



Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Σχολή Επιστημών Υγείας
Ιατρική Σχολή

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
Διδακτορική Διατριβή

***«Η αξία της FDG PET/CT (Τομογραφία Εκπομπής
Ποζιτρονίων/Αξονική Τομογραφία) στη λήψη απόφασης
για έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με σαρκοείδωση»***

Αλέξανδρος Γ Καλκάνης

Αθήνα
Μάιος 2016

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	3
2. Γενικό μέρος	5
Βιοδείκτες στη σαρκοείδωση	5
Διαλυτός υποδοχέας ιντερλευκίνης-2	7
Απεικονιστικοί βιοδείκτες	9
Κοκκιωματώδης Φλεγμονή	11
3. Ειδικό Μέρος	14
Σκοπός	14
Σχεδιασμός Μελέτης.....	15
Μέθοδος – Τεχνική PET	17
Μελέτη Σπλήνα.....	18
Στατιστική Ανάλυση.....	19
Αποτελέσματα	20
Μελέτη Οστών	25
Στατιστική Ανάλυση.....	25
Αποτελέσματα	25
4. Συζήτηση	27
1. Η απεικόνιση της σαρκοείδωσης του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος στο FDG/PET).....	27
2. Ο ρόλος του FDG/PET στη λήψη απόφασης για έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με σαρκοείδωση	30
5. Επίλογος.....	32
Βιβλιογραφία.....	34

Εισαγωγή

Η λέξη *σαρκοείδωση* είναι λόγιο ενδογενές δάνειο από την αγγλική λέξη *sarcoidosis*, που με τη σειρά της έχει πλαστεί από τις αρχαίες ελληνικές λέξεις **σάρξ** + **εἶδος** («η φλεγμονή δίνει την εντύπωση ακατέργαστης σάρκας»).

Η **σαρκοείδωση** είναι μια φλεγμονώδης πάθηση, στην οποία δημιουργούνται μικροσκοπικές συσσωρεύσεις κυττάρων σε διάφορα όργανα του σώματος. Οι συναθροίσεις αυτές των κυττάρων ονομάζονται κοκκιώματα. Η αιτιολογία της νόσου είναι μέχρι στιγμής άγνωστη. Πιστεύεται ότι το ανοσολογικό σύστημα του οργανισμού αντιδρά σε κάποιον παράγοντα του περιβάλλοντος (όπως μικρόβια, ιούς ή χημικές ουσίες) ή ίσως και σε ουσίες του ίδιου του οργανισμού, στέλλοντας ειδικά κύτταρα στα όργανα όπου εντοπίζονται οι παράγοντες. Τα κύτταρα αυτά παράγουν ουσίες που δημιουργούν φλεγμονή γύρω από τις ξένες ουσίες, με σκοπό να τις απομονώσουν και να τις καταστρέψουν.

Η νόσος μπορεί να προσβάλει όλα τα όργανα του σώματος, συχνότερα όμως προσβάλλει τους πνεύμονες, τους λεμφαδένες εντός του θώρακα, το δέρμα, τους οφθαλμούς και το ήπαρ. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται σταδιακά αλλά σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν απότομα. Η πορεία της νόσου ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή. Σε ορισμένους ασθενείς η φλεγμονή βελτιώνεται από μόνη της, σε άλλους ασθενείς παραμένει σταθερή, ενώ σε άλλους μπορεί να επιδεινωθεί και να προκαλέσει μόνιμη βλάβη των οργάνων. Γενικά, η νόσος εξελίσσεται αργά, σε διάστημα μηνών. Σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών η *σαρκοείδωση* ιάται αυτόματα, χωρίς την ανάγκη χορήγησης φαρμάκων.

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της πνευμονικής σαρκοείδωσης δεν είναι υποχρεωτική καθώς η νόσος μπορεί να είναι αυτοπεριοριζόμενη και η θεραπεία συχνά συσχετίζεται με σημαντικές παρενέργειες.

Η απόφαση για έναρξη θεραπείας καθόριζεται από την παρουσία σημαντικών συμπτωμάτων ή περιορισμού της λειτουργικής ικανότητας.

Τα στεροειδή αποτελούν τη βάση της φαρμακευτικής θεραπείας. Τα υπόλοιπα φάρμακα χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο για τη μείωση της δόσολογίας των στεροειδών.

Γενικό Μέρος

Ο όρος “βιολογικός δείκτης”, ή “βιο-δείκτης” αναφέρεται σε μία ευρεία υποκατηγορία από ιατρικά σημεία που μπορούν να προσδιοριστούν με ακρίβεια, αντικειμενικότητα και με επαναληψιμότητα.^{1,2} Ως αντικειμενικά σημεία, οι βιοδείκτες διαφέρουν από τα κλινικά συμπτώματα τα οποία περιορίζονται από την υποκειμενική αντίληψη των ασθενών σχετικά με την υγεία ή την ασθένειά τους. Η χρήση των βιοδεικτών στην ιατρική έρευνα αλλά και στην κλινική πράξη έχει γίνει τόσο εκτενής, ώστε η παρουσία τους ως καταληκτικά σημεία στη φροντίδα των ασθενών και στην έρευνα . Ωστόσο, η εγκυρότητα των βιοδεικτών συχνά γίνεται αποδεκτή χωρίς επαρκή ιατρικές αποδείξεις.

Βιοδείκτες τη Σαρκοείδωση

Οι βιοδείκτες περιλαμβάνουν μια τεράστια ποικιλία από ιατρικές εξετάσεις που μπορούν να αξιολογήσουν πολλές συνιστώσες μιας ασθένειας, υπολογίζουν την πιθανότητα της διάγνωσης, την ενεργότητα, την ανταπόκριση στη θεραπεία και την πρόγνωση. Στην περίπτωση της σαρκοείδωσης, η αξιολόγηση των βιοδεικτών μπορεί να είναι προβληματική για διάφορους λόγους. Πρώτον, δεν υπάρχει gold standard κριτήριο για τη διάγνωση της νόσου. Η διάγνωση βασίζεται σε μια «συμβατή κλινική εικόνα» και στον «αποκλεισμό των εναλλακτικών διαγνώσεων”.^{3,4} Αυτά είναι αυθαίρετα κριτήρια και υποδηλώνουν ότι η ακρίβεια ενός διάγνωστικού βιοδείκτη για τη σαρκοείδωση δεν μπορεί να μετρηθεί. Δεύτερον, η σαρκοείδωση είναι μια συστημική ασθένεια που επηρεάζει πολλαπλά όργανα και πολλαπλά

τμήματα αυτών. Ως εκ τούτου, οι μονοδιάστατοι βιοδείκτες είναι απίθανο να περιλαμβάνουν την πραγματική έκταση της νόσου. Συμπλέγματα αρκετών βιοδείκτων έχουν προταθεί για την ακριβή εκτίμηση της σαρκοείδωσης, ακόμη όταν πρόκειται για τη συμμετοχή ενός μόνο οργάνου, όπως στην περίπτωση της πνευμονικής σαρκοείδωσης.⁵ Τρίτον, υπάρχει συχνά μια φτωχή συσχέτιση μεταξύ αντικειμενικών μετρήσεων της σαρκοειδικής δραστηριότητας και της σοβαρότητας της νόσου με την ποιότητα της ζωής του ασθενούς.^{6,7} Τέλος, οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις στη σαρκοείδωση απαιτούνται συνήθως για τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής του ασθενούς.⁷ Έτσι, πολλοί βιολογικοί δείκτες που αξιολογούν τη δραστηριότητα της νόσου δεν είναι χρήσιμοι για τη λήψη της απόφασης για θεραπεία.

