

## Гипофизит как проявление нейротоксичности при лечении онкологических заболеваний

Е.Ю. Кривицкая<sup>1,2</sup>, Е.И. Зяблова<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

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

### Резюме

Неврологическая токсичность является редким, но очень серьёзным, а в ряде случаев летальным осложнением терапии онкологических заболеваний. Гипофизит, как одно из проявлений такого рода побочных эффектов, не является классическим осложнением и, как правило, обусловлен применением анти-CTLA-4-антигенов. МРТ-исследование селлярной области играет ключевую роль в диагностике данного состояния, позволяя выявить увеличение размеров гипофиза, изменение его структуры, а также оценить динамику процесса на фоне терапии.

**Ключевые слова:** гипофизит, нейротоксичность, онкологические заболевания

## Hypophysitis as a Manifestation of Neurotoxicity in the Treatment of Cancer

Elena Yu. Krivitskaya<sup>1,2</sup>, Elena I. Zyablova<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

\* Elena I. Zyablova, 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

Neurological toxicity is a rare but highly serious – and in some cases fatal – complication of cancer therapy. Hypophysitis is a manifestation of this spectrum of adverse effects, being not a classical complication. It is typically associated with the use of anti-CTLA-4 agents. Magnetic resonance imaging (MRI) of the sellar region plays a key role in the diagnosis of this condition, enabling the detection of pituitary enlargement, structural alterations, and evaluation of disease dynamics during therapy.

**Keywords:** hypophysitis, neurotoxicity, oncological diseases

Неврологическая токсичность представляет собой относительно редкое, однако серьёзное осложнение, возникающее в процессе лечения онкологических заболеваний. Его частота колеблется в пределах от 1 до 5%, что определяется характером применяемой терапии [1]. Иммуноterapia с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек (ICI) стала одним из перспективных направлений современной онкологической практики. Эта методика предполагает применение моноклональных антител, направленных на блокировку рецепторов CTLA-4 (например, ипилимумаб и тремелимумаб) и PD-1 (ниволумаб и пембролизумаб). Благодаря такому подходу достигается стимуляция активности Т-лимфоцитов, повышающая способность иммунной системы уничтожать раковые клетки, что обеспечивает значительные достижения в борьбе с различными видами злокачественных новообразований [2]. CAR-T-терапия, основанная на использовании химерных антигенных рецепторов Т-лимфоцитов, относится к новейшим технологиям адаптивного метода иммуноtherпии. Она направлена на мобилизацию собственной иммунной системы пациента для целенаправленного уничтожения

опухолевых клеток. Метод включает последовательные этапы: выделение Т-лимфоцитов из периферической крови больного, их последующую генетическую модификацию с целью приобретения способности эффективно атаковать опухоль, и повторное введение модифицированных клеток пациенту. Эффективность данного метода доказана при лечении целого ряда гематологических форм злокачественных опухолей, таких как хронический лимфолейкоз, неходжкинские лимфомы и множественная миелома. Вместе с тем терапия CAR-T обладает существенными рисками и побочными реакциями, нуждающимися в дальнейшем изучении и разработке подходов для снижения их выраженности [1, 3]. Гипофизит, относящийся к числу неврологических осложнений, диагностируется достаточно редко (частота составляет от 3 до 17,4%). Чаще всего это явление связывают с лечением анти-CTLA-4 антителами, что предположительно объясняется присутствием экспрессии CTLA-4 в клетках нормального гипофиза и воздействием Т-лимфоцитов на ткани гипофиза. Иммуноtherпия, использующая ингибирование контрольных точек, способна инициировать чрезмерно интенсивную иммунную реакцию,

иногда приводящую к формированию аутоиммунных поражений различных органов, включая гипофиз, что влечёт за собой развитие гипофизита [2–4].

