

POZITRONŲ EMISIJOS IR KOMPIUTERINĖS TOMOGRAFIJOS VERTĖ SERGANTIEMS NEVĖŽINĖMIS PLAUČIŲ LIGOMIS

Ernesta Bagurskienė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Pozitronų emisijos tomografija ir kompiuterinė tomografija (PET/KT) – tai radionuklidinis tyrimas, kai į organizmą įšvirkščiamas žymuo – biologiškai aktyvi medžiaga, žymėta radioaktyviuoju izotopu ir dalyvaujanti gyvybiniuose procesuose, tačiau nekeičianti natūralių audinių arba tiriamųjų vaistų savybių. Radioizotopų išspinduliuotos dalelės praeina per audinius ir užregistruojamos išorinių detektorių – matuojama žymens koncentracija audinyje tam tikru laiko momentu, tuomet matematinio modelio pagalba apskaičiuojamas biologinio proceso vyksmo greitis, o kompiuterinės tomografijos priemonėmis rekonstruojamas dvimatis arba trimatis vaizdas, kuriame matomas tiriamo proceso intensyvumo pasiskirstymas.

Dažniausiai PET/KT tyrimas naudojamas onkologinių (krūties, smegenų, plaučių, žarnyno, prostatos ir kitiems navikams nustatyti, jų progresavimui įvertinti, metastazių paieškai ir t. t.), rečiau – kardiologinių (širdies kraujotakos ir audinių pažeidimui (po infarkto) nustatyti ir neurologinių ligų (smegenų kraujotakai ir metaboliniam aktyvumui įvertinti, Alzheimerio ir Parkinsono ligoms, išsėtinei sklerozei, išeminiam kraujotakos sutrikimui, šoninei amiotrofinei sklerozei, Hantingtono ligai nustatyti) diagnostikai.

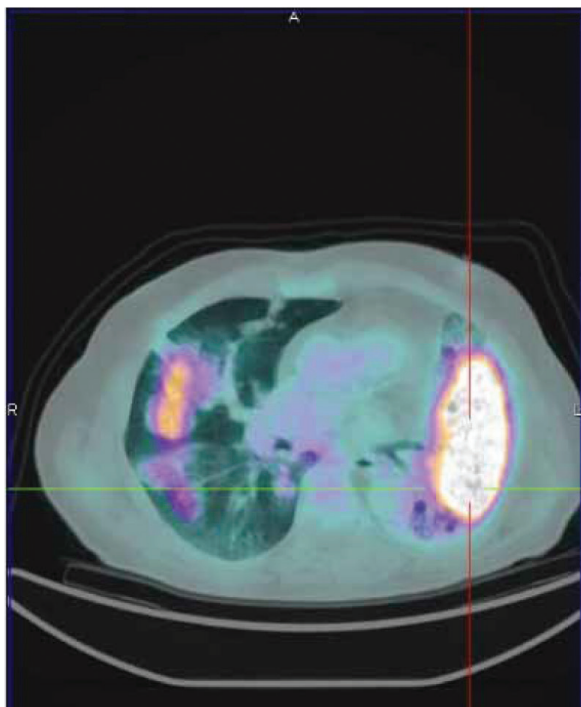
Plačiausiai naudojamas žymuo yra fluoro-deoksigliukozė (FDG) – tai gliukozės absorbcijos ir metabolizmui vertinti, pradėta naudoti pirminiams, antriniams plaučių,

tarplaučio, pleuros navikams. Tyrimais su gyvūnais nustatyta, jog FDG sunaudojimas padidėja ne tik navikinėse ląstelėse, bet esant uždegimui arba infekcijai. Aktyvaus uždegimo arba infekcijos krūtinės ląstoje metu, FDG sunaudojimas pirmiausia inicijuojamas aktyvuotų neutrofilų, kurių metabolizmas stipriai priklauso nuo anaerobinės glikolizės, jos metu sunaudojama daug gliukozės. Tyrimuose naudojant PET/KT, pavyko nustatyti neutrofilų metabolinį aktyvumą in vivo sergant pneumonija ir bronhektazėmis. Tai pagrindžia teoriją, jog neutrofilų buvimas ir aktyvacija yra lemiamia plaučių alveolių ir intersticiumo makrofagų.

