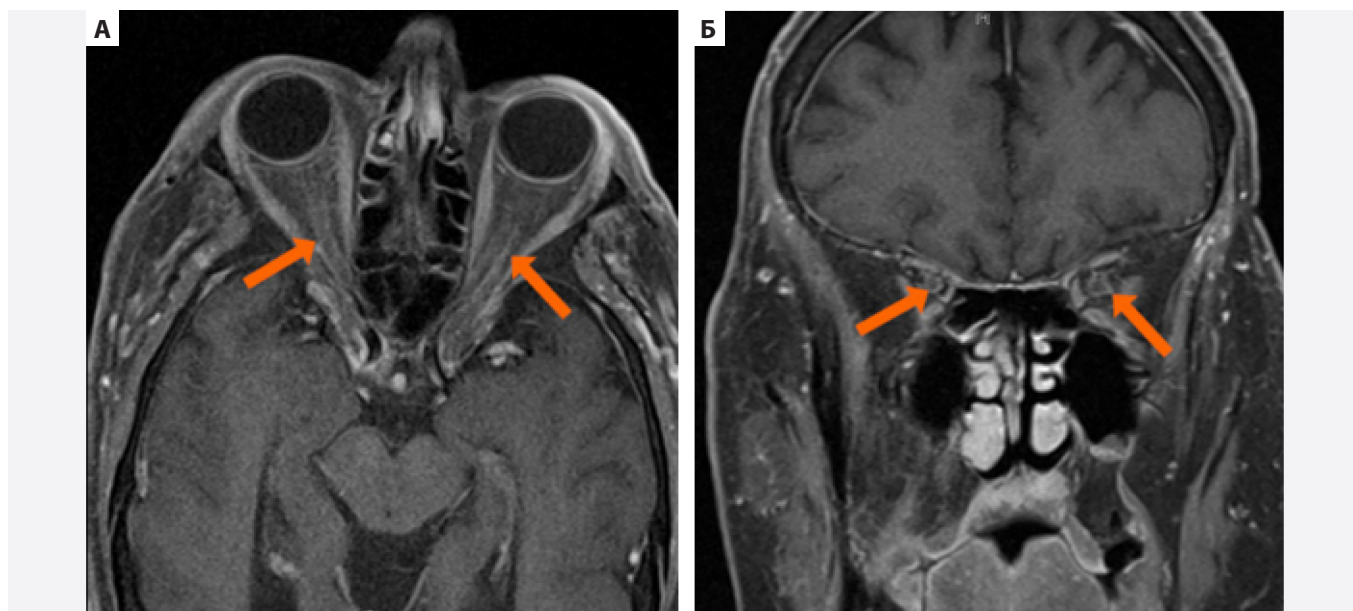


Рисунок 5. МРТ головного мозга в режиме Т1-ВИ с контрастированием (А, Б) у пациента 53 лет с меланомой, получающего ипилимумаб, с потерей зрения на правый глаз. На Т1-ВИ после контрастирования определяется незначительное кольцевидное периневральное контрастирование зрительных нервов, что соответствует их воспалению (стрелки) [17]

Figure 5. T1-WI MRI of the brain with contrast (A, Б) in a 53-year-old patient with melanoma receiving ipilimumab, with loss of vision in the right eye. T1-WI after contrast enhancement shows a slight ring-shaped perineural contrast enhancement of the optic nerves, which corresponds to their inflammation (arrows) [17]

### Плексопатии

Периферическая нервная система особенно уязвима к иммуноопосредованным нервно-мышечным осложнениям, вызванным неправильно направленными реакциями Т-клеток [18]. Плексопатии, возникающие как осложнение терапии ИКТ, являются редким, но потенциально инвалидирующим нежелательным явлением. Плексопатия – это поражение нервных сплетений, приводящее к неврологическим симптомам, таким как слабость, онемение, боль и нарушение функции поражённой конечности. При сравнении с другими иммуноопосредованными осложнениями (например, желудочно-кишечными расстройствами, такими, как колит) плексопатии и периферические полинейропатии встречаются относительно редко, их предполагаемая частота составляет 6,1–12% [19]. Для диагностики патологии применяется МРТ с контрастированием, позволяющая исключить другие причины плексопатий, электронейромиография, помогающая определить тип повреждения (демиелинизирующее, аксональное или смешанное), а также люмбальная пункция, которая может показать повышенный уровень белка при нормальном количестве клеток. На МРТ плечевого сплетения определяются:

- очаговая или сегментарная гиперинтенсивность на T2-ВИ (рис. 6);
- утолщение сплетения;
- патологическое контрастирование сплетения.