Гипофизит, проявляющийся в качестве осложнения нейротоксического характера, относится к редким состояниям, встречающимся примерно в 3–17,4% случаев. Чаще всего гипофизит развивается вследствие лечения препаратами-анти-CTLA-4 антителами. Предполагается, что это связано с экспрессии молекул CTLA-4 в здоровой ткани гипофиза и вызвано разрушением клеток гипофиза Т-лимфоцитами. Нарушение иммунной регуляции контрольных точек способно вызвать бесконтрольную активацию иммунитета, что иногда приводит к развитию аутоиммунных процессов в различных органах, включая гипофиз, вызывая гипофизит [2–4].

Временной интервал, в течение которого может манифестировать гипофизит после инициации иммунотерапии, подвержен значительным вариациям в зависимости от используемого препарата. Согласно данным клинических наблюдений, этот процесс может начаться спустя несколько месяцев после начала лечения, наиболее часто проявляясь через 9 недель. В контексте факторов риска, следует отметить, что мужской пол является предиктором заболевания с соотношением заболеваемости 4:1. Кроме того, пожилой возраст также ассоциирован с повышенным риском развития гипофизита, при этом средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 59 лет [2, 5].

Наиболее высокая вероятность развития гипофизита обусловлена использованием ипилимумаба. Принято считать, что риск возникновения данного осложнения при этом напрямую зависит от дозы применяемого препарата. Но имеются работы, в которых показано отсутствие такой корреляции. Кроме того, пациенты, получающие сопутствующую химиотерапию или радиотерапию головного мозга, имеют более низкий риск развития гипофизита, что может быть обусловлено истощением иммунных клеток [6].

В 45% случаев гипофизит, возникающий как следствие нейротоксичности, протекает бессимптомно. Однако возможно появление неспецифичных жалоб, таких как повышенная утомляемость, головные боли, мышечные боли, тошнота, нарушение сознания, снижение аппетита, ощущение холода, а также признаки гормональной недостаточности. Например, почти у 90% больных наблюдается недостаточность адренокортикотропного гормона, тогда как низкое содержание тиреотропного гормона регистрируется приблизительно у 80% пациентов. Редко отмечается развитие несахарного диабета, что вместе с результатами МРТ помогает провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями гипоталамо-гипофизарной зоны [2, 5, 7].

«Золотым стандартом» в диагностике гипофизита является биопсия гипофиза с последующим гистологическим исследованием полученного образца, являющаяся инвазивной методикой, в связи с чем применение её ограничено. В случае отсутствия показаний к хирургическому вмешательству, диагноз гипофизита устанавливается на основании клинических, лабораторных и нейровизуализационных данных. МРТ является предпочтительным методом диагностики при подозрении на гипофизит, позволяющим выявить изменения в данной области ещё до появления клинических симптомов [5, 7]. В протокол МРТ-исследования рекомендуется включать T1-ВИ до и после внутривенного введения контрастного препарата, а также T2-ВИ (в корональных, сагиттальных и аксиальных плоскостях), с минимально возможной толщиной среза. Заподозрить гипофизит по данным МРТ можно по ряду признаков: симметричное увеличение объёма гипофиза в сочетании с утолщением воронки (или без него), диффузная неоднородность сигнала от ткани аденогипофиза, отсутствие типичного гиперинтенсивного сигнала на T1-ВИ от задней доли. Стоит отметить, что в ряде случаев увеличение размеров гипофиза может быть неочевидным в связи с его исходно небольшими размерами и без оценки исследований в динамике интерпретация результатов затруднительна (рис. 1) [3, 6].

В процессе проведения МРТ с усилением в активной фазе заболевания наблюдается интенсивное и неоднородное накопление контрастного препарата аденогипофизом [3, 6].

