

Hybridikuvantaminen keuhkoresektion jälkeisen keuhkojen toiminnan ennustamisessa

Janet Li

Lääketieteen opiskelija

Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede, Meilahden sairaala, HYKS

Helsinki

Tutkielma

janet.li@helsinki.fi

Ohjaajat: LT Valtteri Uusitalo ja Prof. Päivi Piirilä

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO

Tiedekunta – Fakultet – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Koulutusohjelma – Utbildningsprogram – Degree Programme Lääketieteen koulutusohjelma	
Tekijä – Författare – Author Janet Li			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Hybridikuvantaminen keuhkoresektion jälkeisen keuhkojen toiminnan ennustamisessa			
Oppiaine/Opintosuunta – Läroämne/Studieinriktning – Subject/Study track Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level Tutkielma	Aika – Datum – Month and year 08.2020	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 27+1	
Tiivistelmä – Referat – Abstract			
<p>Keuhkosyöpä on kolmanneksi yleisin todettu uusi syöpä Suomessa ja leikkaus on sen ainoa parantava hoito. Potilaan on tultava toimeen leikkauksen jälkeisellä keuhkojen toiminnalla, joten leikkaukelpoisuus on selvitettävä ennen toimenpidettä. Spirometria, diffuusiokapasiteettitutkimus ja suorituskykytestit ovat ensivaiheen tutkimuksia keuhkotoiminnan ennustamisessa. Ventilaation ja perfuusion gammakuvausta eli radiospirometriaa voidaan käyttää riskinarvion tarkentamiseksi. Sen avulla selvitetään keuhkojen perfuusion ja ventilaation alueellinen jakautuminen.</p> <p>Ventilaation ja perfuusion gammakuvaus suoritetaan tällä hetkellä kaksikulotteisella gammakuvauksen tasokuvantamismenetelmällä. Tutkimuksessani selvitän uuden SPECT/TT hybridikuvantamismenetelmän hyötyä verrattuna nykyiseen kaksikulotteiseen menetelmään sekä muihin vaihtoehtoisin laskennallisiin menetelmiin keuhkosyöpäleikkauksen jälkeisen keuhkojen toiminnan arvioinnissa. Tutkimusaineistona on kymmenen kliinisellä indikaatiolla radiospirometrialla kuvattua potilasta, jotka ovat menossa keuhkosyöpäleikkaukseen Meilahden sairaalassa vuonna 2019-2020.</p> <p>Nykyinen kaksikulotteinen gammakuvauksen tasokuvantamismenetelmä tuotti kolmiulotteisen SPECT/TT-menetelmän kanssa varsin yhteneviä tuloksia koko keuhkon poiston osalta. Suunniteltaessa lohkon poistoa menetelmien erot lisääntyivät. Kliininen laskuri tuotti kuvantamista matalampia arvoja. Vain kaksikulotteiseen gammakuvauksen kuva-analyysiin perustuva menetelmä erosi merkittävästi muista menetelmistä, mikä vastaa aiempien tutkimusten tuloksia.</p> <p>SPECT/TT mahdollistaa kajoamattoman ventilaation ja perfuusion mittaamisen sekä tarkan keuhkosyöpäleikkauksen riskinarvion huomioiden erityisesti oikean keuhkon monimutkaisen kolmiulotteisen anatomian. Menetelmä otetaan HUS isotooppilääketieteellä käyttöön ensisijaiseksi radiospirometrian kuvantamismenetelmäksi.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Single Photon Emission Computed Tomography Computed Tomography, Lung Neoplasms, Spirometry, Pulmonary Surgical Procedures, Preoperative Care			
Ohjaaja tai ohjaajat – Handledare – Supervisor or supervisors Valtteri Uusitalo, Päivi Piirilä			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Helda			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Sisällysluettelo

1	Johdanto.....	1
2	Kirjallisuuskatsaus	2
2.1	Keuhkosyövän yleisyys ja riskitekijät.....	2
2.2	Keuhkosyövän luokittelu	3
2.3	Keuhkosyövän hoito	4
2.4	Kliiniset ominaisuudet ja leikkausriski.....	5
2.5	Spirometria.....	6
2.6	Diffuusiokapasiteetti	8
2.7	Kävelytesti	8
2.8	Spiroergometria	9
2.9	Ventilaation ja perfuusion gammakuvaus.....	10
2.10	PET-kuvaus keuhkosyövän diagnostiikassa.....	11
3	Tutkimuksen tavoitteet	12
4	Tutkimusaineisto ja menetelmät	12
4.1	Radiospirometrian kuvantaminen.....	13
4.2	Radiospirometrian analysointi	13
4.3	Tilastomenetelmät	15
5	Tulokset.....	15
5.1	Keuhkonpoiston vaikutus hengitystoimintaan.....	15
5.2	Lohkonpoiston vaikutus hengitystoimintaan	18
6	Pohdinta	21
6.1	Tutkimuksen rajoitteet.....	23
6.2	Tulevaisuuden näkymiä.....	23
7	Johtopäätökset.....	24
	Lähdeluettelo	25

1 Johdanto

Keuhkosityöpä on kolmanneksi yleisin todettu uusi syöpä Suomessa. Se on yleisin miesten kuolemaan johtavista syövistä (noin 1500 kuolemaa vuonna 2018) ja naisilla toiseksi yleisin kuolemaan johtavista syövistä rintasyövän jälkeen (noin 800 kuolemaa vuonna 2018). (1) Tällä hetkellä sen ainoa parantava hoito on leikkaushoito eli keuhkoresektio, joka voidaan toteuttaa joko lohkon poistona tai koko toisen keuhkon poistona. Leikkauksen jälkeen potilaan on tultava toimeen jäljelle jäävällä keuhkojen toiminnalla, joten jäljelle jäävä keuhkotoiminta ja leikkauskelpoisuus tulee selvittää ennen hoidon suunnittelua. Kliinisessä työssä leikkauskelpoisuutta ennustetaan yleisimmin keuhkojen toimintakokeilla sekä suorituskykyä testaamalla. (2)

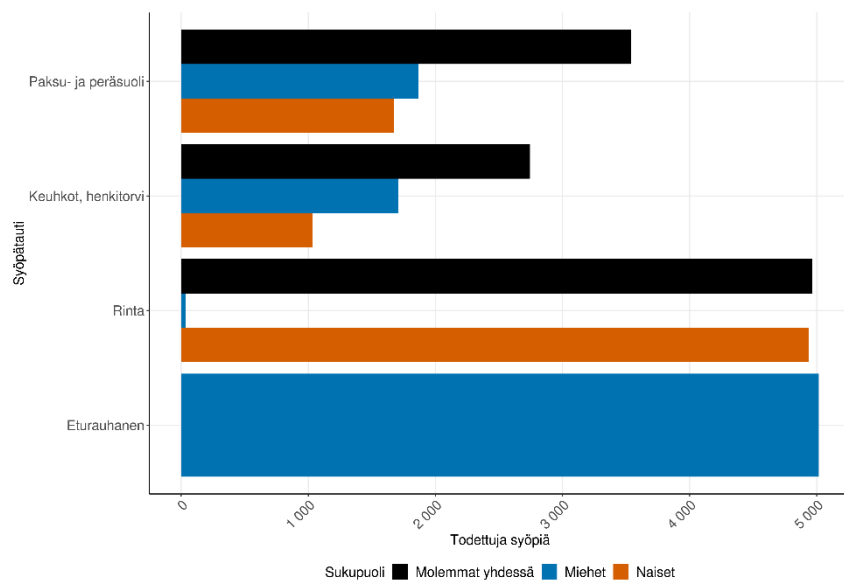
Keuhkojen verenvirtaus eli perfuusio ja kaasujenvaihto eli ventilaatio eivät kuitenkaan aina jakaudu tasaisesti keuhkojen eri alueisiin potilaiden perussairauksien ja keuhkokasvaimen paikallisten vaikutusten vuoksi (3). Kasvain voi vaikuttaa joko suoraan mekaanisesti painaen tai ahtauttaen hengitysteitä tai verisuonia tai pleuranesteen aiheuttaman keuhkotilavuutta pienentävän vaikutuksen kautta. Toisaalta jäljelle jäävä keuhkokudos laajenee keuhkoresektion jälkeen. (4) Täten tavanomaiset keuhkojen toimintakokeet voivat yliarvioida leikkauksessa poistettavan osan merkitystä keuhkojen kokonaistoiminnan kannalta. Keuhkojen ventilaation ja perfuusion gammakuvaus mahdollistaa verenvirtauksen ja kaasujenvaihdon alueellisen jakautumisen kartoittamisen ja täten potilaan yksilöllisemmän leikkauriskin arvioinnin sekä jäljelle jäävän keuhkotoiminnan mittaamisen (2,5).

Yhdistelmäkuvantaminen eli hybridikuvantaminen yksifotoniemissiotomografialla (SPECT) ja tietokonetomografialla (TT) mahdollistaa luultavasti tavanomaista kaksiulotteista gammakuvausta yksilöllisemmän keuhkojen toiminnan kuvantamisen ja riskinarvion kolmiulotteisen keuhkoalueiden rajaamisen ansiosta. Tässä opinnäytetyössä käyn lävitse tavanomaiset keuhkosityöpäpotilaan preoperatiiviset keuhkojen toimintakokeet sekä validoin uutta keuhkojen ventilaation ja perfuusion SPECT/TT hybridikuvantamista kliiniseen käyttöön Meilahden sairaalan isotooppiyksikössä.

