

KVANTIFIKACE ROZSAHU POSTIŽENÍ U NEMOCNÝCH S FIBROTIZUJÍCÍMI INTERSTICIÁLNÍMI PLICNÍMI PROCESY

QUANTIFICATION OF PARENCHYMAL INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASES

přehledový článek

Martina Šterclová
Martina Vašáková

Pneumologická klinika
Thomayerovy nemocnice
a 1. LF UK, Praha

Přijato: 15. 4. 2013.

Korespondenční adresa:

MUDr. Martina Šterclová, Ph.D.
Pneumologická klinika
Thomayerovy nemocnice a 1. LF UK
Videňská 800, 140 00 Praha 4
e-mail: martinasafrankova@seznam.cz

Konflikt zájmů: Autor neuvádí
žádný konflikt zájmů.

SOUHRN

Šterclová M, Vašáková M. Kvantifikace rozsahu postižení u nemocných s fibrotizujícími intersticiálními plicními procesy

Sdělení shrnuje problematiku kvantifikace fibrotického intersticiálního plicního postižení s využitím počítačové tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT). Využit lze jak vizuální tak automatické skórovací systémy. Výhodou vizuálního určení rozsahu postižení je dobrá dostupnost, pokud je zvolen vhodný systém, může skórování provádět i vyškolený pneumolog. Automatické skórovací systémy jsou pravděpodobně vhodnější k posuzování dynamiky vývoje postižení v čase. Míra postižení detekovaná HRCT u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou a chronickou exogenní alergickou alveolitidou koreluje s prognózou.

Klíčová slova: počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností, intersticiální plicní procesy, plicní fibróza, skórovací systémy.

SUMMARY

Šterclová M, Vašáková M. Quantification of parenchymal involvement in patients with fibrosing interstitial lung diseases

Methods summarising the use of high resolution computed tomography (HRCT) in quantification of fibrotic interstitial lung diseases are evaluated in presented study. Visual as well as automatic scoring systems can be used. Visual scoring systems are easy to be assessed and if suitable system is chosen, trained respiratory specialist can be involved in scoring. Automatic scoring systems should be preferred in evaluation of serial HRCT scans. Extent of fibrotic changes in idiopathic pulmonary fibrosis or chronic extrinsic allergic alveolitis can be a good predictor of patient's prognosis.

Key words: high resolution computed tomography, interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, scoring systems.

ÚVOD

Intersticiální plicní procesy (IPP) zahrnují skupinu chorob různé etiologie, pro které je typické postižení plicního parenchymu v různé míře vyjádřeným zánětem a/nebo fibrózou. Diagnostika těchto chorob vyžaduje komplexní přístup,

důležitou vyšetřovací modalitou je počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT). Změny na HRCT scanech lze u nemocných s IPP rozdělit do několika skupin: 1. retikulace, 2. nodulace, 3. zvýšení denzity a 4. snížení den-

zity. Sdělení nezahrnuje problematiku sarkoidózy a jiných nemocí s dominujícím nodulárním plicním postižením.

Proč je třeba kvantifikovat rozsah postižení u nemocných s intersticiálními plicními procesy?

Posouzení rozsahu plicního postižení na HRCT scanech umožňuje jednak určení dynamiky změn u jednoho pacienta v čase, tak porovnání různých nemocných mezi sebou. Pokud jsou změny kvantifikovány číselně, odpadá nutnost porovnávání konkrétních HRCT nálezů. V současné době je výzkum IPP zaměřen nejen na jejich etiopatogenezi, ale i na detekci prognostických markerů či ukazatelů mortality. Korelace laboratorních parametrů s výsledky HRCT vyšetření umožňuje posoudit možný vliv sledovaného znaku na typ a rozsah plicního postižení, eventuálně obráceně. Slovní hodnocení je pro tyto účely málo vhodné, s výhodou lze využít číselného vyjádření míry plicního postižení.

