

Aktuální přístup nukleární medicíny k diagnostice plicní embolizace

Šimánek M.

Stanovisko Výboru ČSNM k provádění ventilačně-perfúzní scintigrafie plic 2019

- Výbor ČSNM upřednostňuje provádění vyšetření perfúze plic k průkazu plicní embolie v **režimu SPECT**
- Optimálně jako **ventilačně perfúzní (V/P) SPECT**
- Případně jako **hybridní vyšetření V/P SPECT** v kombinaci s **low dose CT (LDCT)** nebo variantou - perfúzní SPECT + LDCT.

Něco z 56 let dlouhé cesty scintigrafie plic...

- Henry Wagner v Baltimoru – si v **1964** sám uvařil jodem značené makroagregáty molekul albuminu a poprvé na sobě vyzkoušel (JAMA)
- Odhaduje se, že do roku 1970 bylo provedeno v USA přes 1 milion plicních scanů
- V **ČR** se metoda začala používat velmi záhy již koncem 60.let (Widermann, Olomouc)

Makroagregát albuminu značený izotopem Tc99m - úžasné RF pro plicní perfúzi

- Velikost cca 10-90 mikrometrů - to odpovídá průměru prekapilárních arterioli těsně na přechodu do kapilárních sítí (ty mají průměr kolem 7-10 mikrometrů) na plicních sklípcích
- RF se tedy volně dostává až **do samé periferie plicní tkáně**
- Aplikovaný počet částic 300 000-500 000 se zachytí v cca v **méně jak 1 promile** prekapilárních arterioli
- Hydrolýzou se degradují s poločasem 6-8 hodin

Při embolizaci větví a větviček arteria pulmonalis

- Při zamezení přítoku krve do do prekapilárních arteriol nacházíme **objemové defekty** v distribuci MAA
- Podle úrovně uzávěru cévního zásobování zahrnují objemy **celé plíce** (typicky 2000 cm^3), **segmentů** (200 cm^3), **subsegmentů** (70 cm^3) a postupně až plicních lalůčků o objemu cca 1 cm^3 .
- **Ve 2D** zobrazení korespondují plochy cca $250 \text{ cm}^2 / 25 \text{ cm}^2 / 8 \text{ cm}^2$.

Objemový defekt perfúze plicní tkáně versus defekt v náplni plicních tepen

- Při detekci embolu průměru cca **1mm** (typické rozlišení na CTAG) jsou zobrazeny postižené **subsegmentální** větve a. pulmonalis cca kolem 2-3mm
- Tomu odpovídá na **SPECT** výpadek perfuze v **objemu až 70 cm³**, příp. ploše při planárním zobrazení kolem 8 cm²

Cesta za lepším rozlišením CT

- Mírné zlepšení prostorového rozlišení při nízkém kontrastu, které je primárně ovlivněno šumem znamená významné zvýšení dávky *
- Dávka roste s 3. mocninou $1/dx$, kde dx je velikost pixelu
- Zlepšení **prostorové rozlišení CT např. z 1 mm na 0,2 mm** bude nutné pro zachování kvality CT obrazu **zvýšit počet fotonů 125x** (jak vyplývá ze vztahu signálu a (statistického) šumu), což znamená i **125x nárůst radiční zátěže**.
- Pro reálná rozlišení CT, tj. cca 1 mm platí, že každé zlepšení prostorového rozlišení o 10 %, znamená zvýšení dávky o cca 40 %

* <http://www.sukupova.cz/kvalita-obrazu-a-davka-u-ct-vysetreni/>

Cesta za lepší specificitou NM vyšetření

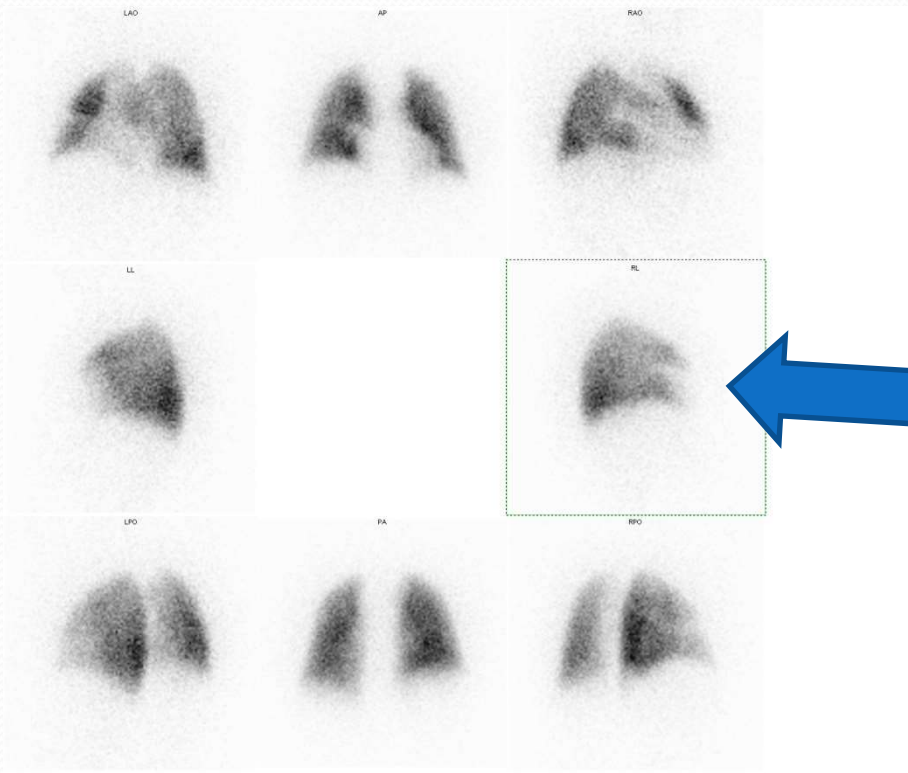
- Defekty na plicním perfúzním scanu **nejsou specifické** pro čerstvou embolizaci pulmonálního arteriálního stromu.
- Starší embolizace, pneumonie , fluidthorax, tumory a další **procesy v plicním parenchymu** nebo mediastinu mohou narušení perfúze také způsobit.
- Zachovalá ventilace plic při defektu perfúze (**mismatch**) byla etablována jako hlavní **rozlišovací kritérium akutní embolie** do větví a.pulmonalis od perfúzních defektů jiné etiologie

Zlepšení specificity vyšetření – ventilační scan

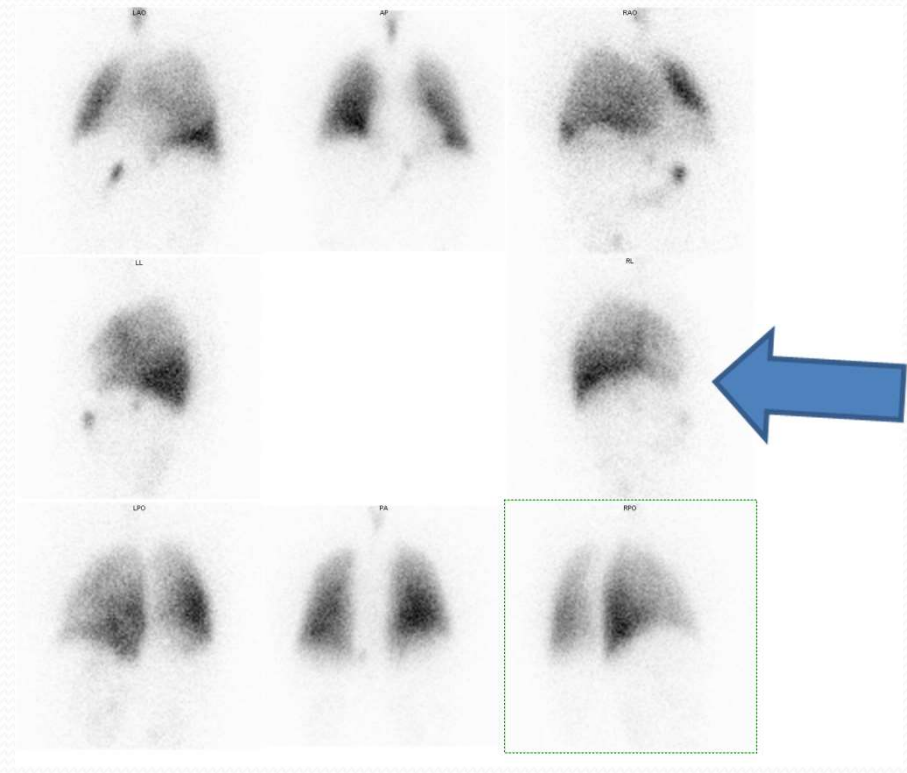
- Ventilační vyšetření je založené na inhalaci plyných radioaktivních prvků nebo Tc99m značených aerosolech
- Aktuálně je používán plyn Kr81m
- **Význam aerosolů roste s nástupem tomografických - SPECT vyšetření**, kdy aerosolové částice pod 2 mikrometry penetrují do alveolů a jsou v nich **deponovány** (a odstraňovány makrofágy), ještě menší částice se chovají jako plyn (a jsou zpětně vydechovány, což činí vyšetření náročnějším)
- **Dostupné jemné aerosoly jsou APE** (DTPA 0,3-0,4 mikrometru), a **Technegas** (karbonové částice označené Tc99m vznikající za vysoké teploty až 2500 st., vel. 0,05-0,15 mikrometrů) s lepší penetrací v případě CHOPN a AB

Ventilačně perfúzní scan (mismatch)

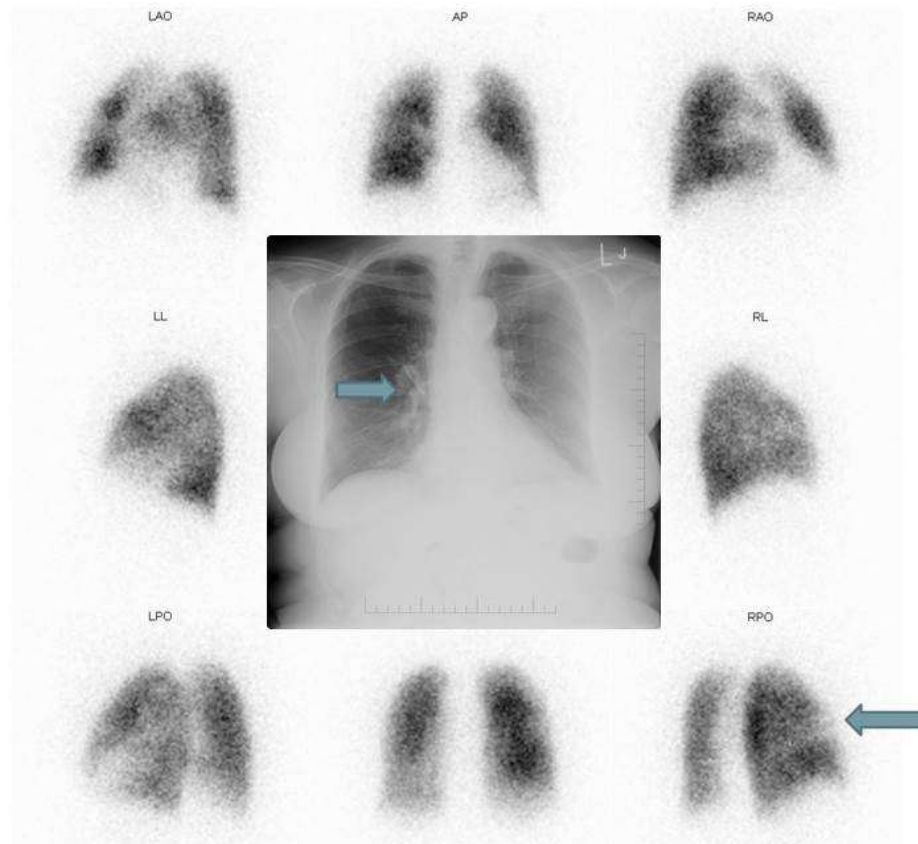
- Perfúze



- Ventilace



Kombinace perfúzního scanu a RTG plic – jedna z variant zvýšení specificity („match“)