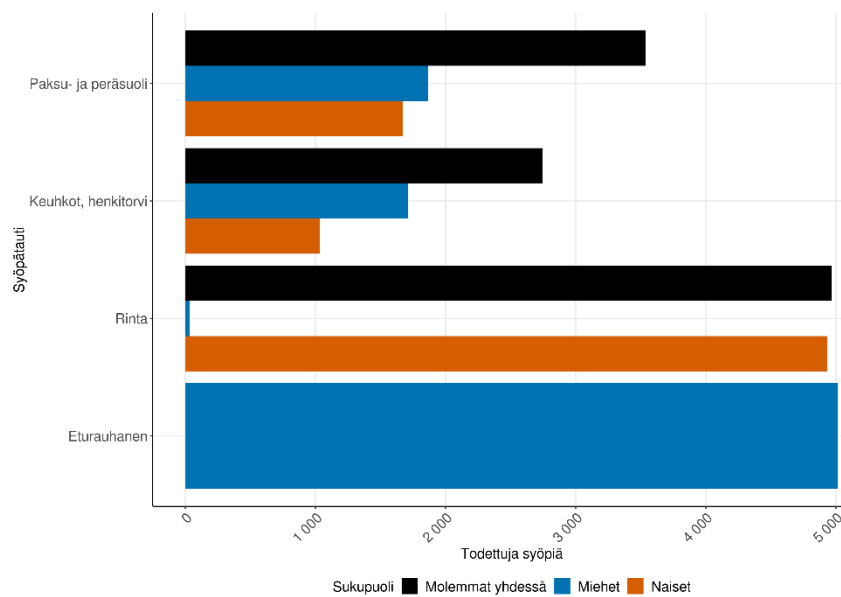
2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Keuhkosyövän yleisyys ja riskitekijät

Vuonna 2018 keuhko- ja henkitorvisyöpä oli sekä miehillä että naisilla kolmanneksi yleisin uusi syöpä ja tapauksia todettiin yhteensä noin 2700. Se oli miesten yleisin ja naisilla toiseksi yleisin syöpäperäinen kuolinsyy. (1) Kuvassa 1. on esitetty vuonna 2018 todetut yleisimmät uudet syöpätapaukset ja kuvassa 2. samana vuonna yleisimmät syöpäkuolemien aiheuttajat.



Kuva 1. Vuonna 2018 todetut yleisimmät uudet syöpätapaukset. (1)



Kuva 2. Vuoden 2018 yleisimmät syöpäkuolemien aiheuttajat. (1)

Tupakointi on väestötasolla merkittävin keuhkosyövän riskitekijä. Se lisää sairastumisriskin 30 kertaiseksi verrattuna tupakoimattomaan henkilöön. Passiivista tupakansavulle altistumista ja sen yhteyttä keuhkosyöpäriskiin on vaikeampi mitata ja arvioida, mutta sen ajatellaan lisäävän riskin 2-3 kertaiseksi. (6) Muita riskitekijöitä ovat altistuminen asbestille, kromille, nikkelille, polysyklisille aromaattisille hiilivedyille sekä säteilylle. Käytännön lääkärin työssä tärkeintä on kartoittaa potilaan tupakka- ja asbestialtistus. (7)

2.2 Keuhkosyövän luokittelu

Keuhkosyöpä voidaan histologisesti jakaa pienisoluisiin ja ei-pienisoluisiin keuhkosyöpiin. Pienisoluisen syöpäkasvain saa usein alkunsa suurista ilmasteistä tai välikarsinan (mediastinum) rakenteista. Pienisoluisessa keuhkosyövässä syöpäsolut jakautuvat nopeasti ja kasvain leviää monesti ympäröiviin rakenteisiin lähettäen jo varhain etäpesäkkeitä (metastaasi). (7)

Ei-pienisoluisia syöpäkasvaimia on useita alatyyppejä, jotka sisältävät erilaisia määriä levyepiteeli- tai rauhasolujen erilaistumista. Karsinoomissa kasvainsolukko on epiteelistä lähtöisin olevaa syöpäkudosta. Ne voidaan jakaa edelleen kolmeen histologiseen pääryhmään: adenokarsinooma, suurisoluisen karsinooma ja levyepiteelikarsinooma, joista ensimmäinen on yleisin ja viimeinen harvinaisin muoto. Metastasointitaitaipumus on eri ryhmissä vaihtelevaa. Osa kasvaa paikallisemmin ja osa metastasoi aggressiivisemmin varhaisessa tautivaiheessa. Suurin osa näistä saa alkunsa keuhkojen terminaalisisista respiratorisista yksiköistä. (7)

Keuhkokudoksen eli parenkyymin lisäksi myös keuhkolehdestä eli pleurasta voi erilaistua syöpäkasvain. Mesoteliooma on ruumiinonteloita verhoavien kalvojen mesoteelisoluisista peräisin oleva aggressiivinen syöpä ja se ilmenee yleisimmin juuri pleurassa. Sen riskiä lisää erityisesti asbestialtistus. Mesotelioomalle on tyypillistä runsas pleuran nesteily ja siihen liittyvät oireet kuten hengenahdistus ja rintakehän tuntemukset. Muita harvinaisempia keuhkojen pahanlaatuisia syöpiä ovat esimerkiksi karsinoidituumorit. Ne ovat lähtöisin hormonia erittävistä hermosoluista eli

neuroendokriinisistä soluista. Karsinoidikasvaimet voivat olla hyvänlaatuisia tai hitaasti eteneviä, jos solun jakautumisen aktiivisuus on vähäistä ja metastasointitaipumus on heikko. (7)

2.3 Keuhkosyövän hoito

Paikallisessa ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä ensisijainen ja ainoa parantava hoito on leikkaus. Leikkauksen tavoitteena on poistaa syöpää sisältävä keuhkokudos riittävällä terveen kudoksen marginaalilla. Lisäksi tarvittaessa poistetaan ympäröivien alueiden imusolmukkeet ja otetaan niistä histologiset näytteet. (8) Jos imusolmukenäytteissä todetaan syöpäsoluja, tulee harkita leikkauksen lisäksi syövän liittämissä hoitoja kuten solunsalpaajia. (7) Nykyisin keuhkosyövän hoidossa pyritään keuhkokudosta säästäviin leikkauksiin ja koko keuhkonpoiston määrä on vähentymässä. Lohkorajoja ylittävissä syövässä keuhkoa voidaan yrittää säästää poistamalla useasta lohkoista lobuluksia osapoistona. Keuhkolohkon sisään rajoittuvien syöpien tapauksessa suoritetaan lohkonpoisto. Jos leikkaus ei ole mahdollinen, suositellaan kasvaimen sädehoitoa. Pienisoluisia keuhkosyöpiä voi hoitaa kirurgisesti vain harvoin, koska ne ovat tyypillisesti levinneet jo laajalle alueelle diagnoosihetkellä. (8)

Levinneitä ei-pienisoluisia keuhkosyöpiä ja kaikissa levinneisyysasteissa olevia pienisoluisia keuhkosyöpiä hoidetaan ensisijaisesti solunsalpaajilla. Myös syövän alatyyppillä ja niihin liittyvillä geenimutaatioilla on merkitystä metastasoineen taudin hoidossa, sillä osa mutaatioista ennustavat hyvää vastetta tietyille lääkkeille. Rajoittuneessa pienisoluisessa keuhkosyövässä annetaan lisäksi sädehoitoa. Solunsalpaajahoido tai sädehoito eivät paranna keuhkosyöpää, mutta ne voivat pidentää elinaikaa ja helpottaa oireita. (9)

Ennen keuhkosyöpäpotilaan hoidon aloittamista on selvitettävä hoitokelpoisuus leikkauriskin sekä mahdollisen solunsalpaaja- ja sädehoidon suhteen. Niitä ennustaa erityisesti potilaan perussairaudet ja yleiskunto, jonka arvioinnissa voidaan käyttää karkeasti esimerkiksi WHO:n suorituskykyluokitusta. (7,10) Mikäli suorituskyky on merkittävästi alentunut, kuolleisuus on hoidosta riippumatta suurta ja

solunsalpaajahoidon kliininen hyöty on yleensä vähäinen. Erityisesti keuhkojen ja sydämen toiminta on selvitettävä potilaan hoitovaihtoehtoja kartoittaessa. (7)

Leikkausriskiä arvioitaessa on tutkittava potilaan suorituskyky ja jäljelle jäävän keuhkon toiminta, koska keuhkokudoksen poisto huonontaa keuhkojen toimintaa pysyvästi. (7) Potilaan on leikkauksen jälkeen pärjättävä jäljelle jääneellä keuhkojen toiminnalla. Sitä voidaan arvioida karkeasti poistettavien segmenttien lukumäärän perusteella (5 keuhkoloikkaa jakautuvat 19 segmenttiin) ja suhteuttamalla poistettava keuhkon osuus keuhkojen toimintakokeisiin ennen leikkausta. Suorituskykyä voidaan arvioida kävelytestillä tai porrastestillä. Erityisesti suuren leikkausriskin potilailla voidaan myös objektiivisemmin mitata suorituskyky maksimaalisen hapenkulutuksen avulla käyttämällä spiroergometria tutkimusta. (8)

2.4 Kliiniset ominaisuudet ja leikkausriski

Tupakoinnin lopetusta riittäväksi ajaksi (2-4vko) ennen leikkausta tulee suositella kaikille potilaille, koska se vähentää leikkauskomplikaatioiden riskiä. Tupakoinnin lopettaminen on myös oleellista leikkauksen jälkeen alentuneeksi jäävän keuhkojen toiminnan suojelemiseksi. Hyvä ja varhainen pre- ja postoperatiivinen kuntoutus muun muassa lihaskuntoa lisäämällä parantavat leikkaustuloksia. (2)

Korkea ikä lisää komplikaatoriskiä, mutta sitä ei tulisi käyttää yksinään keuhkoleikkauksen valintakriteerinä (2). Leikkauskomplikaation kannalta merkittävimmät keuhkosairaudet ovat astma ja keuhkohtaumatauti (COPD). Myös uniapnea, keuhkokudoksen sairaudet, kystinen fibroosi sekä muut mahdolliset keuhkosairaudet lisäävät toimenpideriskiä ja pidentävät leikkauksesta toipumista. Etenkin anestesian aikainen keuhkojen kasaan painuminen eli atelektaasi voi johtaa keuhkosairauksien väliaikaiseen pahenemiseen ja täten nostaa leikkausriskiä. Olemassa olevien keuhkosairauksien hoito tulisikin optimoida ennen toimenpidettä. (7)

Aikaisempien tutkimusten mukaan lievä ylipaino ei lisää leikkauksen jälkeistä kuolleisuutta tai komplikaatoriskiä, vaan paradoksaalisesti voi jopa vähentää niitä.

Vasta sairaaloinen lihavuus (BMI >40 kg/m²) lisää potilaiden komplikaatoriskiä ja kuolleisuutta huomattavasti. (11) Diabetes lisää leikkauksen jälkeistä komplikaatoriskiä (12). Keuhkosityövän uusiutumisen riskissä ei tosin vaikuta olevan suurta eroa diabeetikoiden ja ei-diabeetikoiden välillä (13).