SKÓROVACÍ SYSTÉMY

I. vizuální skórovací systémy

Rozsah postižení plicního parenchymu hodnotí radiolog či vyškolený pneumolog.

a) **komparativní** – založeno na porovnávání rozsahu různých HRCT abnormalit (tab. 1, 2);

Tab. 1. Skórovací systém dle Wellse et al. (1)

Table 1. Scoring system according to Wells et al. (1)

Abnormalita	Skóre	Úroveň hodnocení
izolovaná opacita	1	
rozsah opacit > rozsah retikulací	2	
rozsah opacit = rozsah retikulací	3	všechny laloky
rozsah retikulací > rozsah opacit	4	
izolované retikulace	5	
maximální skóre = 5 pro jeden lalok		

Tab. 2. Skórovací systém dle Morelliho et al. (2)

Table 2. Scoring system according to Morelli et al. (2)

Abnormalita	Skóre	Úroveň hodnocení
bez postižení	0	apex – bifurkace trachey
jakákoliv abnormalita s výjimkou voštiny	1	bifurkace trachey – dolní plicní žíly
voština	2	dolní plicní žíly – bránice
maximální skóre = 12		

Tab. 3. Semikvantitativní skórovací systém dle Szlubowski et al. (4)

Table 3. Semiquantitative scoring system according to Szlubowski et al. (4)

Typ a intenzita opacit	Horizontální distribuce	Lobulární distribuce	Intenzita difúzních opacit	Aktivita difúzních opacit
1 nodulární	0 bez predilekce	0 žádná	0 žádná	0 žádná
2 lineární	1 subpleurální	1 subpleurální	1 nízká	1 nízká
3 mlhovité	2 periferní	2 periferní	2 střední	2 střední
4 konzolidace	3 centrální	3 centrální	3 vysoká	3 vysoká
		4 centroalveolární		
		5 panlobulární		

Skóre pro jednotlivá kritéria: 0 žádné postižení, 1 (0–25 %), 2 (> 25–50 %), 3 (> 50 %).

Tab. 4. Semikvantitativní skórovací systém dle Warricka et al. (5)

Table 4. Semiquantitative scoring system according to Warrick et al. (5)

Tíže postižení	Skóre	Rozsah postižení	Skóre
Abnormalita		Segmenty – pro každou abnormalitu přiřazeno skóre dle počtu postižených segmentů	
opacity mléčného skla	1	1–3 segmenty	1
nepravidelná kontura pleury	2	4–9 segmentů	2
septální či subpleurální linie	3	> 9 segmentů	3
voština	4		
subpleurální cysty	5		
maximální skóre = 15		maximální skóre = 15	

b) **semikvantitativní** – změny jsou posuzovány v několika úrovních tak, aby byly zahrnuty všechny plicní laloky. Některé skórovací systémy posuzují rozsah postižení v jednotlivých lalocích, v těchto případech je s výhodou použít korekci na objem skórovaného laloku (3).

Rozsahu postižení v procentuálním rozmezí je přiřazeno číslo. Obvykle je hodnoceno zesílení interlobulárních sept, voštiny, rozsah opacit mléčného skla, některé skórovací systémy zahrnují i noduly. Příklady různých skórovacích systémů jsou shrnuty v tabulkách 3–4. Mezi semikvantitativní skórovací systémy lze zařadit i modifikovaný skórovací systém dle Gay SE et al. využívaný Thomayerově nemocnici (tab. 5).

Při posuzování procentuálního podílu opacit mléčného skla, zesílení interlobulárních sept nebo voštiny se vztahuje podíl takto postižených úseků k zbytku plochy plice ve vybrané úrovni (tj. bez ohledu na další typy postižení, jako např. emfyzém či konsolidaci). Pokud není vypočtené průměrné alveolární a intersticiální skóre celé číslo, zaokrouhluje se nahoru (tj. např. 2,5 se zaokrouhluje na 3). Skórovací systém není vhodný pro choroby typické radiologickým obrazem nodulů či konsolidací, problémem může být i rozsáhlý emfyzém. Lze jej s výhodou použít u nemocných s radiologickým obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP) či nespecifické

Tab. 5. Modifikovaný skórovací systém užívaný v Thomayerově nemocnici (6)

Table 5. Modified scoring system used in Thomayer Hospital (6)

Skóre	Alveolární	Intersticiální
0	bez postižení	bez postižení
1	GGO < 5 %	zesílení interlobulárních sept < 5 %
2	GGO 6–25 %	zesílení interlobulárních sept/voštiny 5–25 %
3	GGO 26–50 %	zesílení interlobulárních sept/voštiny 26–50 %
4	GGO 51–75 %	zesílení interlobulárních sept/voštiny 51–75 %
5	GGO > 76 %	zesílení interlobulárních sept/voštiny > 76 %

GGO – opacity mléčného skla

Úroveň hodnocení:

úroveň aortálního oblouku (cca polovina výšky)

bifurkace trachey

maximální šíře pravé komory

výše kupole bránice vpravo

Tab. 6. **Kvantitativní skórovací systém dle Wellse et al. (7)**
 Table 6. **Quantitative scoring system according to Wells et al. (7)**

