

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ГИПЕРАККУМУЛЯЦИИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ^{68}Ga -ПСМА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У ПАЦИЕНТА С ВНУТРИМОЗГОВОЙ ГЕМАТОМОЙ И РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лахина Ю.С., Гуляев Д.А., Митрофанова Л.Б., Рыжкова Д.В.

Цель исследования. Продемонстрировать клинический случай неспецифической гипераккумуляции простат-специфического мембранного антигена, меченного изотопом ^{68}Ga (^{68}Ga -ПСМА), во внутримозговой гематоме неопухолевой этиологии у пациента с установленным раком предстательной железы.

Материалы и методы. Представлен клинический случай неопухолевой внутримозговой гематомы у пациента 70 лет, страдающего раком предстательной железы, который был госпитализирован с подозрением на кровоизлияние в метастаз рака предстательной железы.

Результаты и обсуждение. В представленном клиническом наблюдении продемонстрирован ложноположительный результат ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА у больного раком предстательной железы и внутримозговой гематомой неопухолевой природы. Выраженный ангиогенез с пролиферацией сосудов и макрофагальная инфильтрация в тканях, окружающих участок внутримозговой гематомы, являются наиболее вероятной причиной неспецифического фокального захвата ^{68}Ga -ПСМА в головном мозге.

Заключение. Знание причин неспецифического захвата ^{68}Ga -ПСМА, которые могут привести к появлению ложноположительных результатов ПЭТ/КТ, имеет важное значение для врачей-радиологов.

Ключевые слова: внутримозговая гематома, неспецифический захват ^{68}Ga -ПСМА, рак предстательной железы, ложноположительный результат ПЭТ/КТ.

Контактный автор: Лахина Ю.С. e-mail: highway25@yandex.ru

Для цитирования: Лахина Ю.С., Гуляев Д.А., Митрофанова Л.Б., Рыжкова Д.В. Клинический случай неспецифической гипераккумуляции радиофармацевтического препарата ^{68}Ga -псма в головном мозге у пациента с внутримозговой гематомой и раком предстательной железы. REJR 2020; 10(3):179-184. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-3-179-184.

Статья получена: 11.04.20

Статья принята: 19.08.20

CLINICAL CASE OF NONSPECIFIC ^{68}Ga -PSMA FOCAL UPTAKE IN THE BRAIN OF A PATIENT WITH INTRACEREBRAL HEMATOMA AND PROSTATIC CANCER

Lahina Yu.S., Gulyaev D.A., Mitrofanova L.B., Ryzhkova D.V.

Purpose. To demonstrate the clinical case of nonspecific ^{68}Ga -PSMA uptake into non-tumor intracerebral hematoma in patient with prostatic cancer.

Material and methods. A clinical case of 70-year-old patient with prostate cancer, who was hospitalized with intracerebral hematoma, suspected as hemorrhage into cerebral metastasis of prostatic cancer.

Results and discussion. The clinical case has been demonstrated a false-positive uptake of ^{68}Ga -PSMA in non-tumor intracerebral hematoma in a patient with prostate cancer. Angiogenesis with vascular proliferation and macrophage infiltration in the tissues surrounding the intracerebral hematoma are the most likely causes of nonspecific focal uptake of ^{68}Ga -PSMA in the brain.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
г. Санкт-Петербург, Россия.

V.A. Almazov National Medical Research Center.
Saint Petersburg, Russia.

Conclusion. Knowing the causes of non-specific uptake of ^{68}Ga -PSMA, which may lead to false-positive results PET/CT, is important for nuclear medicine physicians.

Keywords: intracerebral hematoma, nonspecific uptake of ^{68}Ga -PSMA, prostate cancer, ^{68}Ga -PSMA PET/CT false-positive results.

Corresponding author: Lahina Y. S., e-mail: highway25@yandex.ru

For citation: Lahina Yu.S., Gulyaev D.A., Mitrofanova L.B., Ryzhkova D.V. Clinical case of nonspecific ^{68}Ga -psma focal uptake in the brain of a patient with intracerebral hematoma and prostatic cancer. REJR 2020; 10(3):179-184. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-3-179-184.

Received: 11.04.20

Accepted: 19.08.20

Проблема ранней диагностики и корректного стадирования рака предстательной железы (РПЖ) не теряет своей актуальности, так как согласно данным мировой статистики это заболевание занимает второе место в структуре заболеваемости и пятое место в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин [1, 2, 3].

