

STRESZCZENIE

Wstęp

Twardzina układowa (SSc) to przewlekła wieloukładowa choroba małych naczyń i tkanki łącznej, charakteryzująca się procesem zapalnym oraz rozlanym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, najczęściej płuc i przewodu pokarmowego. Włóknienie płuc (PF), częste powikłanie SSc i charakterystyczna cecha idiopatycznego włóknienia płuc, jest związane ze znaczną śmiertelnością i nie ma powszechnie zaakceptowanego leczenia.

Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT) jest kluczową metodą oceny i monitorowania zajęcia płuc w SSc, pozwala ona na wykrycie zajęcia płuc i identyfikację pacjentów, którzy mogą zareagować na leczenie oraz na ocenę skuteczności leczenia. HRCT wspomagana oprogramowaniem ilościowym może obiektywnie ocenić stopień zajęcia mięszu płuc, poprzez zastosowanie trzech podstawowych pomiarów densytometrycznych płuc: średniego pochłaniania promieniowania, niesymetryczności i kurtozy.

Cele

Celem rozprawy doktorskiej jest określenie skuteczności półautomatycznej analizy ilościowej HRCT w wykrywaniu i ocenie rozległości PF u pacjentów z SSc oraz jej zgodności z oceną wizualną przeprowadzoną przez radiologów o standardowym i specjalistycznym doświadczeniu w ocenie HRCT. Ponadto badanie ma na celu ocenę korelacji wyników spirometrii metodą FVC, poziomu autoprzeciwićciał i wzorów kapilaroskopii wałów paznokciowych (NFC) ze stopniem zajęcia płuc w HRCT. Kolejnym celem jest ocena skuteczności niespecyficzných leków immunosupresyjnych i sterydów jako terapii podtrzymującej w leczeniu PF.

Material i metody

Material pracy stanowią 253 badania HRCT 110 pacjentów z SSc (2 do 4 badań na jednego pacjenta) wykonane w Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuradiologii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu. Średni odstęp między kolejnymi badaniami HRCT wynosił 11,96 miesięcy. Analizowana grupa obejmuje 26 mężczyzn (23,6%) w średnim wieku $56,3 \pm 10,8$ lat i 84 kobiety (76,4%) ze średnią wieku $58 \pm 10,47$ lat. Ocena ilościowa tkanki płuc została przeprowadzona przy użyciu specjalistycznego oprogramowania THORACIC VCAR firmy GE Healthcare, które przeprowadza innowacyjną ilościową półautomatyczną analizę obrazów HRCT płuc, zapewniając kwantyfikację gęstości w zależności od jednostek Hounsfielda (HU) i tworzenie map gęstości mięszu płuc w obrębie segmentowanego regionu, w oparciu o ustalone progi gęstości płuc (w HU) dla prawidłowej i nieprawidłowej (włóknienie) tkanki płuc.

Oceniano kontrolne badania HRCT wszystkich pacjentów w celu ustalenia dynamiki włóknienia płuc: stabilności, progresji i regresji; w oparciu o założone progi stabilności (10%, 20%, 30%, 40%). Przeprowadzono też ocenę wizualną badań HRCT wykonaną przez dwa zespoły radiologów: ze standardowym (SSRVA) i specjalistycznym (HSRVA) doświadczeniem w ocenie HRCT płuc; porównano je z wynikami metody półautomatycznej. Wyniki THORACIC VCAR i oceny wizualnej korelowano ze spirometrią metodą FVC, poziomem autoprzeciwićciał, kapilaroskopią (NFC) i rodzajem terapii. Dane radiologiczne i kliniczne zostały przeanalizowane za pomocą odpowiednio dobranych metod statystycznych. **Wyniki**

W grupie pacjentów ze stabilnym obrazem PF nie było statystycznie istotnej różnicy ($p = 0,892$) między oceną radiologa o specjalistycznym doświadczeniu (HSRVA w ocenie HRCT

płuc a ilościowymi wynikami oceny THORACIC VCAR z założonym punktem progowym zmian w obrazie płuc na poziomie 20%, podczas gdy ocena radiologa o standardowym doświadczeniu (SSRVA) w HRCT nie wykazała statystycznie istotnej różnicy z THORACIC VCAR z przyjętym punktem progowym zmian na poziomie 30% ($p = 0,3091$). W grupie z regresją włóknienia, wyniki obserwacji wyspecjalizowanego radiologa nie wykazały statystycznie istotnej różnicy z THORACIC VCAR z założonym punktem progowym 20% ($p = 0,0795$), podczas gdy ocena radiologa o standardowym doświadczeniu nie wykazała znaczącej różnicy z THORACIC VCAR z założonym punktem progowym 40% ($p = 0,349$). W odniesieniu do grupy z progresją w obu zespołach radiologów nie wykazano różnicy w porównaniu z THORACIC VCAR z założonym punktem progowym 10% przy wartościach p odpowiednio $0,8849$ i $0,0905$.

