

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-006.484-053-08:615.849.1

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПСЕВДОПРОГРЕССИЯ — НОВЫЙ
ФЕНОМЕН ПРИ МОНИТОРИНГЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ГЛИОМАМИ
ПРИ ПОМОЩИ ПЭТ/КТ С [¹¹C]МЕТИОНИНОМ**^{1,2}Т. Ю. Скворцова, ¹Ж. И. Савинцева, ¹А. Ф. Гурчин, ¹Т. Н. Трофимова¹Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

Увеличение продолжительности жизни больных с опухолями головного мозга и регулярное наблюдение за эффективностью их лечения способствовали идентификации редких отсроченных побочных эффектов облучения на головной мозг. В работе представлены результаты позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с [¹¹C]метионином 4 больных со злокачественной церебральной глиомой, у которых в период мониторинга лечения обнаружен феномен транзиторного увеличения захвата [¹¹C]метионина в коре головного мозга. Стереотипичный унилатеральный высокий захват [¹¹C]метионина в коре заднего отдела полушария большого мозга топографически расходился с радиологическими нарушениями, не сопровождался усугублением клинико-неврологической симптоматики или появлением эпилептических припадков. Результаты обследования и последующего наблюдения подтвердили обратимый характер метаболической гиперфункции и исключили ее опухолевую природу. Клинико-инструментальная общность представленных случаев позволила выделить диагностические критерии феномена метаболической псевдопрогрессии и сопоставить их с критериями клинико-радиологического синдрома, получившего название SMART (инсультоподобные приступы мигрени после лучевой терапии), и собственными наблюдениями 2 больных. В статье подробно обсуждаются сходства и различия обнаруженной метаболической гиперфункции с ранее известными феноменами и возможные механизмы их развития. Знание особенностей картины метаболической псевдопрогрессии при ПЭТ с [¹¹C]метионином поможет избежать гипердиагностики продолженного роста опухолей головного мозга и чрезмерно агрессивного подхода в ведении больных.

Ключевые слова: SMART-синдром, ПЭТ/КТ, [¹¹C]метионин, глиома, продолженный рост опухоли.

**METABOLIC PSEUDOPROGRESSION AS NEW PHENOMENON
ON [¹¹C]METHIONINE PET/CT DURING TREATMENT
MONITORING OF PATIENTS WITH MALIGNANT CEREBRAL
GLIOMA**^{1,2}T. Yu. Skvortsova, ¹Zh. I. Savintseva, ¹A. F. Gurchin, ¹T. N. Trofimova¹N. P. Bechtereve Institute of the Human Brain of Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

With improved treatment for cerebral gliomas leading to longer survival, late rare complications of radiation therapy on the brain are more frequently observed. The paper presents the results of positron emission tomography (PET) with [¹¹C]methionine in 4 patients with malignant cerebral glioma, in whom the phenomenon of transient diffuse high [¹¹C]methionine uptake in the cerebral cortex was detected during treatment monitoring. The unilateral high [¹¹C]methionine uptake in the posterior portion of the cerebral hemisphere was stereotyped and easy to recognize. Nevertheless high amino acid uptake on PET did not match with structural abnormalities on MRI and was not accompanied by aggravation of neurological symptoms or by epileptic seizures. The results of the follow-up examinations excluded tumor recurrence. The control PET/CT scans showed complete resolution of the abnormal [¹¹C]methionine uptake. The clinical and instrumental similarity of the presented cases allowed to establish the diagnostic criteria for the phenomenon of metabolic pseudoprogression and to compare them with the criteria of the SMART syndrome (stroke-like migraine attacks after radiation therapy). Two cases with SMART syndrome are presented as a comparison group. The similarities and discrepancies of unusual metabolic hyperfunction with previously known phenomena and possible mechanisms for their development are discussed. It is important for clinicians and

radiologists to be aware of the characteristic imaging findings of the metabolic pseudoprogression on PET with [^{11}C]methionine to avoid overdiagnosis of the brain tumor recurrence and aggressive treatment approach.

Key words: SMART syndrome, PET/CT, [^{11}C]methionine, glioma, recurrence.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2018-9-4-21-30>

Введение. Глиальные опухоли составляют около 80% первичных злокачественных опухолей головного мозга. Несмотря на общий неудовлетворительный прогноз, современные успехи в развитии технологий облучения и противоопухолевых препаратов привели к увеличению продолжительности жизни пациентов, появились больные с глиобластомой, пережившие 5-летний период после начала лечения. Это способствовало увеличению времени наблюдения и идентификации отсроченных побочных эффектов воздействия противоопухолевой терапии на головной мозг. Основным методом их обнаружения является магнитно-резонансная томография (МРТ), на результатах которой базируется оценка эффективности лечения церебральных опухолей. Среди побочных эффектов терапии наиболее часто встречаются лучевые поражения головного мозга, но низкая специфичность МРТ с контрастным усилением (КУ) не позволяет их уверенно разграничить с продолженным ростом опухоли. Для решения этой диагностической дилеммы активно используется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с препаратами класса аминокислот, в частности, с [^{11}C]метионином. ПЭТ/КТ с [^{11}C]метионином также эффективна для мониторинга противоопухолевой терапии. Эти преимущества ПЭТ/КТ с [^{11}C]метионином привели к активному использованию этого метода в нашей клинике на этапе послеоперационного наблюдения больных с глиальными опухолями. В процессе длительного мониторинга эффективности лечения этих больных мы обратили внимание на транзиторные изменения характера захвата аминокислоты в коре головного мозга, которые не были обусловлены опухолевым процессом.

Целью нашей работы стало описание ПЭТ-семiotики обратимых изменений захвата [^{11}C]метионина в коре головного мозга у больных со злокачественной церебральной глиомой в отдаленном периоде ее лечения, сопоставление ПЭТ-нарушений с результатами МРТ-контроля и сравнение выявленной метаболической дисфункции с клинко-инструментальными данными пациентов со SMART-синдромом (англ. *stroke-like migraine attacks after radiation therapy* — инсультоподобные приступы мигрени после лучевой терапии).

Материалы и методы. Среди ПЭТ-исследований, выполненных более чем у 1000 больных с целью мониторинга лечения глиальной опухоли головного мозга, мы выявили 4 больных, у которых в процессе ПЭТ-мониторинга их лечения были обнаружены стереотипичные нарушения захвата [^{11}C]метионина,

которые спонтанно регрессировали в ближайшие месяцы после их выявления. Каждый больной был ретроспективно включен в выборку на основе оценки клинической симптоматики и анализа результатов МРТ и ПЭТ с [^{11}C]метионином в динамике, которые исключили опухолевый генез выявленных нарушений. Группа сравнения включала 2 больных с характерными клинко-радиологическими проявлениями SMART-синдрома. Общая характеристика больных представлена в таблице. У одного больного первые исследования были выполнены на позитронно-эмиссионном томографе, предназначенном для обследования головы (Scanditronix PC2048, Sweden). Все остальные обследования проведены на позитронно-эмиссионном томографе, совмещенном с 16-срезовым компьютерным томографом — ПЭТ/КТ Gemini TF BASE (Philips, Netherlands). Обследование началось через 10 минут после введения 6–9 мКи [^{11}C]метионина в зависимости от массы тела больного. Продолжительность скана составляла от 20 минут при моноПЭТ с сокращением времени сканирования до 10 минут при ПЭТ/КТ. **Радиофармпрепарат** (РФП) L-[метил- ^{11}C]-метионин ([^{11}C]метионин). получали *on-line* ^{11}C -метилированием L-гомоцистеин тиолактон гидрохлорида (лактона) на картридже с сорбентом для твердофазной экстракции tC18 [1]. Синтез [^{11}C]метионина осуществлялся на полностью автоматизированном модуле, сконструированном в ИМЧ РАН.