Tuberkuliozė ir netuberkuliozės mikobakterijų sukelta infekcija. Lėtinė, infekcinė, granulominė liga, tuberkuliozė gali paveikti bet kurį organą, esantį greta plaučių arba plisdama hematogeniniu, limfiniu keliu. Sergantiesiems atlikus PET/KT, nustatyti du dažniausi pažeidimo tipai: lokalus uždegimas ir sisteminė forma. Dauguma atvejų būna pažeidžiama plaučių parenchima. Tuberkuloma dažniausiai matoma kaip atskirai esantis mazgas arba masė, su centre nekroze, apsupta epitelioidinių ląstelių ir kolageno, su periferinių uždegimo ląstelių infiltracija. Kadangi, sergant TB, aktyvuojasi daug uždegiminių ląstelių su dideliu gliukozės aktyvumu, TB paveiktos vietos matomos kaip intensyvus FDG kaupimas. Naudojant PET/KT, galima gana tiksliai nustatyti aktyvius ganulominius židinius. Kadangi ligos eiga gali būti labai individuali, FDG sunaudojimas gali skirtis

konkrečiu atveju (pvz., „šaltas abscesas“, sukeltas *Mycobacterium tuberculosis*, gali būti tik vidutinio intensyvumo ir tai, manoma, susiję su tuo, jog nėra stiprios uždegiminės reakcijos). Taip pat svarbus aspektas, jog galima stebėti ankstyvąjį atsaką į gydymą: morfologiniai pokyčiai atsiranda dažniausiai daug vėliau nei molekuliniai. Tai ypač svarbu tam tikrose klinikinėse situacijose, kai pats gydymas kelia grėsmę paciento sveikatai – imunosupresuotiems ligoniams, infekuotiems ŽIV. Kitas pranašumas – vienu metu galima stebėti plaučių bei kitų vietų,

pažeistų TB, būklę bei pokytį – tai laiko bei sąnaudų taupymas. Beje, PET vaizdus reikia vertinti kritiškai, kadangi pats tyrimas nėra itin specifiškas ir negalima atskirti onkologinio proceso nuo granulominės ligos remiantis vien maksimalia standartizuota žymens kaupimo verte (SUV, angl. *standardised uptake value*). Didelio endemiškumo TB zonos, įtariant piktybinį procesą ypač ekstratorakaliai, patvirtinus FDG kaupimą, galutinę diagnozę lems histologinio ėminio atsakymas.



1 pav. Difuzinis plaučių pažeidimas 71 metų pacientui prieš antibiotikoterapiją. Infekcijos apimti parenchimos pašviesėjimai rodo intensyvią fluorodeoksigliukozės sunaudojimą (*European Respiratory Review 2016 25: 247–258*)

Vis daugiau diagnozuojama netuberkuliozės mikobakterijų sukeltų infekcijų, kurioms taip pat būdinga daug radiologinių radinių: mazginiai arba pseudomazginiai pažeidimai, parenchimos konsolidacija, ertminiai dariniai, pleuros sustorėjimas, skystis pleuros ertmėse arba kt. FDG-PET/KT gali rodyti ligos aktyvumą, TB ir ne TB mikobakterijų sukeltoms infekcijoms. Atlikta daug tyrimų siekiant rasti ryšį tarp sergančiųjų TB

ir ne TB mikobakterijų sukelta infekcija SUV reikšmių, tačiau patikimų įrodymų stinga ir tai išlieka aktualia tyrimų sritimi.

Kitos ūminės plaučių būklės. Kaip ir granuliozinė liga kiti aktyvūs pažeidimai gali imituoti piktybiškumą.

Literatūroje aprašomi aspergiliozės bei echinokokozės atvejai. Įprasti radiologi-

niai tyrimai nerodo parazitų gyvybingumo sergant alveolių echinokokoze, o ilgalaikis gydymas labai brangus. Atlikus PET/KT, galima įvertinti po gydymo dingusį metabolinį aktyvumą ir diagnozuoti atkryčius. PET/KT informatyvi ir gydant plaučio abscesą, sukeltą grybelinės infekcijos, arba *Pneumocystis jiroveci* sukeltą pneumoniją. Keletas autorių netgi rekomenduoja atlikti PET/KT sergantiesiems įvairios kilmės organizuojančia pneumonija. Organizuojanti pneumonija yra uždegiminė liga, galinti imituoti plaučių vėžį, nustačius teigiamą PET/KT. Galutinę diagnozę būtina patvirtinti histologiniu ėminiu.