Ocena korelacji pomiędzy THORACIC VCAR z założonymi punktami progowymi a oceną wzrokową przez radiologów o specjalistycznym (HSRVA) i standardowym (SSRVA) doświadczeniu, wykazała, że była ona najwyższa pomiędzy HSRVA i VCAR na poziomie 20% ($r=0.530941$) oraz między HSRVA i VCAR na poziomie 30% ($r=0.558069$), podczas gdy najniższą wartość stwierdzono pomiędzy SSRVA i VCAR na poziomie 10% ($r=0.092972$) oraz pomiędzy SSRVA i VCAR na poziomie 20% ($r=0.185587$). Wykazano, że jedynie wyniki VCAR na poziomie 20% oraz ocena HSRVA mają zadowalającą wiarygodność ($r=0.42$). Różnica pomiędzy oceną HSRVA a SSRVA była istotna statystycznie ($p=0.0006$), a wiarygodność między oceną HSRVA a SSRVA była niewystarczająca ($r=0.28$).

Zmiana PF wykryta przez THORACIC VCAR nie korelowała z wynikami zmian w spirometrii płuc (FVC) ($p = 0,128586$). Występowanie swoistych autoprzeciwiań u pacjentów z SSc nie wykazało statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą z rozległym włóknieniem ($>20\%$) a grupą z ograniczonym włóknieniem ($<20\%$) ($p > 0,05$). W badaniu kapilaroskopowym (NFC) wzór *ACTIVE* w grupie stabilnej i wzór *LATE* w grupie regresji wykazał statystycznie istotną różnicę w porównaniu z innymi wzorami ($p = 0,03$). Wyniki ujawniły również, że nie było statystycznie istotnych różnic w dynamice włóknienia płuc ocenianej za pomocą THORACIC VCAR i wizualnie między grupą leczoną jedynie immunosupresantami a grupą leczoną immunosupresantami i sterydami ($p > 0,05$).

Wnioski

1. Oprogramowanie THORACIC VCAR jako ilościowa i półautomatyczna ocena zmian w płucach w twardzinie jest przydatnym narzędziem wspomagającym ocenę wizualną, szczególnie jeśli obserwacja włóknienia płuc jest wykonywana przez radiologów o standardowym doświadczeniu.
2. Ocena dynamiki zmian w płucach w twardzinie wykonywana przez wysoko wyspecjalizowanych (doświadczonych) radiologów jest zbieżna z wynikami obliczeń THORACIC VCAR.
3. Wyniki spirometrii (FVC) nie są skorelowane z nasileniem włóknienia płuc ocenianym przez ilościowe oprogramowanie THORACIC VCAR i wyspecjalizowanych radiologów.
4. Występowanie swoistych autoprzeciwiań nie koreluje z nasileniem włóknienia płuc ocenianym przez ilościowe oprogramowanie THORACIC VCAR i wyspecjalizowanych radiologów.

5. Wzór aktywny (ACTIVE NFC) kapilaroskopii wałów paznokciowych jest istotnie częstszy w grupie ze stabilnym obrazem włóknienia płuc. Wzór kapilaroskopii typu późnego (LATE NFC) jest skorelowany z regresją włóknienia płuc.

Zmiany w płucach wykryte przez ilościowe oprogramowanie THORACIC VCAR lub wysoko wyspecjalizowanych radiologów nie korelują z rodzajem terapii farmakologicznej w PF (same niespecyficzne leki immunosupresyjne versus niespecyficzne leki immunosupresyjne połączone ze sterydami).

ABSTRACT

Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a severe chronic multi-system disorder of small vessels and connective tissue, characterised by a severe inflammatory process and diffuse fibrosis of the skin and internal organs, most frequently the lungs and gastrointestinal tract. Pulmonary fibrosis (PF), a common complication of SSc and the hallmark of idiopathic pulmonary fibrosis, is associated with substantial mortality and has no approved therapy. High-resolution computed tomography (HRCT) is a key method for evaluating and follow-up chest involvement. Role of imaging in SSc-interstitial lung disease includes detection of lung involvement, identification of patients who are likely to respond to treatment and assessment of treatment efficacy. Quantitative HRCT may objectively assess systemic SSc-interstitial lung disease extent, using three basic densitometric measures: mean lung attenuation, skewness, and kurtosis.

Objectives

This doctoral thesis is aimed to assess the efficacy of HRCT semi-automated quantitative method in detection and assessing the extent of PF in SSc patients and its compatibility with visual assessment by radiologists with standard skills and highly skilled radiologists (sub-specialists of chest radiology). The study is also aimed to assess the correlation of the forced vital capacity (FVC), the presence of autoantibodies and nail-fold capillaroscopy (NFC) patterns with pulmonary involvement. Finally, the study aimed to evaluate the efficacy of non-specific immunosuppressants and steroids as a maintenance therapy regime in the treatment of PF.