Εκτός από την ακρίβεια ενός βιοδείκτη, ένα άλλο σημαντικό θέμα είναι το προστιθέμενο όφελος από τη χρήση ενός βιοδείκτη, πέρα από τα υπόλοιπα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα. Πολλοί βιοδείκτες μπορούν να συσχετίζονται με διάφορες κλινικές πτυχές μιας ασθένειας, αλλά δεν προσθέτουν επιπλέον γνώσεις στην τυπική κλινική αξιολόγηση. Αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην περίπτωση της σαρκοείδωσης, όπου η κοκκιωματώδης φλεγμονή μπορεί να επηρεάσει πολλές κυτοκίνες του ορού, να απορρυθμίσει διάφορα γονίδια, και να ανιχνευθεί σε αρκετές μελέτες απεικόνισης.

Παρ' όλα τα προαναφερθέντα εμπόδια, υπάρχουν βιοδείκτες που έχουν βρεθεί ότι είναι χρήσιμοι στη διάγνωση, κλινική αξιολόγηση, θεραπεία και εκτίμηση της πρόγνωσης της σαρκοείδωσης. Οι βιοδείκτες αποτελούν αναπόσπαστο στοιχείο της «εξατομικευμένης ιατρικής», όπου οι θεραπείες στοχεύουν στις ανάγκες των μεμονωμένων ασθενών με βάση διάφορα χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων

των βιολογικών δεικτών, που διακρίνουν ένα δεδομένο ασθενή από άλλους ασθενείς με παρόμοια κλινική παρουσίαση.⁸

Διαλυτός υποδοχέας Ιντερλευκίνης-2

Μία από τις πιο χαρακτηριστικές ανοσολογικές λειτουργίες του σαρκοείδωση είναι η συσσώρευση των ενεργοποιημένων Τ-βοηθητικών κύτταρων σε θέσεις κοκκιωματώδους φλεγμονής.⁹ Η ιντερλευκίνη-2 (IL-2) είναι μία κυτοκίνη που απελευθερώνεται από τα CD4 + Τ-βοηθητικών κυττάρων τύπου 1 και παίζει σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό των Τ κυττάρων.^{10,11} Η ενεργοποίηση αυτών των Τ κυττάρων οδηγεί στην έκφραση υποδοχέων της IL-2 στην επιφάνεια των κυττάρων με αποβολή μορίων του διαλυτού υποδοχέα IL-2 (sIL-2R) εντός της μικροκυκλοφορίας. Ως εκ τούτου, ο sIL-2R του ορού θεωρείται ότι είναι ένας δείκτης της ενεργοποίησης των Τ-κυττάρων.¹² Αρκετές μελέτες έχουν ανιχνεύσει αυξημένα επίπεδα του διαλυτού IL-2 υποδοχέα (sIL-2R) σε ασθενείς με σαρκοείδωση.¹³⁻¹⁶

Τα επίπεδα του sIL-2R στον ορό φαίνεται να μην έχουν χρησιμότητα ως διαγνωστικό τεστ για τη σαρκοείδωση. Η ευαισθησία του sIL-2R δεν είναι γνωστή και η ειδικότητά του είναι χαμηλή. Ο sIL-2R μπορεί επίσης να είναι αυξημένος σε διάφορα λοιμώδη νοσήματα (HIV, φυματίωση, λέπρα), λεμφοϋπερπλαστικά (λέμφωμα και λευχαιμία) και φλεγμονώδεις καταστάσεις (ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, σκληρόδερμα).¹⁷⁻²²

Τα επίπεδα του sIL-2R στον ορό μπορούν να έχουν ένα ρόλο στην αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου. Τα επίπεδα ορού του sIL-2R συσχετίζονται με διάφορες μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου συμπεριλαμβανομένων της κλινικής αξιολόγησης του βαθμού ενεργότητας της νόσου, ακτινογραφικών στάδιο της νόσου, των επιπέδων του SACE, την πρόσληψη του γάλλιου-67 και του αριθμού των CD4 + T-λεμφοκυττάρων στο BAL.^{13-15,23,24} Μάλιστα, σε ασθενείς με εξωπνευμονική σαρκοείδωση βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα sIL-2R σε σύγκριση με εντοπισμένη πνευμονική σαρκοείδωση.¹⁵

Βάσει περιορισμένων στοιχείων, τα επίπεδα sIL-2R στον ορό μπορεί να είναι χρήσιμα ως προγνωστικός βιοδείκτης σε επιλεγμένους ασθενείς με σαρκοείδωση. Σε μία μελέτη, ορός sIL-2R συνδέθηκε με την εξέλιξη της νόσου κατά τους επόμενους 6 μήνες σε ασθενείς που δεν είχαν ένδειξη για θεραπεία.²⁵

Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών σε επίπεδο sIL-2R και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Ορισμένες μελέτες έχουν καταδείξει μια συσχέτιση μεταξύ της αποτελεσματικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή και μείωση στον ορό των επιπέδων του sIL-2R.^{13,23} Ωστόσο, μια τέτοια συσχέτιση δεν ταυτοποιήθηκε σε έναν άλλο cohort ασθενών με σαρκοείδωση

15

Απεικονιστικοί Βιοδείκτες

Πολυάριθμες μελέτες απεικόνισης έχουν αξιολογηθεί ως βιοδείκτες στη σαρκοείδωση. Αντίθετα με τους περισσότερους βιοχημικούς βιοδείκτες, οι βιοδείκτες αυτοί συχνά παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη συμμετοχή συγκεκριμένων οργάνων με σαρκοείδωση.

Η απλή ακτινογραφία που χρησιμοποιεί ακτίνες Χ για την απεικόνιση της εσωτερικής δομής του σώματος είναι μακράν ο πιο μελετημένος βιολογικός δείκτης απεικόνισης που χρησιμοποιούνται για τη σαρκοείδωση. Αν και κοκκιώματα είναι μικροσκοπικές δομές, τα σαρκοειδικά κοκκιώματα έχουν μια τάση να συγχωνεύονται σε μακροσκοπικές οζώδης συσσωματώματα²⁶ που είναι ικανά να ανιχνεύονται με απλές ακτινογραφικό ή αξονικής τομογραφίας (CT) τεχνικές.²⁷ Οι όζοι μπορεί να είναι προβληματικοί στην ανίχνευση του, ιδίως όταν έχουν την ίδια πυκνότητα με το νερό, διότι μπορεί να είναι παρόμοια με τον περιβάλλοντα ιστό. Δεδομένου ότι η πυκνότητα του πνεύμονα είναι κοντά σε αυτή του αέρα, η αντίθεση πυκνότητας των σαρκοειδικών κοκκιωματώδων οζιδίων καθιστά την ανίχνευσή τους σχετικά εύκολη στον πνεύμονα σε σύγκριση με άλλους ιστούς. Συχνά, η χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού χρησιμοποιείται για να διαφοροποιήσει κοκκιωματώδη οζίδια της σαρκοείδωσης από τις γύρω δομές.²⁸⁻³⁰

Λόγω των δυσκολιών στην αναγνώριση των σαρκοειδικών κοκκιωματώδων οζιδίων σε πολλούς ιστούς με απεικόνιση με ακτίνες Χ, έχουν αναπτυχθεί άλλες απεικονιστικές τεχνικές για την ανίχνευση αλλοιώσεων σαρκοείδωση με βάση την μεταβολική και / ή τη φλεγμονώδη δραστηριότητα των κοκκιωμάτων της

σαρκοείδωσης. Η σάρωση με γάλλιο-67 ήταν μία από τις πρώτες τέτοιες τεχνικές απεικόνισης και έχει χρησιμοποιηθεί κλινικά σε ασθενείς με σαρκοείδωση. Το γάλλιο-67 βρέθηκε να συσσωρεύεται σε φλεγμονώδεις ιστούς ³¹ συμπεριλαμβανομένων των ιστών που εμπλέκονται με σαρκοείδωση. Οι σαρώσεις με γάλλιο-67 αναφέρεται ότι έχουν μια ευαισθησία 60 έως 90 τοις εκατό στην ανίχνευση της πνευμονικής σαρκοείδωσης. ³² Ωστόσο, η ειδικότητα του γαλλίου-67 είναι χαμηλή επειδή θετική πρόσληψη παρατηρείται σε άλλες διάμεσες ασθένειες του πνεύμονα καθώς και σε μολύνσεις και σε άλλες αιτίες της φλεγμονής.