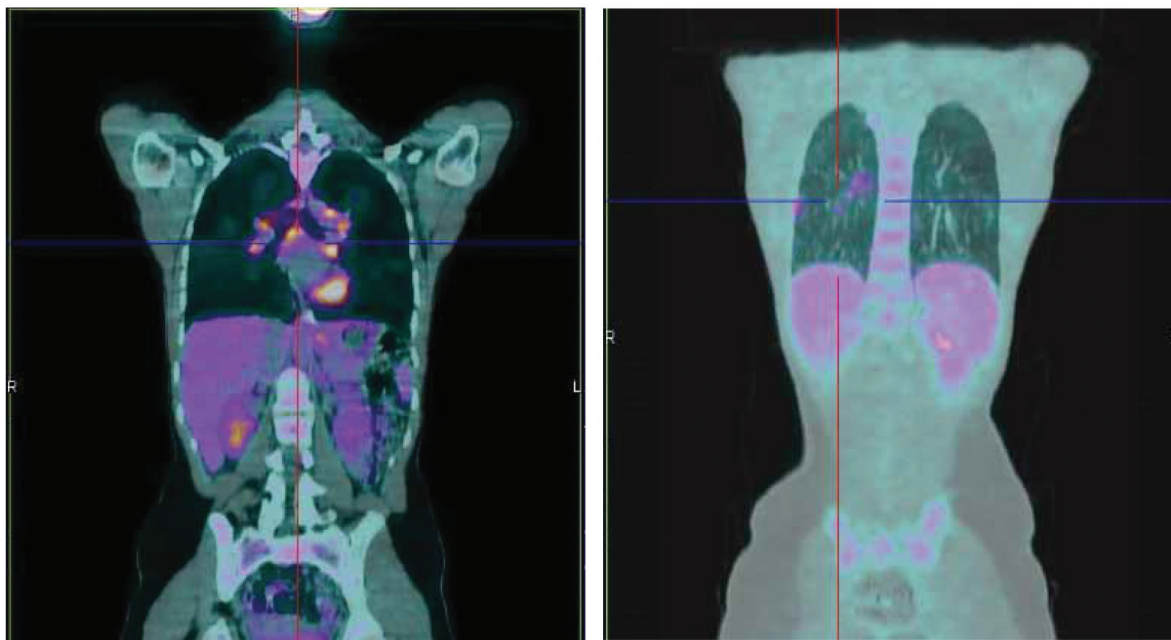
Ūminės arba lėtinės neinfekcinės kilmės uždegimas. PET/KT gali būti naudojama ne tik infekcinėms ligoms tirti. Atliktoje studijoje, naudojant C-PK11195 žymenį, nustatyta, jog sergančiųjų LOPL, FDG kaupimas buvo didesnis nei bendrojoje populiacijoje (įskaitant ir sergančiuosius bronchine astma). Autoriai pagrindė PET diagnostinę vertę norint įvertinti plaučių uždegiminių ląstelių aktyvumą *in vivo*, diferencijuojant sergančiuosius su rūkymu susijusia LOPL arba brochine astma, tai galėtų būti potencialus persistuojančio uždegimo žymuo. Tai reikšminga tiriant uždegimą mažinamąjį LOPL gydymo poveikį ligos progresavimo prevencijai.