В случае подозрения на гипофизит, результаты нейровизуализации помогают провести дифференциальную диагностику и исключить у пациентов всех возрастов аденому гипофиза, герминому, гистиоцитоз из клеток Лангерганса у подростков, краниофарингеому, кисту

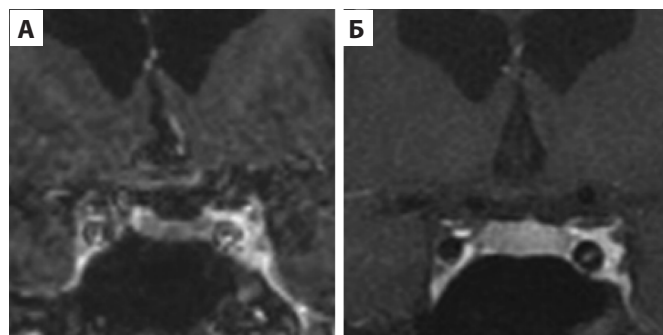
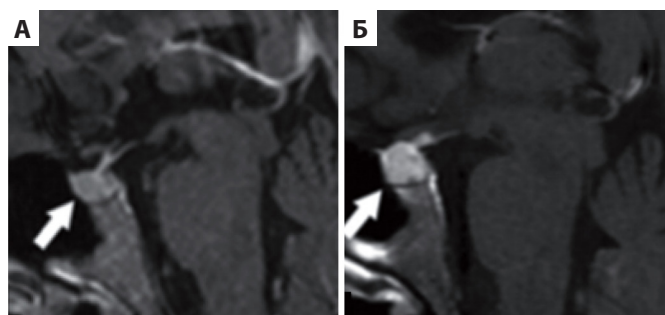


Рисунок 1. Гипофизит. МРТ гипофиза в корональной плоскости в режиме T1-ВИ с контрастированием. Умеренное увеличение размеров гипофиза, неявное без сравнения исследований в динамике. А – до появления клинической симптоматики, Б – после клинической манифестации [7]  
Figure 1. Hypophysitis. MRI of the pituitary gland in the coronal plane in T1-WI mode with contrast enhancement. Moderate enlargement of the pituitary gland, not obvious without comparison of studies over time. A – before the onset of clinical symptoms, B – after clinical manifestation [7]



**Рисунок 2. Гипофизит.** Пациентка, 47 лет, получающая терапию ипилимумабом, жалобы на головную боль через 2 недели после начала терапии. На сагиттальном постконтрастном T1-ВИ до начала лечения определяется нормального размера гипофиз (А). Через 2 недели после начала терапии выявлено увеличение гипофиза с утолщением воронки (Б) [8]  
**Figure 2. Hypophysitis.** A 47-year-old female patient receiving ipilimumab therapy complained of headache 2 weeks after the onset of therapy. On sagittal post-contrast T1-WI before treatment, the pituitary gland is of normal size (A). Two weeks after therapy initiation, enlargement of the pituitary gland with thickening of the infundibulum is detected (B) [8]

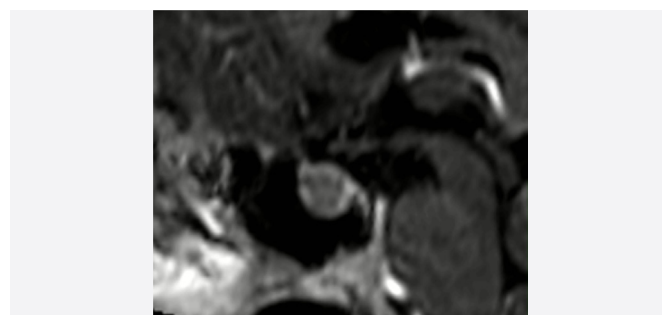
кармана Ратке и другие опухоли хиазмально-селлярной области. Кроме того, МРТ позволяет обнаружить вторичные изменения в гипоталамо-гипофизарной области, которые могут стать причиной гипопитуитаризма и несахарного диабета (рис. 2).

Помимо выявления основной патологии, МРТ исследование позволяет провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями селлярной области у пациентов всех возрастных категорий.

