

PREDIKTIVNI ZNAČAJ POZITRONSKE EMISIONE TOMOGRAFIJE U PROCENI AKTIVNOSTI BOLESTI KOD OSOBA SA HRONIČNOM SARKOIDOZOM

UVOD

Sarkoidoza je multiorganska granulomatozna bolest nepoznate etiologije, koja može zahvatiti bilo koji organ a najčešće zahvata pluća. Češće se registruje kod mlađih osoba i ljudi starijih od 60 godina. Najviša prevalencija bolesti je utvrđena kod Afričkih-Amerikanaca, Šveđana i Danaca. U Americi stopa incidencije za sarkoidozu je 35.5 slučajeva na 100,000 kod crnaca odnosno 10.9 slučajeva na 100,000 kod belaca. Takođe, uočeno je da je incidencija javljanja sarkoidoze nešto veća kod žena [1].

Pošto je sarkoidoza multiorganska bolest, klinička prezentacija joj može varirati od nespecifičnih do specifičnih simptoma po različitim organskim sistemima [2].

Prirodni tok bolesti značajno varira od pacijenta do pacijenta. Bolest ulazi u spontanu remisiju kod manje od trećine pacijenata, dok više od trideset posto pacijenata ima hroničnu i progresivnu bolest. Stopa letaliteta od sarkoidoze je 1–5%, a najčešći uzrok smrti je ozbiljno oštećenje srca ili pluća ovom bolešću [3,4].

Sarkoidoza se može dijagnostikovati i pratiti biohemijskim parametrima (određivanje serumskog angiotenzin konvertujućeg enzima-ACE), kliničkim i dijagnostičkim imidžing tehnikama počevši od najstarije korišćene teleradiografije srca i pluća pa sve do multidetektorske kompjuterizovane tomografije (MDCT) i pozitronske emisione tomografije sa korišćenjem kompjuterizovane tomografije za anatomsku lokalizaciju lezije (PET/CT) [5, 6,7]. Zlatni standard za dijagnozu ove bolesti i dalje predstavlja biopsija granulomatozne lezije i patohistološki nalaz [8].

Pozitronska emisiona tomografija (PET), primenom metaboličkih radioobeleživača, kao što je fluor deoksi glukoza obeležena Fluorom 18 (^{18}F -FDG), omogućuje jedinstveno praćenje funkcionihi i metaboličkih promena u organizmu na ćelijskom i molekularnom nivou. Klinička primena PETa je posebno evaluirana u onkologiji, zahvaljujući informaciji koju daje o metaboličkoj aktivnosti tumorskog tkiva. Naime, većina malignih tumora pokazuje povećanu metaboličku aktivnost, pa će i intenzitet vezivanja ^{18}F -FDGa u tim regionima biti veći nego u okolnom tkivu [9]. Medjutim, PET ima ograničenu mogućnost za dobijanje precizne anatomske informacije o patološkoj promeni. Poslednjih godina se u kliničkoj praksi primenjuje istovremeno PETsnimanje i snimanje kompjuterizovanim tomografijom (CT). Korišćenjem hibridnih uređaja dobijaju se fuzione PET/CT slike celog tela ili pojedinih preseka, koje daju informaciju o anatomske lokalizaciji metaboličke aktivnosti patološkog procesa u organizmu [10]. Dijagnostičke informacije koje se dobijaju PET/CT-om su od velikog značaja u proceni proširenosti maligne bolesti, evaluaciji efekta terapije ili u otkrivanju recidiva bolesti.

Pored toga i netumorske promene mogu imati povećan metabolizam glukoze i pojačano nakupljanje ^{18}F -FDGa, kao što su inflamatorne bolesti, infekcije ili benigne promene [11]. Smatra se da inflamatorne ćelije poput neutrofila, aktiviranih makrofaga i limfocita pojačano preuzimaju FDG, zbog čega se ^{18}F -FDG PET/CT može primeniti u dijagnostici inflamatornih procesa i febrilnosti nejasnih stanja [12,13]. Prethodne studije ukazuju i na pojačano nakupljanje ^{18}F -FDGa u pacijenata sa aktivnom sarkoidozom. Preuzimanje radiofarmaka je nespecifično i najverovatnije povezano sa ćelijskim metabolizmom u granulomatoznim bolestima [14,15].