Дифференциальный диагноз проводится с полиомиелитом, радикулитами различной этиологии, невритами периферических нервов, опухолевыми процессами, воспалительными заболеваниями.

### Миозит

Миозит, развивающийся как осложнение терапии ИКТ, является достаточно серьёзным иммуноопосредованным осложнением. Миозит является потенциально инвалидирующим и опасным для жизни осложнением, при этом оно известно как наиболее распространённое неврологическое иgAE и составляет 32% всех зарегистрированных случаев в литературе [20, 21]. Наиболее распространёнными клиническими моделями являются конечностно-поясной (51%), глазной (43%), бульбарный (46%), шейно-лицевой (29%) [20]. Ассоциация скелетного миозита с миокардитом является достаточно частой находкой (24%) [20]. В некоторых тяжелых случаях может развиваться так называемый «синдром перекрёста», включающий миокардит, миозит и миастению Гравис. Этот синдром, хотя и встречается редко (0,1–0,3% пациентов), ассоциирован с высокой смертностью (40–60%). Клинически миозит проявляется миалгией и мышечной слабостью. Сообщается также о летальных исходах, в основном связанных с поражением сердца или дыхательной системы, таким образом, миозит является третьей по частоте причиной смерти среди неврологических иgAE [20]. Диагностика

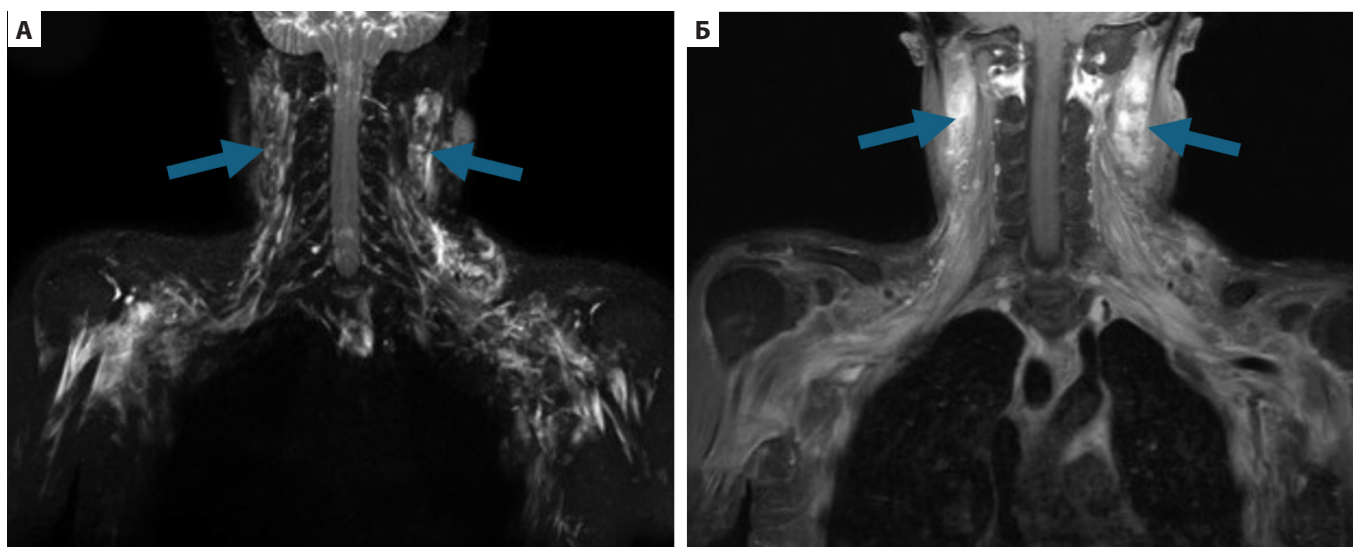


Рисунок 6. МРТ плечевых сплетений в режимах T2-STIR (А) и T1-ВИ с контрастированием у пациентки с лимфомой Ходжкина, получающей терапию ниволумабом, с мышечной слабостью и ощущением скованности и покалывания в правом предплечье. МРТ выявила утолщение и повышенный сигнал от всех сегментов обоих плечевых сплетений на T2-STIR (А, стрелки). На T1-ВИ после контрастирования (Б) определяется диффузное контрастирование плечевых сплетений (стрелки). Пациентка сообщила о частичном восстановлении мышечной силы в правом предплечье через месяц после начала приема ГКС [19]