Material and methods

The study is based on 253 HRCT examinations of the lungs in 110 SSc patients (2 to 4 examinations per patient) examined in the Department of General and Interventional Radiology and Neuroradiology in Wrocław University Hospital. The mean time interval between each successive examination used in the study was 11.96 months. The analysed group includes 26 males (23.6%) with a mean age of 56.3 ± 10.8 years and 84 females (76.4%) with a mean age of 58 ± 10.47 years.

The quantitative study of the lung tissue was achieved by using dedicated THORACIC VCAR software by GE Healthcare, which carries out an innovative quantitative semi-automatic postprocessing analysis of lung HRCT images by providing a quantification of densities depending on Hounsfield Units (HU) and a colour-coded display of the thresholds within a segmented region, using approved thresholds of normal and abnormal (fibrosis) lung densities. The various percentages of PF change assumed threshold points of stability (10%,

20%, 30% and 40%) from one examination to another were adopted, to determine the stability, progression and regression in PF.

The visual assessment was performed by an independent team of standard (SSRVA) and highly skilled radiologists (sub-specialists of chest radiology) (HSRVA) and compared to the semiautomatic VCAR analysis.

The results of THORACIC VCAR and visual assessment were correlated with the FVC, autoantibodies and NFC patterns as well as with the methods of the maintenance therapy.

The radiological and clinical data have been analysed by suitable statistical methods.

Results

In the group of patients with PF stability, there was no statistically significant difference ($p=0.8927$) between HSRVA and quantitative assessment results of THORACIC VCAR with an assumed threshold point of 20% while SSRVA showed no statistically significant difference with THORACIC VCAR with an assumed threshold point of 30% ($p=0.3091$). Concerning the group with regression, the follow-up results of HSRVA also exhibited no statistically significant difference with THORACIC VCAR with an assumed threshold point of 20% ($p=0.0795$) while the SSRVA showed no significant difference with THORACIC VCAR with an assumed threshold point of 40% ($p=0.3493$). Regarding the group with progression, both HSRVA and SSRVA showed no significant difference with THORACIC VCAR with an assumed threshold point of 10% with a p-value of 0.8849 and 0.0905 respectively.

The correlation between the THORACIC VCAR of assumed threshold points and visual assessment (HSRVA and SSRVA) showed the highest value between HSRVA and VCAR 20% ($r=0.530941$) and HSRVA and VCAR 30% ($r=0.558069$) while the lowest value was between SSRVA and VCAR 10% ($r=0.092972$) and SSRVA and VCAR 20% ($r=0.185587$). Tests of the reliability revealed that the results of VCAR 20% and the results of HSRVA showed the only satisfactory reliability ($r=0.42$). The statistical difference between HSRVA and SSRVA was significant ($p=0.0006$) The reliability between HSRVA and SSRVA results was insufficient ($r=0.28$).

The change in PF detected by THORACIC VCAR was not significantly different from the changes in the FVC from the previous to the subsequent examination ($p=0.128586$). No specific autoantibody among the routinely measured autoantibodies in SSc patients showed a statistically significant difference between the group of extensive fibrosis ($>20\%$) and the group of limited fibrosis ($<20\%$) (*all p values* >0.05). The *ACTIVE NFC* pattern in Stable group and the *LATE NFC* pattern in the Regression group showed a statistically significant difference from the other patterns ($p=0.03$). The results also revealed that there were no statistically significant differences between the group of the merely immunosuppressant maintenance therapy or immunosuppressant therapy accompanied by steroids in a matter of change in the PF detected by THORACIC VCAR or visual assessment ($p>0.05$).

Conclusions

1. THORACIC VCAR software, as a quantitative assessment of lung changes in scleroderma is a useful supportive tool for visual evaluation, especially if the follow-up of pulmonary fibrosis is performed by radiologists with standard skills.
2. Assessment of lung changes in scleroderma by highly skilled (experienced) radiologists is convergent with quantitative software calculation with THORACIC VCAR.
3. Forced vital capacity (FVC) spirometry is not correlated with the severity of pulmonary fibrosis assessed by quantitative THORACIC VCAR software or highly skilled radiologists.

4. The presence of specific autoantibodies is not correlated with the severity of pulmonary fibrosis assessed by quantitative THORACIC VCAR software or highly skilled radiologists.
5. Nailfold capillaroscopy (NFC) ACTIVE pattern is correlated with stable pulmonary fibrosis assessed by quantitative THORACIC VCAR software. On the other hand, LATE NFC pattern is correlated with the regression of pulmonary fibrosis.
6. Lung changes detected by quantitative THORACIC VCAR software or highly skilled radiologists are not correlated with kind of therapy in PF (non-specific immunosuppressant drugs only versus non-specific immunosuppressant drugs combined with steroids).