Informacije dobijene hibridnim aparatima koji kombinovuju PET i CT, daju tačniju lokalizaciju medijastinalne i retroperitonealne limfadenopatije u odnosu na MDCT, što

ukazuje na mogućnost kliničke primene FDG PET/CT u evaluaciji progresije i remisije sarkoidoze [16].

Terapija sarkoidoze obično podrazumeva korišćenje kortikosteroida bilo oralno ili inhalacijom. Još uvek ne postoji konsenzus kada treba započeti lečenje, kojom dozom i koliko dugo treba lečiti ovu bolest. Kortikosteroidi se daju u cilju smanjenja simptoma i smanjenja eventualnih posledica bolesti. Većina dostupnih studija govori da se nakon 3-24 meseci od korišćenja oralnih kortikosteroida poboljšava stejdžing sarkoidoze na osnovu rentgenografskog nalaza [17].

Imunosupresivi i citotoksični lekovi (metotreksat, hlorokvin, ciklosporin A, pentoksifilin) se takođe preporučuju pacijentima sa multiorganskom sarkoidozom u cilju smanjenja simptoma bolesti ili kao alternativa kortikosteroidima. Takođe, ove dve vrste terapije se često kombinuju. Imajući u vidu ozbiljne neželjene efekte ovakve terapije, posebno ukoliko je dugotrajna, praćenje bolesnika je neophodno. Postoje oprečni i oskudni rezultati o uspešnosti lečenja sarkoidoze i načinu evaluacije efekta primenjene terapije [17,18].

Uočeno je da se nakupljanje ^{18}F -FDG smanjuje nakon dobrog odgovora na terapiju kortikosteroidim i/ ili metotreksatom u pacijenata sa sarkoidozom, zbog čega PET/CT može biti koristan i u evaluaciji terapijskog odgovora [19, 20].

RADNA HIPOTEZA

- ^{18}F -FDG PET/CT bolje evaluira aktivnu sarkoidozu od MDCT jer kombinuje informacije o metaboličkoj i inflamatornoj aktivnosti dobijene PET-om, sa anatomskoj lokalizacijom dobijenom CT-om i može biti nezavisni prediktivni faktor za procenu raširenosti aktivne bolesti kao i za praćenje terapijskog efekta kod pacijenata obolelih od sarkoidoze.
- Kod pacijenata koji su imali dobar odgovor na terapiju kortikosteroidima i/ili metotreksatom očekujemo smanjeno nakupljanje FDG tj. nižu maksimalnu standardizovanu vrednost preuzimanja radiofarmaka (SUVmax) u prethodno evidentiranim lokalizacijama na prvom PET/CT pregledu.

CILJEVI

1. Da se utvrdi razlika i povezanost između nalaza ^{18}F -FDG PET/CT i MDCT u detekciji i utvrđivanju raširenosti (stejdžingu) aktivne hronične sarkoidoze.
2. Da utvrdi korelaciju između nalaza ^{18}F -FDG PET/CT sa vrednostima biološkog markera aktivnosti sarkoidoze (ACE enzim).
3. Da proceni prediktivni značaj nalaza ^{18}F -FDG PET/CT pregleda na terapiju bolesnika sa sarkoidozom kao i u proceni odgovora na terapiju kortikosteroidima i/ili metotreksatom.

MATERIJAL I METODE

Kriterijumi za uključivanje i isključivanje

U ovu kohortnu prospektivnu studiju biće uključeno najmanje 50 uzastopnih pacijenata koji će biti upućeni na ^{18}F -FDG PET/CT pregled u Centar za nuklearnu medicinu, Nacionalni PET centar u Kliničkom Centru Srbije u periodu od januara 2010 do decembra 2011 godine u cilju procene proširenosti aktivne bolesti i/ili terapijskog odgovora patohistološki verifikovane sarkoidoze.

Pacijenti bi dva puta dolazili na PET/CT pregled. Prvi put u cilju procene proširenosti aktivne, patohistološki verifikovane bolesti i drugi put u cilju procene terapijskog efekta nakon terapije kortikosteroidima i metotreksatom.