Sepelvaltimotauti lisää leikkauksen peri- ja postoperatiivisen vaiheen sydäninfarktin, rytmihäiriöiden sekä sydämen vajaatoiminnan kehittymisen vaaraa. Sepelvaltimotautipotilaat saattavat myös kestää muita potilaita huonommin keuhkoleikkauksen postoperatiivisia komplikaatioita kuten anemiaa tai keuhkokuumetta. (14) Pitkällä aikavälillä ero sepelvaltimotautia sairastavien ja muiden potilaiden leikkauksen jälkeisessä selviytymisessä on kuitenkin vähäinen (15). Yksityiskohtaisia sepelvaltimotautitutkimuksia kuten kajoavaa tai kajoamatonta sydänkuvantamista ei yleensä suositella, mikäli suorituskyky on preoperatiivisesti kohtuullinen. Mikäli tutkittava ei pysty esimerkiksi alaraajaperäisestä syystä rasittamaan itseään tai rasituskoetta jää muun muassa sykenousun vuoksi submaksimaaliseksi, voidaan sydäntilannetta arvioida ensisijaisesti lääketerapiassa sydänkuvantamisen keinoin. (16) Tarpeellisia sepelvaltimotoimenpiteitä tulee suorittaa tavanomaisin indikaatioin, eikä vain keuhkoleikkauksen vuoksi tehty sepelvaltimotoimenpide vaikuta olevan hyödyllinen. Myös muutoin hankala sydäntilanne esimerkiksi sydämen vajaatoiminnan vuoksi lisää toimenpideriskiä ja vaikeuttaa potilaan perioperatiivista hoitoa. (2)

2.5 Spirometria

Spirometriassa mitataan keuhkoihin tulevan ja poistuvan ilman virtausta sekä tilavuutta. Lisäksi voidaan tutkia keuhkoputkien reagoitua niitä laajentavalle lääkeaineelle bronkodilataatiokokeen avulla. (7) Spirometriassa tutkittava vetää keuhkot täyteen ilmaa ja puhalttaa maksimaalisesti suukappaleeseen. Suukappaleen yhteydessä oleva virtausanturi mittaa ilmanvirtausta ja tulos sijoitetaan virtaustilavuuskoordinaatistoon. Tärkeimmät tarkasteltavat muuttujat ovat sekuntikapasiteetti (FEV1) ja nopea vitaalikapasiteetti (FVC). Tulos suhteutetaan potilaan iän, sukupuolen, pituuden ja painon mukaisesti ja se voidaan ilmoittaa prosentteina viitearvosta sekä z-arvoina. (17) Virtaus-tilavuusspirometriassa käytetään syntyperäisillä suomalaisilla aikuisilla Kainu

ym. (2016) ja lapsilla Koillinen ym. (1999) viitearvoja (18,19). Muun etnisen taustan potilailla käytetään kansainvälisiä Global Lung Function Initiative viitearvoja Quanjer ym. (2012) (20). Tutkimukseen liittyviä yleisimpiä lyhenteitä ja niiden selityksiä on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Spirometrian ja diffuusiokapasiteettitutkimuksen suureita.

VC	Hidas vitaalikapasiteetti
FVC	Nopea vitaalikapasiteetti
FEV1	Uloshengityksen sekuntikapasiteetti
PEF	Uloshengityksen huippuvirtaus
MMEF	Ulospuhalluksen keskivaiheen virtaus
DLCO	Kokonaisdiffuusiokapasiteetti
RV	Jäännöstilavuus
TLC	Kokonaiskapasiteetti

Peri-operatiivinen riski kasvaa merkittävästi, kun ppo-FEV1 (predicted post-operative forced expiratory volume in 1s) arvo on alle 40% viitearvosta. Ppo-FEV1 voidaan arvioida FEV1-arvosta eri menetelmin, kun tiedetään poistettava keuhko-osuus. Sen on todettu olevan spirometriamuuttujana paras komplikaatioiden ennustaja, mutta ppo-FEV1 vaikuttaa kuitenkin yliarvioivan välittömästi leikkausta seuraavien päivien FEV1-arvoa. Tutkimusten mukaan ensimmäisenä post-operatiivisena päivänä mitattu FEV1 on tarkempi komplikaatioiden ennustaja. Sen vuoksi optimaalisen riskinarviomenetelmän tulisi pyrkiä ennustamaan aikaista leikkauksen jälkeistä FEV1-arvoa. Ppo-FEV1-arvoa ei tulisi käyttää ainoana potilaiden valintakriteerinä leikkaushoitoon. Erityisesti COPD-potilaiden kohdalla se aliarvioi varhaisen post-operatiivisen vaiheen toiminnallista menetystä. Toinen leikkauriskin vaikuttava tekijä on keuhkojen alentunut tilavuus, jota voidaan mitata FVC:llä tai VC:llä. Mikäli spirometriassa todetaan preoperatiivisesti bronkodilataatiokokeessa palautuvaa obstruktiota, tulisi keuhkolääkitystä tehostaa ennen leikkausta. (2)

2.6 Diffuusiokapasiteetti

Diffuusiokapasiteetin mittauksessa arvioidaan keuhkokudoksen toimintaa kaasujen vaihdon suhteen. Tutkimus tehdään yleensä Suomessa kertahengitysmenetelmällä siten, että tutkittava hengittää testikaasua (hiilimonoksidi sekä metaani tai helium) ja sen jälkeen pidättää hengitystään noin kymmenen sekuntia. Metaanin tai heliumin laimentumisesta ja hiilimonoksidin määrän pienenemisestä voidaan tämän jälkeen laskea diffuusiokapasiteetti (DLco) ja keuhkojen efektiivinen alveolaarinen tilavuus (VA) sekä spesifinen diffuusiokapasiteetti (DLco/VA). Lisäksi lasketaan keuhkojen tilavuudet (TLC, RV, FRC) ja mitataan vitaalikapasiteetti (VC). (7)

Alhainen keuhkokudoksen toiminta diffuusiokapasiteetilla mitattuna ennustaa kohonnutta leikkauskuolleisuutta. Diffuusiokapasiteetin mittaus ennustaa postoperatiivisia komplikaatioita myös sellaisilla potilailla, joilla on spirometrialla mitattuna normaali FEV1. Diffuusiokapasiteetti tulisi mitata kaikilta potilailta keuhkosyövän leikkauskelpoisuutta arvioitaessa. (2)

2.7 Kävelytesti

Suorituskyvyn testeillä pyritään mahdollisimman objektiiviseen tutkittavan suorituskyvyn arviointiin. Alhainen suorituskyky liittyy huonoon postoperatiiviseen ennusteeseen. Kansainvälisten suositusten mukaan suorituskyky tulisi arvioida kaikilta keuhkoresektioon tulevilta, joilla FEV1 tai DLCO on alle 80 % normaaliarvoista. (2)

Kuuden minuutin kävelykoe eli 6 MWT suoritetaan sisätiloissa tasamaakävelynä. Potilas kävelee omaan tahtiin ja saa pysähtyä tarvittaessa. Kuuden minuutin jälkeen saavutettu kävelymatka on testin tulos ja sen avulla arvioidaan potilaan suorituskykyä. Kävelykokeen rajoitteena on, että tutkittavan liikkumistottumukset sekä tuki- ja liikuntaelimistön kunto vaikuttavat tulokseen. Sen aikana ei myöskään ole mahdollista mitata yhtä laajasti elimistön toimintaa kuin polkupyörä- tai juoksumattorasituksessa sekä spiroergometriassa. (17)

Porraskävely (porrastesti) ennustaa kuolleisuutta ja voi olla kustannustehokas menetelmä matalan teknologiatason sairaaloihin seuloa hyvin pienen riskin potilaat, jotka eivät todennäköisesti hyötyisi tarkemmista preoperatiivisista suorituskyvyn tutkimuksista. Yhtenä raja-arvona hyvin pienen riskin potilaalle on käytetty onnistunutta porrasmousua yli 22 metriä. Sitä ei tulisi kuitenkaan käyttää yksin potilaan rajaamisessa leikkaukelpoisuuden ulkopuolelle. (2)

2.8 Spiroergometria

Spiroergometria on rasituskoee, joka toteutetaan polkupyörän tai juoksumaton avulla ja jossa mitataan hengityskaasujen vaihtumista suukappaleen tai tiiviin naamarin avulla. Samalla suoritetaan myös elektrokardiografia, verenpainemittaus sekä happikylläisyysseuranta pulssioksimetrilla. (17) Rasituskokeen alussa hengitystaajuus sekä kertahengitystilavuus kasvavat, jolloin minuuttiventilaatio pysyy samassa suhteessa hapenkulutuksen kanssa. Kun hapenkulutus ylittää sen saannin, anaerobisen energian tuotannon seurauksena syntyy laktaattia, mikä lisää hiilidioksidin määrää ja ventilaatiota. Tällöin anaerobinen kynnyks on ylittynyt. Huono yleiskunto aiheuttaa yleensä anaerobisen kynnyksen alentumisen ja kertoo suorituskyvystä. Tutkimuksen keskeinen suure on tutkimuksen aikainen suurin hapenottokyky VO₂max. (7,21) Se kuvaa hapen kulkeutumista kudoksiin ja kudosten kykyä hyödyntää happea energiantuotantoon. Jos hapenottokyky on alhainen, niin leikkauksen seurauksena tapahtuva keuhkojen toiminnan heikkeneminen huonontaa sitä entisestään ja lisää komplikaatioiden riskiä. (2,21)

Merkittävästi alentuneen hapenkulutuksen raja-arvot vaihtelevat riippuen käytetäänkö rasituksessa kuntopyörää vai juoksumattoa. Alle 10 ml/Kg/min hapenkulutuksen maksimiarvoa voidaan pitää korkeana riskinä kaikille keuhkoleikkauksille. Keuhkokudoksen osapoisto voi kuitenkin olla mahdollinen pienemmilläkin arvoilla yksilöllisen riskinarvion perusteella. (2) Spiroergometrialla saadaan keuhkotoiminnan ja suorituskyvyn lisäksi tietoa tutkittavan sydänterveydestä, jolloin esimerkiksi sepelvaltimotoimenpiteiden teko ja lääkityksen optimointi on mahdollista ennen keuhkoleikkausta. (17)

2.9 Ventilaation ja perfuusion gammakuvaus

Ventilaation ja perfuusion (VP) gammakuvaus eli radiospirometria on vanha menetelmä keuhkojen ventilaatiotoiminnan ja perfuusion jakautumisen kuvantamisessa. Sen yleisin kliininen käyttöaihe on keuhkoembolian aiheuttaman ventilaation ja perfuusion epäsuhdan toteamisessa. Sitä on myös jo pitkään käytetty leikkauskelpoisuuden määrittämisessä keuhkoresektioissa. (5)