Η σάρωση με γάλλιο-67 έχει χαρακτηριστεί ως βιοδείκτη της δραστηριότητας της νόσου ³² επειδή έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με τα επίπεδα του SACE ³³ και τους δείκτες στο BAL. ^{34,35}

Ωστόσο, τα αποτελέσματα υπήρξαν αντικρουόμενα. ^{32,36} Έτσι, η σάρωση με γάλλιο-67 έχει χρησιμοποιηθεί εκτενέστερα για να βοηθήσει στην διάγνωση και προσδιορισμό της έκτασης και της κατανομής της νόσου σε περιπτώσεις με διαγνωστικές δυσκολίες. ³² Το γάλλιο-67 μπορεί να προτείνει ένα όργανο για την επιλογή για διαγνωστική βιοψία όταν δεν υπάρχει καμία απόδειξη της εμπλοκής του πρωτεύοντος οργάνου-στόχου (π.χ. οζώδες ερύθημα χωρίς άλλες εκδηλώσεις της σαρκοείδωσης και μια κανονική ακτινογραφία θώρακος). Ωστόσο, η έλλειψη της πρόσληψης γάλλιο-67 δεν αποκλείει το ενδεχόμενο προσβολής του οργάνου από σαρκοείδωση. ³²

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) με 18F-φθοροδεοξυγλυκόζη (FDG) έχει βρεθεί να είναι θετική σε ιστούς με ενεργό σαρκοείδωση, ³⁷ συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων όπου οι σαρώσεις με γάλλιο δεν

δείχνουν πρόσληψη.³⁸ Παρόμοια με το γάλλιο-67, το FDG PET έχει προταθεί ως χρήσιμο για τον εντοπισμό κρυμμένων περιοχών της νόσου για διαγνωστική βιοψία και αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου.^{39,40} Εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό των 188 PET FDG σε ασθενείς με σαρκοείδωση ήταν θετικά σε ένα μεγάλο κέντρο αναφοράς.³⁹ Οι λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, εξωθωρακικοί λεμφαδένες και ο πνεύμονας ήταν οι πιο συχνές θετικές εστίες. Αρνητικά πνευμονικά ευρήματα στο FDG PET ήταν συχνά σε ασθενείς με σταδίου 0, 1, και 4, στην ακτινογραφία θώρακος.³⁹

Η σάρωση με FDG PET δεν είναι προφανώς ειδική για τη σαρκοείδωση, καθώς συχνά καταδεικνύει σημαντική πρόσληψη στις κακοήθειες^{41,42} και στις λοιμώξεις.⁴³ Μια μικρή μελέτη διαπίστωσε ότι το PET με 18F-α-μεθυλοτυροζίνη μπορεί να είναι χρήσιμο στη διάκριση της σαρκοείδωση από τον καρκίνο του πνεύμονα, με το τελευταίο να παρουσιάζει πολύ μεγαλύτερη πρόσληψη.⁴⁴ Το FDG PET μπορεί να είναι ένα ιδιαίτερος χρήσιμος βιοδείκτης για πνευμονική και καρδιακή σαρκοείδωση όπως θα αναλύσουμε σε αυτό το δοκίμιο.

Κοκκιωματώδης Φλεγμονή

Είναι γνωστό ότι η κοκκιωματώδης φλεγμονή των πνευμόνων μπορεί να προκληθεί από πολλαπλά αίτια. Στις περισσότερες περιπτώσεις έχει αναγνωρισθεί συγκεκριμένος αντιγονικός παράγοντας που προκαλεί την κοκκιωματώδη απάντηση του οργανισμού. Σε αντίθεση με τις νόσους όπου η αγωγή στοχεύει τον αιτιολογικό παράγοντα, στη σαρκοείδωση δεν υπάρχει καθορισμένο αίτιο και ως εκ τούτου η

αγωγή επικεντρώνεται στην ανοσοκατασταλτική και αντιφλεγμονώδη δράση των φαρμάκων.

Λόγω του ότι η κοκκιωματώδης φλεγμονή στη σαρκοείδωση δύναται να υποχωρήσει αυτόματα, πράγμα που συμβαίνει στην πλειοψηφία των ασθενών, η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της νόσου αποτελεί μία δύσκολη απόφαση. Σαφείς ενδείξεις χορήγησης ανοσοτροποποιητικής αγωγής και συχνά με συνδυασμό φαρμάκων ⁴⁵ αποτελούν : η επιβεβαιωμένη προσβολή "ευγενών" οργάνων, όπως η καρδιά, το κεντρικό νευρικό σύστημα και οι οφθαλμοί, η σημαντική υπερασβεστιουρία με κίνδυνο νεφρολιθίασης, η εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης καθώς και η σημαντική επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας και της κλινικής εικόνας. ⁴⁵

Στην πράξη όμως, οι ασθενείς με πνευμονική σαρκοείδωση δeneμφανίζουν πάντα σημαντικά επιδεινωμένη κλινική εικόνα (δύσπνοια, βήχα, καταβολή) , διαταραχή στο λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού ή στοιχεία κοκκιωματώδους προσβολής, παράγοντες στους οποίους βασίζεται , τις περισσότερες φορές, η απόφαση για χορήγηση αγωγής. Είναι σημαντικό να αναφερθεί δε ότι η θεραπεία για τη σαρκοείδωση αποτελεί δίκωπο μαχαίρι διότι, αφ'ενός στοχεύει και αντιμετωπίζει την κοκκιωματώδη φλεγμονή , αφετέρου ωστόσο μπορεί να παρεμβαίνει στο φυσιολογικό μηχανισμό της κάθαρσης του ,αγνώστου σε μας "αντιγονικού" αιτίου της σαρκοείδωσης. Μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με στεροειδή έχουν υψηλότερο ποσοστό υποτροπής (relapse). ⁴⁶ Επιπλέον δεν έχει αποδειχτεί μέχρι σήμερα ότι η αγωγή με στεροειδή επηρεάζει τη φυσική πορεία της νόσου. ⁴⁷

Τα παράνω καταδεικνύουν την ανάγκη για τη σωστή αξιολόγηση των παραμέτρων της έκτασης τππροσβολής της νόσου και της ενεργότητάς της στην ορθή κλινική διαχείριση του ασθενούς.

Οι παραδοσιακές συμβατικές τεχνικές απεικόνισης, όπως η απλή ακτινογραφία και η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) δίνουν κυρίως μορφολογικά στοιχεία και εντοπισμό της προσβολής, ενώ το PET/CT (Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων / αξονική τομογραφία) μπορεί όχι μόνο να εντοπίσει την ενεργότητα της ανατομικής βλάβης αλλά και να ποσοτικοποιήσει την ένταση αυτής.

Η χρήση του PET/CT στη σαρκοείδωση έχει μελετηθεί σε ασθενείς σε διάφορες φάσης της νόσου και της αγωγής τους. Στην παρούσα μελέτη ωστόσο ελέγχεται ένα ομοιογενές πληθυσμιακό δείγμα ασθενών που δεν έχουν λάβει ανοσοτροποποιητική αγωγή και εκτός από τους κλασσικούς βιοχημικούς δείκτες ελέγχεται και ο διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης 2 (sIL-2R) , ο ρόλος του οποίου, τόσο διαγνωστικός όσο και προγνωστικός έχει μελετηθεί στη σαρκοείδωση.

Ειδικό Μέρος

Σκοπός

Πρόκειται για μία ανοιχτή προοπτική μελέτη για τον προσδιορισμό της αξίας της μελέτης FDG PET/CT στη λήψη απόφασης για θεραπεία σε ασθενείς με διαγνωσμένη σαρκοείδωση που δεν έχουν λάβει αγωγή. Κύριος στόχος είναι η διερεύνηση της δυνατότητας αξιοποίησης της FDG PET/CT ως μίας μόνο τεχνικής για τον καθορισμό της έκτασης και της προκλινικής βαρύτητας της νόσου.