Методы лучевой диагностики (ультразвуковая диагностика, компьютерная и магнитно-резонансная томографии) и ядерной медицины (сцинтиграфия и позитронная эмиссионная томография) играют ведущую роль в первичной диагностике, стадировании и рестадировании опухолевого процесса. В настоящее время наиболее перспективными диагностическими технологиями при РПЖ представляются методы функциональной визуализации на основе магнитно-резонансной томографии (МРТ): МР-спектроскопия, МР-перфузия, диффузионная МРТ, а также гибридные технологии ядерной медицины - совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) с различными радиофармацевтическими препаратами (РФП).

Для первичного стадирования и рестадирования РПЖ методом ПЭТ-КТ было предложено множество различных радиофармацевтических препаратов, однако наиболее высокая чувствительность обнаружена у меченых биомаркеров, относящихся к группе лигандов к простат-специфическому мембранному антигену (ПСМА) [4]. К настоящему времени накоплен богатый мировой опыт диагностического применения ПЭТ-КТ с ПСМА, меченым изотопом ^{68}Ga (^{68}Ga -ПСМА), у больных раком предстательной железы, доказывающий высокую чувствительность и специфичность этой технологии в стадировании, определении локализации опухолевого узла при биохимическом рецидиве опухоли и оценке эффективности радиолигандной терапии распространенных кастрат-резистентных форм заболевания. Тем не менее,

встречаются публикации, в которых сообщается о ложноположительных результатах метода вследствие неспецифической гипераккумуляции ^{68}Ga -ПСМА в симпатических ганглиях, аденомах щитовидной железы, шванномах, аденомах надпочечников, а также при гранулематозном воспалении, болезни Педжета, фиброзной дисплазии и костных переломах в стадии консолидации [5, 6].

Настоящий клинический случай демонстрирует неспецифическую гипераккумуляцию ^{68}Ga -ПСМА в тканях, окружающих посттравматическую внутримозговую гематому неопухолевой природы, у пациента со злокачественным новообразованием предстательной железы.

Данные истории болезни.

Пациент М., 70 лет, обратился за медицинской помощью с жалобами на периодические эпизоды головной боли в височной области давящего характера, кратковременное снижение чувствительности в левой руке и в левой половине лица. Из анамнеза известно, что в июле 2019 года на основании данных эндоректального ультразвукового исследования и тонкоигольной биопсии была диагностирована аденокарцинома предстательной железы T2N0M0, стадия по Глисон 7 (3+4) баллов, при этом уровень ПСА не был высоким - 4,2 нг/мл. На основании стадии заболевания по Глисон пациент был отнесен к группе промежуточного риска, получал противоопухолевое лечение препаратом «Золадекс» и готовился к протонной терапии на первичный опухолевый очаг. Однако за 2,5 недели до запланированного радиохирургического лечения пациент получил удар тупым предметом с неограниченной поверхностью в правую лобную область, со слов больного утраты сознания, тошноты, рвоты и амнезии не было. Через 15 дней у больного появились жалобы на выраженную головную боль гипертензионного характера, слабость в левых конечностях, асимметрию лица. На компьютерных томограммах головного мозга была выявлена внутримозговая гематома в правой лобной доле,