Анализ ПЭТ-результатов проводился на специальной рабочей станции, с возможностью совмещения КТ- и ПЭТ-изображений. Оценка базировалась на стандартном визуальном анализе изображений и вычислении индекса накопления [^{11}C]метионина (ИН), который рассчитывали путем деления активности радиотрейсера в зоне интереса диаметром 8–10 мм на величину активности РФП в участке той же площади, располагаемого в контралатеральной неповрежденной коре мозга. Совмещение МРТ- и ПЭТ-изображений для их точного функционально-структурного сопоставления осуществляли при помощи программного пакета Philips IntelliSpace Portal (опции MultimodalityViewer и Automatic Registration).

Результаты и их обсуждение. У всех четырех больных основной группы в срок от 4 до 12 лет после начала комбинированного лечения церебральной глиомы в период мониторинга терапии рецидивной глиомы зафиксирована однотипная ПЭТ-картина высокой фиксации [^{11}C]метионина в ранее неизменной коре одного из полушарий большого мозга вблизи ложа остаточной опухоли. Унилатеральный высокий захват [^{11}C]метионина

Т а б л и ц а

Характеристика	Основная группа				Группа сравнения	
	пациент № 1	пациент № 2	пациент № 3	пациент № 4	пациент № 5	пациент № 6
Возраст, годы/пол	11/м	32/м	50/м	64/ж	26/ж	62/ж
Гистоструктура опухоли	ГБ	ГБ	АСЦ	АнАСЦ	Медуллоблас- тома	ГБ
Локализация опухоли	Пр. вис	Пр. тем.	Пр. вис.	Л. вис.	Мозжечок	Лев. вис
Время до рецидива	15 мес	53 мес	133 мес	55 мес	Ремиссия	Ремиссия
Лечение рецидива	Бев., тем.	2 ЛТ Бев., тем.	2 ЛТ., Бев., иринотекан	2 ЛТ, тем.	Нет	Нет
Срок до дПЭТ (от даты операции)	52 мес	83 мес	149 мес	69,5 мес	19 лет	9 лет
Ведущий клинический синдром	Астения	Гемипарез	Гемипарез	Афазия	Цефалгия, вес- тибулопатия	Серия из 2 эпилептических
Эпилепсия (есть/нет)	Нет	В анамнезе	В анамнезе	Нет	Нет	Есть
ЭЭГ	Нет	Нет	Нет	Есть	Нет	Нет
Срок между МРТ и ПЭТ	6 дней	29	11 дней	8 дней	3 дня	40 дней
Срок контрольной ПЭТ	2 мес	1 мес	10	3	Нет	Нет
Общий срок наблюдения после дПЭТ	98 мес	4 мес	10 мес	8 мес	Нет	Нет

Пр и м е ч а н и е. ГБ — глиобластома; АнАСЦ — анапластическая астроцитома; Пр. вис — правая височная доля; Л. вис. — левая височная доля; Пр. тем. — правая теменная доля; ЛТ — лучевая терапия; Бев. — бевацизумаб; Тем. — темозоломид.

охватывал кору заднего стыка долей вблизи ложа первичной опухоли. Гиперфиксация [¹¹С]метионина точно повторяла рисунок коры височной и теменной долей, с возможным вовлечением коры затылочной доли, что создавало картину распространенного гирального гиперметаболизма (рис. 1). Эта гипер-

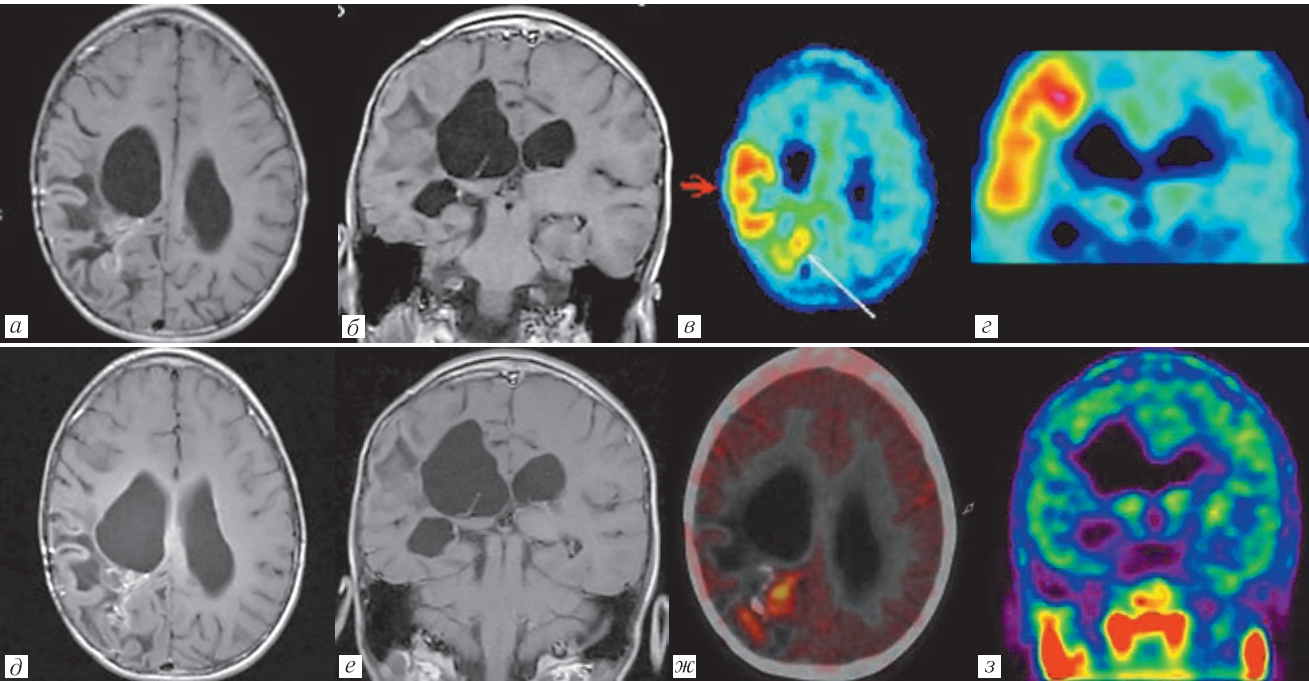


Рис. 1. Метаболическая псевдопрогрессия. Пациент № 1, после комбинированного лечения глиобластомы правой теменной доли. *Верхний ряд:* при очередном контрольном исследовании МРТ с КУ демонстрирует стабильные изменения МР-сигнала в паравентрикулярном отделе правой теменной доли, обусловленные лечебным патоморфозом и кальцинатами в остаточной опухолевой ткани (а, б). При ПЭТ/КТ установлено появление повышенного захвата [¹¹С]метионина (ИН=2,0) в конвексительной коре правых теменной и височной долей, не имеющего структурного аналога на МРТ (в, красная стрелка). Кроме того, слегка повышенный захват [¹¹С]метионина наблюдается в паравентрикулярном отделе правой теменной доли (ИН=1,5), соответственно локализации остатка опухоли (белая стрелка). *Нижний ряд:* при контрольной МРТ с КУ через 2 мес радиологическая картина поражения правого полушария большого мозга не претерпела изменений (д, е), а при ПЭТ/КТ отмечается нормализация захвата РФП в конвексительной коре правого полушария и сохранение резидуальной опухолевой ткани (ИН=1,5) с обызвествлением (ж, з)