Abnormalita	Skóre	Anatomické úrovně
celkový rozsah postižení	odhad zaokrouhlený na nejbližších 5 %	1 úroveň velkých cév
celkový rozsah retikulací	podíl celkového rozsahu postižení	2 bifurkace trachey
rozsah mlhovitých opacit	podíl celkového rozsahu postižení	3 soutok plicních žil
		4 polovina vzdálenosti mezi 3–5
		5 výše kupole bránice vpravo
charakter retikulací:		
– bez retikulací	0	
– intralobulární fibróza	1	
– mikrocystická voština	2	
– makrocystická voština	3	

intersticiální pneumonie (NSIP). Tento skórovací systém je t.č. používán i pro hodnocení HRCT scanů nemocných s idiopatickou plicní fibrózou (IPF) zařazených do Registru IPF.

c) **kvantitativní skórovací systém** – např. dle Wellse et al. (tab. 6) je v porovnání se semikvantitativními či komparativními systémy přesnější, jeho použití však vyžaduje spolupráci se zkušeným radiologem a je časově náročnější než předchozí systémy.

Výhody vizuálního skórování:

1. Cena – využití vizuálních skórovacích systémů nevyžaduje investici do softwarového vybavení. V případě použití jednodušších skórovacích systémů nemusí být po zácviku skórující osobou přímo radiolog.
2. Dle studie autorů Best et al. je vizuální skórování HRCT hrudníku lepším nezávislým prediktorem mortality než automatická kvantifikace postižení (8). Autoři doporučují využít automatické kvantifikační systémy spíše pro posouzení dynamiky změn v čase a detekci progresu choroby.
3. V porovnání s automatickým skórovacím systémem není vizuální skórování dle některých autorů přesné pro hodnocení opacit mléčného skla a konsolidací, k posouzení rozsahu voštiny a emfyzému je však dostačující. Park et al. porovnávali ve své práci automatický kvantifikační systém založený na struktuře plic (texture based automated system) s kvantifikací plicního postižení prováděnou dvěma radiology (9). Hodnocen byl celkový rozsah postižení a rozsah jednotlivých změn (opacit mléčného skla, emfyzém, konsolidace, retikulace, voština). Významná shoda mezi vizuální a automatickou kvantifikací byla zaznamenána pro posouzení celkového rozsahu postižení (kappa 0,895), voštiny (0,893) a emfyzému (0,800). Částečná shoda byla prokázána při hodnocení rozsahu opacit mléčného skla (0,625), retikulací (0,626) a konsolidací (0,430). Studie Yoon et al. přináší obdobné výsledky, též prokázala dobrou shodu mezi na struktuře založeným kvantifikačním systémem a vizuálním hodnocením dvěma radiology (10).

Nevýhody vizuálního skórování:

1. Zatížení subjektivní chybou – shoda mezi dvěma hodnotícími radiology (kappa) pro různé systémy 0,88 (11) – 0,39 (12). Při posuzování změn v čase jsou koeficienty shody 0,51–0,16 (12).

2. Pro klinické použití doporučovány spíše jednoduché systémy, pro které se výsledky hodnocení dvěma pozorovateli významně neliší (metoda dle Wellse komparativní dle (11) – kappa = 0,88–0,74). Pokud se však nález v čase nemění opravdu významně, bývají tyto systémy nepřesné.
3. Některé systémy (např. systém dle Warricka) vyžadují dobrou znalost plicní anatomie včetně identifikace plicních segmentů, hodnocení je poměrně náročné.

II. automatické skórovací systémy

Hodnocení rozsahu postižení je stanoveno s pomocí počítače. Principem metody je vymezení oblasti zájmu (region of interest, ROI) a převedení geometrických tvarů v této oblasti na matematický výraz. Novější systémy samy provedou segmentaci a výběr ROI. Existují i systémy schopné posoudit data získaná z celé plic. Data konkrétního pacienta jsou pak porovnávána s dříve zadanými údaji, výsledkem je číselná kvantifikace jednotlivých charakteristických radiologických obrazů (např. emfyzém, opacit mléčného skla, retikulace, voština). K vyjádření charakteristik geometrického tvaru matematickým výrazem jsou nejčastěji používány následující algoritmy (13):

- a) **automatická analýza více znaků** (multiple features analysis),
- b) **fraktální analýza**,
- c) **metody založené na histogramech** – vykazují korelaci s výsledky funkčního vyšetření,
- d) **algoritmy zohledňující strukturu plic** (texture sensitive image-analysis) – v poslední době upřednostňované.