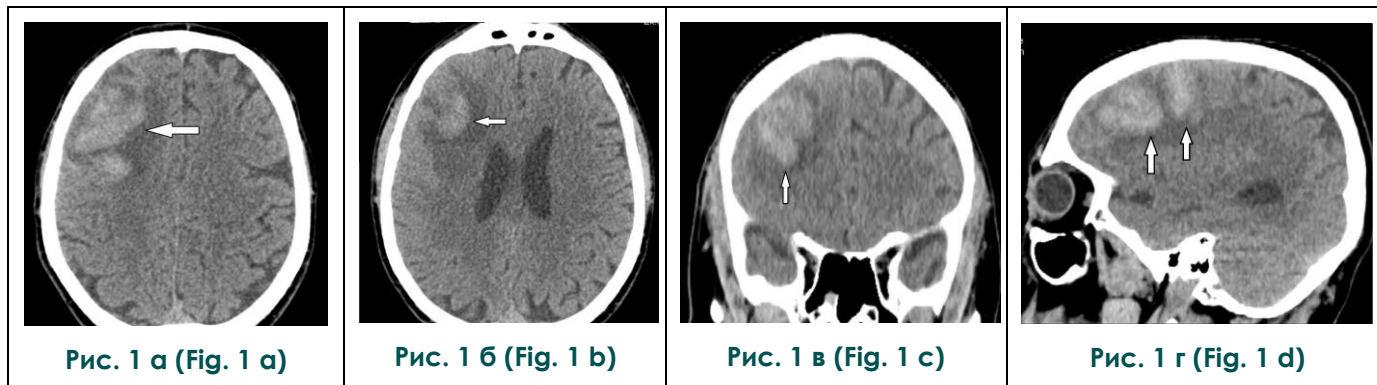


Рис. 1. КТ головного мозга (а, б – аксиальная плоскость, в – корональная плоскость, г – сагиттальная плоскость).

Внутричерепная гематома в правой лобной доле (стрелка).

Fig. 1. Brain CT (a,b – axial, c – frontal, d – sagittal images).

Intracerebral hematoma in the right frontal lobe (arrow).

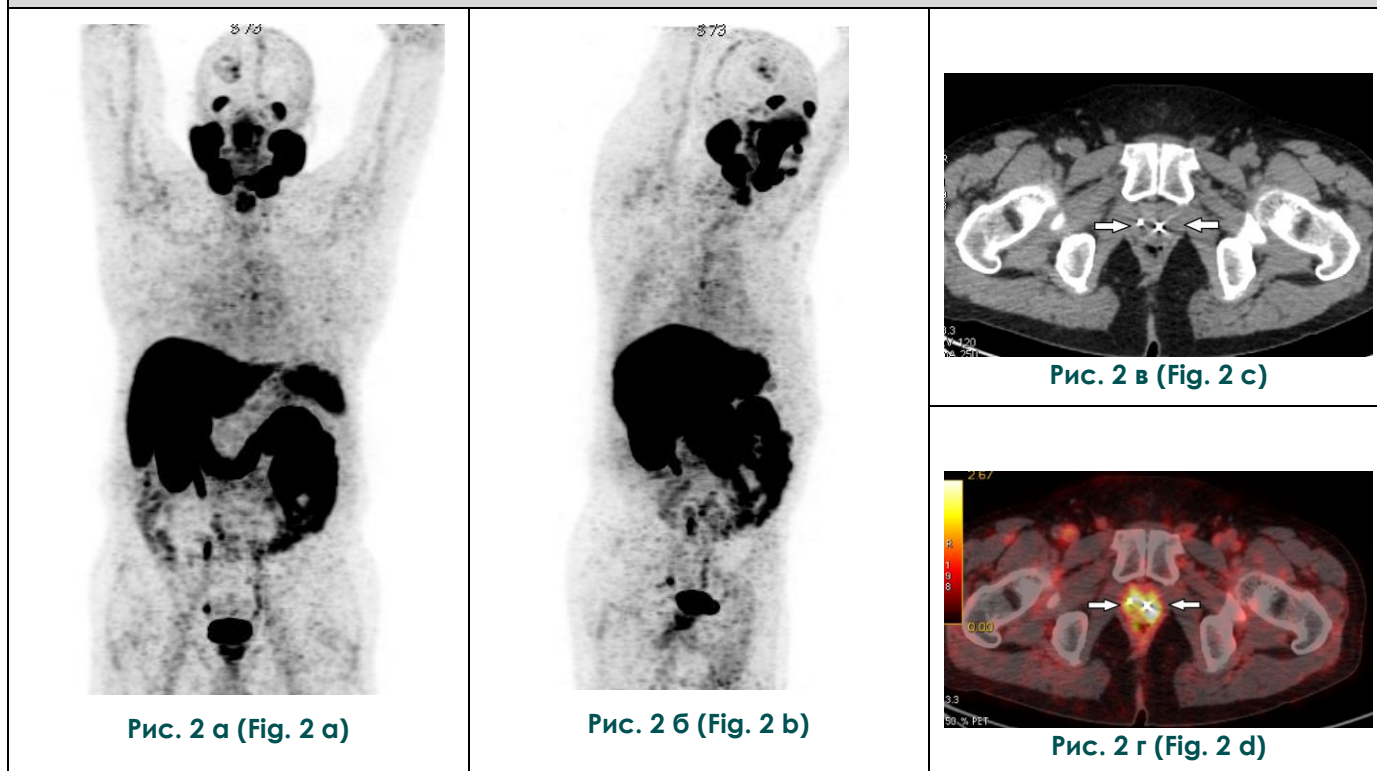


Рис. 2. Результаты ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА.