фиксация [^{11}C]метионина не совпадала по положению ни с остаточным опухолевым компонентом на МРТ и ПЭТ/КТ, ни с нарастающими или стойкими проявлениями лечебного патоморфоза вещества мозга (рис. 2). Обращал внимание однотипно высокий индекс накопления [^{11}C]метионина, колебания которого находились на уровне 2,1–2,2. Такое значение ИН не отличалось от интенсивности захвата радиофармпрепарата в активной опухолевой ткани.

На МРТ у всех больных присутствовали элементы лучевого патоморфоза в зоне операции и облучения, который был диагностирован ранее на основе динамического МРТ и ПЭТ/КТ наблюдения (3 больных) или подтвержден результатом гистологического исследования после операционной ревизии (пациент № 3). В момент диагностического обследования у 3 больных произошло ухудшение радиологической картины в виде нарастания контра-

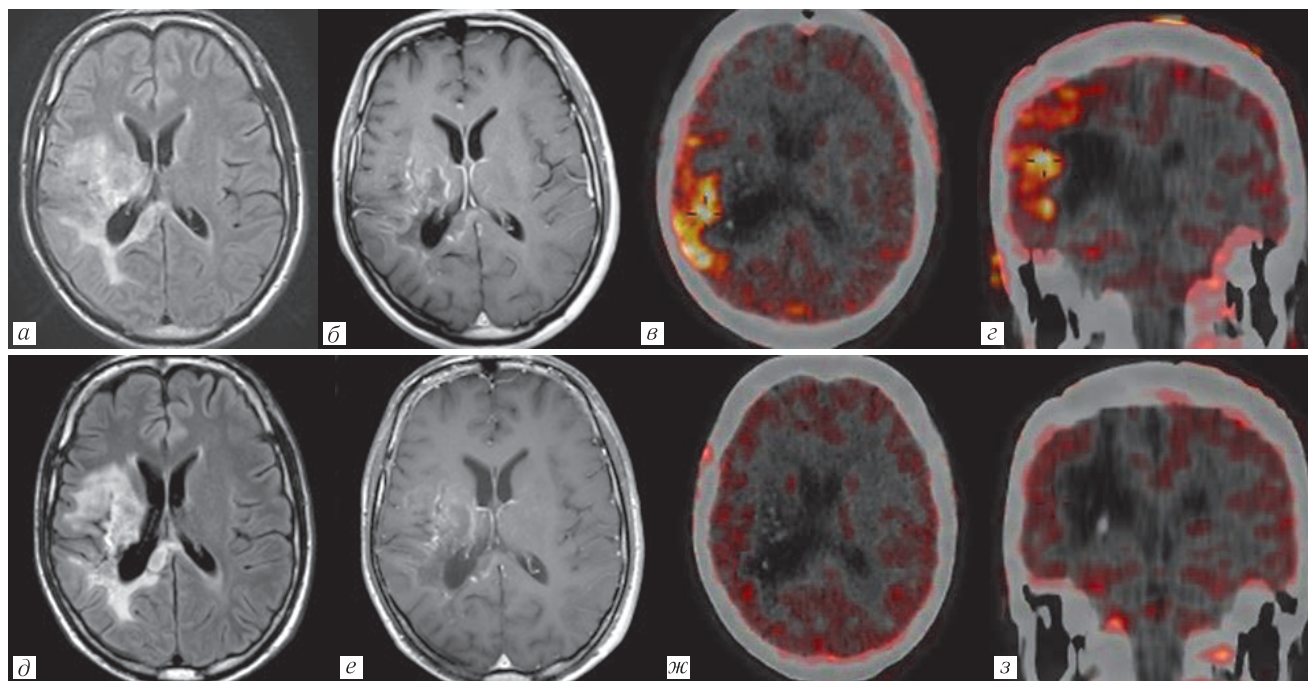


Рис. 2. Метаболическая псевдопрогрессия. Пациент № 2, после комбинированного лечения глиобластомы правой теменной доли. На очередной МРТ с КУ отмечена выраженная прогрессия изменений в правом полушарии большого мозга, в зоне облучения рецидивной глиомы, с вовлечением таламуса, валика мозолистого тела и прилежащего вещества теменной доли (а, б). При ПЭТ/КТ повышенного захвата РПФ в зоне структурных изменений на МРТ не зарегистрировано, однако появился диффузно повышенный захват [^{11}C]метионина в коре правой теменной доли, визуально интактной при МРТ (в, г). Контрольные исследования через 1 месяц демонстрируют стабильную радиологическую картину изменений правого большого полушария (д, е), и полную нормализацию накопления РПФ в коре (ж, з)

Описанные изменения были выявлены при плановом контрольном обследовании в амбулаторном режиме и не связаны с острым ухудшением клинико-неврологического состояния больного. В клинической картине заболевания у трех больных отмечалось медленное нарастание очаговой неврологической симптоматики, обусловленное локализацией остаточной глиомы и изменениями вещества мозга после длительной интенсивной терапии, один больной был стабилен в течение двух лет. Ни у одного из этих больных в период обследования не было отмечено эпилептических припадков, хотя анамнестические указания на эпилепсию были у 2 больных. У пациента № 1 единственный генерализованный судорожный припадок развился три года спустя после диагностического исследования. Интересно, что ни МРТ, ни ПЭТ/КТ с [^{11}C]метионином, выполненные вскоре после этого события, не зафиксировали никаких динамических изменений структуры поражения мозга или его метаболической характеристики.

стирования в области ложа опухоли, появления локальных зон ограничения диффузии. Как показали дальнейшие обследования, все эти изменения имели неопухолевый генез и были обусловлены прогрессированием лечебного патоморфоза мозгового вещества или опухоли. Независимо от вектора радиологических нарушений состояние опухоли оценивалось по результатам ПЭТ/КТ в динамике. У одного больного наблюдался стойкий полный метаболический регресс опухолевого узла, у остальных трех пациентов сохранялся остаток опухоли в виде очага повышенной фиксации [^{11}C]метионина с нарастающим снижением интенсивности его захвата под воздействием проводимой терапии. Ни у одного больного не было зафиксировано прогрессирования глиомы. Соответственно выявленной корковой гиперфиксации [^{11}C]метионина у 3 больных сохранялась стабильные признаки лучевой лейкоэнцефалопатии без нарастания объема поражения, без отека и без патологического контрастирования коры или оболочек. У одной больной (пациент

№ 4) наблюдалось появление локального ламинарного некроза коры затылочной доли и элементов гирального КУ (рис. 3).