Vývoj metody V/P scanu, použitelnost v klinické praxi

- Planární zobrazení perfuze/ventilace a pouze pravděpodobnostní hodnocení podle PIOPED kritérií (z roku **1990 !!**) postačovalo v době starších **CT** přístrojů, které dosahovaly **senzitivity** v detekci PE kolem **65% ***.
- Byla oceňována zejména **vysoká negativní prediktivní hodnota** V/P scanu plic.
- Nicméně až **50- 65 % scanů bylo nedignostických, nekonklusivních ****

* např. Gutte nebo Bonomo ** Bajc, ESC

Nástup 3D- SPECT vyšetření plic

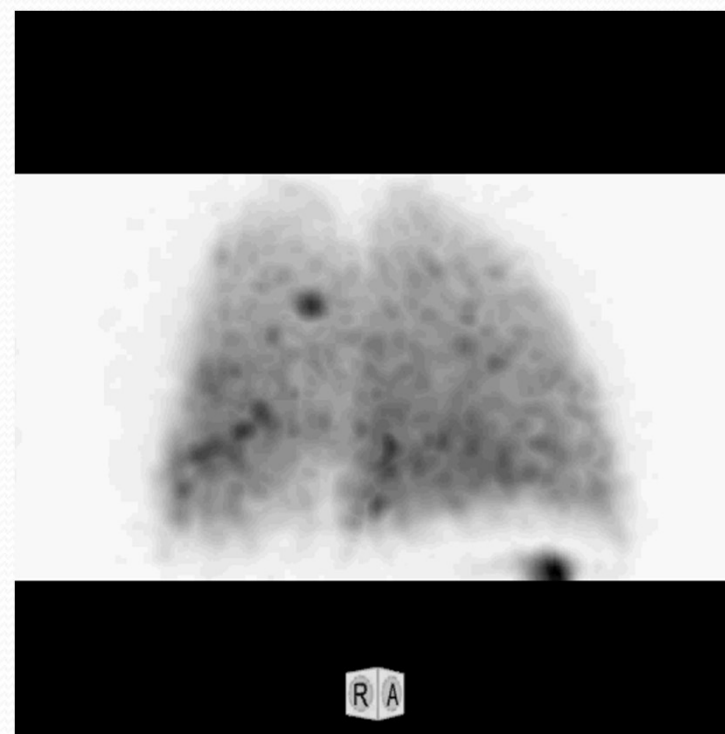
- Již **před rokem 1990** se objevily i práce s využitím SPECT plicní perfúze, která dále zlepšovala senzitivitu vyšetření, nicméně **trvalo řadu let, než se SPECT gamakamery v dostatečné kvantitě rozšířily.**
- V **roce 2009** ve svém GL EANM **odmítla používání** pravděpodobnostního hodnocení planárních V/P scanů plic (**PIOPED** a podobně) a doporučila přechod na SPECT V/P scany s holistickou interpretací, jenž umožňuje **výrazný pokles nediagnostických nálezů pod 4 %**

3D- SPECT vyšetření plic

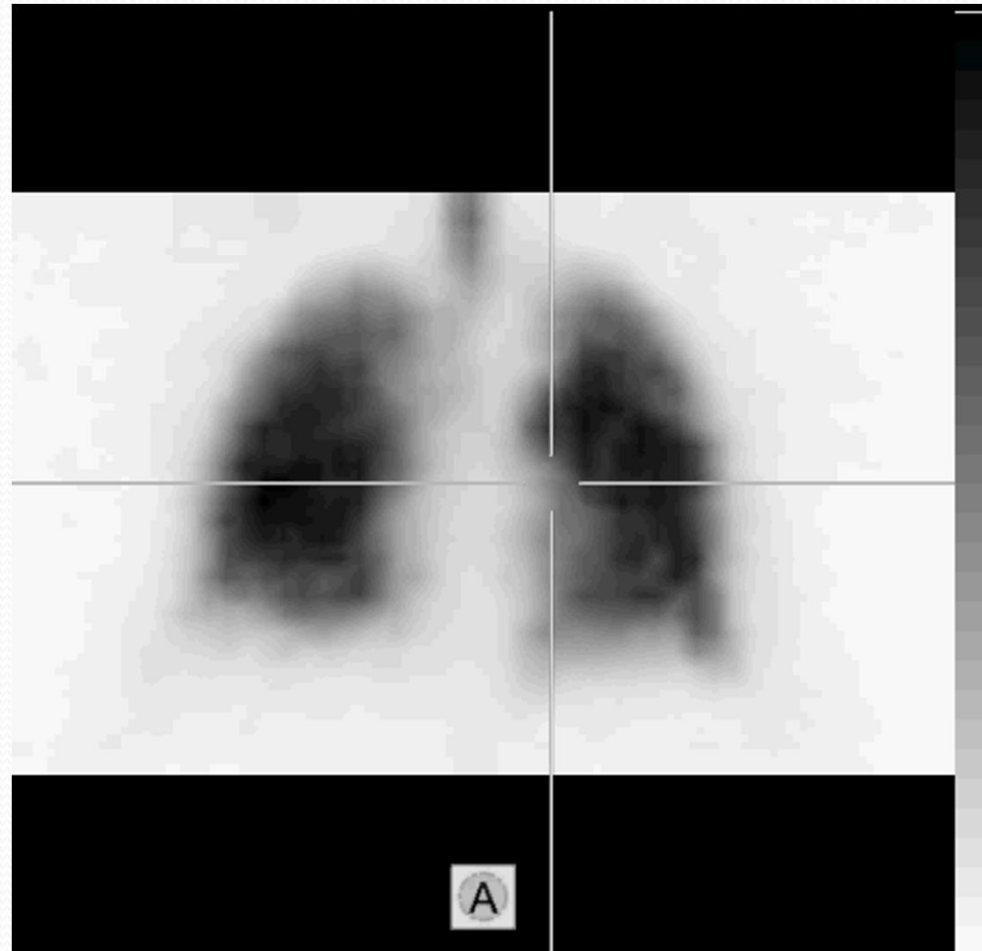
Perfuze



Ventilace



Ventilace s Kryptonem 81^m





Přínos V/P SPECT

- Zvýšení **senzitivity** až na **97 %**, **specificity** vyšetření až na **97 %** (Reinartz 2004, Gutte 2009, Mila 2017, a další)
- **Oproti planárním scanům tedy zvýšení senzitivity o 21 %**, zlepšení specificity o 6 % a diagnostické přesnosti o 7 % (Reinartz 2004) .
- **Negativní prediktivní hodnota V/P SPECT pro PE je nad 97 %** a **falešná negativita pod 1,5 %** podobně jako u CTAG (Leblanc 2007)
- Podíl nediagnosticských nálezů je pod 4 % (Laurence 2012)
- Zlepšena reproducibilita vyšetření

Mají subsegmentální defekty význam? Je třeba prověřit, možná ano.

- V roce 2014 Bajc zdůrazňuje klinický význam subsegmentálních embolizací diagnostikovaných více méně unikátně pomocí V/P SPECT
- Podle Ghazviniana (2016) pak nepodávání antikoagulační terapie u menších embolizací prokázaných pouze metodou V/P SPECT vede k nárůstu tromboembolických příhod a u takto diagnostikovaných pacientů by antikoagulační terapie měla být nasazena.
- Naopak u subsegmentálních PE prokázaných pouze CTPA se jejich klinický význam neprokázal (např. Carrier 2010).

Bilance V/P SPECT

Přínosy

- Vysoce senzitivní a specifická a
- Minimální nežádoucí efekty (bez KL, nízká radiační zátěž, ...)
- Vysoce konkluzivní metoda - Binární hodnocení **PE ano – ne**
- Celkově pro detekci TEN může nahradit CTAG

Rezervy a Nevýhody

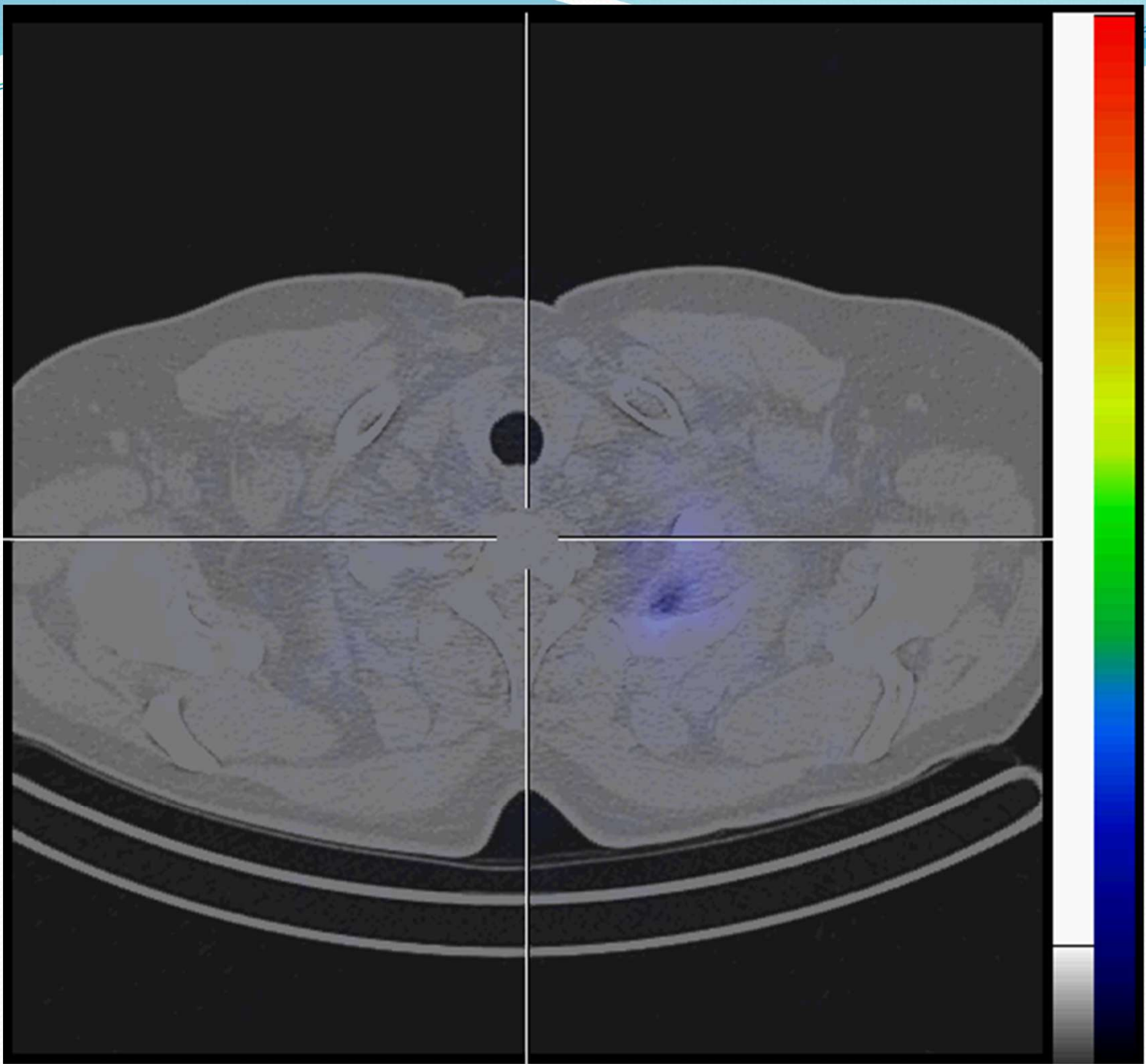
- Určení alternativních diagnóz
- Názornější prezentace nálezů
- Technicky a logisticky náročnější
- Vhodný používání ultrajemných aerosolů (APE či Technegas)

Kde je chyba?