А, Б - Трёхмерная реконструкция ПЭТ изображений, Г - совмещенное ПЭТ-КТ изображение; отмечен фокус патологической гипераккумуляции РФП в предстательной железе (стрелка). Физиологическое накопление ^{68}Ga -ПСМА определяется мочеточниках, тонкой кишке и кровяном пуле нисходящего отдела аорты (стрелка-пунктир). В - КТ, аксиальная плоскость; в структуре предстательной железы визуализируются металлические опорные метки, имплантированные в процессе предлучевой подготовки. В лобной доле правого полушария головного мозга определяется очаг патологического накопления ^{68}Ga -ПСМА (А, Б).

Fig. 2. PET-CT with ^{68}Ga -PSMA.

A, B - The pathological focal ^{68}Ga -PSMA uptake is seen in the prostate (arrow) on 3D PET, D - fused PET-CT image. The physiological ^{68}Ga -PSMA uptake is observed in the ureters, small intestine, and blood pool of the descending aorta (dashed arrow). C - CT, axial view; metal reference marks, implanted during preradiation preparation is visualized in the prostate tissue. The focus of pathological accumulation of ^{68}Ga -PSMA is revealed in the frontal lobe of the right hemisphere of the brain (A, B).

объемом около 50 см³, переломы костей свода черепа не обнаружены (рис. 1).

В экстренном порядке пациент был госпитализирован в нейрохирургическое отделение ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». На момент осмотра клиническая картина заболевания представлена общемозговой симптоматикой в виде головных болей смешанного характера, быстрой утомляемостью, умеренными интеллектуально-мнестическими нарушениями в виде снижения критики к своему состоянию, расторможенности, эйфоричности, левосторонней пирамидной симптоматикой и чувствительными нарушениями по центральному типу. Среди сопутствующей патологии диагностирована артериальная гипертензия с максимальными значениями систолического артериального давления до 200 мм рт. ст, контролируемая приемом гипотензивных препаратов. Среди причин внутримозговой гематомы рассматривались черепно-мозговая травма, гипертензивное интракраниальное кровоизлияние и кровоизлияние в метастаз аденокарциномы, учитывая анамнестические указания на рак предстательной железы.

Данные лучевого обследования пациента и иммуногистохимического анализа операционного материала.

Для оценки распространенности опухолевого процесса, а также для исключения церебрального метастаза с кровоизлиянием, пациенту выполнена совмещенная позитронная эмиссионная томография в объеме «все тело» с ⁶⁸Ga-ПСМА. На ПЭТ/КТ изображениях обнаружена очаговая патологическая гиперфиксация РФП в обеих долях предстательной железы, преимущественно в центральных зонах. В

структуре предстательной железы выявлены металлические метки – опорные точки, имплантированные в процессе предлучевой подготовки (рис. 2). Не установлены лучевые признаки регионарного метастазирования опухоли, а также вторичного поражения забрюшинных и внутригрудных лимфатических узлов, легких и костей.

Тем не менее, в лобной доле правого полушария головного мозга был зарегистрирован очаг патологического накопления ⁶⁸Ga-ПСМА, кольцевидной формы, по локализации совпадающий с гематомой, диагностированной при КТ (рис. 3).

Учитывая клиническую картину заболевания с развитием синдрома внутричерепной гипертензии и локальной неврологической симптоматики, соответствующей зоне поражения по данным визуализации, а также невозможность однозначно исключить бластоматозный характер поражения, пациенту выполнена краниотомия в правой лобной области и удаление объемного патологического образования, представленного сгустками крови. На основании иммуногистохимического исследования операционного материала был исключен неопластический процесс и подтверждена внутримозговая гематома. В тканях, окружающих гематому, отсутствовали атипичные клетки, но был обнаружен выраженный ангиогенез с пролиферацией сосудов, некрозами, кровоизлиянием, обилием сидерофагов, лимфоцитов и классических макрофагов, отсутствие экспрессии PSA и EMA, GFAP по краю грануляционной ткани, Ki-67 – 31% в пролиферирующих сосудах и клетках воспаления (рис. 4). Заключение: организующаяся гематома. Данных за метастаз опухоли и