1. Длительный анамнез лечения злокачественной глиальной опухоли головного мозга, включая лучевое лечение первичной опухоли и ее рецидива.

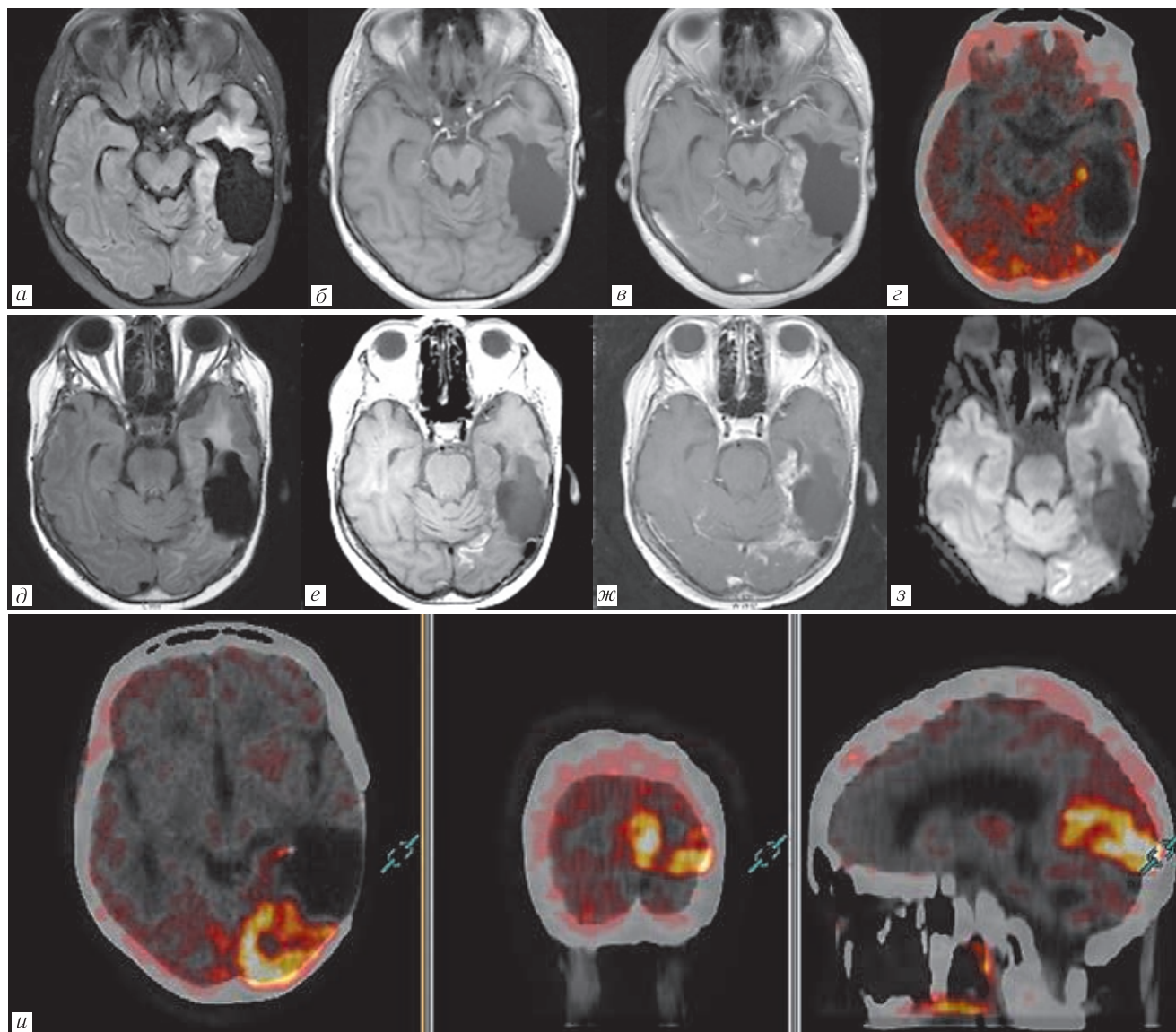


Рис. 3. Метаболическая псевдопрогрессия. Пациентка № 4, состояние после комбинированного лечения анапластической астроцитомы левой височной доли. МРТ с КУ через 5 лет после операции демонстрирует контрастнопозитивные постлучевые изменения медиальных отделов левой височной доли, прилежащих к послеоперационной кисте (а-в). При ПЭТ/КТ с метионином повышенный захват [^{11}C]метионина не отмечается (з). На МРТ через 6 мес определяется прогрессирование контрастного усиления вокруг кисты (д, е), а также появление небольшого участка повышенного сигнала на Т1-ВИ в левой затылочной доле (ж) и зоны ограничения диффузии (з). При ПЭТ/КТ было выявлено повышенное накопление РПФ во всей левой затылочной доле, без изменения метаболической картины в области лучевого поражения левой височной доли (и)

При контрольном обследовании в срок от 1 мес до 10 мес при ПЭТ/КТ установлен регресс гиперфиксации [^{11}C]метионина в коре и отсутствие динамических изменений на МРТ. Клинико-неврологическое наблюдение и данные нейровизуализации в динамике исключили локальный рецидив опухоли или лептоменингеальное метастазирование, равно как воспалительный процесс или нарушения мозгового кровообращения.

Таким образом, можно выделить несколько критериев, которые объединяют представленные наблюдения.

2. Локализация первичной опухоли в височной или теменной доле.

3. Возникновение метаболической дисфункции на фоне стабилизации опухолевого процесса, возможно на фоне продолжающейся противоопухолевой терапии.

4. Отсутствие острого клинико-неврологического ухудшения больного.

5. Рассогласование МРТ- и ПЭТ-проявлений. Отсутствие или минимальные радиологические нарушения в области метаболической гиперфункции.

6. Полное восстановление при последующем наблюдении в ближайшие месяцы.

Выявленные нами обратимые нарушения захвата [^{11}C]метионина имеют много общих черт с относительно редким и поздним осложнением облучения головного мозга, которое с учетом клинической картины назвали SMART-синдромом [2]. Впервые этот синдром в виде приступов осложненной мигрени был описан в 1995 г. у 4 педиатрических больных после комбинированного лечения опухолей ЗЧЯ или пинеальной области [3]. Авторы связали эти эпизоды с последствиями облучения мозга и химиотерапии, но не наблюдали изменений на МРТ и при церебральной ангиографии. J. D. Bartleson и соавт. (2003) впервые описали интенсивное гиральное контрастирование в заднем отделе полушарий на МРТ, которое развивалось у 2 больных в отдаленном периоде после облучения опухоли мозга в течение эпизодов осложненной мигрени и исчезло через 4–7 недель на фоне нормализации клинического состояния больных [4].