Δευτερεύοντες στόχοι είναι: α) Η διερεύνηση της δυνατότητας αξιοποίησης της FDG PET/CT ως μίας τεχνικής προσδιορισμού της ανάγκης για πρωιμότερη φαρμακευτική αγωγή με κατά μέτωπο σύγκριση με τον συμβατικό απεικονιστικό και βιοχημικό έλεγχο. β) Η συσχέτιση διαφορετικών παραμέτρων μέτρησης της μεταβολικής δραστηριότητας της νόσου με τις μετρούμενες βιοχημικές παραμέτρους, ακτινολογικές παραμέτρους και με την κλινική εικόνα. γ) Η καταγραφή της συχνότητας, του είδους και της κατανομής των μεταβολικώς ενεργών ευρημάτων της νόσου στις μελέτες FDG PET/CT των ασθενών που δεν έχουν λάβει θεραπεία για σαρκοείδωση. δ) Η διερεύνηση της προγνωστικής αξίας του μεταβολικού προφίλ της νόσου που μετράται με μελέτη FDG PET/CT .

Η μελέτη είναι ανοιχτή, προοπτική, μη τυχαιοποιημένη.

Σχεδιασμός Μελέτης

Στην αρχική φάση στρατολογήθηκαν 35 ασθενείς από τους οποίους 30 ολοκλήρωσαν την εξέταση.

Τα κριτήρια εισόδου ήταν :

α) Ασθενείς με αποδεδειγμένη σαρκοείδωση βάσει βιοψίας που δεν έχουν λάβει θεραπεία

β) Η διάγνωση να έχει τεθεί εντός της τελευταίας διετίας

γ) Ηλικία ασθενών 18-70 ετών.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν:

α) Ύπαρξη κακοήθειας σε εξέλιξη,

β) Παρουσία άλλης οξείας ή χρόνιας φλεγμονώδους νόσου του αναπνευστικού

γ) Ασθενείς με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη

δ) Ασθενείς με γνωστό ρευματολογικό νόσημα.

Πρόκειται για ασθενείς με γνωστή σαρκοείδωση, κάθε σταδίου, διεγνωσμένη μέσω βιοψίας. Κατά την αρχική διάγνωση, οι ασθενείς είχαν ήδη υποβληθεί σε πλήρη συμβατικό έλεγχο στα πλαίσια της αρχικής σταδιοποίησης και του ελέγχου για την έκταση της νόσου, δηλαδή σε:

1) λειτουργικό έλεγχο αναπνευστικού συστήματος με σπιρομέτρηση,

2) βιοχημικό έλεγχο

3) απεικονιστικό έλεγχο με αξονική τομογραφία

4) βρογχοσκόπηση και λήψη BAL.

Καταγράφηκαν όλες οι παράμετροι από τον έλεγχο αυτόν. Οι ασθενείς αυτοί με βάση τα ισχύοντα κλινικοεργαστηριακά κριτήρια ⁴⁹ δεν είχαν λάβει φαρμακευτική αγωγή και στην παρούσα φάση βρίσκονταν σε αναμονή για λήψη της απόφασης για παρακολούθηση ή έναρξη αγωγής.

Από τους ασθενείς αυτούς ελήφθη αναλυτικό ιστορικό το οποίο επικεντρώθηκε στη χρονική στιγμή έναρξης των συμπτωμάτων, στη διάρκεια και στο είδος τους. Αξιολογήθηκε το υποκειμενικό αίσθημα της δύσπνοιας με την κλίμακα MRC και καταγράφηκαν τυχόν συμπαρομαρτούντα νοσήματα.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν εκ νέου στη χρονική στιγμή της μελέτης σε πλήρη λειτουργικό έλεγχο αναπνευστικού συστήματος με σπιρομέτρηση και διάχυση, σε βιοχημικό έλεγχο και σε απεικονιστικό έλεγχο με αξονική τομογραφία, εάν είχε μεσολαβήσει χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του 6μήνου από την τελευταία HRCT. Καταγράφηκαν όλες οι παράμετροι από τον έλεγχο αυτόν.

Στη χρονική στιγμή T0, που θα θεωρείται και ο χρονός μηδέν σε κάθε ασθενή για τη μελέτη υποβλήθηκαν σε μελέτη FDG PET/CT. Στη μελέτη αυτή καταγράφηκε η μεταβολική δραστηριότητα των κοκκιωματωδών φλεγμονωδών εστιών και η ένταση αυτής ημιποσοτικοποιήθηκε με το δείκτη SUV (Standardized Uptake Value). Ενεργές μεταβολικά εστίες θεωρήθηκαν όσες αντιστοιχούσαν σε ενεργό νόσο.

Στη συνέχεια συγκρίθηκε σε κάθε ασθενή η ένταση σήματος στο PET/CT με το εύρος τιμών του συμβατικού ελέγχου που έγινε ταυτόχρονα με το PET/CT σε μία προσπάθεια στατιστικού συχτισμού τους. Παράλληλα έγινε σύγκριση και αντιπαραβολή των ακτινολογικών εικόνων στη HRCT και στο FDG PET/CT ως προς τη σχετική ευαισθησία των δύο μεθόδων στον εντοπισμό της έκτασης των φλεγμονωδών εστιών.

Στην παρούσα πρώτη φάση της μελέτης ολοκληρώθηκε η εξέταση με PET/CT σε 30 ασθενείς. Στους υπόλοιπους 5 ασθενείς η διακοπή οφείλεται σε απροθυμία πραγματοποίησης της εξέτασης, σε μη συνεργασία για την ορθή πραγματοποίηση της εξέτασης και σε σύγχρονη διάγνωση νεοπλασίας στον πνεύμονα. Σε κανέναν ασθενή από όσους ολοκλήρωσαν τη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες από τη χρήση του ραδιοφαρμάκου, είτε επιπλοκές κατά τον λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής.

Μέθοδος – Τεχνική PET

Ασθενείς με διεγνωσμένη σαρκοείδωση βάσει των κριτηρίων 1999 ATS/ERS/WASOG⁵⁰ επιλέχθηκαν από τη βάση δεδομένων του νοσοκομείου μας (Σισμανόγλειο Γενικό Νοσοκομείο IRB21767). Μόνο ασθενείς που δεν έχουν λάβει ειδική αγωγή για τη σαρκοείδωση συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ένα σετ βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων: serum interleukin-2 receptor (IL-2R), serum C-reactive protein (CRP), serum angiotensin-I converting enzyme (SACE), ασβέστιο ούρων 24h καθώς και ολόσωμο FDG PET/CT scan, μέσα σε 48 ώρες από την αιμοληψία. Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν φόρμα συγκατάθεσης για συμμετοχή στη μελέτη.

Η απεικόνιση έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Πυρηνικής Ιατρικής (EANM).⁵¹ Το standard πρωτόκολλο για ολόσωμο 18F-FDG PET/CT χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς. Οι συμμετέχοντες παρέμειναν νηστικοί για τουλάχιστον 6 ώρες πριν την εξέταση με γλυκόζη νηστείας πριν την

ένεση του 18F-FDG μικρότερη από 150 mg/dl. Η λήψη εικόνων άρχισε 60 λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση κατά προσέγγιση 5 MBq/kg σωματικού βάρους FDG (έως 480 MBq). Η απεικονιστική συσκευή που χρησιμοποιήθηκε είναι ένας integrated PET/CT scanner (DiscoveryST; GE Medical Systems, Waukesha, Wisconsin, USA). Πάρθηκε ολόσωμη εικόνα, διαχωρισμένη σε 6 διαφορετικές θέσεις, από τη μεσότητα του μηριαίου μέχρι τη βάση του κρανίου. Η λήψη PET σε κάθε θέση είχε διάρκεια 4 λεπτά. Οι τιμές του SUV (standard uptake values) υπολογίστηκαν με βάση την εξίσωση ⁵² : Standard uptake value = tissue concentration (mCi/g) / injected dose (mCi)/ body weight (g).