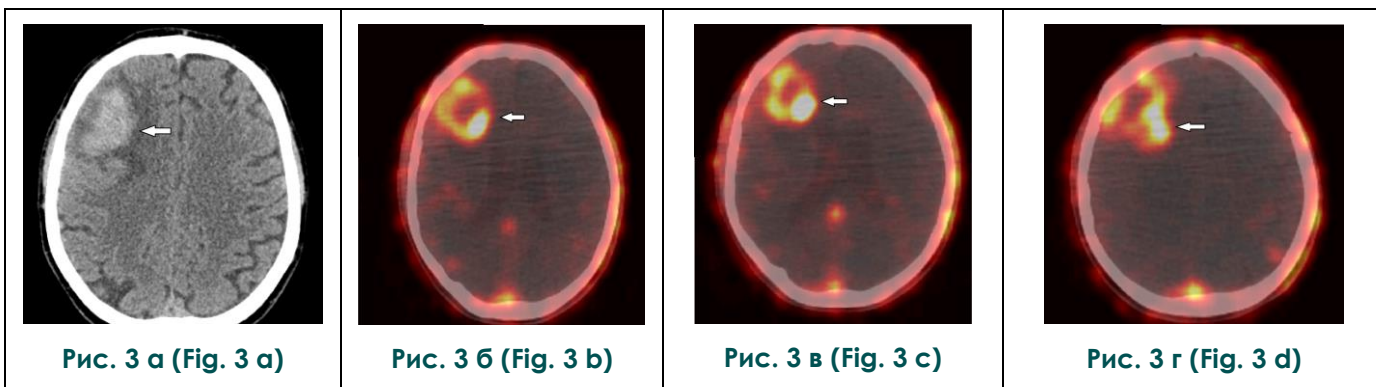


Рис. 3. Результаты ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА.

А – КТ черепа, определяется внутримозговая гематома в лобной доле правого полушария головного мозга (стрелка). Б, В, Г - совмещенные ПЭТ-КТ изображения; в области внутримозговой гематомы правой лобной доли обнаружен кольцевидный фокус патологической гипераккумуляции ⁶⁸Ga-ПСМА (стрелка).

Fig. 3. PET-CT with ⁶⁸Ga-PSMA.

A – CT reveals an intracerebral hematoma in the frontal lobe of the right hemisphere of the brain (arrow). B, C, D - on fused PET-CT images, an annular focus of pathological ⁶⁸Ga-PSMA uptake (arrow) was found in the area of intracerebral hematoma of the right frontal lobe.