Figure 6. MRI of the brachial plexuses in T2-STIR (A) and T1-WI modes with contrast enhancement in a patient with Hodgkin's lymphoma receiving nivolumab therapy, with muscle weakness and a feeling of stiffness and tingling in the right forearm. MRI revealed thickening and increased signal from all segments of both brachial plexuses on T2-STIR (A, arrows). On T1-WI after contrast enhancement (B), diffuse contrast enhancement of the brachial plexuses is seen (arrows). The patient reported partial recovery of muscle strength in the right forearm one month after starting GCS [19]

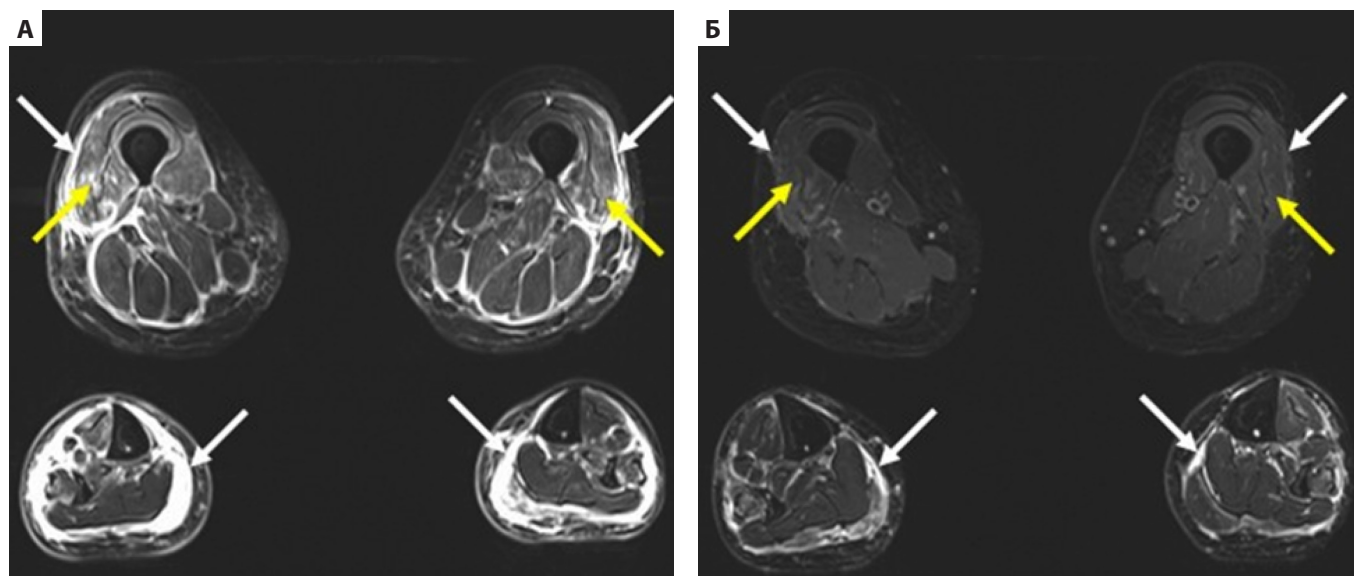


Рисунок 7. МРТ нижних конечностей в режиме T2 DIXON water пациента, 63 лет, с глиобластомой grade 4, получающего лечение ниволумабом, с жалобами на рецидивирующие эпизоды миалгии, лихорадки и слабости. МРТ в начале лечения (А) демонстрирует гиперинтенсивный МР-сигнал от фасций (белые стрелки) и от латеральной широкой мышцы бедра (жёлтые стрелки) с обеих сторон. Через 5 месяцев (Б) на фоне гормональной терапии отмечается регресс ранее выявленных изменений [20]

Figure 7. MRI of the lower extremities in T2 DIXON water mode of a 63-year-old patient with grade 4 glioblastoma receiving nivolumab treatment, complaining of recurrent episodes of myalgia, fever, and weakness. MRI at the onset of treatment (A) shows a hyperintense MR signal from the fasciae (white arrows) and from the lateral vastus muscle of the thigh (yellow arrows) on both sides. After five months (Б), in the setting of hormone therapy, regression of the previously identified changes is noted [20]