Μελέτη Σπλήνα

Τα δεδομένα που προέκυψαν από την εξέταση FDG PET ειδικά στο σπλήνα των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των SUVmax και SUVavg, υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό Osirix MD.

Επιπλέον το μέγεθος του σπλήνα (L) μετρήθηκε από τις σύγχρονες λήψεις του αξονικού τομογράφου, σύμφωνα με τη μέθοδο του Bezerra και συν. ⁵³ , ως εξής: το μήκος (L) υπολογίστηκε πολλαπλασιάζοντας τον αριθμό των τομών στις οποίες απεικονίζεται ο σπλήνας με το πάχος των τομών αυτών. Η σπληνομεγαλία περιγράφηκε ως “μετρίου βαθμού” όταν η μεγαλύτερη διάσταση ήταν 11–20 εκ και σημαντική όταν ήταν μεγαλύτερη από 20 εκ.

Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS 21.0 (SPSS Inc., IL). Η ομαλότητα των δεδομένων εκτιμήθηκε μέσω one-sample Kolmogorov-Smirnov test. Για συνεχείς μεταβλητές, οι συγκρίσεις ανάμεσα στις ομάδες εκτιμήθηκαν μέσω t-tests ανεξάρτητων δειγμάτων.

Συσχετίσεις ανάμεσα σε συνεχείς μεταβλητές βρέθηκαν μέσω του Pearson's R correlation coefficient. Για όλα τα τεστ τιμή $p\text{-value} < 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικώς σημαντική.

Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 1.

Table 1. Patient Demographics

Variable	N or Mean±SD	Percentage (%)
Age (years)	28.2±11.6	
Gender		
Male	10	33.3
Female	20	66.7
Organs Involved		
Lung	21	70
Mediastinum	28	93.3
Skin	5	16.7
Bone	6	20
Spleen	4	13.3
Other	3	10
Spirometry		
FEV ₁ (Liters)	2.86±0.81	
FVC (Liters)	3.62±0.92	

Table 2. Biomarker results for the entire cohort (N=30)

Biomarker	Mean	SD
CRP (mg/L)	6.81	15.32
SACE (U/L)	77.4	52.10
24 hr Ca⁺⁺ (mg/24h)	225.11	133.79
sIL2-R (U/mL)	1417.73	1164.11
Spleen-SUVavg (mbq/ml)	2.50	1.35
Spleen-SUVmax (mbq/ml)	4.61	2.46

Ο πίνακας 2 δείχνει τη μέση τιμή για το επίπεδο των μετρηθέντων βιοχημικών δεικτών στον πληθυσμό μας.

Table 3. Biomarker Correlation Matrix (N=30)

		Spleen- SUVavg	sIL2-R	SACE	24hr Urine Ca⁺⁺	CRP
Spleen- SUVavg	Pearson's R					
	p-Value					
sIL2-R	Pearson's R	0.698				
	p-Value	<0.0001				
SACE	Pearson's R	0.288	0.346			
	p-Value	0.123	0.061			
24hr Urine Ca⁺⁺	Pearson's R	0.331	0.188	0.084		
	p-Value	0.074	0.320	0.658		
CRP	Pearson's R	0.012	0.022	0.078	-0.085	
	p-Value	0.951	0.907	0.680	0.654	
Spleen- SUVmax	Pearson's R	0.956	0.700	0.224	0.309	-0.066
	p-Value	<0.0001	<0.0001	0.235	0.097	0.727

Ο πίνακας 3 δείχνει τη συσχέτιση των μη-PET βιοδεικτών με το spleen-SUVavg και το spleen-SUVmax.

Και για τις δύο μετρήσεις, spleen-SUVavg και spleen-SUVmax, ο μόνος βιοχημικός δείκτης που συσχετίζεται με τους σπληνικούς PET δείκτες ήταν τα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης 2. Οι πίνακες 4 και 5 δείχνουν τα αποτελέσματα των ανεξάρτητων t-test για κάθε βιοδείκτη σε συσχέτιση με την παρουσία ή απουσία σπληνομεγαλίας και σε συσχέτιση με την διάχυτη ή εστιακή πρόσληψη του PET αντίστοιχα. Καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά δε βρέθηκε σε αυτές τις συσχετίσεις.

Table 4. Comparisons between patients with and without splenomegaly

Variable	Splenomegaly		P-value
	Yes (N=20)	No (N=10)	
CRP (mg/L)	7.91±18.51	4.61±4.97	0.587
S-IL2R (U/mL)	1551.25±1369.24	1150.70±538.30	0.384
SACE (U/L)	77.36±47.24	77.50±63.53	0.995
24 Hr Urine Ca ⁺⁺ (mg/24h)	220.83±113.36	233.66±174.43	0.809

Table 5. Diffuse VS Focal Splenic PET uptake

Variable	Spleen PET Uptake		P-Value
	Diffuse (N=19)	Focal (N=6)	
CRP (mg/mL)	8.15±19.04	3.54±3.07	0.566
sIL2-R (U/mL)	1327.05±1114.87	1164.16±698.41	0.741
SACE (U/L)	70.30±50.88	69.23±17.13	0.938
24 Hr Urine Ca ⁺⁺ (mg/24hr)	234.83±139.19	268.16±137.19	0.613

Τα επίπεδα της sIL2-R και το μέγεθος του σπλήνα συσχετίστηκαν γραμμικά και με στατιστική σημαντικότητα (Pearson $r=0.373$, $p=0.042$). Η multivariate linear regression analysis έδειξε ότι αυτός ο συσχετισμός παρέμεινε στατιστικά σημαντικός μετά την προσαρμογή για το φύλο και την ηλικία. [$\beta=0.001$ (SE=0.001), $p=0.024$]. Τα επίπεδα της sIL-2R επίσης είχαν ισχυρή συσχέτιση με τα spleen-SUVavg ($r=0.698$, $p<0.0001$) και spleen-SUVmax ($r=0.700$, $p<0.0001$).

Μελέτη Οστών

Από τους 30 ασθενείς (10 άντρες, 48.2 ± 11.6 χρονών) που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη, το 20% αυτών (6/30) παρουσίασε PET(+) οστικές εστίες, ενώ δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες βλάβες στην αξονική τομογραφία. Θετικές οστικές εστίες στα άκρα και στη σπονδυλική στήλη εμφάνισαν 4 ασθενείς ενώ μόνο στα άκρα 2. Κατά τη μελέτη του μυελού των οστών ορίστηκε σαν περιοχή υπολογισμού της πρόσληψης το κέντρο από κάθε οσφυϊκό σπόνδυλο (O1-O5), σύμφωνα με τη μέθοδο που περιγράφει στη μελέτη των Goudarzi και συνεργατών.⁵⁴

Στατιστική Ανάλυση

Το SUVmax της πιο θετικής στην πρόσληψη του FGD εστίας ήταν 9.3 ± 3.4 . Σε ασθενείς με PET (+) οστική συμμετοχή, τα επίπεδα του SIL-2R ήταν σημαντικά υψηλότερα (3000 ± 1588), από τους υπόλοιπους (1022 ± 587) ($p < 0.001$).

Αποτελέσματα

Διαπιστώθηκε σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στην PET(+) οστική προσβολή και στα παθολογικά υψηλά επίπεδα του IL-2R (Spearman's $\rho = 0.5$, $p = 0.005$). Δε διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην PET(+) οστική προσβολή και στην παθολογική τιμή της CRP, SACE και τα επίπεδα ασβεστίου ορού και ούρων.

Επίσης διαπιστώθηκε σημαντική στατιστική συσχέτιση ανάμεσα στο SUVmax του σπλήνα και στο SUVmax του μυελού των οστών. Εικάζουμε ότι δεν μπορέσαμε να αποδείξουμε στατιστική συσχέτιση ανάμεσα στο SUVavg κάθε συστήματος, λόγω του μικρού μεγέθους και της ανομοιογένειας του δείγματος.