Патогномоничным для SMART-синдрома считается сочетание трех основных критериев. Анамнестический критерий включает данные о предшествующем лечении опухоли головного мозга с использованием лучевой терапии, как правило, с длительной полной ремиссией опухоли. Клинические симптомы появляются спустя годы после облучения и могут включать эпизоды мигрени, судорожные приступы, когнитивные нарушения и неврологические нарушения (речевые, слуховые и зрительные расстройства, гемипарез и др.). При МРТ-обследовании регистрируется унилатеральное гиральное контрастирование заднего отдела полушария. Как правило, у больных отсутствуют проявления опухолевого процесса. Подчеркивается, что для диагностики SMART-синдрома должны быть исключены другие возможные расстройства [2, 4]. Разновидностью SMART-синдрома можно считать похожий феномен, получивший название перииктальной псевдопрогрессии [5]. Доминирующим клиническим синдромом при перииктальной псевдопрогрессии, как и следует из названия, является эпилепсия. При перииктальной псевдопрогрессии характерная лептоменигеально-корковая топография контрастирования на МРТ развивалась на фоне усугубления эпилепсии и исчезала на фоне купирования эпилептических приступов. Несмотря на общее сходство радиологических нарушений, подчеркиваются и некоторые различия между SMART и перииктальной псевдопрогрессией, заключающиеся в их клинической манифестации и топографии МРТ-аномалии. Характерное гиральное контрастирование при перииктальной псевдопрогрессии могло наблюдаться не только в области заднего стыка долей полушария большого мозга, но в любом отделе коры [5].

Следовательно, в литературе описаны феномены, которые чаще объединяют под единым названием SMART, включающие несколько типичных клинических и неврологических симптомов, которые не свя-

заны с прогрессией опухоли и развиваются в подавляющем большинстве случаев у больных в отдаленном периоде после комбинированного лечения опухоли головного мозга. Однако описаны единичные случаи развития синдрома в раннем послеоперационном периоде или даже при первичной диагностике опухоли [5, 6]. Клинико-неврологическое ухудшение сопровождается характерными нарушениями на МРТ в виде оболочечно-коркового контрастирования, чаще носящего унилатеральный характер. Эти радиологические проявления имеют обратимый характер и полностью или частично регрессируют по мере нормализации клинико-неврологического состояния пациента [7].

В нашей практике встретились два наблюдения, полностью укладывающиеся в диагностические критерии SMART-синдрома. Мы использовали результаты МРТ и ПЭТ/КТ с [^{11}C]метионином этих больных (пациенты 5, 6) для сравнения с основной группой. У обоих пациентов клинические проявления, либо в виде развития приступов головной боли, либо серии судорожных припадков, сопровождались характерными радиологическими симптомами в виде гирального контрастирования и отека заднего отдела одного из полушарий большого мозга (рис. 4, 5). При этом у одной больной нарушения на МРТ точно совпали с повышением захвата [^{11}C]метионина умеренной интенсивности (ИН=1,5) в коре мозга (см. рис. 4), но у другой больной результат ПЭТ/КТ с [^{11}C]метионином был негативным, вероятно, в связи с 40-дневным интервалом между МРТ, выполненной в ближайший постиктальный период, и ПЭТ/КТ. Таким образом, сходство между корковым рисунком гиперфиксации [^{11}C]метионина при изолированной метаболической дисфункции и при классическом SMART-синдроме свидетельствует в пользу патофизиологического единства этих феноменов.

Опубликованы отдельные описания метаболических и перфузионных характеристик SMART-синдрома. Все исследования выполнены у больных с историей лечения опухоли головного мозга во время клинического ухудшения в виде нарастания эпилептических приступов, вплоть до эпилептического статуса [8–13]. При ПЭТ с [^{18}F]фтордезоксиглюкозой установлена стереотипичная дисфункция в виде значительного повышения уровня потребления глюкозы в коре височной, затылочной и теменной долей. Топографически идентичная гиперперфузия отмечена и при ОФЭКТ [11, 13]. Закономерно, что все случаи функциональной гиперфункции у больных с историей лечения церебральной опухоли были связаны с усугублением эпилепсии, а при купировании эпилептических приступов отмечена нормализация метаболизма глюкозы и перфузии. Эпиприступы были основным показанием к выполнению ПЭТ, и логичным объяснением гиперметаболизма глюкозы и гиперперфузии стал перииктальный период эпилепсии. Недавно была

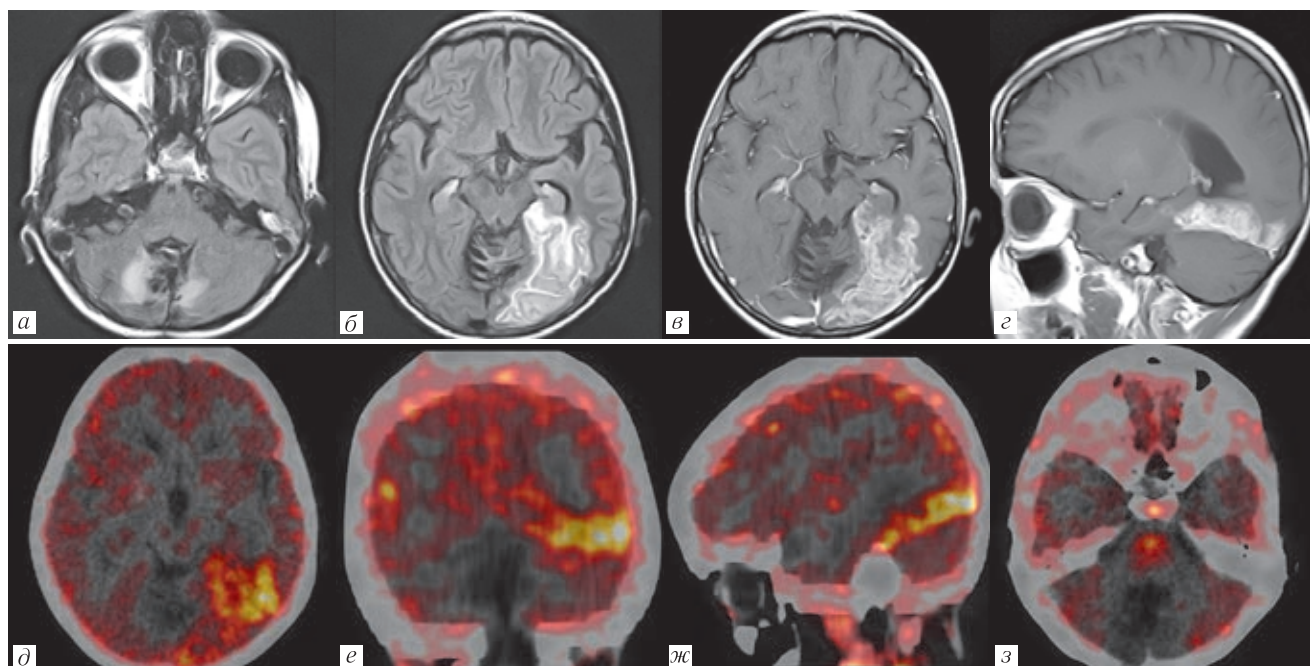


Рис. 4. SMART-синдром. Пациент № 5 после комбинированного лечения медуллобластомы червя мозжечка и IV желудочка.