Svim pacijentima uključenim u studiju prikupljaće se sledeći podaci: (a) demografske karakteristike (prikupljene epidemiološkim upitnikom); (b) klinički podaci- sa osvrtom na stanje respiratornog trakta i drugih organa koji mogu biti zahvaćeni, kao i podaci o terapiji (dobijeni iz istorija bolesti); (c) rezultati laboratorijskih parametara (ACE enzima)- takodje dobijeni iz istorija bolesti; (d) opisi nalaza multidetektorske kompjuterizovane tomografije (MDCT); (d) patohistološki nalaz verifikovane sarkoidoze.

Na kontrolnom pregledu 12 meseci nakon uključenja u studiju radiće se ponovo ^{18}F -FDG PET/CT pregled i prikupljaće se podaci o novim vrednostima ACE enzima. Ekskluzioni kriterijumi za ovu studiju biće bolesti slične kliničke simptomatologije sarkoidozi (Wegenerov sindrom, tuberkuloza, aspergiloza), maligniteti bilo koje lokalizacije, hiperglikemija (glikemija viša od 11 mmol/l) i trudnoća.

Svi pacijenti koji bi učestvovali u ovoj studiji daće pisani pristanak.

Način izvođenja ^{18}F -FDG PET/CT pregleda

Svim pacijentima biće rađen pregled na 64 slajsnom hibridnom SIMENS PET/CT uređaju (Siemens, Erlangen, Germany). Pregledu će prethoditi priprema u smislu gladovanja (ne uzimanja hrane) bar 8 sati pre pregleda. Pacijentima će pred snimanje biti određivan nivo glukoze iz krvi natašte. Nakon toga pacijentima će se i.v. ubrizgati 5.5 MBq/kg (telesne težine) ^{18}F -FDG. Nakon 60 min od i.v davanja radiofarmaka vršiće se trodimenzionalna PET akvizicija (6–7 beda, 3 min/bedu) kao i niskodozni, bezkontrastni CT. Izvodiće se snimanja od baze lobanje do donjih okrajka femura a po potrebi i snimanja celog tela (Whole-body study) ukoliko postoji sumnja na neurosarkoidozu. Multidetektorski CT će biti sledećih karakteristika: 140 kV; 160 mA; debljina slajseva 5 mm; pitch, 1.5; vreme rotacije 0.5 s. CT, PET (korigovan na atenuaciju) kao i kombinovane PET/CT slike biće obrađivane na SINGO SIEMENS stanici (Syngo 2008B Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany).

Za kvantitativnu analizu ^{18}F -FDG preuzimanja, koristiće se vrednost maksimalne standardizovane vrednosti preuzimanja radiofarmaka (SUV max). Pozitivan nalaz PET/CT biće ocenjivan vizuelno i semikvantitativno prema vrednostima SUV max. Patološki nalaz će biti dijagnostikovao ukoliko je SUV max > 2.5.

^{18}F -FDG PET/CT snimci će biti interpretirani od strane dva nezavisna iskusna doktora sa specijalizacijom iz nuklearne medicine i radiologije. Krajnja interpretacija rezultata vršiće se njihovim konsenzusom.

Na kontrolnim pregledima određivaće se procenat smanjenja SUV max. Smanjenje SUV max za 25% smatraće se minimalnim kriterijumom za pozitivni terapijski odgovor.

Statistička analiza

Za statističku obradu će se koristiti Spirmanov test korelacije za procenu povezanosti MDCT i ^{18}F -FDG PET/CT nalaza i ACE enzimske aktivnosti i ^{18}F -FDG PET/CT. Razlika u nalazu PET/CT i MDCT biće procenjivana Mc Nemarovim testom.

Na kontrolnim pregledima određivaće se procenat smanjenja SUV max. Smanjenje SUV max za 25% bi se smatrao minimalnim kriterijumom za pozitivni terapijski odgovor. Značajnost razlike između SUV max vrednosti na prvom i kontrolnom pregledu biće procenjena T testom za vezani uzorak.

Prediktivna vrednost demografskih karakteristika (pol, uzrast), kliničkih karakteristika (dužina bolesti, primarna lokalizacija bolesti, multifokalnost, tip terapije), laboratorijskih analiza (ACE) i rezultata ^{18}F -FDG PET-CT biće određivana na osnovu Cox proporcionalnog hazardnog modela. Kao ishodna varijabla u pomenutoj analizi koristiće se progresija bolesti.

Predviđena Cox-ova analiza uključuje univarijantne i multivarijantne prediktivne modele uz kontrolu konfundirajućih faktora.