- Přes dostatečně dokumentovaný přínos V/P SPECT scanů jsou na některých pracovištích nadále používána **obsoletní kritéria PIOPED** pro planární scany
- **Objevují se i v klinických člancích (ne z NM), případně klinických GL, kde nízká konkluzivita planárních scanů je argumentem pro používání alternativní metody (viz GL ESC 2007 a 2014, jistá náprava až v 2019)**

Vývoj dospěl v posledních letech do hybridního zobrazení

- Výhodnost **spojení** metody **V/P SPECT**, s vysokou senzitivitou pro diagnostiku PE, **s CT vyšetřením s i bez** kontrastní látky, v LDCT režimu nebo plnohodnotném diagnostickém režimu (např. Gutte, Mortensen 2009, 2014)
- Pro **V/P SPECT s nebo bez kombinace s CT** našli shodnou **senzitivitu 97%** (u CTAG samotné byla senzitivita podle Gutte v 2009 pouze 68 %, podle Mila v 2017 u MDCT 80 %)
- **Specificita byla nejvyšší u kombinace V/P SPECT/CT-100%.**
- Přínosem doplnění LDCT je i **nalezení alternativní diagnózy** k PE – 20-30 % Le Roux, Ling, Šimánek



Příklad metodiky SPECT/CT

(dvouhlavá gamakamera s 16-ti řadým CT)

- **Perfúzní radiofarmakum:** 5-10 minut po aplikaci 50-300 MBq ^{99m}Tc - makroagregátu albuminu (^{99m}Tc -MAA, kontrolovaná velikost částic 10-90 mikrometrů, počet částic 100-500 000)
- **Ventilační radiofarmakum:** inhalace 500 MBq ^{99m}Tc DTPA aerosolových částic APE[®] device (M.N.T. Kwint International, Holland)-deklarovaná velikost částic menší než 0,3 mikrometru
- **SPECT akvizice** perfúze i ventilace: Obě vyšetření 30 projekcí po 6 st na hlavu, 30- 55 s na projekci – celkem 2x 180 st. , ležící pacient, LEHR kolimátor. Data zpracována iterativní rekonstrukcí (MOSEM) bez korekce atenuace
- **CT akvizice** provedena ihned po dokončení SPECT s parametry: 120 kV, 100 mAs/slice, 500 mm FOV, kolimace 20 mm (16 × 1.25 mm), matrix 512 × 512, 2.5 mm/slice, čas rotace 1 s, pitch 1



Bilance: Hybridní zobrazení V/P SPECT/(LD) CT

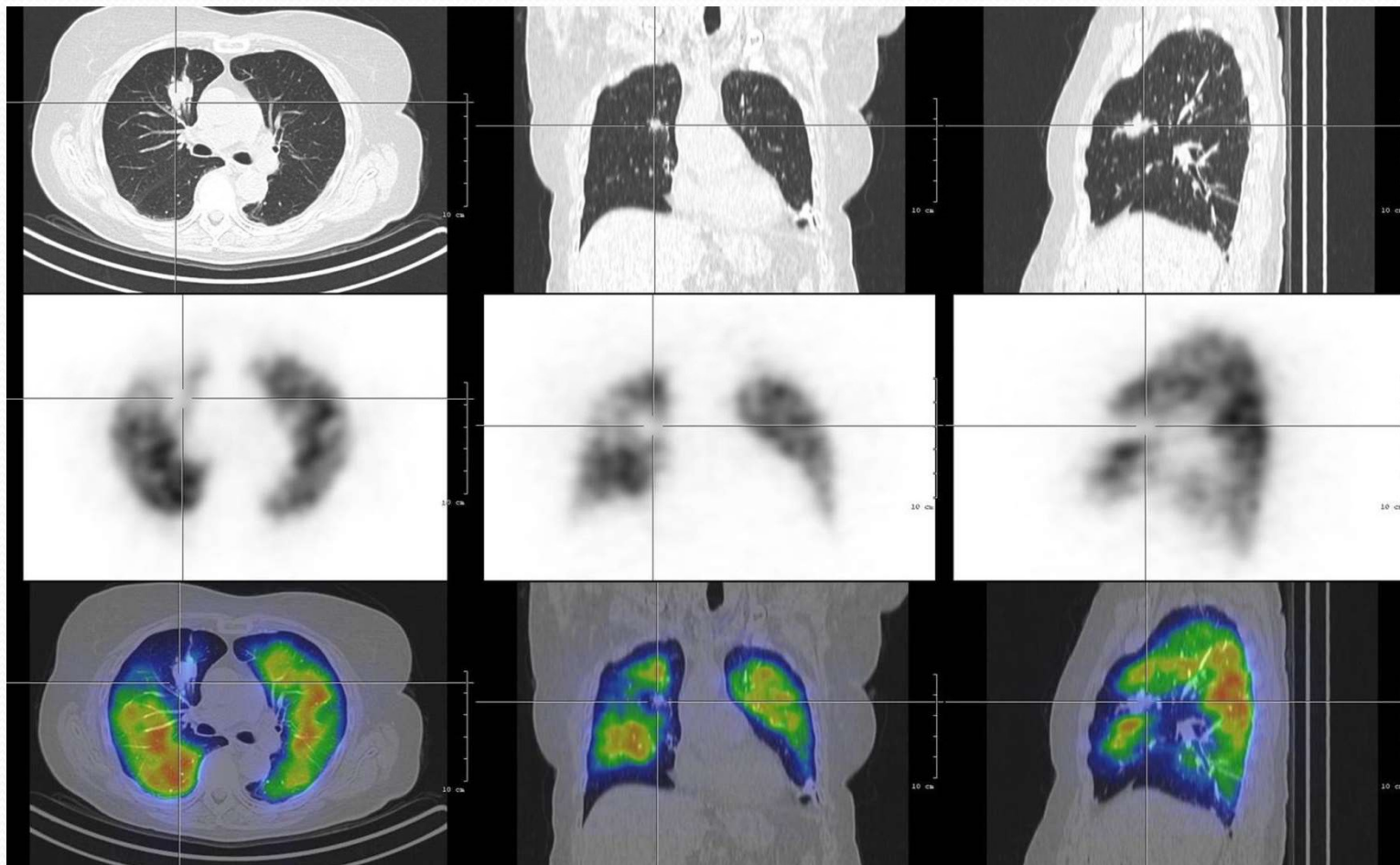
Výhody:

- Senzitivita pro dg PE dosahuje 97 % a specificita se blíží 100 %
- Falešná negativita pod 1,5 %
- Falešně pozitivní výsledky k 0 %
- Nejasné nálezy k 0 %
- Odstraňuje hlavní nedostatek z pohledu kliniků – **přináší alternativní diagnózy (až ve 30 %)** – samostatně nebo paralelně s PE

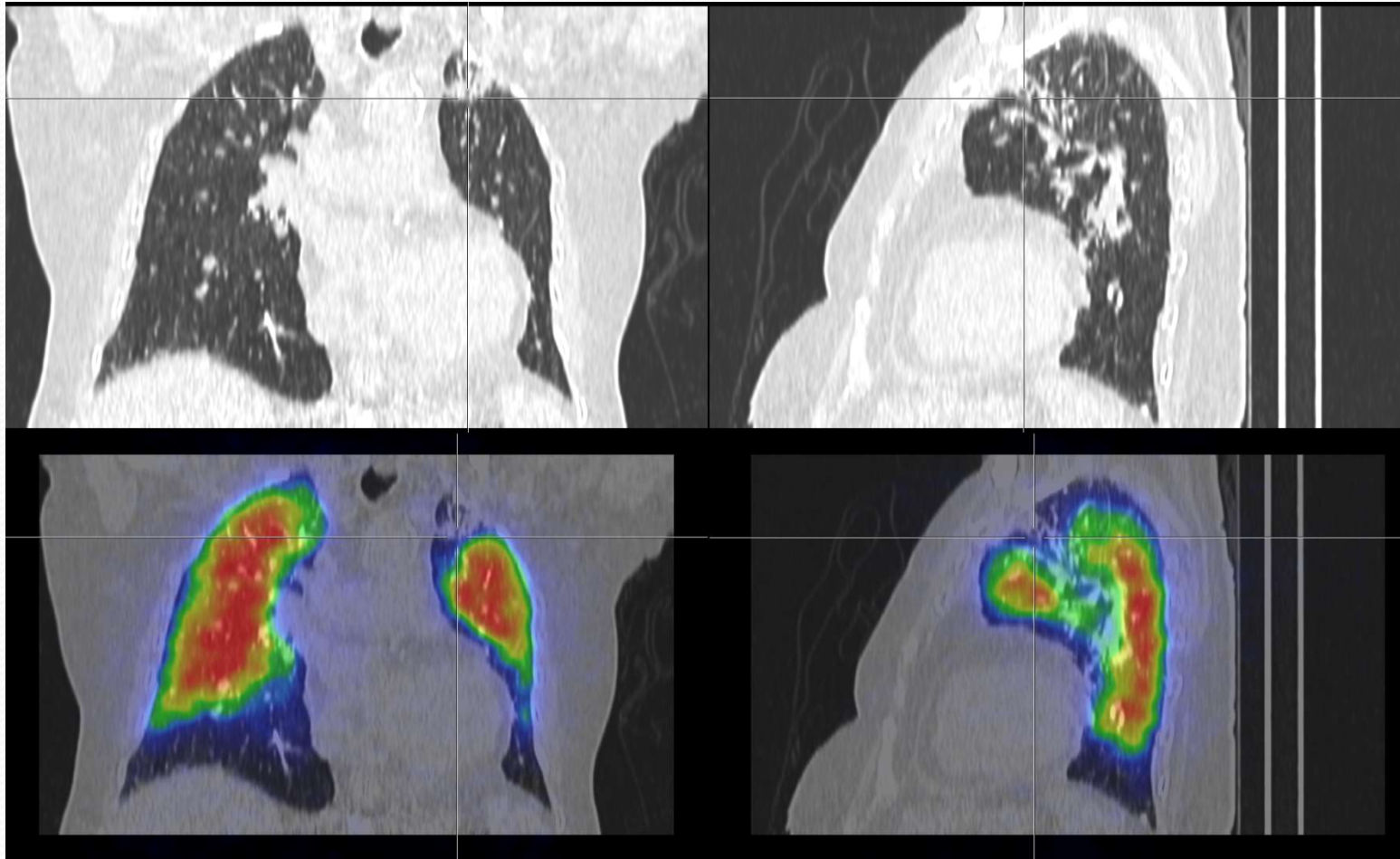
Nevýhody

- Mírně vyšší radiační zátěž cca 1mSv
- mírně vyšší časová náročnost
- potřebné technické vybavení SPECT/MDCT (16 slice)
- nutná spolupráce s radiology na interpretaci alternativních diagnóz