Pneumokoniozės. Atliktos studijos bei aprašyti atvejai rodo padidėjusį FDG kaupimą ir sergant šiomis ligomis. Įkvėptos mineralinės dulkės ir medžiagos gali sukelti lėtinį plaučių uždegimą, dažniausiai pasibaigiantį plaučių audinio randėjimu, plaučių funkcijos blogejimą. Patologiniu požiūriu tai galėtų būti susiję su fibroze arba dalelių prikauptais makrofagais. PET gali būti naudinga stebint uždegiminį procesą *in situ*, ypač užleistais atvejais, kai gydymas neveiksmingas. Studijos su gyvūnų modeliais parodė, jog, naudojant skirtingus žymenis, PET pagalba

galima identifikuoti skirtingus uždegimo komponentus, pvz., gliukozės sunaudojimas (naudojant FDG) susijęs su neutrofilų aktyvumu, tai lemia uždegimą, kurio metu labiausiai tikėtinas randų susidarymas, o radionuklidas C-R-PK11195 jungiasi prie receptorių randamų ant makrofagų ir galėtų rodyti vietas, kuriose mažai makrofagų ir kuriose, tikėtina, vystysis fibrozė. Žinoma, tyrimas būtų kur kas efektyvesnis, jeigu būtų galima selektyviai nustatyti fibroblastus, o ne uždegimines ląsteles. Tai aktualu specifinėms pneumokoniozėms, pvz., silikozei. Atliktoje studijoje naudojant žymėtąjį proliną gyvūnų modeliams, pavyko užregistruoti radionuklido kaupimą fibroblastų telkimosi vietose, tačiau reikalinga tolesnė analizė, ar šis junginys kaupiamas plaučių parenchimos fibroblastų, ar alveolinių uždegiminių ląstelių kaip atsakas į uždegiminę reakciją. Taigi, kol kas KT diagnozuojant pneumokoniozes išlieka auksiniu standartu.

Sarkoidozė. Granulominio uždegimo aktyvumo bei ligos išplitimo įvertinimas sergantiesiems lėtine sarkoidoze išlieka iššūkiu. Dėl aktyvuotų leukocitų, makrofagų ir CD4 T-limfocitų, epitelioidinių ir daugiabranduolių gigantiškųjų ląstelių pažeistos plaučių vietos ir limfmazgiai gali kaupti FDG. Yra hipotezių, jog kaupimo intensyvumas rodo ligos aktyvumą. Įrodyta, jog sergantiesiems sarkoidoze, PET/KT yra pranašesnė nei įprasta Gacitrato scintigrafija, PET buvo jautresnis tyrimas (90–100 proc.), mažesnė apšvita bei didesnis tyrimo atlikimo greitis.

Net 15 proc. pacientų aptikta slaptų ligos vietų, kurios nebuvo aptiktos naudojant įprastus radiologinius tyrimus bei KT. Metabolinio aktyvumo lygis tarpuplaučiuje arba limfmazgiuose, išreikštas SUV verte, koreliavo su limfocitoze bei CD4/CD8 santykiu bronchoalveoliniame lavaže, o metabolinis aktyvumas plaučių parenchimoje su neutrofilų skaičiumi. Galbūt, ateityje



2 pav. Intensyvus fluorodeoksi gliukozės kaupimas 45m. pacientės sergančios sarkoidoze a) tarpuplaučio limfmazgiuose, b) plaučiuose. Šaltinis: *European Respiratory Review* 2016 25: 247-258.

PET/KT galėtų tapti alternatyva invaziniam bronchoalveolinio lavažo tyrimui? Taip pat nustatyta, jog PET/KT jautresnė vertinant aktyvią sarkoidozę nei serologiniai ligos aktyvumo žymenys (angiotenziną konvertuojantis fermentas, tirpus IL-2 receptoriai ir chitotriozidazė). Be aprašytų atvejų, PET galėtų būti naudojama planuojant bei stebint atsaką į gydymą. Natūrali sarkoidozės eiga labai varijuoja, galbūt, šiuo atveju PET galėtų padėti identifikuoti tuos pacientus, kurių uždegiminis atsakas labiausiai išreikštas (ir reikalingas intensyvus gydymas GKK), užtikrinti adekvatų gydymą tiems, kurių ligos prognozė bloga? Kitas PET/KT panaudojimo aspektas – įrodytas ryšys tarp sarkoidozės aktyvumo PET bei sutrikusios plaučių funkcijos. FDG kaupimas statistiškai reikšmingai koreliuoja su dujų difuzijos rodikliu bei FVC, taigi ateityje tai galėtų leisti prognostinis rodiklis. PET/KT taip pat naudinga įvertinti išliekantį ligos aktyvumą sergantiesiems fibrozuojančia plaučių sarkoidoze, aptikti atsinaujinančią ligą transplantuotame plautyje. FDG-PET/KT leidžia sudaryti pilną morfo-funkcinį aktyvaus už-

degimo vietų žemėlapi, ypač esant atipinei eigai, kompleksinei arba multisisteminei ligos formai bei įvertinti atsaką į gydymą.