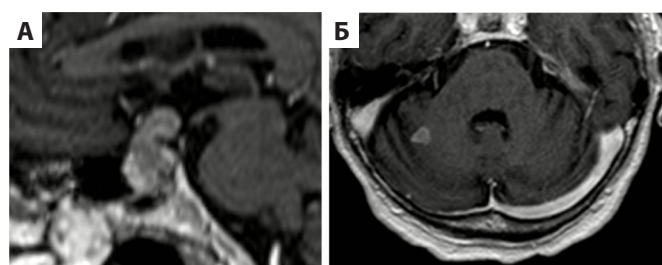
При первичном исследовании по поводу гипофизита наибольшие трудности в дифференциально-диагностическом поиске возникают при исключении аденомы гипофиза. Данное образование, как правило, приводит к асимметричному увеличению размеров гипофиза с отклонением воронки в ту или иную сторону. Аденомы, как правило, характеризуются медленным ростом и постепенным прогрессированием. При функционирующих образованиях клинически данная патология проявляется гиперсекрецией пролактина, СТГ и АКТГ (рис. 3).

У пациентов с установленным онкологическим заболеванием необходимо исключить метастатическое поражение гипофиза и его воронки. В клиническом плане на первое место выходят симптомы пангипопитуитаризма, хиазмальный синдром и головная боль (рис. 4). Немаловажно выявление других церебральных очагов метастатической диссеминации [9].

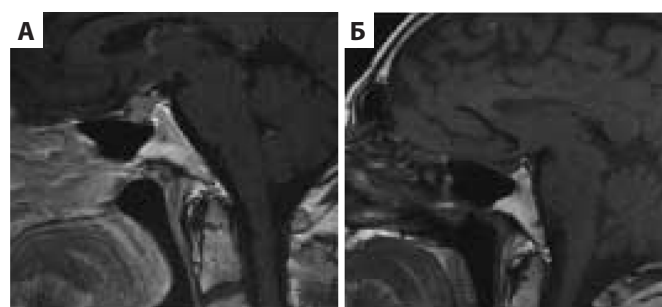
Среди дифференциально-диагностических признаков гипофизита можно выделить результаты мониторинга во время лечения кортикостероидами. При эффективности терапии отмечается быстрое уменьшение размеров гипофиза и воронки (рис. 5). Однако в некоторых случаях эти изменения носят



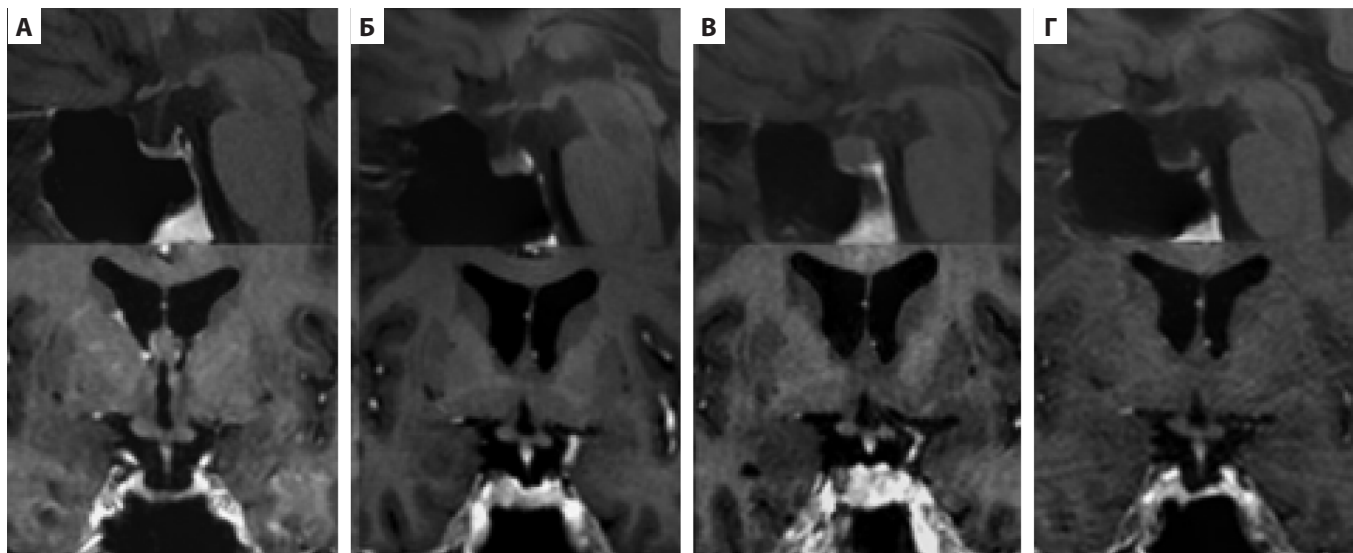
**Рисунок 3. Аденома гипофиза.** МРТ-исследование пациентки с гиперпролактинемией в режиме T1-ВИ после контрастирования. Отмечается увеличение размеров гипофиза с неоднородным контрастным усилением  
**Figure 3. Pituitary adenoma.** MRI scan of a patient with hyperprolactinemia in T1-WI mode after contrast enhancement. An increase in the size of the pituitary gland with heterogeneous contrast enhancement is noted