На МРТ через 19 лет после лечения определяются послеоперационные изменения в гемисферах мозжечка (а), а также повышение МР-сигнала от кортико-субкортикальных отделов левой височной доли, сопровождающиеся гиральным контрастным усилением (б-г). При ПЭТ/КТ установлено повышенное накопление [^{11}C]метионина в коре задней трети левой височной (ИН=1,5), точно повторяющее ход извилин и совпадающее с зоной структурных аномалий на МРТ (д-ж). В ложе первичной опухоли уровень фиксации [^{11}C]метионина не повышен, что исключает локальный рецидив (з)

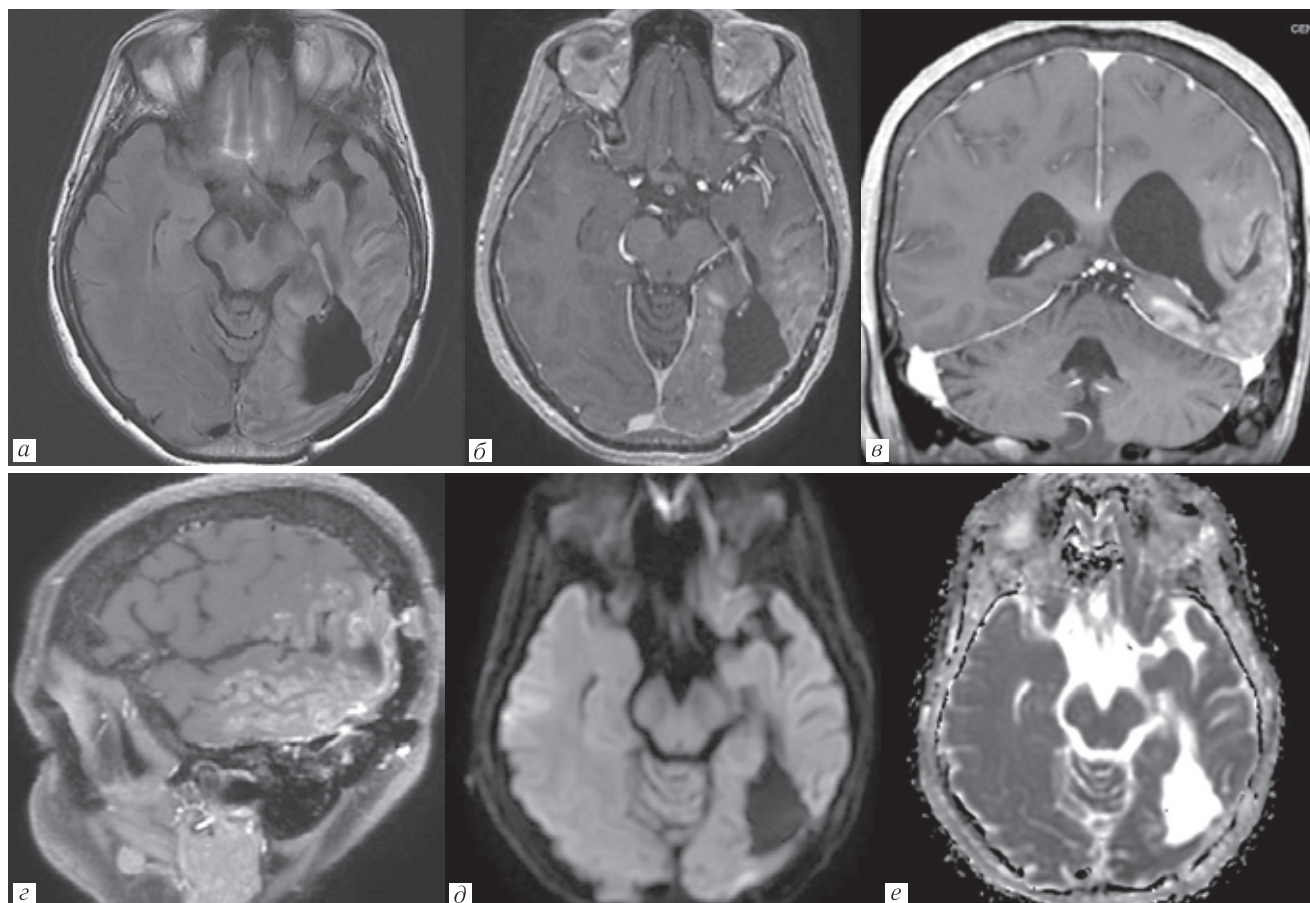


Рис. 5. Периоптальная псевдопрогрессия. Пациент № 6, 9 лет после комбинированного лечения глиобластомы левой височной доли. На МРТ через сутки после судорожных припадков определяется изменение МР-сигнала от кортико-субкортикальных отделов левой височной доли с гиральным постконтрастным усилением. Ограничение диффузии не регистрируется. ПЭТ/КТ, выполненная через 40 дней при полной нормализации клинического состояния, была негативна (не показана)

представлена серия из 11 наблюдений, касающихся транзиторного повышения транспорта аминокислоты в коре мозга при ПЭТ/КТ с [^{18}F]фторэтил-L-тирозином (ФЭТ), выполненной при усугублении эпилептических припадков, в том числе у 8 больных с церебральной глиомой [14]. В подавляющем числе наблюдений корковая гиперфункция была ассоциирована с типичными радиологическими находками в виде отека или фокального гирального контрастирования. Распространенный корковый паттерн гиперфиксации ФЭТ подтвержден у 7 больных с серией эпилептических припадков, вплоть до эпилептического статуса. С учетом клинической картины эпилепсии авторы расценили обнаруженный структурно-метаболический феномен как перииктальную псевдопрогрессию.

В наших наблюдениях можно выделить общие компоненты с критериями SMART-синдрома. Прежде всего, это анамнестический критерий, с оговоркой о возможности наличия опухолевой ткани в зоне операции без четкого пространственного совпадения с дисфункцией коры. Радиологический критерий можно интерполировать на ПЭТ-семиотику, которая по локализации нарушений, их вектору и динамике схожа с изменениями на МРТ. Более того, паттерн изменений транспорта [^{11}C]метионина точно соответствовал ранее выявленным нарушениям метаболизма глюкозы и перфузии, отнесенным к SMART-синдрому. Схожая обратимая корковая гиперфункция, связанная с эпилептической активностью, была документирована и при применении ФЭТ — другого РФП класса аминокислот, предназначенных для обнаружения активной опухолевой ткани. Следовательно, история болезни пациентов, топографическая картина метаболической гиперфункции, обратимый характер нарушений совпадают с критериями SMART-синдрома.

Однако наблюдались принципиальные отличия от классического описания как SMART-синдрома, так и перииктальной псевдопрогрессии. Наиболее важной особенностью наших наблюдений, которая зафиксирована впервые, было обнаружение неспецифически повышенного захвата [^{11}C]метионина в коре головного мозга на фоне относительно стабильного клинико-неврологического состояния больных без приступов мигренозной головной боли или судорожных припадков, что вызывает определенные сомнения в уместности использования общепринятой терминологии для обозначения выявленной дисфункции. Также не было выявлено отчетливой динамики структурного поражения мозга, соответственно локализации корковой дисфункции, за исключением одной больной. Наличие некоторого временного интервала между МРТ и ПЭТ-исследованиями не позволяет уверенно исключить возможные транзиторные элементы ухудшения радиологической картины церебрального поражения у других пациентов, но с учетом их стабильного клинического состояния делает предположение о пропуске классической

семиотики SMART-синдрома маловероятным. Тем не менее у одной больной удалось уловить элементы радиологического ухудшения в субкортикальном отделе стыка затылочной и височной долей: появление ламинарного некроза коры, фокусов ограничения диффузии, что указывает на возможную роль ишемии в качестве провоцирующего фактора.