Cistinė fibrozė. Cistinė fibrozė (CF) dar viena liga, kurios metu dominuojančios uždegiminės ląstelės yra neutrofilai, tai turi įtakos ir ligos eigai. Viename tyrime lyginti 20 suaugusiųjų, sergančių CF ir septynių sveikų savanorių FDG kaupimo aktyvumas plaučiuose. Nustatyta, jog PET/KT galima atrinkti pacientus, kurių plaučių funkcija linkusi greitai blogėti. Mokslininkai padarė išvadą, jog CF sergančių ligomis, kurių plaučių funkcija blogesnė, BAL tyrime nustatyta daugiau neutrofilų ir išmatuotas didesnis FDG kaupimas. Įdomu tai, jog atliktuose PET skenavimuose uždegiminis aktyvumas buvo aktyvesnis viršutinėse plaučių dalyse skirtingai nei parodė įprasti radiologiniai tyrimai (krūtinės ląstos rengenografija bei KT). PET/KT galėtų tapti neinvaziniu tyrimu, kurio metu galima aptikti, apskaičiuoti ir stebėti kvėpavimo takų uždegimą bei padėti pacientams, kuriems reikalingas agresyvesnis prieš uždegiminis gydymas. Taip

pat svarbu, jog PET galima užfiksuoti bepradedantį uždegiminį aktyvumą, ko negali kiti radiologiniai metodai.

Ūminis plaučių pažeidimas ir respiracinio distreso sindromas.

Ūminis plaučių pažeidimas (ŪPP) susijęs su respiracinio distreso sindromu (RDS), tai yra uždegiminis procesas, vykstantis plaučiuose, sukeltis didelį mirštamumą kritinių būklių pacientams. Dauguma ŪPP atvejų pagrindinis veiksnys yra neutrofilinis uždegimas. Kitaip nei šiuo metu naudojami tyrimai (rentgenografija, KT, BAL tyrimas), FGD-PET galėtų potencialiai duoti reikšmingos informacijos apie neutrofilų judėjimą, kinetiką, leistų aiškiau įvertinti ŪPP patofiziologiją. Mokslininkai atliko tyrimą su avimis, joms buvo atliktas vienpusis surfaktanto išsekvojimas, po to 4 val. trukusi dirbtinė plaučių ventilacija, vienai grupei buvo sušviršta intraveninio endotoksino. Mokslininkų išvados parodė, jog gliukozės metabolizmas priklausė nuo pažeidimo mechanizmo ir pasirodė esąs priklausomas nuo endotoksemijos ir surfaktanto kiekio. Analogiškos studijos su pacientais patvirtino, jog PET-KT galima identifikuoti ankstyvą plaučių pažeidimą. Studijoje, kurioje tirti pacientai po plaučių kontuzijos (sumušimo), nustatyta, jog difuzinis FGD kaupimas per 24–72 val. po bukų krūtinės traumos arba plaučių kontuzijos (įtraukiant neoringas ir mažai oringas plaučių sritis stebėtas KT), buvo susiję su RDS išsivystymu. Tačiau ne visiems tirtiesiems, nustačius mažai oringas arba neoringas vietas, išsivystė ŪPP. Šis pastebėjimas remia hipotezę, jog FDG-PET turi prognostinę vertę ankstyvosiose ŪPP stadijose. Nepaisant PET/KT pranašumo (neinvazinis tyrimas, galima objektyviau įvertinti regioninę plaučių funkciją, prieš uždegiminę terapiją poveikį), išlieka abejonių dėl šio tyrimo naudojimo kritinės būklės pacientams.

Plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė.