Radiospirometrian käyttö perustuu sen kykyyn yksilöllisesti arvioida tutkittavan keuhkojen postoperatiivista toimintakapasiteettia. Kaikki keuhkojen lohkot eivätkä edes keuhkot keskenään aina kontribuoi yhtä paljon kokonaisventilaatioon ja perfuusioon. Keuhkojen toiminnan alueellista vaihtelua esiintyy erityisesti keuhkokudoksen sairauksissa kuten keuhkohtaumataudissa. (17) Gammakuvan ventilaation ja perfuusion alueellisesta jakaumasta voidaan arvioida keuhkojen postoperatiivista toimintaa, kun tiedetään toimenpidekohde, FEV1 (spirometria) ja diffuusiokapasiteetti. (22)

Radiospirometriaa käytetään yleisimmin kun keuhkojen toiminta ennen leikkausta on selvästi heikentynyt tai on epäiltävissä, että keuhkotuuletuksessa tai verenvirtauksessa on merkittävää epätasaisuutta, joka voisi vaikuttaa tutkittavan leikkauskelpoisuuteen. Radiospirometria tulisi siis tehdä erityisesti potilaille, joilla keuhkotoiminta on leikkauksen jälkeen mahdollisesti riittämätöntä. (2,23) Tällöin tarkempi riskinarvio radiospirometrian avulla voi muuttaa potilaan hoitoa esimerkiksi lohkonpoistosta vähemmän kajoavaksi osapoistoksi tai oireita lievittäväksi palliatiiviseksi kemosädehoidoksi leikkauksen sijaan.

Radiospirometrian teknetium-leimatut merkkiaineet tuotetaan generaattorilla kuvaavassa isotooppiyksikössä. Generaattorituotetut merkkiaineet mahdollistavat radiospirometrian käytön kaikissa Suomen isotooppiyksiköissä. Keuhkoperfuusion gammakuvauksessa ruiskutetaan tutkittavan laskimoon teknetiumilla leimattua albumiinin makroaggregaattia. Partikkelit jäävät kokonsa vuoksi pieniin keuhkokapillaareihin ja lähettävät sieltä gammasäteilyä, joka voidaan todeta

gammakameralla. Saatu kuva kertoo keuhkojen verenkierron alueellisesta jakautumisesta. Keuhkoventilaation gammakuvauksessa tutkittava hengittää radioaktiivista kaasua (^{133}Xe , $^{81\text{m}}\text{Kr}$) tai teknetium-isotoopilla leimattuja aerosoleja nebulisaattorin kautta. Saatu ventilaatiokuva kertoo ventilaatiotoiminnan alueellisesta jakautumisesta. Merkkiaineen jakaumaa voidaan kuvata joko kaksiulotteisena tasokuvauksena (planaarikuva) tai kolmiulotteisena leikekuvana (SPECT). Nykyisiin gammakameroihin on tavanomaisesti yhdistetty TT-laite, joka mahdollistaa anatomian ja fysiologian samanaikaisen kuvantamisen (hybridikuvantaminen). (5,24)

Keuhkoresektion komplikaatioiden riski on suurentunut, jos radiospirometrialla laskettu leikkauksen jälkeinen ennustettu FEV1 on pienempi kuin 2 litraa tai 60 % viitearvosta tai kokonaisdiffuusiokapasiteetti on pienempi kuin 60 % viitearvosta. (7,25) Komplikaatioiden ennustetekijöitä on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Post-operatiivisten komplikaatioiden riski ja niiden ennustetekijät

Post-operatiivisten komplikaatioiden riski	ppo-FEV1	ppo-DLCO
Lievä	<2.0 l tai <60 % pred. *	<60 % pred.
Kohtalaisen suuri	30-40 % pred. (ja >1 l)	30-40 % pred.
Suuri	<0.8-1.0 tai 30-35 % pred.	<30 % pred.

*% viitearvosta Kainun viitearvojen mukaan (18)

2.10 PET-kuvaus keuhkosyövän diagnostiikassa

Positroniemissiotomografiatutkimuksessa potilaalle annetaan suonensisäisesti radioaktiivista merkkiainetta, joista yleisin on radioaktiivinen sokerianalogi fluorideoksiglukoosi (FDG). Merkkiaine hakeutuu sellaisiin kudoksiin, joissa glukoosiaineenvaihdunta on vilkasta. Tutkimusta käytetään erityisesti syövän levinneisyyttä tutkittaessa. Merkkiaineen annon jälkeen tehdään noin tunnin kohdalla merkkiaineinjektiosta PET/TT-kuvaus, jolloin saadaan kehon glukoosimetabolian jakautumista kuvaava FDG-kertymä ja siten syöpäsolujen sijainti näkyviin sekä yhdistettyä se TT-kameralla saatavaan anatomiseen tietoon. (17) PET-menetelmät ovat

tavanomaista TT:tä tarkempia syövän levinneisyyttä selvitettäessä, jolloin turhilta leikkauksilta voidaan välttyä jo metastasoineessa taudissa. (7,9)

3 Tutkimuksen tavoitteet

Hybridikuvantaminen SPECT/TT-menetelmällä mahdollistaa yksilöllisen kolmiulotteisen ventilaation ja perfuusion kuvantamisen. (26) Tällöin päästään lähemmäksi poistettavan lohkon anatomista osuutta ja voidaan ennustaa leikkauksen jälkeistä keuhkojen toimintaa mahdollisesti entistä tarkemmin. Keuhkohtaumataudissa ja isoissa keuhkoputkia painavissa kasvaimissa se saattaisi olla nykyistä kaksiulotteista tasokuvausta parempi menetelmä. Hybridimenetelmän hyöty luultavasti myös korostuu keuhkon osapoistoissa verrattuna koko keuhkon poiston vaikutusten mittaukseen. Etenkin oikea keuhko on kolmiulotteisen anatomiansa vuoksi vaikeasti kuvannettavissa perinteisellä kaksiulotteisella gammakuvauksen tasokuvauksella. Täten tavanomainen keuhkojen ventilaation ja perfuusion gammakuvaus voi yli- tai aliarvioida todellista keuhkojen ventilaation ja perfuusion jakaumaa.

Omassa tutkimuksessani selvitän uuden keuhkojen ventilaation ja perfuusion hybridikuvantamisen hyötyä SPECT/TT-menetelmällä verrattuna tavanomaiseen kaksiulotteiseen gammakuvaukseen ja karkeampiin laskennallisiin menetelmiin keuhkosityöpäleikkauksen jälkeisen keuhkojen toiminnan arvioinnissa.

4 Tutkimusaineisto ja menetelmät

Tutkimusaineistona on kymmenen vuonna 2019-2020 keuhkosityöpäleikkaukseen menossa olevaa potilasta. Potilailta on kliinisellä indikaatiolla kuvattu keuhkojen ventilaation ja perfuusion gammakuvaus (radiospirometria) keuhkojen leikkauksen jälkeisen ventilaation ja perfuusion ennustamiseksi Meilahden sairaalan isotooppiyksikössä.

Leikkausta edeltävät spirometria- ja diffuusiokapasiteettiarvot kerättiin potilastietojärjestelmästä (Qpati). Tutkimus suoritettiin Helsingin julistuksen mukaisesti. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin eettinen toimikunta hyväksyi tutkimuksen (Asianro HUS/3118/2019).

4.1 Radiospirometrian kuvantaminen

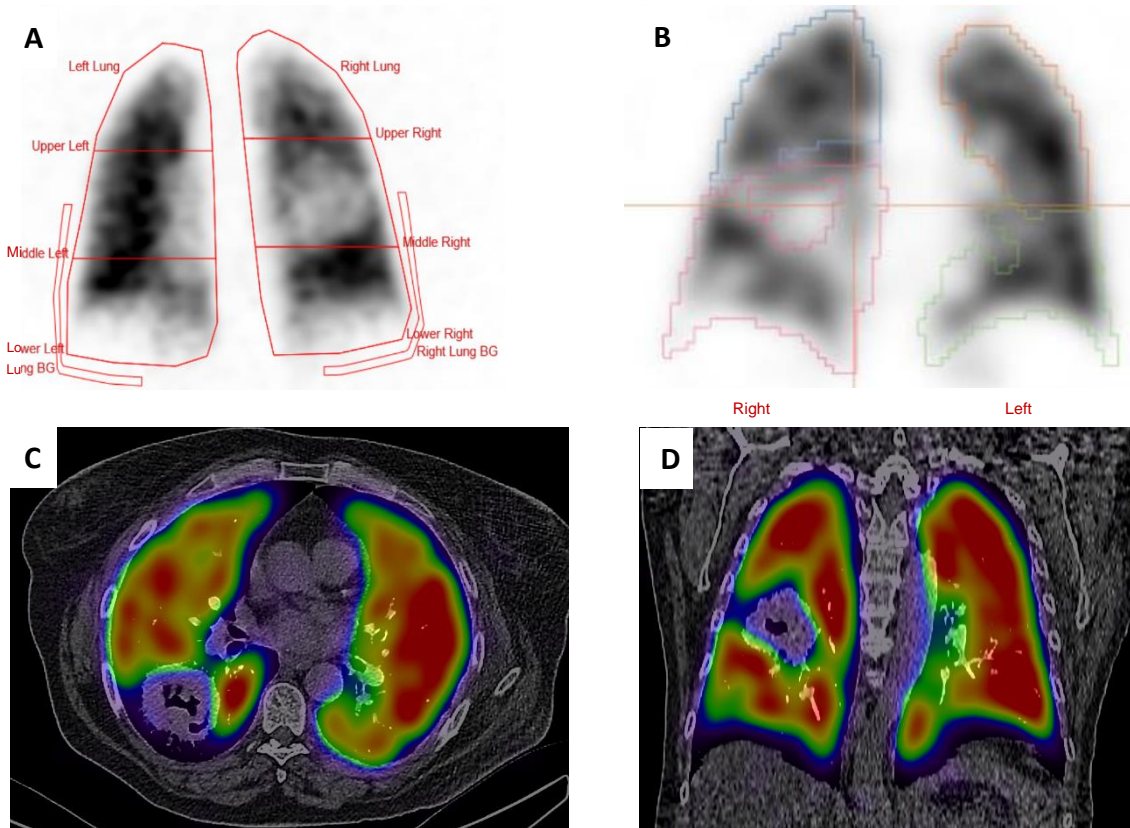
Tutkimus suoritettiin tavanomaisen kliinisen protokollan mukaisesti (24). Ventilaation kuvantamisessa käytettiin teknetium-leimattua aerosolia (Technegas™) ja perfuusion kuvantamisessa teknetium-leimattua albumiinin makroaggregaattia laskimoinjektiona. Kuvaukset suoritettiin Meilahden isotooppiyksikön SPECT/TT-kameralla (GE Discovery NM/CT 670, General Electric, Wisconsin, Yhdysvallat).