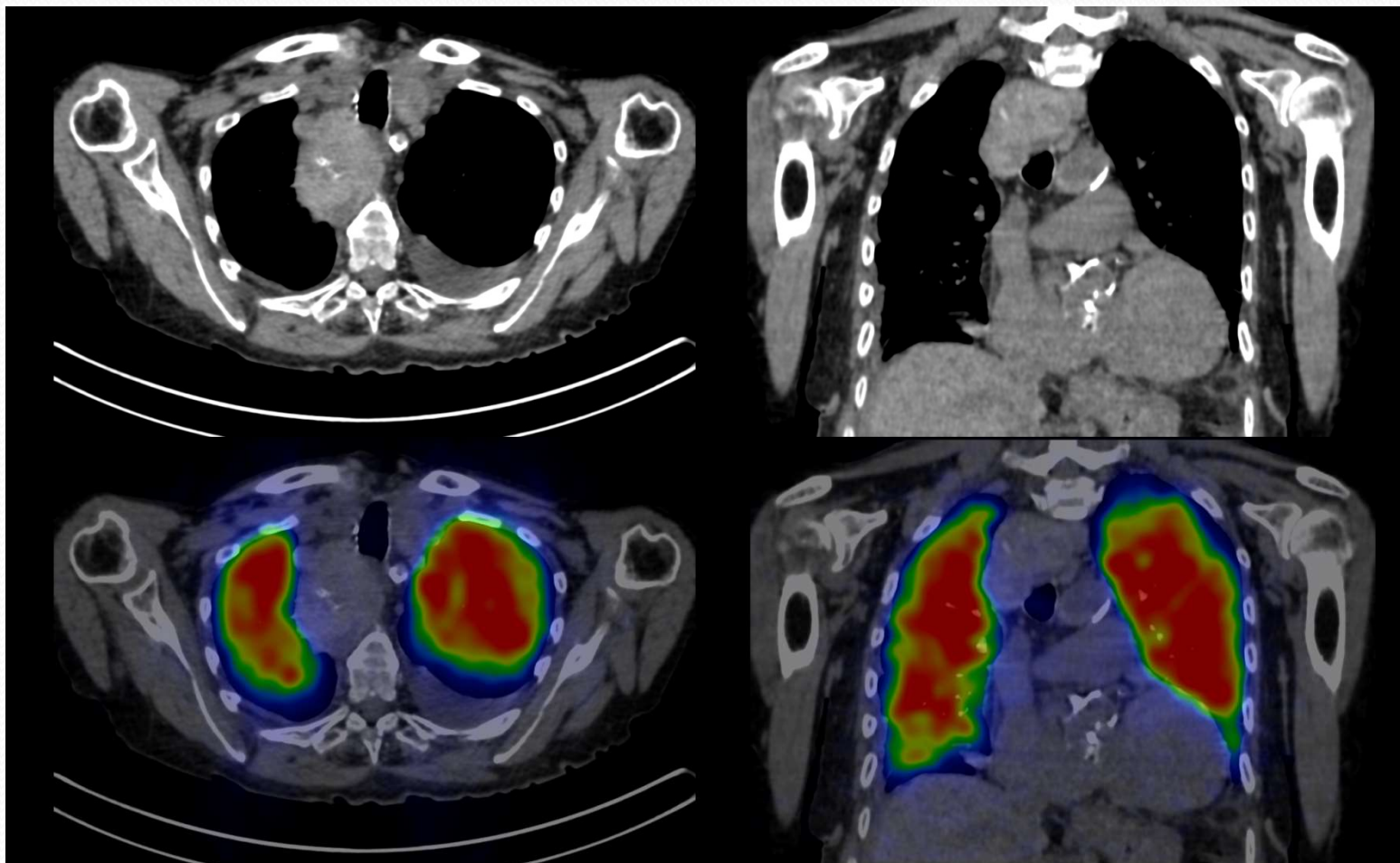
Defekt perfúze v důsledku strukturálních změn