**Рисунок 4. Пациент с раком лёгкого.** МРТ-исследование в режиме T1-SPGR после внутривенного контрастирования. Выявляется объёмное поражение селлярной области (А), а также метастаз в правой полушарии мозжечка (Б)  
**Figure 4. Patient with lung cancer.** MRI scan in T1-SPGR mode after intravenous contrast administration. A volumetric lesion in the sellar region (A) and metastasis in the right hemisphere of the cerebellum (B) are detected



**Рисунок 5. Гипофизит.** Пациент, 59 лет, после 3-го курса ипилимумаба по поводу рецидива метастатической меланомы. В течение одной недели отмечает головную боль и сильную слабость. На сагиттальном постконтрастном T1-ВИ определяется увеличение гипофиза (А). В динамике через 3 месяца размеры гипофиза нормализовались (Б) [10]  
**Figure 5. Hypophysitis.** A 59-year-old patient after the third course of ipilimumab for recurrent metastatic melanoma. During one week, he was experiencing headaches and severe weakness. A sagittal post-contrast T1-WI shows enlargement of the pituitary gland (A). Following three months, the size of the pituitary gland returned to normal (B) [10]



*Рисунок 6. Гипофизит. Мужчина, 59 лет. На постконтрастных T1-ВИ визуализируется уменьшенный в размерах гипофиз за 1 месяц до начала терапии (А). После двух приёмов препарата отмечается незначительное увеличение гипофиза (Б) при отсутствии клинической симптоматики. Примерно через 1 неделю после третьего цикла терапии выявлено значительное увеличение гипофиза, появились головные боли и усталость, в лабораторных данных выявлен гипопитуитаризм (В). Нормализация размеров гипофиза примерно через 1 месяц (Г) [11]*

*Figure 6. Hypophysitis. Male patient, 59 years old. Post-contrast T1-WI shows a reduced pituitary gland one month before therapy initiation (A). After two doses of the drug, a slight increase in the pituitary gland (B) with no clinical symptoms is observed. Approximately one week after the third cycle of therapy, a significant enlargement of the pituitary gland was detected, headaches and fatigue appeared, and laboratory data revealed hypopituitarism (B). Normalization of pituitary gland size approximately one month later (G) [11]*

временный характер, и впоследствии может произойти повторное увеличение гипофиза [6]. В научной литературе, посвящённой данной проблеме, отмечается, что процесс уменьшения объема гипофиза может варьироваться по продолжительности от одной недели до 3–8 недель [7].