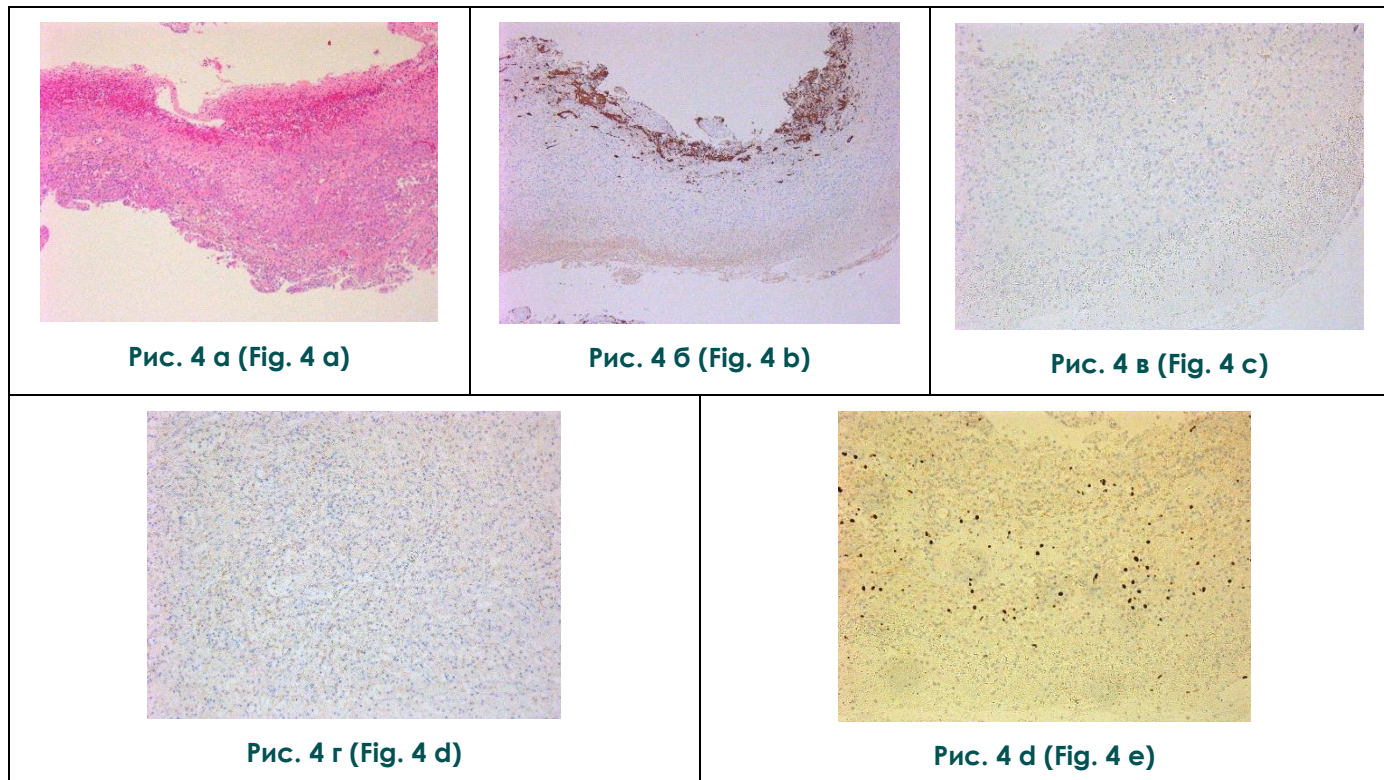


Рис. 3. Микропрепарат.

А - Организуемая гематома головного мозга с пролиферацией сосудов, лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином; х50. Б - Экспрессия GFAP в перифокальной зоне ангиогенеза; х50. В - Отсутствие экспрессии PSA в зоне организуемой гематомы; х100. Г - Отсутствие экспрессии EMA в зоне организуемой гематомы; х100. Д - Экспрессия Ki-67 в сосудах и ядрах клеток периваскулярного инфильтрата; х100.Е

Fig. 3. Micro

A - Organized hematoma of the brain with vascular proliferation, lymphocytic and macrophage infiltration. Stained with hematoxylin and eosin; x50. B - GFAP expression in the perifocal zone of angiogenesis; x50. C - Lack of PSA expression in the area of organized hematoma; x100. D - Lack of EMA expression in the area of organized hematoma; x100. E - The expression of Ki-67 in the vessels and nuclei of cells of perivascular infiltrate; x100.

глиальную опухоль не получено.

Обсуждение полученных результатов.

Согласно данным мировой литературы, частота внутримозговых кровоизлияний в среднем составляет от 10 до 20 случаев на 100 000 населения без уточнения природы этой патологии [7]. Определение основных причин спонтанной внутримозговой гематомы имеет решающее значение для правильного ведения пациентов. Хотя 78-88% спонтанных геморрагических инсультов вызваны хронической гипертензией или амилоидной ангиопатией, существуют и другие причины такие, как сосудистая патология, опухоли или нарушение коагуляции. Внутритухольные кровоизлияния случаются в 11% случаев злокачественных глиом, метастатических опухолей и аденом гипофиза, при этом именно гипертензия играет роль важнейшего триггера артериовенозного дисбаланса и/или нарушения коагуляции [8]. Предполагается, что всем пациентам с выявленным внут-

римозговым кровоизлиянием необходимо исключать онкологическую природу геморрагических нарушений, особенно при повышении значения сывороточных опухолевых маркеров [7].

Внутримозговые метастазы РПЖ встречаются крайне редко – по данным аутопсии метастатическое поражение головного мозга встречается лишь у 1-6% пациентов с известным диагнозом РПЖ [9]. Поэтому в представленном клиническом случае очаговая гипераккумуляция ⁶⁸Ga-ПСМА у больного РПЖ трактовалась нами как неспецифическая. Наиболее вероятной причиной повышенного накопления РФП в тканях, окружающих гематому, является процесс ангиогенеза с пролиферацией сосудов, который был подтвержден результатами иммуногистохимического исследования. Согласно литературным данным, повышение локальной концентрации простатспецифического мембранного антигена наблюдается в участках не-