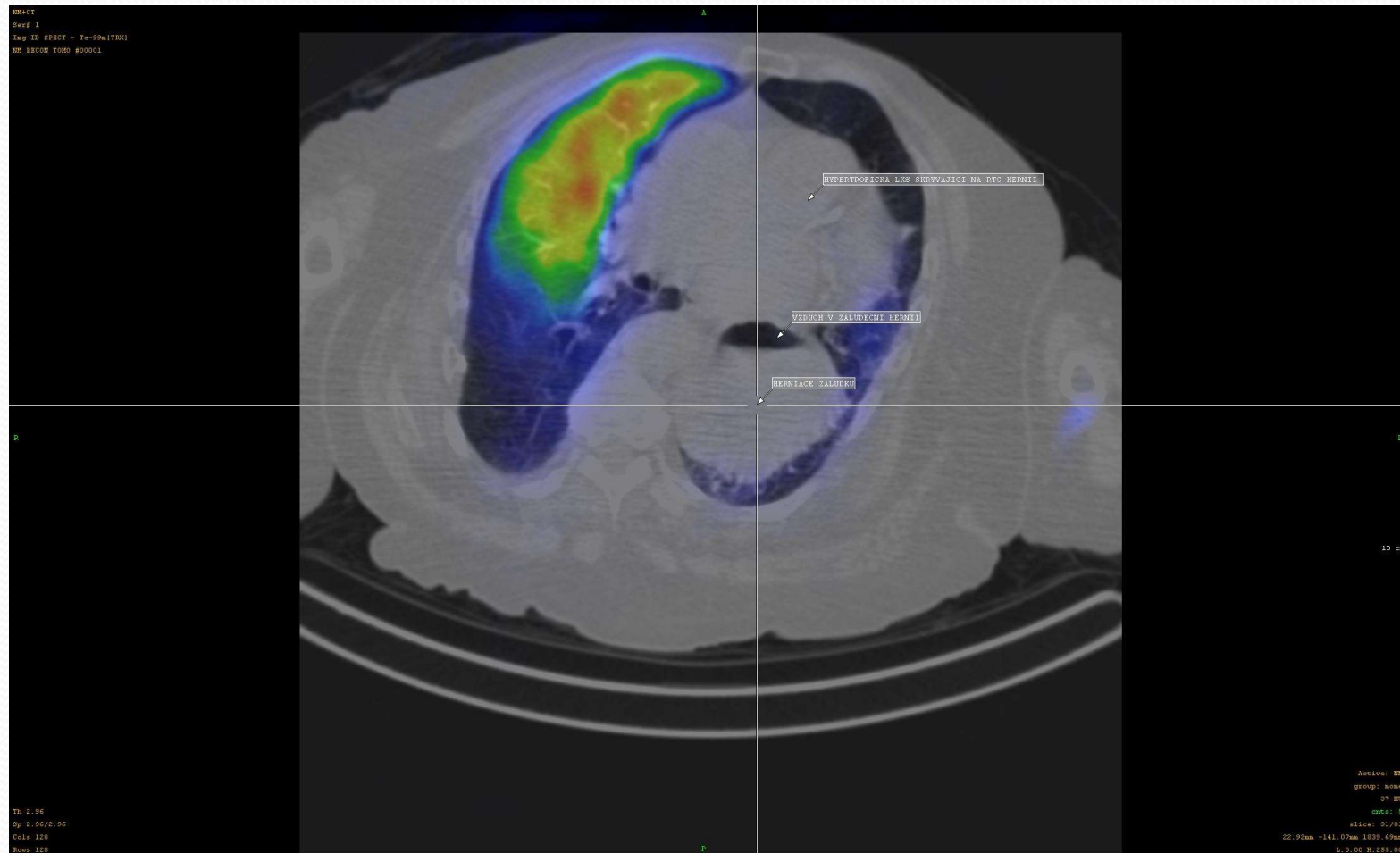
Fibroza po RT Ca prsu



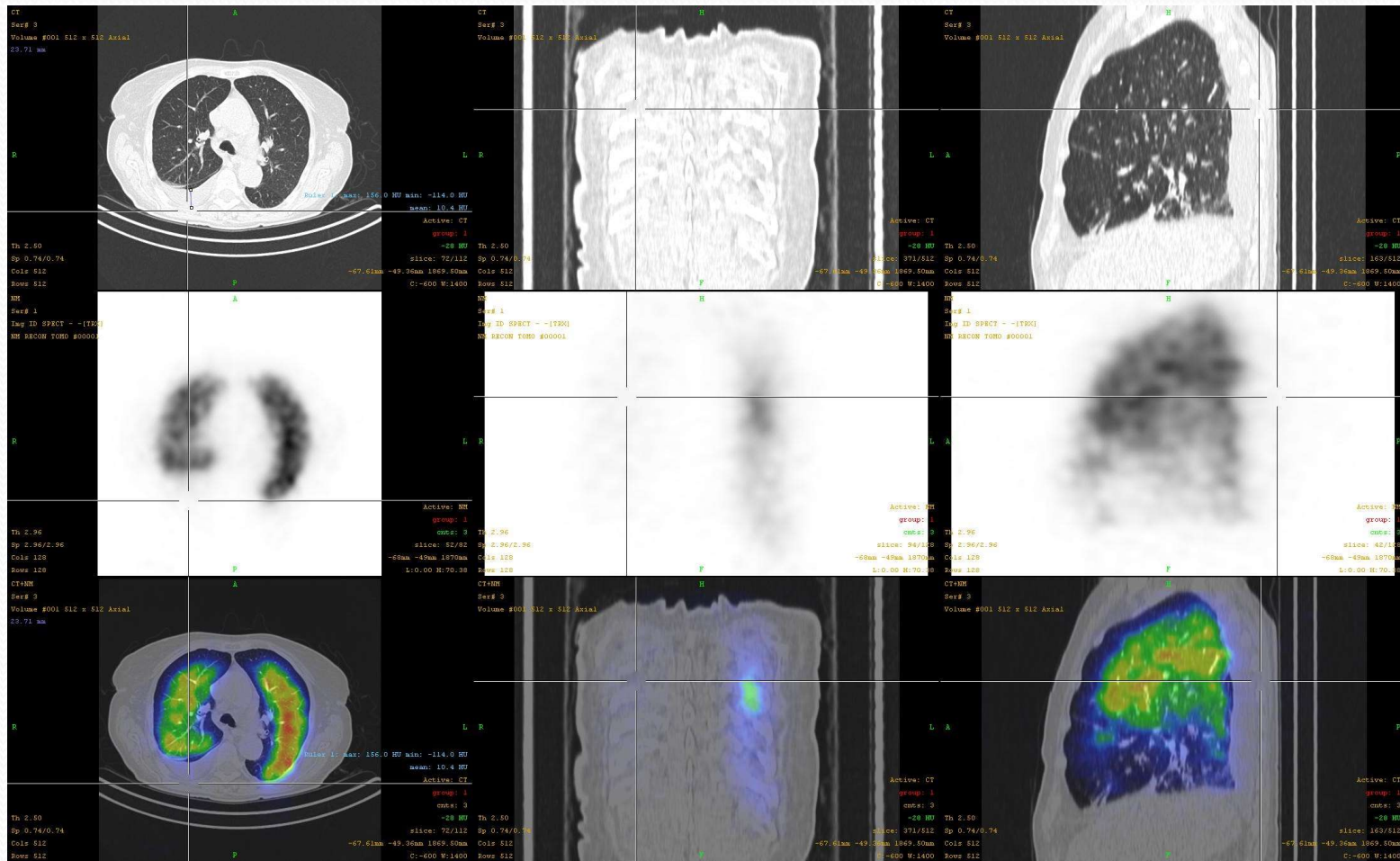
Nález v mediastinu



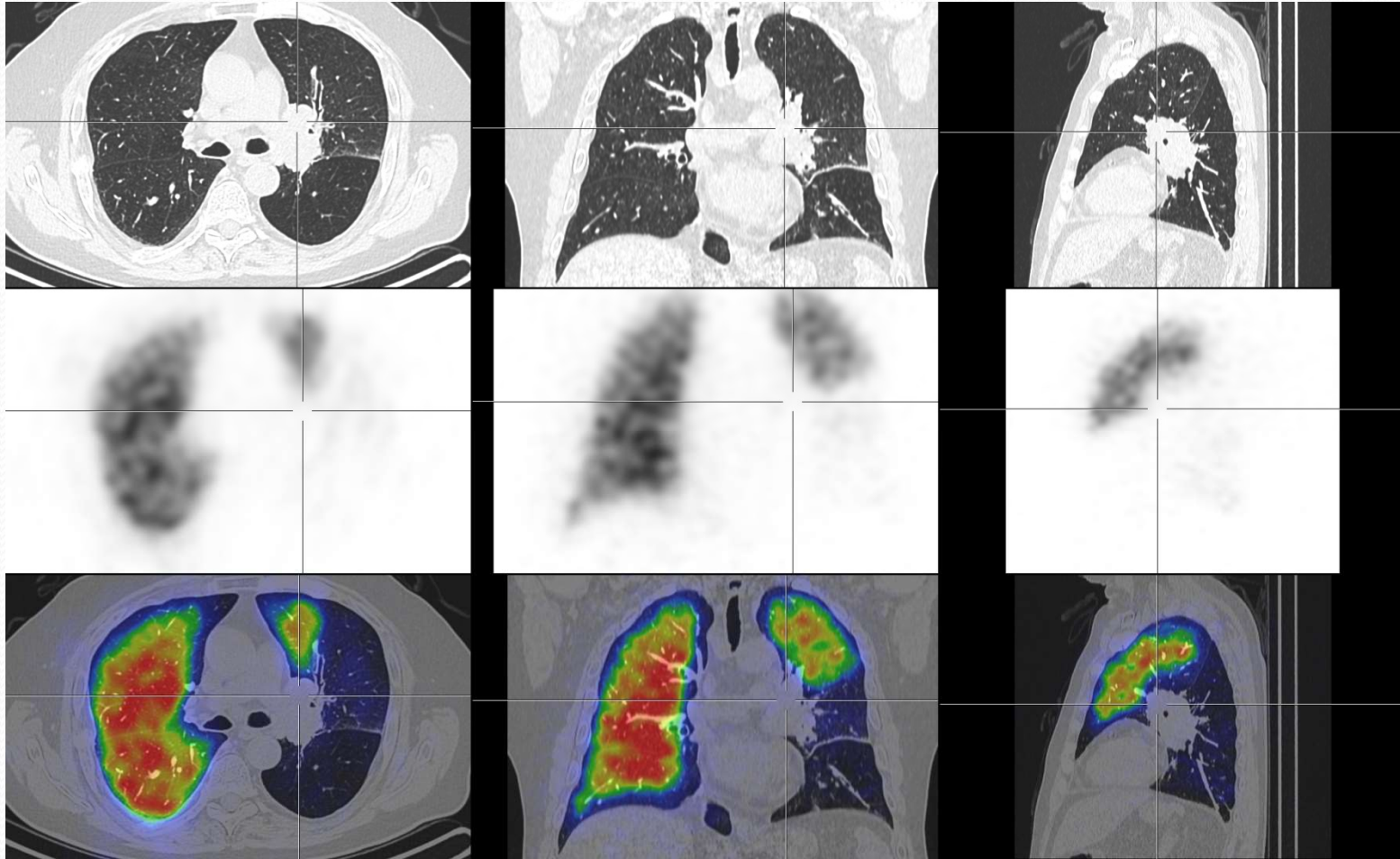
Herniace žaludku



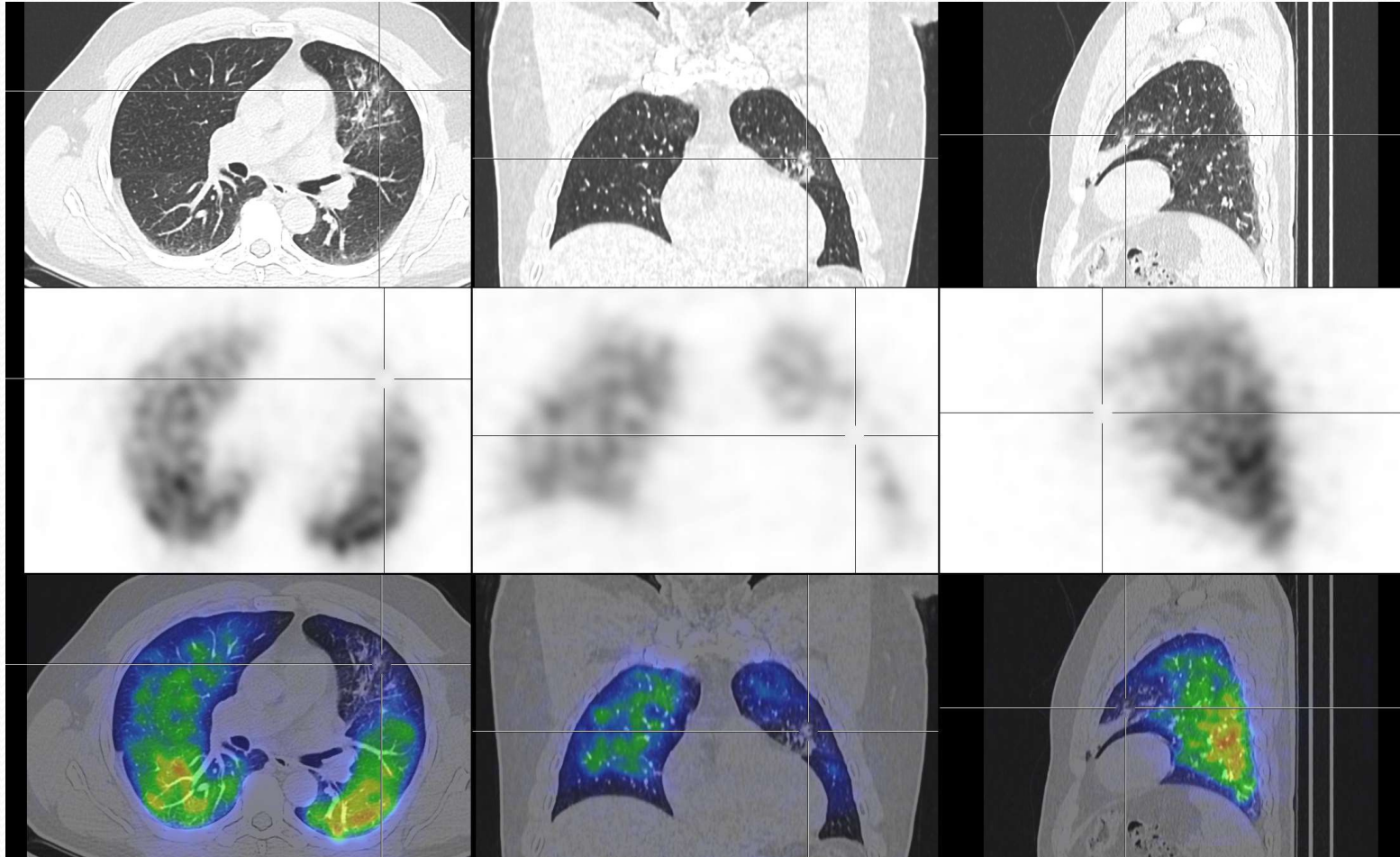