миозита требует комплексного подхода. Важны клинические проявления, МРТ сердца и поражённых мышц, лабораторные исследования (мышечные ферменты – КФК, альдолаза, тропонин I). Электронейромиография может выявить миопатические изменения, а биопсия мышц подтверждает диагноз, демонстрируя мионекроз и инфильтрацию Т-лимфоцитами и макрофагами [20]. На МРТ конечностей у пациентов с миозитом определяются:

- гиперинтенсивный МР-сигнал от фасций и поражённых мышц на T2-ВИ (рис. 7);
- утолщение мышц;
- патологическое контрастирование мышц и фасций.

Дифференциальный диагноз проводится с полимиозитом и дерматомиозитом.

### Заключение

Учитывая перспективы более широкого использования терапии ИКТ в будущем, представленная информация может оказаться ценным инструментом для неврологов и врачей-онкологов в ранней диагностике и лечении иммуноопосредованных нежелательных явлений, связанных с поражением спинного мозга и периферической нервной системы. Хотя неврологические осложнения на фоне терапии ИКТ встречаются относительно редко, они представляют собой серьёзную проблему. Важность лучевой диагностики неврологических осложнений

заключается в основном в предотвращении потенциально опасных методов лечения и своевременном принятии решения о необходимости прекращения терапии.

### Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: А.Е. Хахилева, А.Е. Герасюта

Сбор, анализ и интерпретация данных: все авторы

Подготовка и редактирование статьи: А.Е. Герасюта

Исправление статьи: все авторы

Утверждение окончательной версии: все авторы

### Author contribution statement

Concept and design: A.E. Khakhileva, A.E. Gerasyuta

Data collection, analysis, and interpretation: all authors

Manuscript preparation and editing: A.E. Gerasyuta

Manuscript revision: all authors

Final version approval: all authors

### Литература/References

1. Зяблова Е.И., Нефедова Л.Н., Порханов В.А. Лучевая диагностика иммунотерапевтических осложнений. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(3):44-53. DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-3-44-53
2. Nagai H, Muto M. Optimal management of immune-related adverse events resulting from treatment with immune checkpoint inhibitors: a review and update. Int J Clin Oncol. 2018 Jun;23(3):410-420. doi: 10.1007/s10147-018-1259-6. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29516216.
3. El Osta B, Hu F, Sadek R, Chintalapally R, Tang SC. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: Meta-analysis

and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Nov;119:1-12. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.09.002. Epub 2017 Sep 8. PMID: 29065979.

4. Зяблова Е. И. Визуализация побочных эффектов противоопухолевой терапии / Е. И. Зяблова. – Краснодар: Кубанский государственный медицинский университет, 2025. – 156 с. – EDN YCEOIW.

5. Pozzessere C, Mazini B, Omoumi P, Jreige M, Noirez L, Digkila A, Fasquelle F, Sempoux C, Dromain C. Immune-Related Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors and CAR-T Cell Therapy: A Comprehensive Imaging-Based Review. *Cancers (Basel)*. 2024 Jul 19;16(14):2585. doi: 10.3390/cancers16142585. PMID: 39061225; PMCID: PMC11274393.

6. Picca A, Berzero G, Bihan K, Jachiet V, Januel E, Cous-tans M, Cauquil C, Perrin J, Berlanga P, Kramkimel N, Garel B, Devic P, Ducray F, Benazra M, Bompaire F, Leclercq D, Michot JM, Ammari S, Psimaras D. Longitudinally Extensive Myelitis Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Neuro Immunol Neuroinflamm*. 2021 Feb 26;8(3):e967. doi: 10.1212/NXI.0000000000000967. PMID: 33637598; PMCID: PMC7954463.

7. Oliveira MCB, de Brito MH, Simabukuro MM. Central Nervous System Demyelination Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: Review of the Literature. *Front Neurol*. 2020 Dec 11;11:538695. doi: 10.3389/fneur.2020.538695. PMID: 33362680; PMCID: PMC7759512.

8. Han C, Ma JA, Zhang Y, Jiang Y, Hu C, Wu Y. Guillain-Barre syndrome induced by pembrolizumab and sunitinib: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2020 Jul;13(1):38-42. doi: 10.3892/mco.2020.2042. Epub 2020 May 5. PMID: 32499912; PMCID: PMC7265222.