оваскуляризации; так в работе Conway RE с соавторами (2006) было показано увеличение экспрессии ПСМА в строме окружающей новообразованные сосуды опухоли [10]. В мировой литературе представлены публикации, посвященные возможностям использования ^{68}Ga -ПСМА для диагностики метастазов светлоклеточного рака почки [5]. Высокая диагностическая эффективность метода обусловлена васкуляризацией опухолевых узлов и гиперэкспрессией ПСМА во вновь образованных сосудах. В более масштабном исследовании у больных раком легкого результаты иммуногистохимического анализа обнаружили гиперэкспрессию ПСМА в сосудах опухоли в 74 из 87 случаев [11]. Можно предположить еще одну причину гиперэкспрессии ^{68}Ga -ПСМА в тканях, окружающих внутримозговую гематому, – это захват РФП активированными макрофагами. Тромбин и железо, образующееся вследствие разрушения молекулы гемоглобина, провоцируют процесс асептического воспаления с явлением макрофагальной инфильтрации [12]. В исследовании Kobe C. с соавторами доказана тропность ^{68}Ga -ПСМА к грануломатозному воспалению – саркоидозу [13]. Авторы объясняют это явление

описанной в работе Shen J. с соавторами гиперэкспрессией рецепторов к фолиевой кислоте на поверхностной мембране активированных макрофагов [14]. Известно, что простат-специфический мембранный антиген также известен как фолатгидролаза I, и этот факт может быть теоретическим обоснованием повышенного накопления ^{68}Ga -ПСМА в грануломатозном воспалении [13, 15].

Заключение.

Клинический случай демонстрирует ложноположительную неспецифическую гиперэкспрессию ^{68}Ga -ПСМА в тканях, окружающих внутримозговую гематому, вследствие ангиогенеза с пролиферацией сосудов и макрофагальной инфильтрации. Знание причин, приводящих к ложноположительным результатам ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА, имеет важное значение для врачей-радиологов.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

References:

1. Vinogradov O. I., Kucherenko S. S., Gulyaev D. A., Yablonskij M. A. Hemorrhagic stroke. Moskva, ID Tret'yakov, 2020. 68 p. (in Russian).
2. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L. et al. Global cancer statistics, 2012. CA: A Cancer J Clin. 2015; 65 (2): 87–108.
3. NCCN Guidelines: Prostate Cancer. (2020). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf. (Accessed 16 March 2020).
4. Silver D. A., Pellicer I., Fair W. R. et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. Clin Cancer Res. 1997; 3 (1): 81–5.
5. Backhaus P., Noto B., Avramovic N. et al. Targeting PSMA by radioligands in non-prostate disease—current status and future perspectives. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018; 45 (5): 860–877.
6. Krohn T., Verburg F.A., Pufe T. et al. [^{68}Ga]PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015; 42 (2): 210–4.
7. Huang G., Chen L., Qin C., et al. Cerebral hemorrhage as the initial manifestation in patients with systemic cancer. Int J Neurosci. 2018; 128 (1): 48–54.
8. Yang, X., Liu, J., Zhang, Y. et al. Tumor-associated hemorrhage in patients with vestibular schwannoma. Acta Neurochir. 2018; 160: 1563–1569.
9. Katz, J.M., Segal A.Z. Incidence and etiology of cerebrovascular disease in patients with malignancy. Curr Atheroscler Rep. 2005; 7: 280–288.
10. Conway R.E., Petrovic N., Li Z. et al. Prostate-specific membrane antigen regulates angiogenesis by modulating integrin signal transduction. Mol Cell Biol. 2006; 26 (14): 5310–24.
11. Wang H. L. , Wang S. S., Song W. H. et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in lung cancer cells and tumor neovasculature endothelial cells and its clinical significance. PLoS One. 2015; 10 (5): e0125924.
12. Nawabi J., Hanning U., Broocks G., et al. Neoplastic and Non-Neoplastic Causes of Acute Intracerebral Hemorrhage on CT : The Diagnostic Value of Perihematomal Edema [published online ahead of print, 2019 Mar 21]. Clin Neuroradiol. 2019; 10. 1007/s00062-019-00774-4.
13. Kobe C., Maintz D., Fischer T., Drzezga A., Chang D.H. Prostate-specific membrane antigen PET/CT in splenic sarcoidosis. Clin Nucl Med. 2015; 40: 897–898.
14. Shen J., Chelvam V., Cresswell G., Low P.S. Use of folate-conjugated imaging agents to target alternatively activated macrophages in a murine model of asthma. Mol Pharm. 2013; 10 (5): 1918–1927.
15. Israeli R.S., Powell C.T., Fair W.R. et al. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. Cancer Res. 1993; 53 (2): 227–30.