Fluidothorax



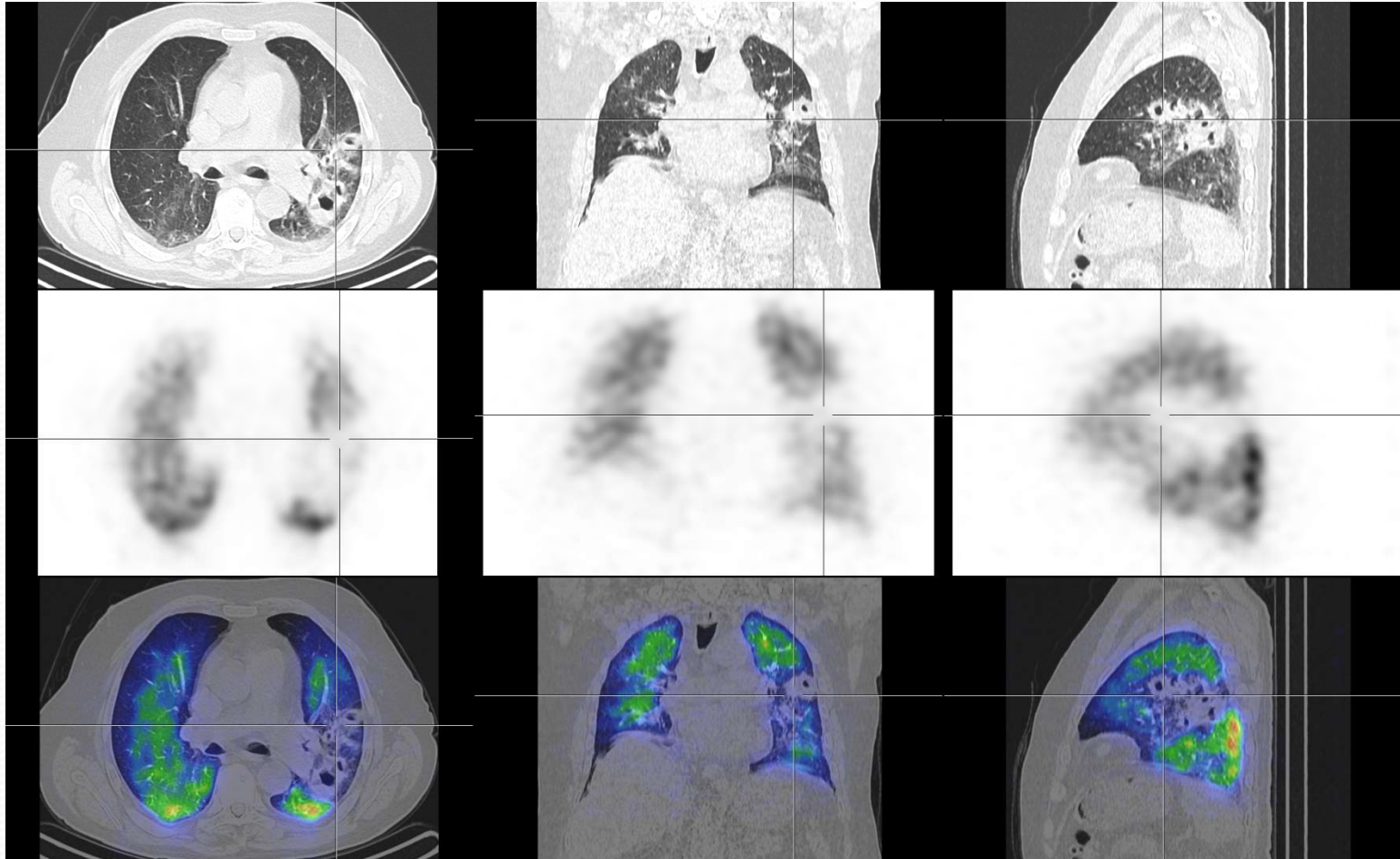
Tumor



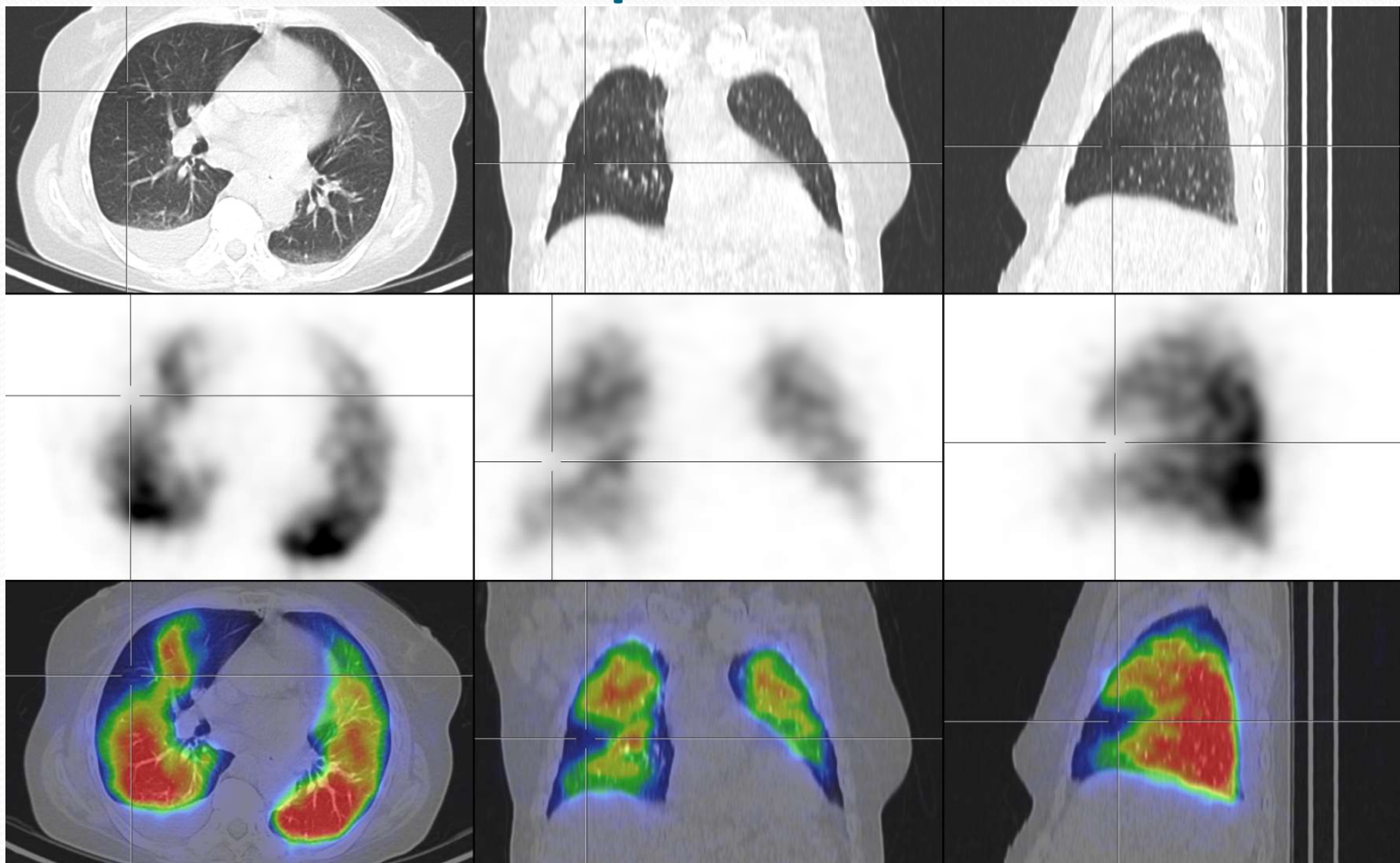
Bronchopneumonie



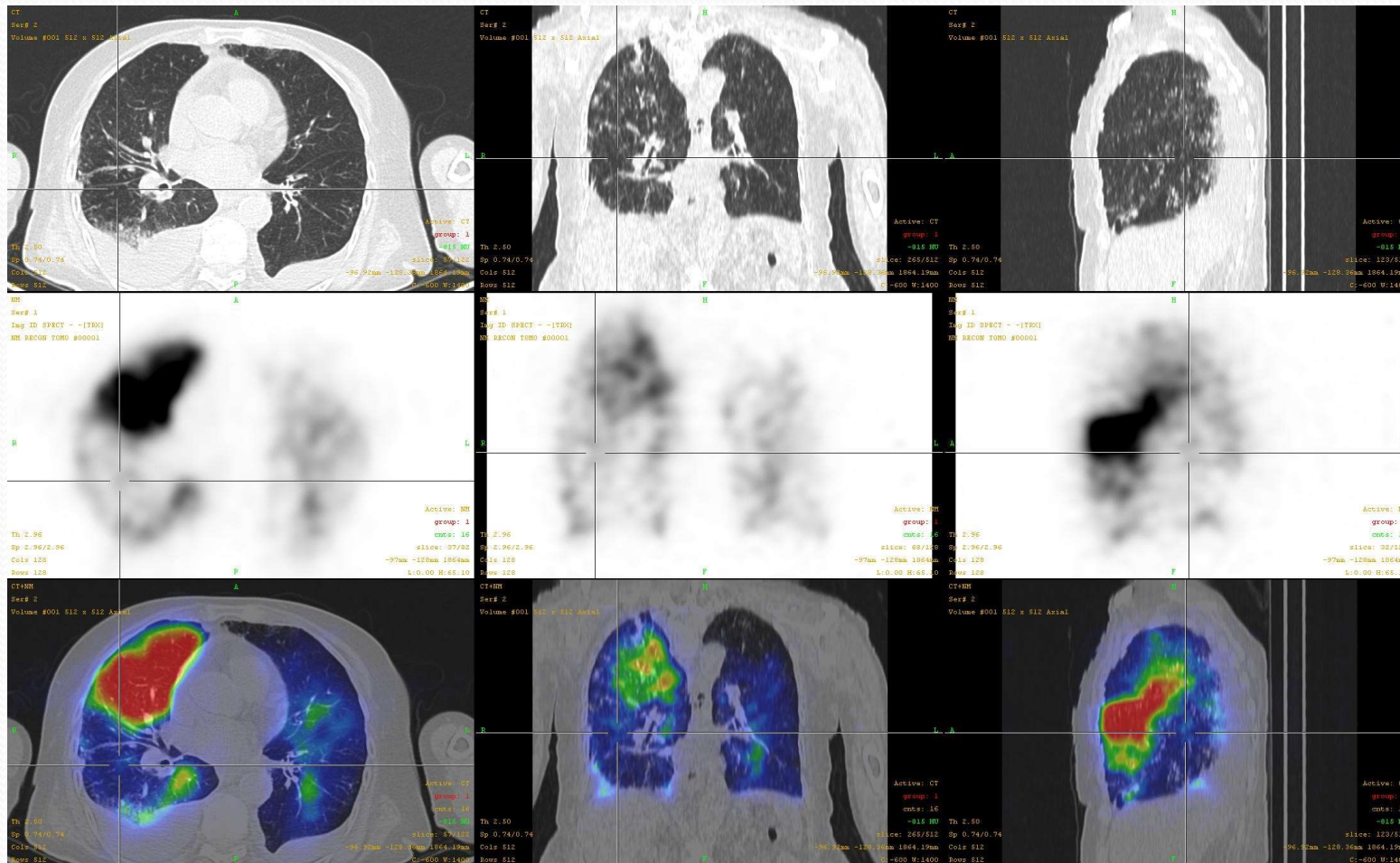
Atypické BP u imunosuprimované osoby (Candida a směs bakterií)