Correlations

		Spleen_SUV_avg		Spleen_SUV_max		Lmbr_BM_suv_max	
Spearman's rho		Correlation Coefficient		Correlation Coefficient		Correlation Coefficient	
	Spleen_SUV_max		,736				
		Sig. (2-tailed)	,000				
		N	30				
	Lmbr_BM_suv_max		,171		,405		
		Sig. (2-tailed)	,367		,027		
		N	30		30		
	Lmbr_BM_suv_avg		,077		,212		,757
		Sig. (2-tailed)	,687		,261		,000
		N	30		30		30

Συζήτηση

1. Η απεικόνιση της σαρκοείδωσης του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος στο FDG/PET)

Ο σπλήνας είναι ένα όργανο του λεμφικού συστήματος το οποίο συνδυάζει τόσο την ενδογενή, όσο και την επίκτητη ανοσία. Απελευθερώνει μία άμεση ανοσιακή απάντηση εναντίον μικροβιακής εισβολής και σε δεύτερο χρόνο, μέσω της επίκτητης ανοσίας, ειδική ανοσιακή απάντηση χρησιμοποιώντας ειδικά κύτταρα εναντίων συγκεκριμένων αντιγόνων. Ο σπλήνας συχνά προσβάλλεται σε πολυοργανική σαρκοείδωση. Η σπληνική σαρκοείδωση είναι συχνά ασυμπτωματική αλλά εξεσημασμένη σπληνομεγαλία με συνοδά συμπτώματα από τη διάταση της κάψας ή την πίεση άλλων κοιλιακών οργάνων έχει περιγραφεί.⁵⁵

Στη δική μας μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική στατιστικά συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης 2 στον όρο των ασθενών και της πρόσληψης FDG και του μεγέθους του σπλήνα. Αντίθετα δε βρέθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στην πρόσληψη του FDG και των CRP, SACE και στο ασβέστιο ορού και ούρων σε ασθενείς με σαρκοείδωση, που δεν έχουν λάβει ποτέ θεραπεία. Σε αυτούς τους ασθενείς η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το σπλήνα αποτελεί, το πιθανότερο, τμήμα της ειδικής ανοσιακής απάντησης της σαρκοείδωσης αντί για μη ειδική ανοσιακή απάντηση. Αυτό το συμπέρασμα προκύπτει διότι τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 2 συσχετίστηκαν με την πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου και όχι με τους παραδοσιακούς δείκτες της ενεργότητας της φλεγμονής.

Είναι γνωστό ότι τα επίπεδα του sIL-2R είναι υψηλότερα σε ασθενείς με ενεργό σαρκοειδική φλεγμονή και θεωρείται ότι προέρχεται από τα μονοκύτταρα και τα κυψελιδικά μακροφάγα.⁵⁶ Έκφραση του γονιδίου του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης 2 και παρουσία ενεργών υποδοχέων της σε T λεμφοκύτταρα έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργό πνευμονική σαρκοείδωση.⁵⁷ Τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 2 έχουν συσχετιστεί με την έκταση της παρεγχυματικής βλάβης σε πνευμονική σαρκοείδωση και θεωρείται προγνωστικός δείκτης της νόσου²⁵ κατά τη διάγνωση.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η σπληνική σαρκοείδωση μπορεί να δώσει θετικό σήμα σε εξέταση PET/CT, είτε ως διάχυτη νόσος, είτε ως εστιακή προσβολή.⁵⁸ Επιπρόσθετα, το dual-time-point PET/CT έχει επιδείξει διαγνωστική ακρίβεια και προγνωστικό ρόλο σε ασθενείς με επίμονη πνευμονική σαρκοείδωση.^{59,60} Υψηλές τιμές SUVmax έχουν βρεθεί επίσης να αποτελούν προγνωστικό δείκτη υποτροπής, μετά από διακοπή θεραπείας με infliximab.⁶¹

Όλα αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το σπληνικό SUV μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό δείκτη όσον αφορά τις ανοσοτροποποιητικές εξεργασίες στην παθοφυσιολογική διαδικασία της σαρκοείδωσης και μπορεί να βοηθήσει στην κλινική εκτίμηση, στην πρόγνωση και στη λήψη αποφάσεων στη θεραπευτική αντιμετώπιση της σαρκοείδωσης

Στη συνέχεια της ανάλυσης των δεδομένων, θελήσαμε να επεκτείνουμε τη σχέση του sIL-2R στη σαρκοείδωση με την πρόσληψη του FDG σε περιοχές οστικής προσβολής και ιδίως στο μυελό των οστών. Υποθέσαμε ότι η μυελική

πρόσληψη του 18F-FDG θα συσχετίζεται με τη σπληνική πρόσληψη και τα επίπεδα του sIL-2r levels, ενισχύοντας την ιδέα ότι σε ασθενείς με ενεργό σαρκοείδωση εμφανίζουν μία γενικευμένη αντίδραση του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος.

Η σαρκοείδωση πιστεύεται ότι είναι μια συστηματική νόσο λόγω της παρουσίας της σε πολλαπλά όργανα, τη σύνδεσή της με τη μη φυσιολογική απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος⁶², την υποτροπή σε μεταμοσχευμένα αλλομοσχεύματα⁶³, και την ανάπτυξη των συστημικών συμπτώματα, όπως η καταβολή και η κόπωση.⁶⁴ Εικάζεται ότι ο σχηματισμός της κοκκιωματώδους φλεγμονής στη σαρκοείδωση περιλαμβάνει την ενεργοποίηση πολλών τμημάτων του ανοσοποιητικού και την αλληλεπίδραση διαφόρων φλεγμονωδών κυττάρων και μεσολαβητών σε διάφορα τμήματα του σώματος.

Ο σπλήνας φαίνεται να είναι ένα αναπόσπαστο τμήμα σε διαδικασία ανάπτυξης και διατήρησης του σαρκοειδωσικού κοκκιώματος. Αποδεικτικά στοιχεία για τη σημασία του σπλήνα αποτελούν :

α) η υψηλή εξειδίκευση του αντιδραστήριου Kveim που προέρχεται από το σπλήνα για τη διάγνωση της σαρκοείδωσης.⁶⁵

β) η δημοσίευσή της ομάδας μας που αποδεικνύει τη σύνδεση μεταξύ sIL-2R και της πρόσληψης του PET στο σπλήνα.⁶⁶

Με βάση τα αποτελέσματά μας μπορούμε να υποθέσουμε περαιτέρω ότι η φλεγμονώδης δραστηριότητα ολόκληρου του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος μπορεί να αυξηθεί και να συμμετέχει στην ανάπτυξη της νόσου. Η θεωρία μας είναι ότι η σαρκοειδωσική δραστηριότητα «ζει» μέσα στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα,

του οποίου ο σπλήνας και ο μυελός αποτελούν διαφορετικά μέρη. Το FDG/PET μπορεί να δείξει τη δραστηριότητα του λεμφικού συστήματος και στα δύο τμήματα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, καθώς αποδείξαμε τη στατιστική συσχέτιση ανάμεσα στη σπληνική PET δραστηριότητα και τη μυελική PET δραστηριότητα.

2. Ο ρόλος του FDG/PET στη λήψη απόφασης για έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με σαρκοείδωση

Η απεικόνιση του πνεύμονα με FDG/PET καταδεικνύει συχνά πρόσληψη στο πνευμονικό παρέγχυμα και στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου.⁶⁷

Η παρεγχυματική πρόσληψη PET έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία σε συμπτωματικούς ασθενείς που χρειάζονται θεραπεία,⁶⁰ συμπεριλαμβανομένων ασθενών ανθεκτικών στα κορτικοστεροειδή που τέθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή με infliximab.⁶⁸ Ως εκ τούτου, η πνευμονική πρόσληψη του PET θα μπορούσε να θεωρηθεί ως βιολογικός δείκτης για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην αγωγή με infliximab.