Výhody automatického skórování:

1. Při použití vhodného algoritmu mohou být senzitivnější k časným fibrotickým změnám než vizuální skórovací systémy. Podle prací některých autorů vizuální skórovací systémy podhodnocují rozsah i závažnost změn (14).
2. Procentuální vyjádření rozsahu postižení je přesnější než stanovení skóre v rámci vizuálních komparativních a semikvantitativních metod.
3. Pro sledování nemocných v čase jsou pravděpodobně přesnější než vizuální skórovací systémy.

Nevýhody automatického skórování:

1. Zatím nelze využít v rutinní praxi. Computer aided detection (CAD) systémy jsou zatím Food and Drug Administration (FDA) schváleny pouze pro detekci defektu v náplni plicního cévního řečiště a pro detekci nodulů. Tento systém nelze běžně použít např. pro detekci časných fibrotických změn (týká se zejména pacientů se systémovými chorobami pojiva či rodin s familiární plicní fibrózou).
2. Různá míra nádechu nemocného může vést ke zkreslení některých hodnocených parametrů (mean lung attenuation, skewness, kurtosis).

VYUŽITÍ SKÓROVACÍCH SYSTÉMŮ

Práce autorů využívajících komparativní skórovací systémy naznačují, že rozsah retikulací na HRCT dobře koreluje s histologicky prokázaným fibrotickým postižením (1). Izolované opacit mléčného skla obvykle odpovídají reverzibilním

změnám, pokud obraz zahrnuje kombinaci opacit mléčného skla a retikulací, bývají opacity mléčného skla známkou počínajících nevratných fibrotických změn. V určitém ohledu tedy přináší HRCT obraz informaci o charakteru plicního postižení, aniž by nemocný musel podstupovat plicní biopsii (týká se pacientů s typickým a korelujícím klinickým a HRCT obrazem pro danou nozologickou jednotku, kde není nutné histologické ověření pro stanovení diagnózy).

HRCT intersticiální skóre je společně s věkem velmi dobrým prediktorem diagnózy IPF (starší nemocní s vyšším HRCT intersticiálním skóre mají vyšší pravděpodobnost IPF) (15). Vizualní HRCT skórování lze dále využít k monitorování vývoje IPF, zhodnocení prognózy i efektu případné léčby (16). V případě nemocných s IPF má prognostický význam zejména rozsah mikrocystické voštiny (cysty < 4 mm), a to více než makrocystické změny, v čase vzrůstající množství trakčních bronchiektázií je spojováno s vyšší mortalitou nemocných (17). Modifikovaný skórovací systém dle Gay SE je v České republice využíván ke kvantifikaci plicního postižení u nemocných s IPF, kteří jsou zařazeni do Registru IPF.

HRCT vizualní a automatické systémy byly dále využity u pacientů s plicním postižením v rámci systémové sklerodermie a revmatoidní artritidy, a to jak k monitoraci vývoje plicního postižení v čase, tak k hodnocení efektu léčby cyklofosfamidem (18). Většina prací týkajících se pacientů se systémovou sklerodermií prokázala korelaci rozsahu intersticiálního postižení s některými funkčními parametry (časť difuzní plicní kapacita pro oxid uhelnatý (Tlco), usilovná vitální kapacita (FVC) či vitální kapacita (VC)). Studie u nemocných s revmatoidní artritidou prokázala, že tyto nemocní mají na HRCT scanech dominující retikulace (80 % nemocných) a plicní emfyzém (41 % nemocných) (19). U 34 % sledovaných nemocných v průběhu 2 let došlo k progresi plicního postižení, jak s nárůstem retikulací, tak s objevením se opacit mléčného skla v HRCT obrazu. Nemocní s dominujícími opacitami mléčného skla v HRCT obrazu měli významně lepší prognózu. Huuskonen et al. použili semikvantitativní HRCT skórovací systém i k hodnocení postižení nemocných s azbestózou a doporučují jeho použití v rámci mezinárodní klasifikace (20). Rozsah fibrotického postižení na HRCT se zdá být dobrým prediktorem prognózy i u nemocných s chronickou EAA (21).

Zdá se, že automatické kvantifikační systémy (texture based) dokážou objektivně prokázat přítomnost IPP např. u rizikové populace (studie Rosas et al. s rodinami nemocných s familiární plicní fibrózou) (22), nicméně jejich rutinní využití nelze zatím jednoznačně doporučit. CAD založené na hodnocení struktur (texture based) mohou být pravděpodobně nápomocny i v diferenciální diagnostice jednotlivých intersticiálních plicních procesů, např. NSIP a IPF (9).