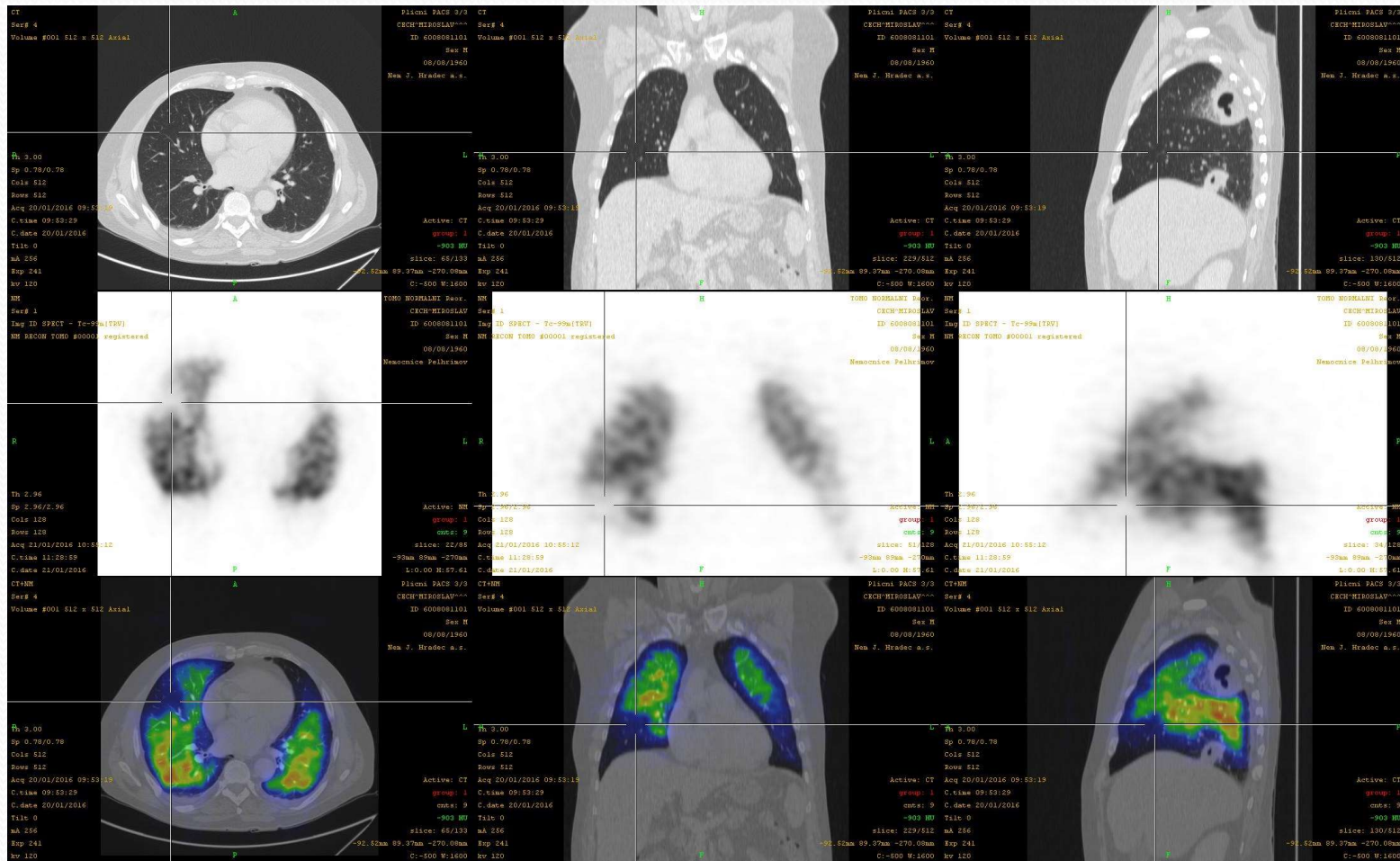
Fluidothorax spolu s PE



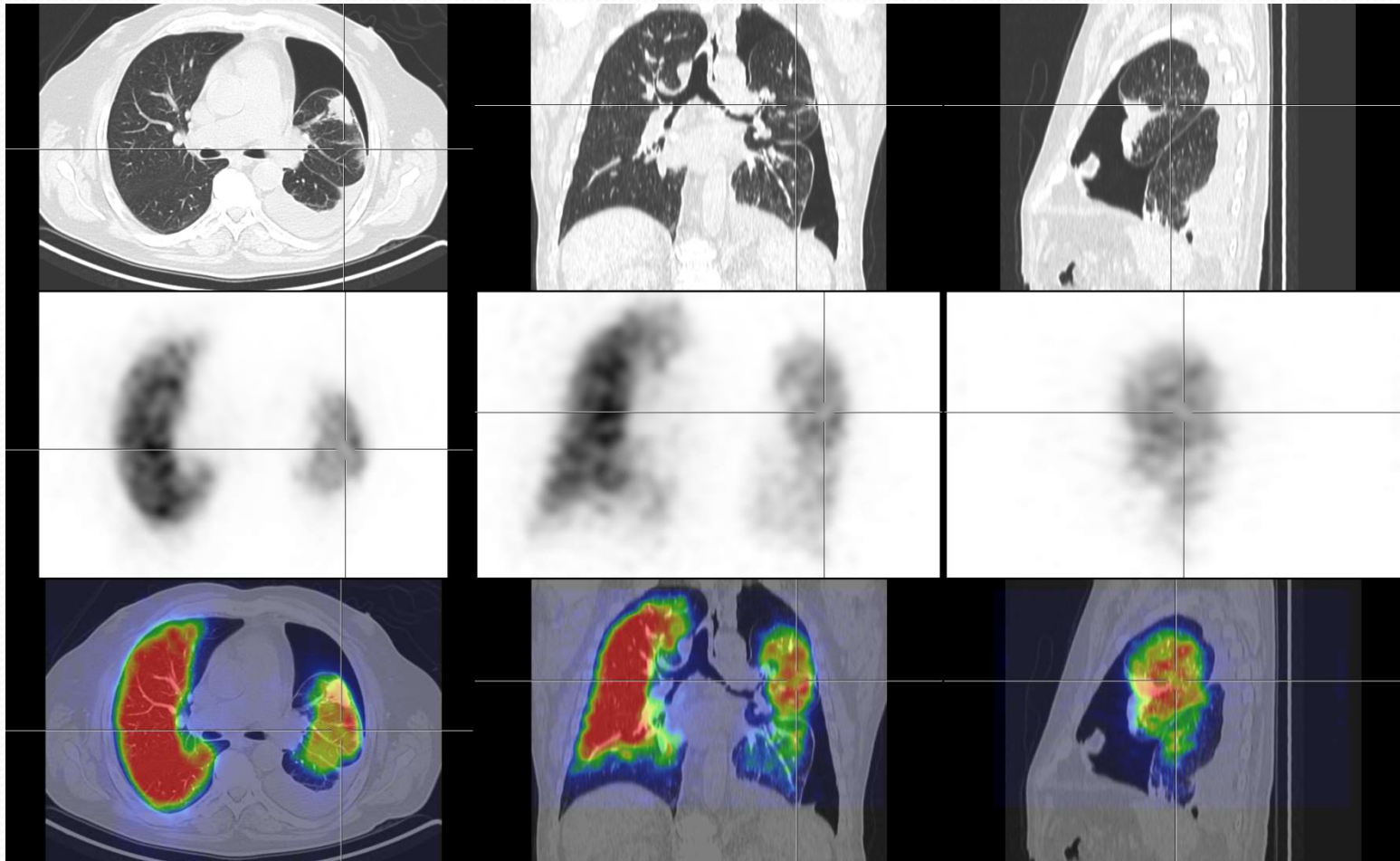
PE , fluidothorax a zánět



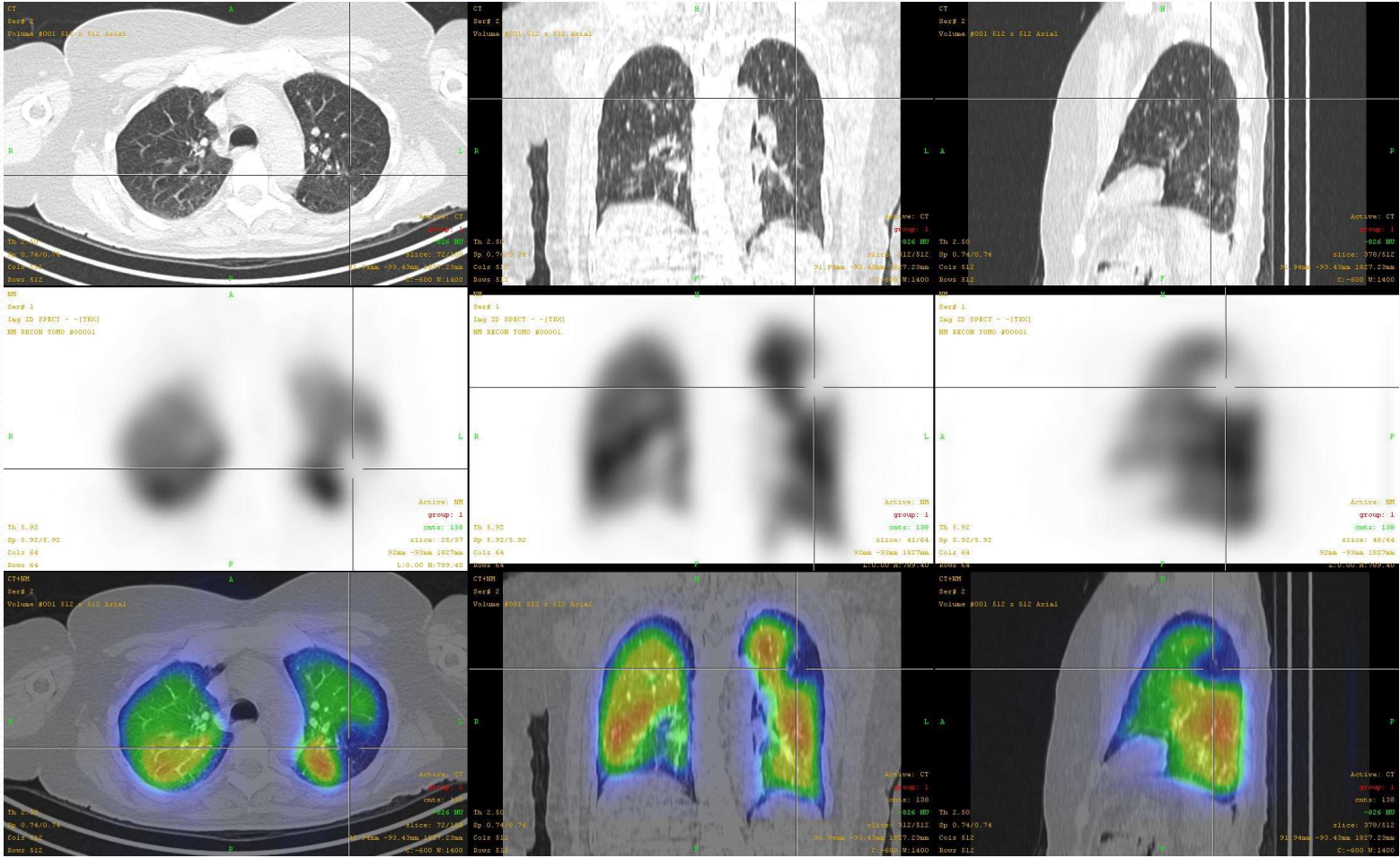
PE a absces



PNO a fluidothorax a tumor



Sukcesivní PE – starší infarkt a čerstvá PE



Hybridní V/P SPECT v kombinaci s CTAG – nejasné použití

- **Výhody**

V současnosti teoreticky nejlepší metoda na ddg. TEN a alternativních diagnóz

- **Nevýhody**

Nese si s sebou všechny nevýhody CT s KL, radiační zátěž na prsa

Nicméně aktuálně není zřejmé, zda existuje dostatečná přidaná výhoda této kombinace oproti V/P SPECT s LDCT bez KL, která by vyvážila rizika plynoucí s použitím CTAG (Mortensen 2014)

Co jiné algoritmy podle místních možností ?

- Není to ideální z hlediska validace metody jako celku
- Použití pouze perfúzního SPECT s LDCT může vést k **falešně pozitivním nálezům** ve srovnání s použitím V/P SPECT v 7 % (La Rouxe), ale méně než při použití CTPA (Anderson).
- Výhodným se jeví i **částečně individualizovaný přístup** k použití kombinací výše popsaných metod – např. výběrové doplnění ventilačních SPECT k perfúzním SPECT/LDCT (Šimánek).

Bilance: Rizika a přínosy zjednodušujících algoritmů

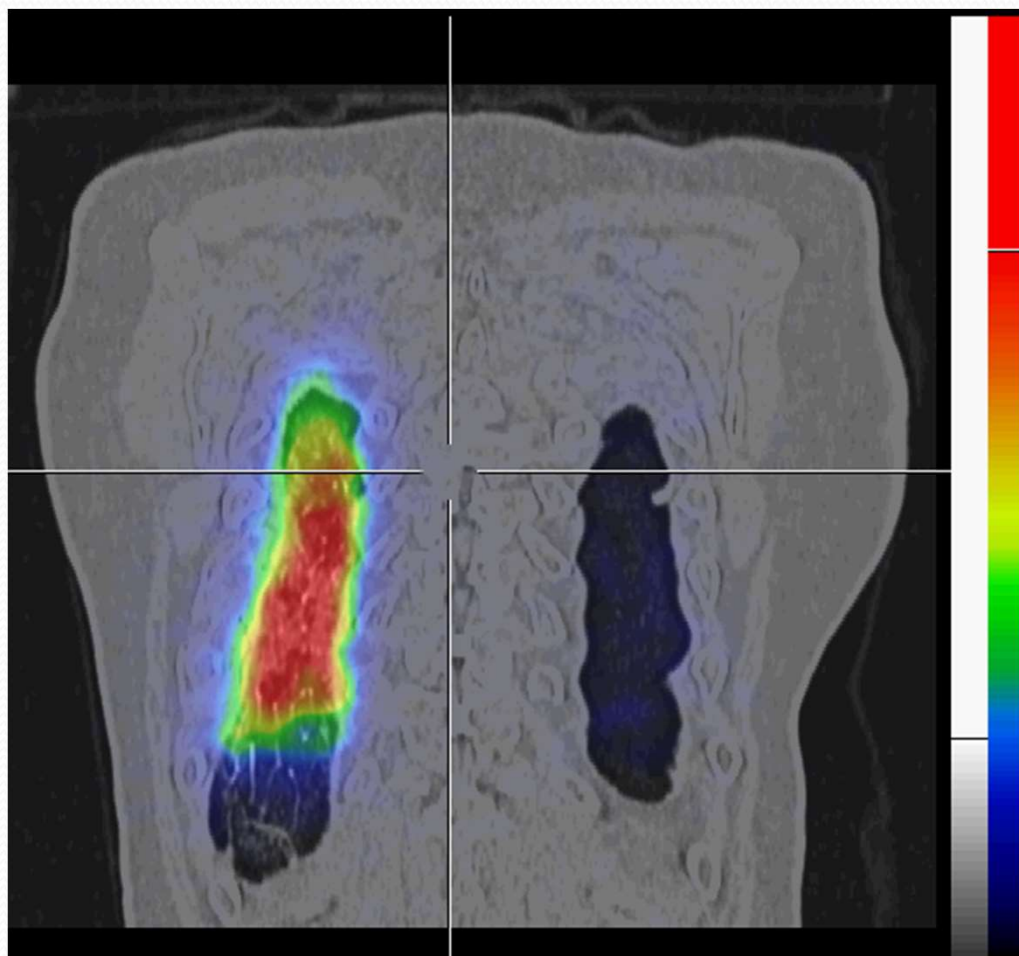
Výhody

- Logisticky jednodušší, ekonomicky méně zatěžující celý systém
- Vyšší průchodnost ONM

Nevýhody

- Není to ideální z hlediska validace metody jako celku
- Roste **riziko falešně pozitivních nálezů** (typicky při úplném vynechávání plicní perfúze)

Centrální tumor vlevo



Shrnutí literárních rešerší

- Celkově podle publikovaných výsledků může být kombinované hybridní vyšetření **V/P SPECT/(LD)CT bez podání kontrastní látky** považováno za aktuálně **nejvhodnější metodu pro diagnostiku PE**.