Tai itin reta liga. Etiologija nepakankamai iš-

tirta, tačiau, manoma, susijusi su patologine T ląstelių reguliacija, makrofagų, citokinų valdomais procesais. Kadangi tai uždegimo pagrindu besivystanti liga, PET-KT galėtų būti informatyvi klinikiniam tyrimui bei gydymo atsakui įvertinti.

Organų transplantacija. Vis dar stinga klinikinių įrodymų dėl PET/KT tyrimo tikslingumo po organų transplantacijos. Literatūroje aprašomi tik pavieniai atvejai. PET tyrimas galėtų sumažinti biopsijų skaičių pooperaciniu laikotarpiu, stebint dėl atmetimo reakcijų. Pacientams po plaučių transplantacijos, PET padėtų diferencijuojant infekcinius procesus nuo ūminės atmetimo reakcijos, nes pastaroji nesukelia tokio didžiulio neutrofilų aktyvumo kaip uždegimas.

Ateitis. Šiuo metu galiojantis LR Sveikatos apsaugos ministro įsakymas, PET-KT tyrimą su fluorodeoksigliukoze kompensuoja iš PSDF lėšų sergantiesiems trachėjos piktybiniu naviku (planuojant radikalų gydymą) bei broncho ir plaučio piktybiniu naviku (išskyrus smulkialąstelinį plaučių vėžį) – ligos atkryčiui nustatyti po taikyto gydymo, kai KT tyrimas nepakankamai informatyvus.

Diferencijuoti piktybinį procesą nuo uždegiminio, naudojant PET-KT, yra sudėtinga. SUV yra pagrindinis parametras kiekybiniam FGD kaupimui įvertinti, tačiau šiam parametru įtakos gali turėti daugelis veiksnių: paciento svoris, ūgis, kraujo plazmos gliukozės kiekis, PET kameros tipas, kaupimo laikas, injekuoto radionuklido aktyvumas, vaizdų rekonstrukcijos metodas. Taip pat tyrėjai sutaria, kad SUV vertė, skiriant uždegiminį procesą (ir infekcinės, ir neinfekcinės kilmės) nuo navikinio, iš dalies persidengia. Diferencijuojant ūminį uždegimą nuo navikinio proceso, rekomenduojama naudoti dvimatį atkurtą vaizdą. Taip pat pastebėta, jog, esant neoplaziniam procesui, FDG kaupimas išlieka itin didelis ir po pasiekto piko

laiko–aktyvumo kreivėje, tai nebūdinga nei uždegimui, nei infekciniam procesui.

Deja, kokia bebūtų šio tyrimo vertė daugeliu atvejų išlieka abejonių, tyrimas užtrunka ir tikrai negali būti atliekamas kiekvienam ligoniui. Taip pat trūksta radionuklidų, naujų žymenų, kurie jungtųsi prie taikinių membranų, specifinių uždegiminių ląstelių, citokinų ir kraujagyslinių reakcijų uždegimo metu. Šiuo metu aktyviai tiriami šie žymenys: FDG, translokacijos baltymas (taikiny makrofagai, limfocitai, neutrofilai), somatostatinių receptorių analogai (taikiny aktyvuoti makrofagai ir limfocitai), Gacitra-

tas (pozitronų emiteris, potencialus tiriant infekcines ligas), C-acetatas (akumuliuojasi navikuose, bet ne uždegiminiuose pažeidimuose, tikėtina nauda tiriant sergančius TB).

PET-KT potencialus multifunkcinis tyrimas sergantiesiems plaučių uždegiminės bei infekcinės ligomis, ateityje palengvinsiantis diferencinę diagnostiką bei tolesnę ligų eigos stebėseną, atsako į gydymą vertinimą. Kol kas jo diagnostinė vertė dar tiriama, ieškoma naujų radiožymenų, padėsiančių tiksliau identifikuoti pažeidimus.

Literatūra

1. S. Capitanio et al. PET/CT in nononcological lung diseases: current applications and future perspectives. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 247–258.
2. Jones HA, Marino PS, Shakur BH et al. In vivo assessment of lung inflammatory cell activity in patients with COPD and asthma. *Eur Respir J* 2003; 21: 567–573.
3. Soussan M, Brillet PY, Mekinian A et al. Patterns of pulmonary tuberculosis on FDG-PET/CT. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2872–2876.