Φαίνεται ότι η δραστηριότητα του πνεύμονα στο PET είναι πιο ευαίσθητή από τη σταδιοποίηση κατά Scadding στην ανίχνευση της δραστηριότητας της νόσου, καθώς οι ασθενείς με σαρκοείδωση σταδίου 0 και το σταδίου 4 της νόσου συχνά επιδεικνύουν πρόσληψη PET στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου και στο παρέγχυμα.^{67,69}

Σε σύγκριση με την αξονική τομογραφία του θώρακα, η εξέταση με FDG/PET επηρέασε σημαντικά την κλινική διαχείριση και τη λήψη απόφασης για αγωγή, όταν τα απεικονιστικά ευρήματα διέφεραν από αυτά στην CT.⁷⁰ Έτσι, συνοπτικά, τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η απεικόνιση του πνεύμονα με FDG/PET μπορεί να είναι ένας αξιόπιστος βιολογικός δείκτης για την ενεργό πνευμονική νόσο. Εντούτοις, λόγω της σχετικής έλλειψης περισσότερων δεδομένων και την έλλειψη αυστηρής σύγκρισης με άλλες βιοδείκτες, ο ρόλος του σάρωσης πνεύμονα με PET στην κλινική αντιμετώπιση της πνευμονικής σαρκοείδωσης δεν έχει ακόμη καθοριστεί με σαφήνεια.

Επίλογος

Οι περισσότεροι από τους βιοδείκτες που εξετάστηκαν στη σαρκοείδωση δεν είναι επαρκώς ειδικοί ή ευαίσθητοι για να χρησιμοποιούνται μεμονωμένα στη λήψη κλινικών αποφάσεων. Ωστόσο, πολλοί από αυτούς τους βιοδείκτες έχουν επαρκή ευαισθησία ή ειδικότητα στο να παρέχουν αποδεικτικά δεδομένα που, με τη σειρά τους, να υποστηρίζουν ή να αποθαρρύνουν τη λήψη ειδικών κλινικών αποφάσεων. Ως εκ τούτου, πολλοί βιοδείκτες στη σαρκοείδωση έχουν ένα σημαντικό ρόλο στην κλινική διαχείριση της σαρκοείδωσης όταν συνδυάζονται με κλινικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων των άλλων βιοδεικτών. Ένα σημαντικό θέμα όμως είναι η ανησυχία για το πρόσθετο όφελος που παρέχει ένας βιολογικός δείκτης πέρα από τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα. Οι βιοδείκτες στη σαρκοείδωση πρέπει να αξιολογούνται όχι μόνο από την άποψη του πώς συσχετίζονται με την κοκκιωματώδη φλεγμονή, αλλά και από το πρόσθετο όφελος που παρέχουν πέρα από την απλή κλινική αξιολόγηση.

Την τελευταία δεκαετία έχουμε δει μια έκρηξη στον τομέα της γενετικής και στην πρωτεομική. Εντός των τελευταίων ετών, η σαρκοείδωση έχει γίνει νόσημα - στόχος σε όλους αυτούς τους κλάδους. Οι προκαταρκτικές εκθέσεις έχουν δημοσιευτεί σε αυτούς τους τομείς, καθώς και μεγάλες κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη που αφορούν μεγάλο αριθμό ασθενών με σαρκοείδωση. Υπάρχει μια ισχυρή πιθανότητα ότι, μέσα στα επόμενα 5-10 χρόνια, η φαρμακευτική αντιμετώπιση θα γίνει πολύ πιο «προσωπική» στη σαρκοείδωση. Είναι πιθανό ότι διάφορες γενετικές, πρωτεομικές, καθώς και πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία της μεταγραφής, σχετικά με συγκεκριμένους ασθενείς, θα επιτρέψουν μια

συγκεκριμένη διάγνωση, εξατομικευμένη θεραπευτική αγωγή, καθώς και εξατομικευμένες προγνωστικές πληροφορίες. Είναι ακόμη πιθανό ότι οι πληροφορίες αυτές θα οδηγήσουν στην πρόληψη της σαρκοείδωσης, επιτρέποντας στα άτομα να αποφεύγουν έκθεση σε συγκεκριμένους παράγοντες και αντιγόνα που έχουν τη δυνατότητα να πυροδοτήσουν την ασθένεια.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Current opinion in HIV and AIDS*. 2010;5(6):463-466.
2. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2001;69(3):89-95.
3. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999;16(2):149-173.
4. Judson MA. Advances in the diagnosis and treatment of sarcoidosis. *F1000prime reports*. 2014;6:89.
5. Baughman RP, Nagai S, Balter M, et al. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2011;28(1):56-64.
6. Baydur A, Alsalek M, Louie SG, Sharma OP. Respiratory muscle strength, lung function, and dyspnea in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2001;120(1):102-108.
7. Judson MA. Quality of Life Assessment in Sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 2015;36(4):739-750.
8. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine--personalized, problematic, and promising. *The New England journal of medicine*. 2015;372(23):2229-2234
9. Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *The New England journal of medicine*. 1981;305(8):429-434.

10. Saltini C, Spurzem JR, Lee JJ, Pinkston P, Crystal RG. Spontaneous release of interleukin 2 by lung T lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis is primarily from the Leu3+DR+ T cell subset. *The Journal of clinical investigation*. 1986;77(6):1962-1970.
11. Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur Respir J*. 1998;12(3):716-738.
12. Semenzato G, Pizzolo G, Zambello R. The interleukin-2/interleukin-2 receptor system: structural, immunological, and clinical features. *International journal of clinical & laboratory research*. 1992;22(3):133-142.
13. Keicho N, Kitamura K, Takaku F, Yotsumoto H. Serum concentration of soluble interleukin-2 receptor as a sensitive parameter of disease activity in sarcoidosis. *Chest*. 1990;98(5):1125-1129.
14. Bargagli E, Bianchi N, Margollicci M, et al. Chitotriosidase and soluble IL-2 receptor: comparison of two markers of sarcoidosis severity. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2008;68(6):479-483.
15. Grutters JC, Fellrath JM, Mulder L, Janssen R, van den Bosch JM, van Velzen-Blad H. Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis: a clinical evaluation. *Chest*. 2003;124(1):186-195.
16. Rothkrantz-Kos S, van Dieijen-Visser MP, Mulder PG, Drent M. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. *Clin Chem*. 2003;49(9):1510-1517.
17. Semenzato G, Foa R, Agostini C, et al. High serum levels of soluble interleukin 2 receptor in patients with B chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1987;70(2):396-400.

18. Tung KS, Umland E, Matzner P, et al. Soluble serum interleukin 2 receptor levels in leprosy patients. *Clinical and experimental immunology*. 1987;69(1):10-15.
19. Meliconi R, Lalli E, Borzi RM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: can cell mediated immunity markers predict clinical outcome? *Thorax*. 1990;45(7):536-540.
20. Kloster BE, John PA, Miller LE, et al. Soluble interleukin 2 receptors are elevated in patients with AIDS or at risk of developing AIDS. *Clinical immunology and immunopathology*. 1987;45(3):440-446.
21. Clements PJ, Peter JB, Agopian MS, Telian NS, Furst DE. Elevated serum levels of soluble interleukin 2 receptor, interleukin 2 and neopterin in diffuse and limited scleroderma: effects of chlorambucil. *The Journal of rheumatology*. 1990;17(7):908-910.
22. Brown AE, Rieder KT, Webster HK. Prolonged elevations of soluble interleukin-2 receptors in tuberculosis. *The American review of respiratory disease*. 1989;139(4):1036-1038.
23. Lawrence EC, Brousseau KP, Berger MB, Kurman CC, Marcon L, Nelson DL. Elevated concentrations of soluble interleukin-2 receptors in serum samples and bronchoalveolar lavage fluids in active sarcoidosis. *The American review of respiratory disease*. 1988;137(4):759-764.
24. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M, Muller-Quernheim J. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2003;21(3):407-413.

25. Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Schlaak M, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(5):1586-1592.
26. Ma Y, Gal A, Koss MN. The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. *Seminars in diagnostic pathology*. 2007;24(3):150-161.
27. Nakatsu M, Hatabu H, Morikawa K, et al. Large coalescent parenchymal nodules in pulmonary sarcoidosis: "sarcoid galaxy" sign. *Ajr*. 2002;178(6):1389-1393.
28. Warshauer DM, Dumbleton SA, Molina PL, Yankaskas BC, Parker LA, Woosley JT. Abdominal CT findings in sarcoidosis: radiologic and clinical correlation. *Radiology*. 1994;192(1):93-98.
29. Warshauer DM, Molina PL, Hamman SM, et al. Nodular sarcoidosis of the liver and spleen: analysis of 32 cases. *Radiology*. 1995;195(3):757-762.
30. Farman J, Ramirez G, Brunetti J, Tuvia J, Ng C, Rotterdam H. Abdominal manifestations of sarcoidosis. CT appearances. *Clinical imaging*. 1995;19(1):30-33.
31. Tsan MF, Chen WY, Scheffel U, Wagner HN, Jr. Studies on gallium accumulation in inflammatory lesions: I. Gallium uptake by human polymorphonuclear leukocytes. *J Nucl Med*. 1978;19(1):36-43.
32. Mana J. Magnetic resonance imaging and nuclear imaging in sarcoidosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2002;8(5):457-463.

33. Alberts C, van der Schoot JB, van Daatselaar JJ, Braat MC, Roos CM. 67Ga scintigraphy, serum lysozyme and angiotensin-converting enzyme in pulmonary sarcoidosis. *European journal of respiratory diseases*. 1983;64(1):38-46.
34. Duffy GJ, Thirumurthi K, Casey M, et al. Semi-quantitative gallium-67 lung scanning as a measure of the intensity of alveolitis in pulmonary sarcoidosis. *Eur J Nucl Med*. 1986;12(4):187-191.
35. Fajman WA, Greenwald LV, Staton G, et al. Assessing the activity of sarcoidosis: quantitative 67Ga-citrate imaging. *Ajr*. 1984;142(4):683-688.
36. Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2007;28(1):102-120.
37. Lewis PJ, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis. *J Nucl Med*. 1994;35(10):1647-1649.
38. Xiu Y, Yu JQ, Cheng E, Kumar R, Alavi A, Zhuang H. Sarcoidosis demonstrated by FDG PET imaging with negative findings on gallium scintigraphy. *Clinical nuclear medicine*. 2005;30(3):193-195.
39. Teirstein AS, Machac J, Almeida O, Lu P, Padilla ML, Iannuzzi MC. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest*. 2007;132(6):1949-1953.
40. Cremers JP, Van Kroonenburgh MJ, Mostard RL, et al. Extent of disease activity assessed by 18F-FDG PET/CT in a Dutch sarcoidosis population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(1):37-45.

41. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, Mortelmans LA, De Leyn PR, Verschakelen JA. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. 1997. *Chest*. 2009;136(5 Suppl):e30.
42. Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule: comparison of Bayesian analysis and results of FDG-PET scan. *Chest*. 1997;112(2):416-422.
43. Maturu VN, Agarwal R, Aggarwal AN, et al. Dual-time point whole-body 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT imaging in undiagnosed mediastinal lymphadenopathy: a prospective study of 117 patients with sarcoidosis and TB. *Chest*. 2014;146(6):e216-220.
44. 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):1019-1027
45. Iannuzzi MC¹, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA*. 2011 Jan 26;305(4):391-9.
46. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623–631.
47. Paramothayan S, Lasserson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis. *Respir Med*. 2008 Jan;102(1):1-9. Epub 2007 Oct 22. Review.
48. Grutters JC¹, Fellrath JM, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor measurement in patients with sarcoidosis: a clinical evaluation. *Chest*. 2003 Jul;124(1):186-95.

49. Beegle SH, Barba K, Gobunsuy R, Judson MA. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review. *Drug Des Devel Ther.* 2013 Apr 12;7:325-38.
50. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1999 Oct;14(4):735-7.
51. Ronald Boellaard et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0 *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Jan; 37(1): 181–200
52. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 1991;32:623–48
53. Bezerra AS, D'Ippolito G, Faintuch S, Szejnfeld J, Ahmed M. Determination of splenomegaly by CT: is there a place for a single measurement? *AJR Am J Roentgenol.* 2005 May;184(5):1510-3
54. Goudarzi B1, Jacene HA, Wahl RL. Measuring the "unmeasurable": assessment of bone marrow response to therapy using FDG-PET in patients with lymphoma. *Acad Radiol.* 2010 Sep;17(9):1175-85. doi: 10.1016/j.acra.2010.05.001. Epub 2010 Jul 15
55. Warshauer DM. Splenic sarcoidosis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2007 Feb;28(1):21-7. Review.
56. Ina Y, Takada K, Sato T, et al. Soluble interleukin 2 receptors in patients with sarcoidosis. Possible origin. *Chest.* 1992 Oct;102(4):1128-33.
57. Konishi K, Moller DR, Saltini C, et al. Spontaneous expression of the interleukin 2 receptor gene and presence of functional interleukin 2 receptors on T lymphocytes in the blood of individuals with active pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest.* 1988 Sep; 82(3):775-81

58. Liu Y. Clinical significance of diffusely increased splenic uptake on FDG-PET. *Nucl Med Commun*. 2009 Oct;30(10):763-9. Review.
59. Umeda Y, Demura Y, Morikawa M, et al. Prognostic value of dual-time-point 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with pulmonary sarcoidosis. *Respirology*. 2011 May;16(4):713-20.
60. Keijsers RG, Verzijlbergen EJ, van den Bosch JM, et al. 18F-FDG PET as a predictor of pulmonary function in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2011 Oct;28(2):123-9.
61. Vorselaars AD, Verwoerd A, van Moorsel CH, et al. Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):602-9.
62. Loke WS, Herbert C, Thomas PS. Sarcoidosis: Immunopathogenesis and Immunological Markers. *Int J Chronic Dis*. 2013;2013:928601. doi: 10.1155/2013/928601. Epub 2013 Jul 25. Review.
63. Ionescu DN, Hunt JL, Lomago D, Yousem SA. Recurrent sarcoidosis in lung transplant allografts: granulomas are of recipient origin. *Diagn Mol Pathol*. 2005 Sep;14(3):140-5.
64. Jastrzębski D, Ziora D, Lubecki M, Zieleźnik K, Maksymiak M, Hanzel J, Początek A, Kolczyńska A, Nguyen Thi L, Zebrowska A, Kozielski J. Fatigue in sarcoidosis and exercise tolerance, dyspnea, and quality of life. *Adv Exp Med Biol*. 2015;833:31-6. doi: 10.1007/5584_2014_18.
65. Teirstein AS. Kveim test. *Mayo Clin Proc*. 1995 Jun;70(6):604. No abstract available.

66. Kalkanis A, Kalkanis D, Drougas D, Vavougiou GD, Datseris I, Judson MA, Georgiou E. Correlation of spleen metabolism assessed by 18F-FDG PET with serum interleukin-2 receptor levels and other biomarkers in patients with untreated sarcoidosis. *Nucl Med Commun.* 2016 Mar;37(3):273-7.
67. Mostard RL, Voo S, van Kroonenburgh MJ, et al. Inflammatory activity assessment by F18 FDG-PET/CT in persistent symptomatic sarcoidosis. *Respiratory medicine.* 2011;105(12):1917-1924.
68. Vorselaars AD, Crommelin HA, Deneer VH, et al. Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2015;46(1):175-185.
69. Keijsers RG, Grutters JC, van Velzen-Blad H, van den Bosch JM, Oyen WJ, Verzijlbergen FJ. (18)F-FDG PET patterns and BAL cell profiles in pulmonary sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(6):1181-1188.
70. Ambrosini V, Zompatori M, Fasano L, et al. (18)F-FDG PET/CT for the assessment of disease extension and activity in patients with sarcoidosis: results of a preliminary prospective study. *Clinical nuclear medicine.* 2013;38(4):e171-177.