В рамках долгосрочной динамики возможно развитие атрофических изменений в аденогипофизе, что приводит к формированию синдрома «пустого» турецкого седла. Параллельно могут наблюдаться фиброзные трансформации в структуре гипофиза, что указывает на прогрессирующее замещение паренхиматозной ткани соединительной тканью (рис. 6). Кроме того, при проведении последующих МРТ исследований возможно выявление субтотального или тотального снижения накопления контрастного вещества аденогипофизом, вплоть до появления участков с полным отсутствием контрастного усиления [6].

### **Заключение**

Развитие гипофизита, несмотря на его потенциальное негативное влияние на пациента, не должно служить основанием для прекращения противоопухолевой терапии. В таких случаях необходимо внедрение заместительной терапии для коррекции вторичного гипокортицизма, гипотиреоза, а также, при возможности, гипогонадизма. Дополнительно может возникнуть потребность в лечении несахарного диабета, что требует индивидуального подхода и тщательной медицинской оценки [4].

### **Литература/References**

1. 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.
2. Kluczyński Ł, Gilis-Januszewska A, Rogoziński D, Pantośliński J, Hubalewska-Dydejczyk A. Hypophysitis – new insights into diagnosis and treatment. *Endokrynol Pol*. 2019;70(3):260-269. doi: 10.5603/EP.a2019.0015. PMID: 31290557.
3. Зяблова Е.И. Визуализация побочных эффектов противоопухолевой терапии: монография. – Печатный двор Кубани, 2025. – 156с. ISBN 978-5-6050730.
4. Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. Поражение желез внутренней секреции как осложнение иммунотерапии в практике онколога. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2018;14(4):174-182. <https://doi.org/10.14341/ket9875>.
5. Зяблова Е.И., Нефедова Л.Н., Порханов В.А. Лучевая диагностика иммунотерапевтических осложнений. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2020;3(3):44-53.
6. Воронцов А.В., Бабаева Д.М., Владимирова В.П., Дубовицкая Т.А., Гаврилова А.О., Белая Ж.Е., Мокрышева Н.Г. Клинико-рентгенологическая диагностика гипофизита: обзор литературы и собственные наблюдения. *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(2):16-33. <https://doi.org/10.14341/probl12777>.
7. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary*. 2016 Feb;19(1):82-92. doi: 10.1007/s11102-015-0671-4. PMID: 26186958.
8. Vani V, Maglia C, Giannetto G, Pusceddu L, Timpani A, Doronzio VM, et al. Checkpoint inhibitor related adverse events: what the radiologist should be aware of. DOI: 10.26044/ecr2019/C-1319.

9. Кардаильская Д.О., Носуля И.Г., Зяблова Е.И., Орлова Е.Б., Гвинджия С.Г., Попова А.Н., Порханов В.А. Роль МРТ с контрастированием в диагностике вторичного поражения головного мозга у пациентов с раком легкого. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(4):74-81. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-74-81>.

10. Juszczak A, Gupta A, Karavitaki N, Middleton MR, Grossman AB. Ipilimumab: a novel immunomodulating therapy causing autoimmune hypophysitis: a case report and review. *Eur J Endocrinol*. 2012 Jul;167(1):1-5. doi: 10.1530/EJE-12-0167. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22495490.

11. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, Nachtigall L. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):4078-85. doi: 10.1210/jc.2014-2306. Epub 2014 Jul 31. PMID: 25078147.

### Сведения об авторах

**Зяблова Елена Игоревна**, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет; заведующий рентгеновским отделением, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского;

главный внештатный рентгенолог МЗ Краснодарского края (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6845-5613>

**Кривицкая 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>

### Information about the authors

**Elena I. Zyablova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor Head of the Department of Radiation Diagnostics No. 2, Kuban State Medical University; Head of the X-ray Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Chief Freelance Radiologist of the Ministry of Health of the Krasnodar Region (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-6845-5613>.

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