4.2 Radiospirometrian analysointi

Isotooppilääkäri määrittä SPECT/TT-yhdistelmäkuviin aikaisempia keuhkojen varjoaine-TT-kuvia hyödyntäen keuhkolohkojen rajat. Analyysiohjelma laski näistä keuhkoalueiden suhteellisen suuruuden ja toiminnan jakautumisen prosentteina sekä ventilaatio- että perfuusiokuvissa. Isotooppilääkäri hyväksyi lopuksi analyysitulokset.

Sairaalafyysikko muodosti laskennallisesti kolmiulotteisista SPECT/TT-kuvista kaksiulotteiset tasokuvat, jotka vastaavat aikaisemmin käytössä ollutta tavanomaista radiospirometrian kuvantamismenetelmää. Tämä kaksiulotteinen tasokuva jaettiin kolmeen keuhkoalueeseen (ala-, keski- ja ylälohko). Muodostetut kuvat on esitetty kuvassa 3. Isotooppikuvien analysointiin käytettiin Hermes-analyysiohjelmaa (Hermes Medical Solutions, Tukholma, Ruotsi).

Tiedossa olevaa spirometriaa ja diffuusiokapasiteetin mittausta hyödyntäen laskettiin arvioitu leikkauksen jälkeinen sekuntikapasiteetti ja diffuusiokapasiteetti neljällä erilaisella menetelmällä: 1. laskennallinen arvio, 2. tasokuvan segmenttianalyysi (2D + segmentit), 3. tasokuva jaettuna kolmeen mielenkiintoalueeseen (ylä-, keski- ja alalohko; 2D + ROI-analyysi) ja 4. kolmiulotteinen SPECT/TT-menetelmä.



Kuva 3. Tutkittavalla on oikean keuhkon keskilohkon kasvain, jonka leikkausta suunnitellaan. Kaksiulotteisella gammakuvauksella kuvattu keuhkojen verenvirtaus eli perfuusio (tasokuva) ja sen mielenkiintoalueisiin perustuva jaottelu (A). Keuhkotuuletus eli ventilaatio kuvattuna kolmiulotteisesti (SPECT) (B). Hybridikuva, jossa SPECT- ja TT-kuva ovat yhdistettynä hybridikuvaksi keuhkojen perfuusioista ja anatomiasta (C ja D). Sekä ventilaatio että perfuusio puuttuvat oikean keuhkon kasvaimen kohdalta.

Laskennallisessa arvioissa hyödynnettiin kliinistä laskuria, joka ennusti pFEV1- ja pDLCO-arvot pre-operatiivisten arvojen ja poistettujen segmenttien lukumäärän perusteella. Keuhkot jaetaan 19 segmenttiin, joista 10 on oikealla (ylälohko 3, keskilohko 2, alalohko 5) ja 9 vasemmalla (ylälohko 5, alalohko 4). Laskuri olettaa, että jokaisen segmentin osuus ventilaatiosta ja perfuusioista on yhtä suuri. Segmenttejä käyttävässä tasokuva-menetyksessä huomioidaan vasemman ja oikean keuhkon osuus ventilaatiosta sekä perfuusioista, mutta oletetaan että keuhkon sisällä segmenttien osuus on keskenään samanlainen. Poistettava osuus laskettiin segmenttijaon mukaisesti. Mielenkiintoalueita tarkasteleva tasokuva-menetyksessä huomioi puolestaan lohkojen osuuden ventilaatiosta ja perfuusioista. Poistettava alue laskettiin tasokuvaan tehtävän lohkojaon mukaisesti. Kolmiulotteisessa SPECT/TT-menetyksessä käytetään SPECT/TT-kuvista anatomisesti saatuja arvioita lohkojen osuudesta ventilaatioissa ja perfuusioissa.

4.3 Tilastomenetelmät

Jatkuvat muuttujat esitetään keskiarvona sekä keskihajontana tai lukumääränä ja prosenttiosuutena. Normaalijakautuneissa muuttujissa käytettiin Studentin T-testiä ja ei-normaalisti jakautuneissa muuttujissa Wilcoxonin signed rank-testiä. Eri menetelmillä saatuja mittauseroja tulkittiin laskemalla korrelaatiokerroin, intraclass correlation coefficient sekä tekemällä Bland-Altman-kuvaaja. Tilasto-ohjelmana käytettiin MedCalc 17.1 -ohjelmaa. (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

5 Tulokset

Potilaita kuvattiin yhteensä kymmenen. Heistä naisia on viisi (50%) ja tupakoivia 7 (70%). Tutkittavien keskimääräinen FEV1 on 1.97 ± 0.33 L ja DLCO 5.64 ± 1.26 . Kahdeksalle potilaista suunniteltiin kuva-analyyseissä sekä lohkon että koko keuhkon poisto ja kahdelle potilaalle koko keuhkon poisto oli ainoa mahdollisuus laaja-alaisen mesoteliooman vuoksi. Yksi potilas poissuljettiin tutkimuksesta, koska hänellä kuvausindikaationa oli tuleva keuhkohtauman toimenpide (volumireduktioleikkaus).

5.1 Keuhkonpoiston vaikutus hengitystoimintaan

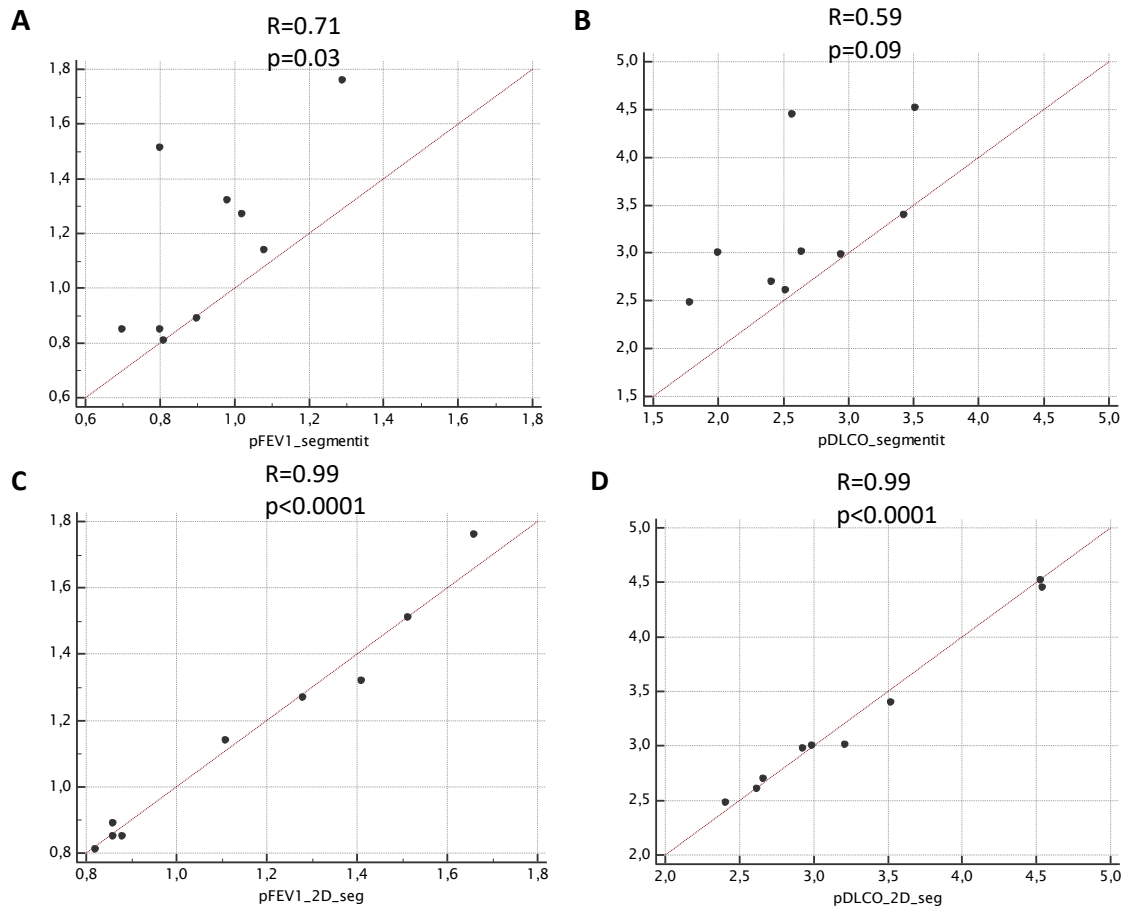
Potilaista kolmella suunniteltiin poistettavaksi vasen keuhko ja seitsemällä oikea keuhko. Eri analyysimenetelmin ennustettu keuhkonpoiston jälkeinen keuhkotoiminta on kuvattu taulukossa 3.