9. Li Y, Zhang X, Zhao C. Guillain-Barré Syndrome-Like Polyneuropathy Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of 33 Cases. *Biomed Res Int*. 2021 Aug 19;2021:9800488. doi: 10.1155/2021/9800488. PMID: 34458371; PMCID: PMC8390151.

10. Cherukuri PB, Tayyeb M, Gaddameedi SR, Du D, Meghal T. Pembrolizumab-induced Guillain-Barré syndrome in triple-negative breast cancer: A case report. *World J Clin Oncol* 2025; 16(2): 9782

11. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEY-NOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093. Epub 2015 Apr 19. PMID: 25891173.

12. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA; National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 10;36(17):1714-1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29442540; PMCID: PMC6481621.

13. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016 Aug 13;388(10045):717-27. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26948435.

14. Никитин С. С., Борискина Л. М. Иммуноглобулины в неврологической практике: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни* 2019;9(1):32–51.

15. Vieira GD, Boldrini VO, Schlindwen L, de Souza Filho ECP, Schulz ME, de Souza FF, Trevisani JP, Campezo PH, Haag A, Gonçalves MVM. Cranial neuropathies related to immune checkpoint inhibitors. *J Neuroimmunol*. 2025 Dec 15;409:578752. doi: 10.1016/j.jneuroim.2025.578752. Epub 2025 Sep 8. PMID: 40957152.

16. Dang, Y., Wang, M., Li, W. et. al. Facial nerve injury immune related adverse events associated with adjuvant pembrolizumab therapy: A case report. *World Academy of Sciences Journal*, 2, 22. <https://doi.org/10.3892/wasj.2020.63>.

17. Wilson M.A., Guld K., Galetta S. et. al. Acute visual loss after ipilimumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. 2016 Oct 18;4:66. doi: 10.1186/s40425-016-0170-9. PMID: 27777775; PMCID: PMC5067900

18. Alhammad RM, Dronca RS, Kottschade LA, Turner HJ, Staff NP, Mauermann ML, Tracy JA, Klein CJ. Brachial Plexus Neuritis Associated With Anti-Programmed Cell Death-1 Antibodies: Report of 2 Cases. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2017 Sep 1;1(2):192-197. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2017.07.004. PMID: 30225416; PMCID: PMC6134904.

19. Park C, Kim KT. Demyelinating polyneuropathy combined with brachial plexopathy after nivolumab therapy for hodgkin lymphoma: a case report. *BMC Neurol*. 2023 Mar 30;23(1):130. doi: 10.1186/s12883-023-03177-8. PMID: 36997886; PMCID: PMC10061856.

20. Vicino A, Hottinger AF, Latifyan S, Boughdad S, Becce F, Prior JO, Kuntzer T, Brouland JP, Dunet V, Obeid M, Théaudin M. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis: diagnostic pitfalls and imaging contribution in a real-world, institutional case series. *J Neurol*. 2024 Apr;271(4):1947-1958. doi: 10.1007/s00415-023-12134-x. Epub 2023 Dec 23. PMID: 38141128; PMCID: PMC10973051.

21. Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muñoz-Castrillo S, Honnorat J, Vogrig A. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Neurology*. 2021 Apr 20;96(16):754-766. doi: 10.1212/WNL.0000000000011795. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33653902.

## Сведения об авторах

**Герасюта Анна Евгеньевна**, врач-рентгенолог рентгеновского отделения, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0009-4355-6301>.

**Кривницкая Елена Юрьевна**, врач-рентгенолог рентгеновского отделения, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0002-4743-7907>

**Хахилева Анастасия Евгеньевна**, врач-рентгенолог рентгеновского отделения, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0000-2245-9400>.

**Порханов Владимир Алексеевич**, академик РАН, профессор, д.м.н., главный врач, НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Information about the authors**

**Anna E. Gerasyuta**, Radiologist, Radiology Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant Professor, Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0009-4355-6301>.

**Elena Yu. Krivitskaya**, Radiologist, Radiology Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant Professor, Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0002-4743-7907>

**Anastasia E. Khakhileva**, Radiologist, Radiology Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0000-2245-9400>.

**Vladimir A. Porhanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of the Oncology Department with the Thoracic Surgery Course, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

### **Conflict of interest statement**

*The authors have no conflict of interest to declare.*