PROCENA POTENCIJALNOG NAUČNOG DOPRINOSA DOKTORSKE DISERTACIJE

- ^{18}F -FDG PET/CT je široko prihvaćen dijagnostički metod koji sa visokom senzitivnošću i specifičnošću lako otkriva brojna žarišta kako infekcija tako i malignih bolesti. Imajući u vidu nisku incidenciju sarkoidoze u opštoj populaciji i relativno skorašnju upotrebu hibridnih PET/CT aparata, korisnost ovog dijagnostičkog sredstva u dijagnozi i praćenju pacijenata sa sarkoidozom nije dovoljno evaluirana ni u Srbiji ni u svetu, što čini ovu temu interesantnom.
- Planiranim kohortnim prospektivnim ispitivanjem pokušali bi da odredimo kliničke indikacije za primenu ^{18}F -FDG PET/CT kod bolesnika sa različitim oblicima sarkoidoze. Uvođenjem ^{18}F -FDG PET/CT pregleda u kliničku praksu za procenu proširenosti bolesti i evaluaciju postterapijskog efekta kod pacijenata sa sarkoidozom, smanjilo bi neselektivno korišćenje drugih dijagnostičkih metoda koje nekad nisu dovoljno informativne.

REFERENCE

1. Love C, Tomas MB, Tronco GG, et al. FDG PET of infection and inflammation. Radiographics 2005; 25(5):1357–1368
2. Cox CE, Davis-Allen A, Judson MA. Sarcoidosis. Med Clin North Am 2005; 89(4):817–828
3. Warshauer DM, Lee JK. Imaging manifestations of abdominal sarcoidosis. Am J Rentgenol. 2004; 182 (1):15–28
4. Sharma OP, Vucinić V. Sarcoidosis of the thyroid and kidneys and calcium metabolism. Semin Respir Crit Care Med. 2002;23(6):579-88
5. Kaira K, Ishizuka T, Yanagitani N et al. Value of FDG positron emission tomography in monitoring the effects of therapy in progressive pulmonary sarcoidosis. Clin Nucl Med 2007; 32(2):114-116
6. Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM et al. Use of integrated FDG-PET/CT in sarcoidosis. Clinical Imaging 2008; 32 (4): 269–273

7. Skodric-Trifunovic V, Vucinic V, Colovic R, et al. Liver and splenic sarcoidosis: diagnostic procedures. *Med Pregl.* 2004;57(9-10):462-6
8. Yasuda S, Shohtsu A, Ide M, et al. High fluorine-18 labeled deoxyglucose uptake in sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 1996;21(12):983-4
9. Kostakoglu L, Agress H Jr., Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *RadioGraphics* 2003; 23(2):315-340
10. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT Imaging. *RadioGraphics* 2004;24(2):523-543
11. El- Haddad G, Zhuang H, Gupta N, et al. Evolving role of positron emission tomography in the management of patients with inflammatory and other benign disorders. *Semin Nucl Med* 2004; 34(4): 313-329
12. Brudin LH, Valind SO, Rhodes CG, et.al. Fluorine-18 deoxyglucose uptake in sarcoidosis measured with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1994;21(4):297–305
13. Nguyen BD. F-18 FDG PET imaging of disseminated sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 2007; 32 (1):53–4
14. Lewis PJ, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis. *J Nucl Med* 1994; 35(10):1647–1649
15. Kaira K, Oriuchi N, Otani Y, et al. Diagnostic usefulness of fluorine-18-alpha-methyltyrosine positron emission tomography in combination with 18F-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis patients. *Chest* 2007; 131(4):1019-27
16. Prabhakar HB, Rabinowitz CB, Gibbons FK, at al. Imaging Features of Sarcoidosis on MDCT, FDG PET and PET/CT. *Am J Roentgenol.* 2008;190 (3):S1-S6
17. Paramothayana S., Lassersonb T. Treatments for pulmonary sarcoidosis. *Respir med* 2008;102(1):1-9
18. Vucinic V. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study review. *Current Opin Pulm Med* 2002;8(5):470-476
19. Teirstein AS, Machac J, Almeida O at al. Results of 188 Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest* 2007;132 (6):1949-1953
20. Carter K. R., Kotlyarov E. Common Causes of False Positive F18 FDG PET/CT Scans in Oncology. *Brazilian Archives of Biology and Technology* 2007; 50:29-35