Taulukko 3. Koko keuhkon poiston ennustettu funktio (n=10)

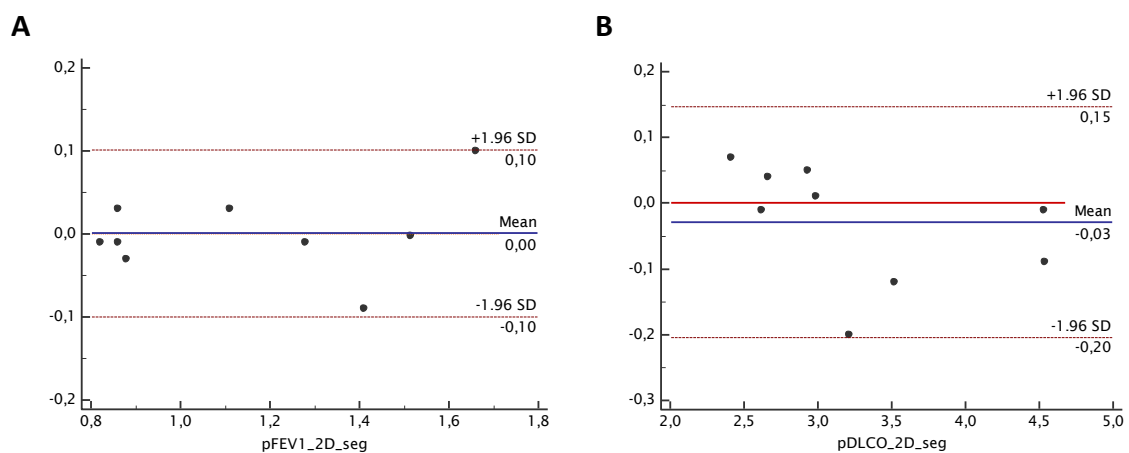
Muuttuja	pFEV1	P-arvo*	P-arvo**
Segmentit	0.93 ± 0.18	0.01	0.02
2D + segmentit	1.15 ± 0.32	-	0.96
2D + ROI-analyysi	1.15 ± 0.32	-	0.96
SPECT/TT	1.16 ± 0.34	0.96	-
	pDLCO	P-arvo*	P-arvo**
Segmentit	2.64 ± 0.58	<0.01	0.03
2D + segmentit	3.27 ± 0.79	-	0.36
2D + ROI-analyysi	3.27 ± 0.79	-	0.36
SPECT/TT	3.24 ± 0.76	0.36	-

pDLCO=ennustettu diffuusiokapasiteetti; pFEV1=ennustettu sekuntikapasiteetti; ROI=region of interest; SPECT/TT = yksifotoniemissiotomografia/tietokonetomografia
 *vs. 2D + segmentit (nykyinen käytetty menetelmä);
 **vs. SPECT/TT (uusi menetelmä)

SPECT/TT-menetelmää on verrattu kliiniseen postoperatiivista keuhkojen toimintaa ennustavaan laskuriin sekä nykyiseen tasokuvantamiseen kuvassa 4. Tasokuvamenetelmien (2D + segmentit ja 2D + ROI) välillä ei ole laskennallisesti eroa keuhkotasoisessa poistossa, joten niitä ei erikseen vertailtu. SPECT/TT korreloi kohtalaisesti kliinisen laskurin kanssa; pFEV1-muuttujalle on R=0.71 ja p=0.03 sekä ICC 0.46 (CI -0.12; 0.83); pDLCO-muuttujalle R=0.59, p=0.09 ja ICC 0.43 (CI -0.29; 0.91). SPECT/TT:n korrelaatio on parempi tasokuvausmenetelmän kanssa. Sekä pFEV1- että pDLCO-muuttujalle on R=0.99 ja p<0.0001 sekä ICC 0.99 (CI 0.95; 1.00). Kuten kuvan 5. Bland-Altman-analyysissä on esitetty, keuhkonpoistossa uusi SPECT/TT-menetelmä tuotti varsin yhteneviä arvoja keuhkofunktion ennustamisessa verrattuna nykyiseen kliinisessä käytössä olevaan tasokuvaukseen.



Kuva 4. Eri analyysimenetelmien vertailu keuhkon poistossa. Korrelaatio klinisen segmenttilaskennan ja SPECT/TT-kuvantamisen välillä postoperatiivisen FEV1:sen (A) ja diffuusiokapasiteetin (B) ennustamisessa. Korrelaatio nykyisen kliinisessä työssä käytetyn tasokuvauksen ja SPECT/TT-kuvantamisen välillä postoperatiivisen FEV1:sen (C) ja diffuusiokapasiteetin (D) ennustamisessa.

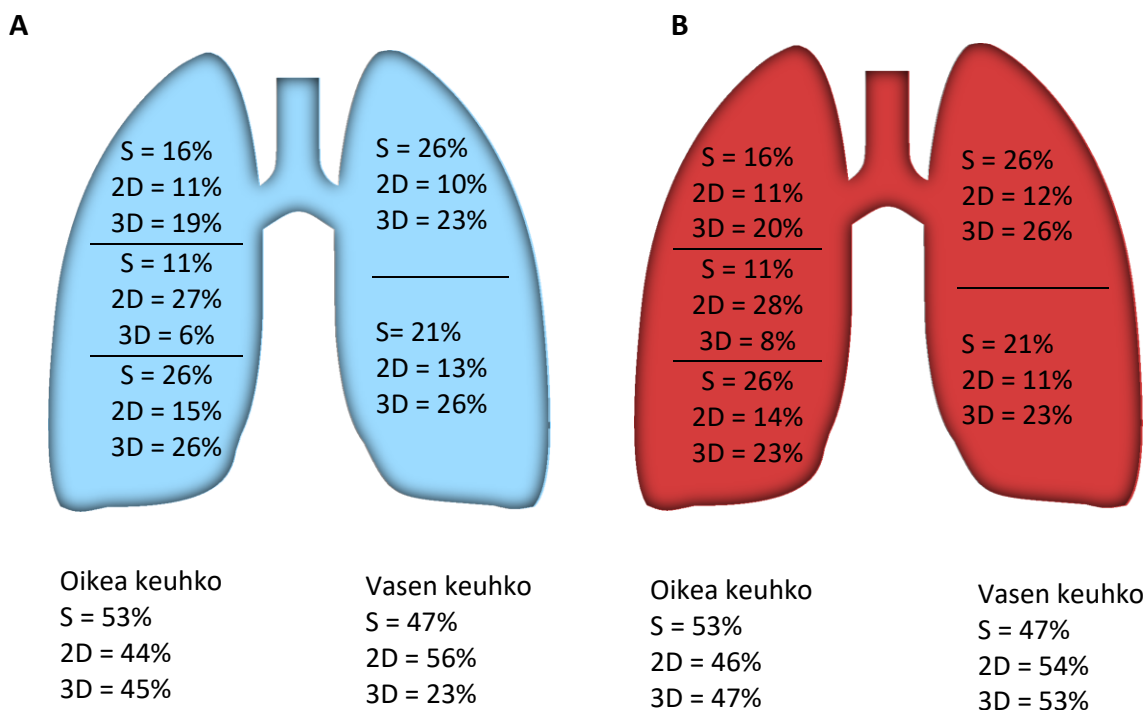


Kuva 5. Bland-Altman-analyysi nykyisen tasokuvausmenetelmän ja SPECT/TT:n erosta keuhkonpoiston postoperatiivisen sekuntikapasiteetin (A) ja diffuusiokapasiteetin (B) ennustamisessa. $pFEV1_2D_seg$ = tasokuvauksella ennustettu FEV1; $pDLCO_2D_seg$ = tasokuvauksella ennustettu diffuusiokapasiteetti; SD = keskihajonta

5.2 Lohkonpoiston vaikutus hengitystoimintaan

Lohkon poisto arveltiin mahdolliseksi kahdeksan potilaan kohdalla (80 %). Kahdelta potilaalta suunniteltiin poistettavan vasen alalohko ja yhdeltä vasen ylälohko. Yhdeltä potilaalta suunniteltiin poistettavan oikean keuhkon ylälohko, kahdelta alalohko ja lopuilta kahden lohkon kombinaatio: ylä- ja alalohko, ala- ja keskilohko sekä ylä- ja keskilohko.

Kuvassa 6. on esitetty eri keuhkoalueiden suhteelliset osuudet ventilaatiosta ja perfuusiosta laskurilla, tasokuvausmenetelmän mielenkiintoalueilla sekä SPECT/TT:llä. Tasokuvausmenetelmä tuotti huomattavasti erilaisia arvoja verrattuna laskurin segmenttianalyysiin sekä SPECT/TT:n 3D-analyysiin. Taulukossa 4. on kuvattu lohkonpoiston vaikutus ennustettuun hengitystoimintaan eri analyysimenetelmin.



Kuva 6. Keuhkoalueen suhteellinen osuus ventilaatiosta (A) ja perfuusiosta (B) eri menetelmillä mitattuna. S = segmentti, 2D = 2D + ROI, 3D = SPECT/TT.

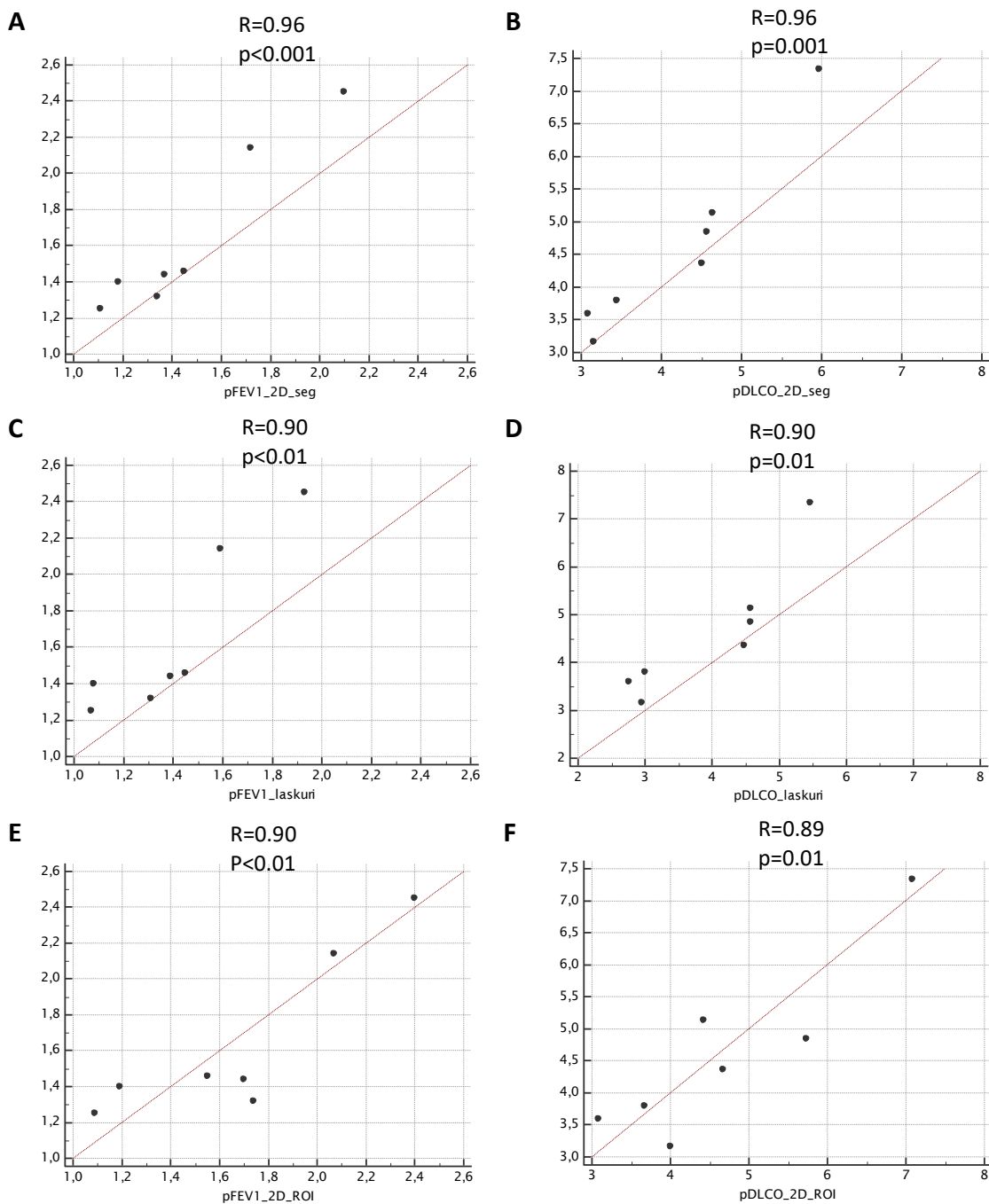
Taulukko 4. Lohkon poiston jälkeinen ennustettu keuhkotoiminta (n=8)