Механизм развития SMART-синдрома и его патологический субстрат неизвестны. Единичные патоморфологические исследования не нашли существенных изменений в веществе мозга [7, 14]. В качестве ведущего патогенетического звена, первоначально инициированного облучением, обсуждаются сосудистый или клеточный механизм [15]. При сосудистой гипотезе предполагается, что вторичная дисфункция облученных сосудов вследствие поражения их эндотелия ведет к нарушению их ауторегуляции. Приверженность радиологических проявлений SMART-синдрома к заднему отделу полушария большого мозга вызывает определенные ассоциации с синдромом задней реверсивной энцефалопатии (англ. posterior reversible encephalopathy syndrome — PRES), в основе которого лежит нарушение регуляции сосудистого тонуса [16]. Кроме того, описан клинический случай гиперметаболизма глюкозы у ребенка с PRES [17]. Можно предположить, что существуют особенности кровоснабжения задних регионов мозга, которые делают их уязвимыми для различного рода поражений, связанных с изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера и нарушениями сосудистого гомеостаза.

В качестве альтернативы рассматривается нейрональная дисфункция и снижение порога чувствительности нейронов к кортикальной распространяющейся депрессии (КРД) [18]. Например, именно с КРД связывают возникновение ауры при мигрени [19]. Такая же дисфункция нейронов может снижать порог к эпилептической активности. В попытке объяснить механизм усиленного транспорта при ПЭТ с ФЭТ в эпилептогенной коре мозга была изучена экспрессия транспортеров аминокислот LAT1 и LAT2 в резецированных образцах ткани. Выявлена значительная экспрессия этих белков в нейронах и эндотелии мозга, вероятно потенцируемая эпилептической активностью, что может, в свою очередь, вызвать усиленный транспорт аминокислоты, преимущественно в нейроны [14]. Более того, включение в протокол обследования 6 больных с подозрением на SMART-синдром видео-ЭЭГ мониторинга, дало основание рассматривать этот феномен как потенциально эпилептический синдром [20]. Усиление транспорта аминокислот в эпилептогенном очаге установлено и при ПЭТ с [^{11}C]метионином [21].

В рамках ограниченного обследования нам сложно судить о механизме развития представленных метаболических нарушений. В качестве провокационного фактора вероятным представляется ишемия вследствие поражения сосудов и глии в ходе мно-

голетней онколитической терапии, но объяснение такого высокого захвата [^{11}C]метионина субклиническими ишемическими нарушениями кажется сомнительным. Исходя из нашего опыта повышенный захват [^{11}C]метионина, приуроченный к корковому отделу, может встретиться в случае лучевого поражения непосредственно коры мозга, однако в представленной серии признаки поражения серого вещества выявлялись лишь у одной пациентки и были существенно меньше области гиперфиксации РПФ. Отсутствие клинических симптомов эпилепсии не позволяет уверенно связать повышенный захват РПФ в коре с эпилептической активностью, хотя у единственной больной, у которой была выполнена ЭЭГ, регистрировалась пароксизмальная активность эпилептиформного генеза. Строго говоря, подобная картина в записи ЭЭГ не является поводом для постановки диагноза эпилепсии, а лишь отражает формирование в коре мозга пограничной зоны коллатерального кровотока, в которой невозможно обеспечить уровень адекватного метаболизма. Предполагается, что у больных с органической патологией ишемия может быть пусковым механизмом эпилепсии, когда недостаток метаболического обеспечения нейронов определяет запуск эпилептического разряда [22]. Принимая во внимание топографическое сходство высокого захвата [^{11}C]метионина с перииктальными изменениями метаболизма и перфузии при SMART-синдроме с эпилепсией, можно предположить, что субклиническая эпилептическая активность на фоне хронической ишемии, вызванной лечебным патоморфозом сосудов и глии, может быть важным фактором в механизме развития представленного феномена метаболической псевдопрогрессии. Описанное наблюдение асимптоматического возобновления радиологической картины перииктальной псевдопрогрессии, сопровождавшееся субклинической эпилептической активностью на ЭЭГ, служит аргументом в пользу этого предположения [5]. В настоящее время значимость эпилепсии и эпилептической активности мозга выходят на первый план в обсуждении SMART-синдрома. Его аббревиатура описывает приступы мигрени как основной спектр симптомов и оставляет без внимания наличие эпилептического процесса, который может играть более существенную роль в патогенезе, чем это представлялось ранее, поэтому само название кажется неправильным [20].

Мы осознаем ограничения наших наблюдений, которые были идентифицированы в процессе практической работы у больных, обследованных в плановом амбулаторном режиме. Несмотря на предшествующий длительный период наблюдения этих больных с помощью МРТ и ПЭТ/КТ с [^{11}C]метионином, они проходили лечение в стационарах разных городов, и основная клиническая информация была получена из представленных медицинских эпикризов. Эти факторы определили наличие временного интервала между МРТ и ПЭТ, а также недостаток результатов иных инструментальных обследований, в том числе ЭЭГ. Является ли метаболическая псевдопрогрессия асимптоматическим вариантом SMART-синдрома или представляет собой иную сущность, покажут дальнейшие исследования.

Важным практическим фактом в представленных наблюдениях является появление зоны гиперфиксации [^{11}C]метионина в коре мозга вблизи первичной локализации опухоли на фоне ее длительного лечения, осложненного развитием лечебного патоморфоза, который может иметь нестабильный характер с радиологическими признаками прогрессии. При этих обстоятельствах возникает закономерная необходимость исключения прогрессии опухоли. Знание ПЭТ-семиотики неопухолевых феноменов поможет избежать некорректной трактовки корковой гиперфиксации [^{11}C]метионина.