EANM 2019

- Guideline předkládá zlepšený algoritmus pro detekci PE a na základě vědeckých poznatků **doporučuje metodu V/P SPECT scanů jako primární metodu pro detekci PE**, která sama o sobě dosahuje v diagnostice PE v 97% až 99% případů jednoznačných výsledků.
- Aktuálně jsou posuzovány přínosy a rizika použití V/P SPECT/CT
- V/P SPECT/CT doporučuje EANM zatím používat zejména u vybraných skupin pacientů, např. s malignitami

Postavení zobrazovacích metod v ddg. PE

1. **Incidence PE** je poměrně vysoká (1/1000 obyvv/rok)
2. **Užší klinická selekce** pacientů s podezřením na PE je **obtížná**
3. **D-dimery** jsou u hospitalizovaných pacientů často pozitivní, na Emergency jsou pozitivní ve více jak 50 % případů (Glober 2018)
4. **Další metody selekce** pacientů (PERC) mají omezenou výtěžnost, pravděpodobnostní charakter a jsou **časově náročnější**.
5. **Zobrazovací metody NM a CTAG jsou velmi výtěžné**
6. **Přesto je pozitivní nález pouze u 10 % pacientů** (JE Dalen 2017 The Am J of Med)

Proč používat v ddg. PE SPECT/(CT)

7. Tedy **90 % pacientů s negativním** nálezem stran PE (cca 900-1000 v běžné regionální nemocnici) je vystaveno rizikům zobrazovacích metod, ty by tedy měly být co nejnižší
8. NM vyšetření je **bez nežádoucích reakcí na KL** (1% závažných celkových reakcí, u 50 % pacientů s DM a u 10 % pacientů bez DM dojde k různému stupni poškození ledvin, většinou ale reverzibilnímu).
9. **Radiačně je NM šetrnější** (1mSv u SPECT vs. 3-8 mSv u CTAG (zde je zřejmě lepší hovořit o dávce v tkáních hrudníku, prsech... u NM je významnější údaj ED), u žen je tento faktor ještě významnější
10. **V/P SPECT lze provést u všech pacientů** včetně těch s renálním onemocněním či thyreopatií (hyperthyreozou) nebo maligním myelomem). Nejsou téměř absolutní kontraindikace.

Proč používat v ddg. PE SPECT/(CT)

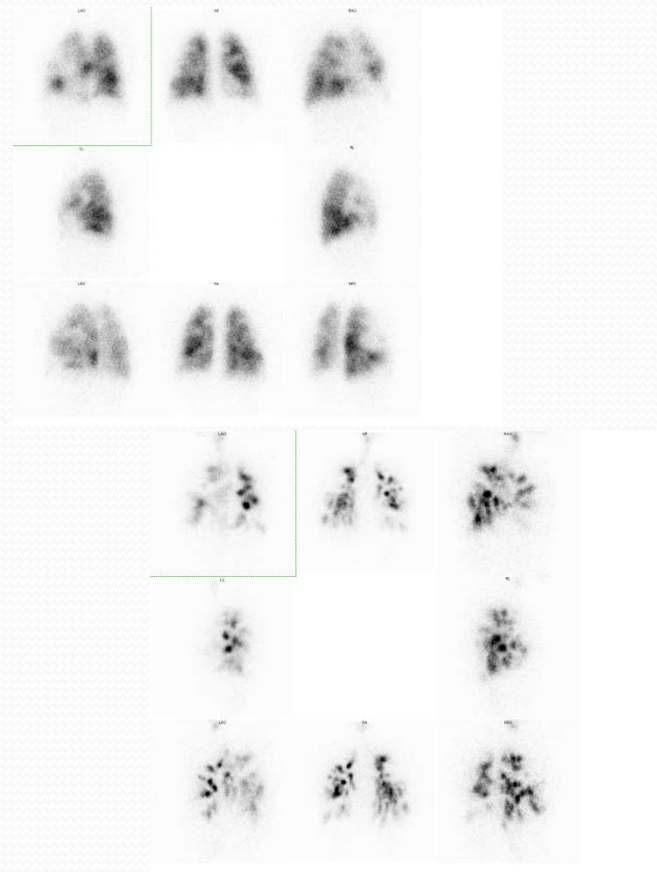
11. V/P scan (případně s redukcí aktivity RF) je striktně doporučován **u těhotných** pacientek
12. Metoda umožňuje velmi **přesné follow up** umožňující kontrolu efektu **terapie** a tím eliminaci NÚ z antikoagulancií, umožňuje také **odlišit staré embolizace od nových** a tím posoudit případnou rekurenci TEN. Při významnějším reziduu narušení perfuze umožní objasnit pokles fyzické zdatnosti pacientů.
13. U pacientů s **trombofiliemi** umožňuje častější opakování vyšetření při opakování významných symptomů bez nežádoucích příhod a radiační zátěže pacienta

Logistické a ekonomické výhody

- Laboratorní kontrola renálních funkcí není u scintigrafie nutná, informovaný souhlas není vyžadován - oproti nutnosti posouzení renálních funkcí a kvalifikovanému IS při podání KL u CTAG.
- S narůstajícím počtem pacientů je NM i ekonomicky efektivnější (u CTAG je cena vyšetření konstantní)

Přidaná hodnota V/P SPECT/(CT)

- Přínos užití ventilačního vyšetření je i v posouzení stupně CHOPN (zejména aerosolů typu Technegas, APE), bronchiálního astmatu
- Posouzení chronických perfúzních/ventilačních defektů jako příčiny plicní hypertenze.



Kdy použít CTAG a kdy SPECT/(CT)-pohled regionální NM

- **Pro akutní pacienty bez kontraindikací s podezřením na větší embolizace (centrální, segmentální) je senzitivita CTAG vysoká. CTAG je dostupná 24/7- na rozdíl od horší dostupnosti NM metod (počtem pracovišť i jejich přístrojovou kapacitou)**
- **Pro ostatní pacienty je metoda SPECT/CT přesnější (senzitivita, ...) s minimalizací NÚ**

Jak NM viděli klinici 2007

Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie, verze 2007 Widimský a kol.

- Multicentrická studie Van Strijena a spol. (2005) ukázala, že **senzitivita jednodetektorového spirálního CT činí jen 69 %** a **specifická 84 %**.
- **Proto je vyžadováno doplnění duplexní sonografie žil dolních končetin a/nebo plicní scan**. Plicní perfúzní scan zůstává zachován **pro specifické skupiny nemocných**, dále pro nemocnice nemající spirální CT vícevrstevnaté, pro nemocné s vysokou klinickou pravděpodobností plicní embolie a negativním nálezem CTA
- **Echokardiografie** u nestabilních pacientů (masivní plicní embolie,....

Jak NM viděli klinici 2014

Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2014. Richard Rokyta a kol.

- **Multidetektorová CT angiografie plicnice (MDCTA) se stala metodou volby pro zobrazování plicní vaskulatury minimálně na úroveň segmentů.** U pacientů s nízkou nebo střední klinickou pravděpodobností PE podle Wellsova skóre měl negativní výsledek MDCTA vysokou **negativní prediktivní hodnotu pro PE** (96 %, resp. 89 %), **ale u osob s vysokou předtestovou pravděpodobností pouze 60 %.** Naopak **pozitivní prediktivní hodnota** pozitivního výsledku MDCTA byla u pacientů se střední nebo vysokou klinickou pravděpodobností vysoká (92–96 %), avšak mnohem nižší (58%) **u pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností PE.**
- **Ventilačně perfuzní scintigrafie (V/Q sken)** je zavedenou diagnostickou metodou při podezření na PE. Jde o bezpečné vyšetření, u kterého bylo popsáno pouze málo případů alergických reakcí. **V/Q sken lze přednostně použít u ambulantních pacientů** s nízkou klinickou pravděpodobností PE a normálním nálezem na rentgenovém snímku hrudníku, u mladých pacientů (zvláště žen), v těhotenství, u pacientů s anafylaxií po podání jodové kontrastní látky nebo s těžkými alergickými reakcemi v anamnéze, při těžkém renálním selhání, u pacientů s myelomem a s paraproteinemií. U pacientů s normálním nálezem na rtg hrudníku je přijatelné provedení pouze perfuzního skenu. Výsledky V/Q skenu jsou často klasifikovány podle kritérií vypracovaných ve **studii PIOPED: normální, nízká, střední (nediagnostická) a vysoká pravděpodobnost PE.** Upřednostňována je však klasifikace: normální sken (vylučující PE), sken s vysokou pravděpodobností (považovaný u většiny pacientů za potvrzující PE) a nediodiagnostický sken.
- **A to je už problém NM, že nedokázala rozšířit mezi kliniky nové postupy i kritéria**



Jak NM vidí klinici dnes

- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)

CTPA 2019

ESC GUIDELINES European Heart Journal (2019) doi:10.1093/eurheartj/ehz405

Výhody

- dostupnost 24/7
- Přesnost
- Přísná validace v prospektivních studiích
- Nízký počet nekonkluzivních studií (3-5 %)
- Může poskytnout alternativní diagnózu pokud je PE vyloučena
- Krátká doba akvizice

Nevýhody

- Radiační zátěž ED 3 - 10mSv, u mladých žen jde o signifikantní ozáření prsů 12 (-44)mGy (0,8 u NM)
- Expozice jodové KL: limitované použití u alergií, hyperthyreóze
- Riziko u kojících a těhotných žen
- Kontraindikace u u renálního selhávání
- Tendence nadužívání s ohledem na dostupnost CTAG
- Klinická relevance CTPA diagnostiky subsegmentálních embolizací je nejasná

V/P SPECT

ESC GUIDELINES European Heart Journal (2019) doi:10.1093/eurheartj/ehz405

Výhody

- Obvykle žádné kontraindikace
- Nízký počet nedignostických testů (<3%)
- Vysoká přesnost s ohledem na dostupná data
- Binární interpretace („PE ANO“ vs. „PE NE“)
- Nižší radiační zátěž než CTPA - ED 2 mSv , 0,8mGy prsa

Nevýhody (relativní)

- Variabilita metodik
- Variabilita hodnotících kritérií
- Bez validace v prospektivních studiích
- Neposkytne alternativní diagnózu, pokud vyloučí PE (**neplatí u SPECT/CT**)

Planární V/P scan

ESC GUIDELINES European Heart Journal (2019) doi:10.1093/eurheartj/ehz405

- V praxi nepoužitelný pro 50 % nekonkluzivních výsledků

I tak úspěch pro modernizovanou NM

ESC GUIDELINES European Heart Journal (2019) doi:10.1093/eurheartj/ehz405

- **Nová doporučení 2019:** V/P SPECT může být používán pro diagnostiku PE s prokazatelností třídy IIb

Bariéry

- Mýty v nás samotných o výtěžnosti planárních scanů a časové náročnosti SPECT studií (které mohou produkovat i známé planární scany)
- Mýty přenášené na naše klinické spolupracovníky (PIOPED kritérium v ESC GL 2007??)
- Hrozba zahlcení provozu ONM akutními plicními scany
- Menší trénovanost v hodnocení morfologických metod, zejména CT
- Horší dostupnost ultrajemných aerosolů - Technegasu či APE
- Chybí homogenní metodika s jasnými hodnotícími kritériemi

Budoucnost:

- Je na cestě –prstencové uspořádání polovodičových detektorů GK v jakési analogii k PET scannerům (**Veriton SPECT/CT**).
- **Zkrácení doby vyšetření** na řádově minuty
- Vývoj CT části

PE na závěr