Muuttuja	pFEV1	P-arvo*	P-arvo**
Segmentit	1.40 ± 0.30	0.02	0.04
2D + segmentit	1.47 ± 0.34	-	0.04
2D + ROI-analyysi	1.67 ± 0.46	<0.01	0.66
SPECT/TT	1.64 ± 0.46	0.04	-
	pDLCO	P-arvo*	P-arvo**
Segmentit	3.97 ± 1.05	0.01	0.04
2D + segmentit	4.19 ± 1.04	-	0.07
2D + ROI-analyysi	4.66 ± 1.35	0.03	0.81
SPECT/TT	4.61 ± 1.39	0.07	-

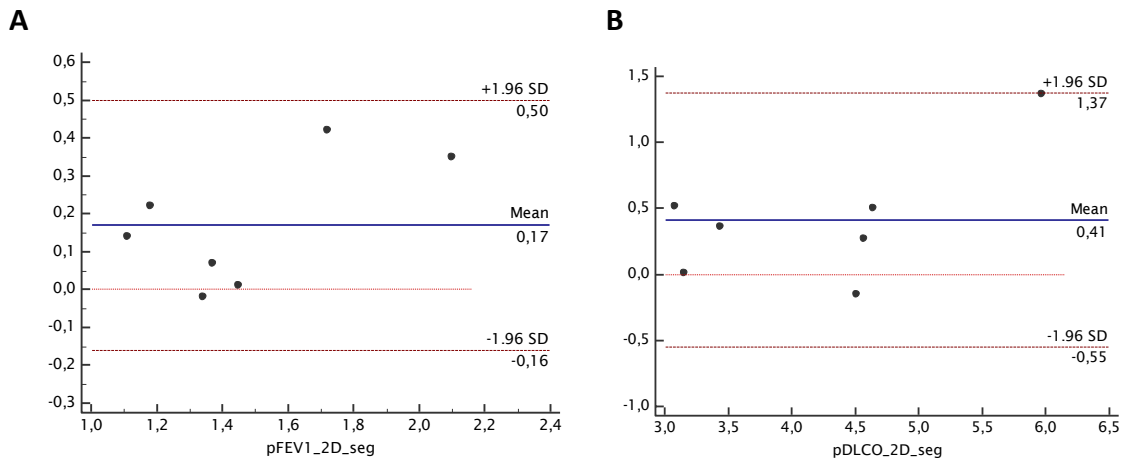
pDLCO=ennustettu diffuusiokapasiteetti; pFEV1=ennustettu sekuntikapasiteetti; ROI=region of interest; SPECT/TT = yksifotoniemissiotomografia/tietokonetomografia
**vs. 2D + segmentit (nykyinen käytetty menetelmä);*
***vs. SPECT/TT (uusi menetelmä)*

SPECT/TT-menetelmää on verrattu keuhkon poistoa vastaavalla tavalla kliiniseen segmenttilaskuriin sekä nykyiseen tasokuvantamiseen kuvassa 7. Tällä kertaa otettiin huomioon segmentteihin ja toisaalta mielenkiintoalueisiin perustuvan tasokuvamenetelmän erot ja vertailtiin siksi myös 2D-ulotteista ROI-analyysiä uuteen SPECT/TT-analyysiin. Nykyisen käytössä olevan segmenttijakoa hyödyntävän tasokuvausmenetelmän ja SPECT/TT:n vertailussa ennustetulle postoperatiiviselle FEV1:lle on R=0.96, p<0.001 ja ICC 0.86 (CI 0.17; 0.97) sekä diffuusiokapasiteetille R=0.96, p=0.001 ja ICC on 0.88 (CI 0.53; 0.99). SPECT/TT-menetelmällä oli taipumusta tuottaa hieman suurempia ennustettuja ventilaatiotoiminnan arvoja kuin kliinisellä segmenttilaskurilla; pFEV1 (R=0.90, p<0.01, ICC 0.71 [CI -0.02; 0.97]) ja pDLCO (R=0.90, p=0.001, ICC 0.78 [CI 0.53; 0.96]). Kaksiulotteisen ROI-analyysin ja SPECT/TT:n vertailussa arvot ovat puolestaan pFEV1 (R=0.90, p<0.01, ICC 0.89 [CI 0.66; 0.99]) ja pDLCO (R=0.89, p=0.01, ICC 0.91 [CI 0.56; 0.99]). Kuvassa 8. on vertailtu nykyistä segmenttijakoa

hyödyntävän tasokuvauksen eroa SPECT/TT:n kanssa lohkon poiston suhteen Bland-Altman-analysissä.



Kuva 7. Eri analyysimenetelmien vertailu keuhkon poistossa. Korrelaatio nykyisen kliinisessä työssä käytetyn tasokuvauksen ja SPECT/TT-kuvantamisen välillä postoperatiivisen FEV1:sen (A) ja diffuusiokapasiteetin (B) ennustamisessa. Korrelaatio kliinisen segmenttilaskennan ja SPECT/TT-kuvantamisen välillä postoperatiivisen FEV1:sen (C) ja diffuusiokapasiteetin (D) ennustamisessa. Korrelaatio 2D-ulotteisen ROI-analyysin ja SPECT/TT-kuvantamisen välillä postoperatiivisen FEV1:sen (E) ja diffuusiokapasiteetin (F) ennustamisessa.



Kuva 8. Bland-Altman-analyysi nykyisen tasokuvaus-menetelmän ja SPECT/TT:n erosta lohkonpoiston postoperatiivisen sekuntikapasiteetin (A) ja diffuusiokapasiteetin (B) ennustamisessa. pFEV1_2D_seg = tasokuvauksella ennustettu FEV1; pDLCO_2D_seg = tasokuvauksella ennustettu diffuusiokapasiteetti; SD = keskihajonta.

6 Pohdinta

Opinnäytetyöni tutkimusosuudessa selvitin eri menetelmiä ennustaa keuhkosityöpäleikkauksen riskiä arvioimalla leikkauksen jälkeistä keuhkojen toimintaa. Tutkin neljää eri analyysimenetelmää: laskennallinen segmenttipohjainen arvio, tasokuvauksen segmenttianalyysi, tasokuva jaettuna kolmeen mielenkiintoalueeseen ja kolmiulotteinen SPECT/TT-menetelmä. SPECT/TT on aikaisemmassa tutkimuksessa osoitettu toistettavaksi menetelmäksi leikkauksen jälkeisen keuhkojen toiminnan kuvantamisessa (27). Sen vertautumisesta muihin käytettävissä oleviin analyysimenetelmiin on kuitenkin olemassa vain rajallisesti tietoa. Päätuloksenani on, että uusi kolmiulotteinen SPECT/TT:n analyysimenetelmä antaa varsin yhteneviä arvoja sekä ennustetun ventilaation että perfuusion suhteen verrattuna nykyisin käytössä olevaan kaksiulotteiseen segmenttianalyysiä hyödyntävään tasokuvaukseen.

Keuhkosityöpä on kolmanneksi yleisin todettu uusi syöpä Suomessa ja leikkaus on sen ainoa parantava hoito. Potilaan on tultava toimeen leikkauksen jälkeisellä keuhkojen toiminnalla, joten liian radikaaleja poistotoimenpiteitä on vältettävä.

Keuhkosityöpäleikkauksen jälkeisen ennustetun keuhkojen toiminnan onkin osoitettu olevan leikkausta edeltävää mittausta parempi pitkäaikaisuuden ennustaja (28). Radiospirometriaa suositellaan eri kliinisissä ohjeistuksissa vaihtelevasti potilaille ennen keuhkosityöpäleikkausta. Omassa tutkimussarjassani kliininen segmenttilaskuri tuotti hieman matalampia tuloksia verrattuna SPECT/TT-analyysiin keuhkoleikkauksen vaikutuksen arvioimisessa varsinkin lohkon poistoissa, joten se yliarvioi potilaan leikkausriskiä. Täten radiospirometriaa voisi käyttää ongelmatapauksissa tarkentamaan potilaiden riskinarvioita, jos potilaalla on kliinisen laskurin perusteella leikkauksen estävä toimenpideriski. Kliinisellä laskurilla arvioitu matala leikkausriski voisi toisaalta tarkoittaa, että radiospirometria ei ole välttämätön, koska SPECT/TT:llä saadut postoperatiiviset keuhkotoiminnan arvot ovat järjestäen laskurin tuloksia parempia. Turhan radiospirometrian poisjättäminen säästäisi sekä potilaan sädeannosta että hoitokustannuksia. Tulokseni on kuitenkin jatkossa varmennettava isommalla potilasaineistolla.