Zejména vizualní HRCT skórovací systémy jsou využívány i k hodnocení vlivu genových polymorfismů či koncentrací cytokinů a chemokinů v bronchoalveolární laváži na manifestaci a průběh onemocnění (24).

OTÁZKY DO BUDOUCNA

Lze využít HRCT skórovací systém (jakýkoliv) jako kritérium při volbě léčebného postupu u nemocných s fibrotizujícími plicními procesy?

Jaká je diagnostická a prognostická úloha CAD a lze nahradit vizualní skórovací systém zcela CAD?

ZÁVĚR

Přestože kvantifikaci HRCT obrazu u nemocných s fibrotickými plicními procesy využívá ve svých pracích řada autorů, neexistuje všeobecně doporučovaný a jednotný skórovací systém. K dispozici jsou jak vizualní tak automatické skórovací systémy. Zatímco vizualní jsou pravděpodobně méně senzitivní k detekci časného plicního postižení a omezeně využitelné k monitoraci plicního postižení v čase, automatické systémy vyžadují nákup specializovaného softwaru. Při jednorázové kvantifikaci plicního postižení neposkytují automatické skórovací systémy proti vizualním významný benefit. Využití automatických kvantifikačních systémů v diagnostice a diferenciální diagnostice fibrotizujících plicních procesů v rámci běžné praxe je předmětem výzkumu.

Autorky vyjadřují díky svému kolegovi, MUDr. Juraji Dutkovi, který již bohužel není mezi námi, za uvedení skórovacího systému v Thomayerově nemocnici do praxe.

LITERATURA

1. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48: iii40–iii44.
2. Morelli S, Ferri C, Poletti E, et al. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 1995; 99: 255–260.
3. Assayag D, Kaduri S, Hudson M, Hirsch A, Baron M. High resolution computed tomography scoring systems for evaluating interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Rheumatology* 2012; S1: 003. doi:10.4172/2161-1149.S1-003.
4. Szlubowski A, Soja J, Grzanka P, et al. TGF-beta1 in bronchoalveolar lavage fluid in diffuse parenchymal lung diseases and high-resolution computed tomography score. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120(7–8): 270–275.
5. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* 1991; 18: 1520–1528.
6. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1063–1072.
7. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1229–1236.
8. Best AC, Meng J, Lynch AM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic

- tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology* 2008; 246(3): 935–940.
9. **Park SO, Seo JB, Kim N, et al.** Comparison of usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia: quantification of disease severity and discrimination between two diseases on HRCT using a texture-based automated system. *Korean J Radiol* 2011; 12(3): 297–307.
10. **Yoon RG, Seo JB, Kim N, et al.** Quantitative assessment of change in regional disease patterns on serial HRCT of fibrotic interstitial pneumonia with texture-based automated quantification system. *Eur Radiol* 2012; Aug 24 [Epub ahead of print].
11. **Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, et al.** CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004; 232: 560–567.
12. **Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al.** High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008; 134: 358–367.
13. **Zavaletta VA, Bartholmai BJ, Robb RA.** High resolution multidetector CT-aided tissue analysis and quantification of lung fibrosis. *Acad Radiol* 2007; 14(7): 772–787.
14. **Kim HG, Tashkin DP, Clements PJ, et al.** A computer-aided diagnosis system for quantitative scoring of extent of lung fibrosis in scleroderma patients. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(5 Suppl 62): S26–35.
15. **Fell CD, Martinez FJ, Liu LX, et al.** Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(8): 832–837.
16. **Battista G, Zompatori M, Fasano L, Pacilli A, Basile B.** Progressive worsening of idiopathic pulmonary fibrosis. High resolution computed tomography (HRCT) study with functional correlations. *Radiol Med* 2003; 105(1-2): 2–11.
17. **Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, et al.** Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol* 2011; 21(8): 1586–1593.
18. **Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al.** Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009; 136: 1333–1340.
19. **Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR.** Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(6): 517–521.
20. **Huuskonen O, Kivisaari L, Zitting A, et al.** High-resolution computed tomography classification of lung fibrosis for patients with asbestos-related disease. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27(2): 106–112.
21. **Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH.** High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2008; 134: 133–138.
22. **Rosas IO, Yao J, Avila NA, et al.** Automated quantification of high-resolution CT scan findings in individuals at risk for pulmonary fibrosis. *Chest* 2011; 140(6): 1590–1597.
23. **Vasakova M, Striz I, Dutka J, et al.** Cytokine gene polymorphisms and high-resolution-computed tomography score in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007; 101(5): 944–950.