Выводы. При мониторинге комбинированного лечения больных с глиальными опухолями при помощи ПЭТ/КТ с мечеными аминокислотами следует учитывать возможность транзиторной метаболической гиперфункции в коре полушария, подвергшегося облучению. Высокий захват [^{11}C]метионина, приуроченный к корковому отделу теменной, височной и затылочной долей, особенно при отсутствии соответствующих нарушений структуры мозга той же локализации, может иметь неопухолевый генез, а для подтверждения диагноза целесообразен МРТ и ПЭТ-контроль в ближайшие сроки, а также ЭЭГ-исследование на предмет пароксизмальной активности. Знание о возможных патофизиологических нарушениях в коре головного мозга, документируемых при ПЭТ с [^{11}C]метионина в отдаленном периоде после комбинированной терапии опухоли головного мозга, но не связанных с опухолевым процессом, должно помочь избежать гипердиагностики продолженного роста опухоли и излишних инвазивных процедур.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гомзина Н.А., Кузнецова О.Ф. Получение [^{11}C -метил]-L-метионина высокой энантиомерной чистоты путем «on-line» ^{11}C -метилирования L-гомоцистеинтиолактон гидрохлорида // *Биоорганическая химия*. 2011. Т. 37, № 2. С. 216–222. [Gomzina N.A., Kuznetsova O.F. Poluchenie [^{11}C -metil]-L-metionina vysokoy ehntiomernoj chistoty putem «on-line» ^{11}C -metilirovaniya L-gomocisteintiolakton gidrohlorda. *Bioorganicheskaya himiya*, 2011, No. 37 (2), pp. 191–197 (In Russ.).]
2. Black D.F., Bartleson J.D., Bell M.L., Lachance D.H. SMART: stroke-like migraine attacks after radiation therapy // *Cephalalgia*. 2006. Vol. 26, No. 9. P. 1137–1142.

3. Shuper A., Packer R.J., Vezina L.G., Nicholson H.S., Lafond D. «Complicated migraine like episodes» in children following cranial irradiation and chemotherapy // *Neurology*. 1995. Vol. 45. P. 1837–1840.
4. Bartleson D., Krecke K.N., O'Neill B.P., Brown P.D. Reversible, stroke like migraine attacks in patients with previous radiation therapy // *Neuro-Oncol*. 2003. Vol. 5. P. 121–127.
5. Rheims S., Ricard D., van den Bent M., Taillandier L., Bourg V., Desestret V., Cartalat-Carel S., Hermier M., Monjour A., Delattre J.-Y., Sanson M., Honnorat J., Ducray F. Peri-ictal pseudo-progression in patients with brain tumor // *Neuro-Oncol*. 2011. Vol. 13, No. 7. P. 775–782.
6. Maloney P.R., Rabinstein A.A., Daniels D.J., Link M.J. Surgically induced SMART syndrome: case report and review of the literature // *World Neurosurg*. 2014. Vol. 82, No. 1/2. P. 240. e7–240.e12.
7. Black D.F., Morris J.M., Lindell E.P., Krecke K.N., Warrell G.A., Bartleson J.D., Lachance D.H. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy (SMART) syndrome is not always completely resolvable: a case series // *AJNR Am. J. Neurorad.* 2013. Vol. 34, No. 12. P. 2298–2303.
8. Bund C., Fahrer P., Gebus O., Kremer S., Blondet C., Namer I.-J. Sequential FDG PET and MRI finding in a case of SMART syndrome // *Seizure*. 2017. Vol. 51. P. 50–51.
9. Finn M.A., Blumenthal D.T., Salzman K.L., Jensen R.L. Transient postictal MRI changes in patients with brain tumors may mimic disease progression // *Surgical Neurology*. 2007. Vol. 67, No. 3. P. 246–250.
10. Jaraba S., Puig O., Miró J., Velasco R., Castañer S., Rodríguez L., Izquierdo C., Simó M., Veciana M., Falip M. Refractory status epilepticus due to SMART syndrome // *Epilepsy & Behavior*. 2015. Vol. 49. P. 189–192.
11. Hametner E., Unterbergen I., Lutterotti A., Beer R., Prieschi M., Grams A.E., Donnemiller E., Stockhammer G. Non-convulsive status epilepticus with negative phenomena — a SMART syndrome variant // *Seizure*. 2015. Vol. 25. P. 49–51.
12. Quan D., Hackney D.B., Pruitt A.A., Lenkinski R.E., Cecil K.M. Transient MRI enhancement in a patient with seizures and previously resected glioma: use of MRS // *Neurology*. 1999. Vol. 53, No. 1. P. 211–213.
13. Cordato D.J., Brimage P., Masters L.T., Butler P. Post-cranial irradiation syndrome with migraine-like headaches, prolonged and reversible neurological deficits and seizures // *Journal of Clinical Neuroscience*. 2006. Vol. 13. P. 586–590.
14. Hutterer M., Ebner Y., Riemenschneider M.J., Willuweit A., McCoy M., Egger B., Schröder M., Wendl K., Hellwig D., Grosse J., Menhart K., Proescholdt M., Fritsch B., Urbach H., Stockhammer G., Roelcke U., Galldiks N., Meyer P.M., Langen K.J., Hau P., Trinka E. Epileptic activity increases cerebral amino acid transport assessed by ¹⁸F-fluoroethyl-L-tyrosine amino acid PET: a potential brain tumor mimic // *J. Nucl. Med.* 2017. Vol. 58. P. 129–137.
15. Kerklaan J.P., Lycklama Á., Nijeholt G.J., Wiggenraad R.G., Berghuis B., Postma T.J., Taphoorn M.J. SMART syndrome: a late reversible complication after radiation therapy for brain tumours // *J. Neurol.* 2011. Vol. 258. P. 1098–1104.
16. Ollivier M., Bertrand A., Clarençon F., Gerber S., Deltour S., Domont F., Trunet S., Dormont D., Leclercq D. Neuroimaging features in posterior reversible encephalopathy syndrome: A pictorial review // *J. Neurological Sciences*. 2017. Vol. 373. P. 188–200.
17. Saad A.E., McNeely P., Menda Y. Posterior reversible encephalopathy syndrome on 18F-FDG PET/CT in a pediatric patients with Burkitt's lymphoma // *Clin. Nucl. Med.* 2018. Vol. 43, No. 3. P. 195–198.
18. Zheng Q., Yang L., Tan L.M., Qin L.-X., Wang C.-Y., Zhang H.-N. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome // *Chinese Medical Journal*. 2015. Vol. 128, No. 15. P. 2097–2101.
19. Bhaskar S., Saeidi K., Borhani P., Amiri H. Recent progress in migraine pathophysiology: role of cortical spreading depression and magnetic resonance imaging // *Eur. J. Neurosci.* 2013. Vol. 38, No. 11. P. 3540–3551.
20. Fan E.P., Herber G., Gerald E.E., Schuele S. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy: a misnomer? // *Epilepsia*. 2018. Vol. 59. P. 259–268.
21. Lopsi E., Bello L., Chiti A. (11)C-methionine uptake in secondary brain epilepsy // *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen. Mol.* 2014. Vol. 33, No. 4. P. 234–236.
22. Гармашев Ю.А. Эпилепсия как нейрохирургическая проблема // *Мат-лы III съезда нейрохирургов России*. СПб., 2002. С. 460–461. [Garmashev Yu.A. Ehpilepsiya kak nejrohirurgicheskaya problema. *Materialy III s'ezda nejrohirurgov Rossii*. Saint Petersburg, 2002, pp. 460–461 (In Russ.).]

Поступила в редакцию: 30.10.2018 г.

Контакт: Сковорова Татьяна Юрьевна, tanya@ihb.spb.ru

Сведения об авторах:

Сковорова Татьяна Юрьевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; e-mail: tanya@ihb.spb.ru;

Савинцева Жанна Игоревна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; e-mail: lycaldas@gmail.com;

Гурчин Александр Феликсович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; e-mail: gurchin@gmail.com;

Трофимова Татьяна Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; e-mail: trofimova-TN@avacclinic.ru.