Keuhkojen segmenttijakoa hyödyntävä nykyisin käytössä oleva gammakuvauksen kaksiulotteinen tasokuvaus osoittautui varsin verrannolliseksi SPECT/TT:n kanssa. Tasokuvaan tehtävä laatikkoanalyysi (ROI-analyysi) tuotti kuitenkin hyvin poikkeavia arvoja sekä laskuriin että SPECT/TT:seen verrattuna lohkonpoistossa, joten sitä ei tulisi käyttää kliinisessä työssä. Arvojen poikkeavuutta selittää mm. vasemman keuhkon jako kolmeen alueeseen, mikä ei ole anatomisesti järkevää (27). Lisäksi oikean keuhkon kolmiulotteinen anatomia tulee huonommin huomioitua tasokuvasta ilman segmenttianalyysin hyödyntämistä tai anatomista kuvantamista (TT). Aikaisemmassa tutkimuksessa SPECT/TT muutti oikean keuhkon toimintamittausten tuloksia noin 36 % verrattuna tasokuvausanalyysiin (27). Myös Suh ym. totesivat SPECT/TT:n eroavan tasokuva-analyysin kanssa (29). Aikaisemmat tulokset ovat siis yhteneviä omien tulostemme kanssa tasokuvan ROI-analyysin suhteen. Nykyisin käyttämäämme gammakuvauksen tasokuvan segmenttipohjaista analyysiä, joka antoi varsin yhteneviä tuloksia SPECT/TT:n kanssa, ei kuitenkaan näissä aikaisemmissa tutkimuksissa arvioitu (27,29).

6.1 Tutkimuksen rajoitteet

Tutkimukseni aineisto oli pieni, koko keuhkonpoiston arvioinnissa 10 potilasta ja lohkonpoiston arvioinnissa 8. Tutkimuksessani käytettiin retrospektiivistä laskennallista tasokuvaa 3D-kuvadatasta, joka kuvaa mielestämme riittävän tarkasti kaksiulotteista tasokuvausta. Ylimääräinen tasokuvaus SPECT/TT:n lisäksi ei ollut mahdollinen, koska aineisto on retrospektiivinen. En myöskään määritellyt tarkemmin potilaiden kliinisiä ominaisuuksia, kuten keuhkojen obstruktion vaikeusastetta tai muita sairauksia, koska analysoitavan aineiston koko ei ole riittävä luotettaviin alaryhmäanalyyseihin. Saatavillani ei myöskään ole tietoa leikkauskuolleisuudesta tai leikkauksen jälkeisistä pitkän aikavälin muutoksista hengitysfunktioon, mihin toisaalta voisi myös vaikuttaa nyt käynnissä oleva koronaviruspandemia.

6.2 Tulevaisuuden näkymiä

SPECT/TT mahdollistaa kajoamattoman ventilaation ja perfuusion mittaamisen sekä tarkan riskinarvion keuhkosyöpäleikkaukselle. Tutkimustulokseni on jatkossa toistettava isommalla aineistolla, jolloin voidaan myös tarkemmin määritellä potilaan ominaisuuksien vaikutusta ventilaation ja perfuusion jakautumiseen. Potilaiden valikoitumista radiospirometriaan tulee jatkossa tarkentaa, mikä vaatii lisätutkimuksia. On myös selvitettävä, mikä potilasryhmä hyötyisi kolmiulotteisesta SPECT/TT-analyysistä hoidon ohjaamisessa. Lisäksi radiospirometrian kustannustehokkuudesta eri potilasryhmissä ei ole tietääkseni olemassa ajankohtaista tutkittua tietoa.

Uudet digitaaliset SPECT/TT-kamerat voivat mahdollistaa radiospirometrian vielä pienemmällä sädeannoksella, nopeammalla kuvausajalla sekä paremmalla kuvaresoluutiolla (30). Ne kuitenkin tarvitsevat vielä validaatiota kliiniseen työhön. PET-merkkiaineet voivat tulevaisuudessa mahdollistaa kvantitatiivisempaa isotooppikvantamista myös keuhkojen ventilaation ja perfuusion suhteen sekä parantaa kuvaresoluutiota ja vähentää käytettävää sädeannosta (31).

7 Johtopäätökset

Keuhkosityövän leikkausta tarvitsevat potilaat käyvät läpi leikkauskelpoisuuden arvioinnin, jonka kulmakivenä toimivat spirometria ja diffuusiokapasiteetin mittaaminen. FEV1- ja DLCO-arvojen avulla voidaan ennustaa post-operatiivisten komplikaatioiden riskiä. Alhaisen keuhkofunktion omaaville potilaille tehdään lisäksi ventilaation ja perfuusion gammakuvaus eli radiospirometria, joiden avulla ennustetaan leikkauksen jälkeistä keuhkojen toimintaa. Tutkimus tehdään tällä hetkellä kaksiulotteisella gammakuvauksen tasokuvantamismenetelmällä.

Tutkimuksessani vertailin neljällä vaihtoehtoisella menetelmällä arvioitua leikkauksen jälkeistä keuhkojen toimintaa. Kliininen laskuri tuotti hieman matalampia arvoja, kun taas gammakuvauksen kuva-analyysi vaikuttaa eroavan merkittävästi muista menetelmistä. Nykyinen kaksiulotteinen gammakuvaus yhdistettynä segmenttipohjaiseen analyysiin sekä kolmiulotteinen SPECT/TT-menetelmä tuottivat varsin yhteneviä tuloksia. Hybridikuvantaminen voi tulevaisuudessa kehittyä keuhkojen ventilaation ja perfuusion kuvantamisessa ensisijaiseksi menetelmäksi.

Lähdeluettelo

- (1) Pitkämäki J, Malila N, Virtanen A, ym. Syöpä 2018. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisu nro 93. Helsinki: Suomen Syöpäyhdistys; 2020.
- (2) Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *European Respiratory Journal* 2009 Jul 1;34(1):17-41.
- (3) Katz RD, Alderson PO, Tockman MS, Stitik FP, Buchanan J, Rosenberg N, et al. Ventilation-perfusion lung scanning in patients detected by a screening program for early lung carcinoma. *Radiology* 1981 October 01;141(1):171-178.
- (4) Kopec SE, Irwin RS, Umali-Torres CB, Balikian JP, Conlan AA. The postpneumonectomy state. *Chest* 1998 October 01;114(4):1158-1184.
- (5) Veneskoski T, Sovijärvi AR. Prediction of ventilatory function after subtotal lung resection using preoperative dynamic spirometry and radiospirometry. *European journal of respiratory diseases* 1986 Mar;68(3):167.
- (6) Syöpäjärjestöt. Kaikki syövästä: keuhkosyöpä. Saatavilla: <https://www.kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/syopataudit/keuhkosyopa/>.
- (7) Kaarteenaho R, Brander P, Halme M, Kinnula V. Keuhkosairaudet - Diagnostiikka ja hoito. 1. painos. Helsinki: Duodecim; 2013.
- (8) Leppäniemi A, Kuokkanen H, Salminen P. Kirurgia. 3. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim; 2018.
- (9) Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Onkologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Keuhkosyöpä. Käypä hoito -suositus. 2017.
- (10) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 1982 Dec;5(6):649-656.
- (11) Williams T, Gulack BC, Kim S, Fernandez FG, Ferguson MK. Operative Risk for Major Lung Resection Increases at Extremes of Body Mass Index. *Ann Thorac Surg* 2017 January 01;103(1):296-302.
- (12) Deng H, Zheng X, Zha P, Peng L, Huang K, Qiu X. Diabetes mellitus and survival of non-small cell lung cancer patients after surgery: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer* 2019;10(3):571-578.
- (13) Zeng G, Rui W, Grouse L. Diabetes mellitus increases postoperative mortality in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2014 March 01;5(2):111-7714.12075. Epub 2014 Mar 3.
- (14) Ciriaco P, Carretta A, Calori G, Mazzone P, Zannini P. Lung resection for cancer in patients with coronary arterial disease: analysis of short-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002 July 01;22(1):35-40.

- (15) Kanzaki R, Inoue M, Minami M, Shintani Y, Funaki S, Kawamura T, et al. Outcomes of lung cancer surgery in patients with coronary artery disease: a decade of experience at a single institution. *Surg Today* 2017 January 01;47(1):27-34.
- (16) Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European heart journal* 2014;35(35):2383-2431.
- (17) Sovijärvi A, Hartiala J, Knuuti J, Laitinen T, Malmberg P. *Kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen perusteet*. 1. painos. Helsinki: Duodecim; 2018.
- (18) Kainu A, Timonen KL, Toikka J, Qaiser B, Pitkaniemi J, Kotaniemi JT, et al. Reference values of spirometry for Finnish adults. *Clin Physiol Funct Imaging* 2016 September 01;36(5):346-358.
- (19) Koillinen H, Wanne O, Niemi V, Laakkonen E. Terveiden suomalaislasten spirometrian ja uloshengityksen huippuvirtauksen viitearvot. *Suomen Lääkärilehti* 1998;39:395–402.
- (20) Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 year age range: the global lung function 2012 equations. *The European respiratory journal* 2012 Jun 27;40(6):1324-1343.
- (21) ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003 Jan 15;167(2):211-277.
- (22) Veneskoski T, Sovijarvi A. 133Xe radiospirometry in prediction of ventilatory function and vital capacity after pneumonectomy in patients with an endobronchial tumour. *Ann Chir Gynaecol* 1985;74(6):256-260.
- (23) Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest* 2003 June 01;123(6):2096-2103.
- (24) Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy : Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2009 Aug;36(8):1356-1370.
- (25) Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013 May;143(5 Suppl):e166S-e190S.
- (26) Roach PJ, Gradinscak DJ, Schembri GP, Bailey EA, Willowson KP, Bailey DL. SPECT/CT in V/Q scanning. *Semin Nucl Med* 2010 November 01;40(6):455-466.
- (27) Provost K, Leblond A, Gauthier-Lemire A, Filion E, Bahig H, Lord M. Reproducibility of Lobar Perfusion and Ventilation Quantification Using SPECT/CT Segmentation Software in Lung Cancer Patients. *J Nucl Med Technol* 2017 September 01;45(3):185-192.

(28) Ferguson MK, Watson S, Johnson E, Vigneswaran WT. Predicted postoperative lung function is associated with all-cause long-term mortality after major lung resection for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014 Apr;45(4):660-664.

(29) Suh M, Kang Y, Ha S, Kim Y, Paeng JC, Cheon GJ, et al. Comparison of Two Different Segmentation Methods on Planar Lung Perfusion Scan with Reference to Quantitative Value on SPECT/CT. *Nucl Med Mol Imaging* 2017 Jun;51(2):161-168.

(30) Ljungberg M, Pretorius PH. SPECT/CT: an update on technological developments and clinical applications. *Br J Radiol* 2018 Jan;91(1081):20160402.

(31) Le Roux PY, Hicks RJ, Siva S, Hofman MS. PET/CT Lung Ventilation and Perfusion Scanning using Galligas and Gallium-68-MAA. *Semin Nucl Med* 2019 January 01;49(1):71-81.