

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Isidora T. Grozdić

PREDIKTIVNI ZNAČAJ POZITRONSKE
EMISIONE TOMOGRAFIJE U PROCENI
AKTIVNOSTI BOLESTI KOD OSOBA SA
HRONIČNOM SARKOIDOZOM

doktorska disertacija

Beograd, 2013.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Isidora T. Grozdić

THE UTILITY OF ^{18}F -FLUORO-DEOXY-
GLUCOSE PET/CT FOR DIAGNOSIS AND
MANAGEMENT OF PATIENTS WITH
ACTIVE CHRONIC SARCOIDOSIS

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013.

Mentor: Prof. dr Dragana Šobić-Šaranović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

1. Prof. dr Vladimir Obradović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
2. Prof. dr Violeta Vučinić-Mihailović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
3. Prof. dr Vera Artiko, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
4. Prof. dr Tatjana Pekmezović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
5. Naučni saradnik dr Jelica Videnović-Ivanov, Klinički Centar Srbije

Datum odbrane doktorske disertacije:

Zahvalnost

Veoma sam zahvalna mentoru prof. dr Dragani Šobić-Šaranović na izboru teme, usmeravanju, mudrim savetima i podršci tokom izrade doktorske disertacije.

Takođe želim da izrazim zahvalnost kolegama Centra za nuklearnu medicinu, Kliničkog centra Srbije, kolegamicama prof. dr Violeti Vučinić-Mihailović i dr Jelici Videnović-Ivanov sa Klinike za pulmologiju, Kliničkog centra Srbije kao i prof. dr Tatjani Pekmezović sa Instituta za epidemiologiju, Medicinskog fakulteta u Beogradu za pomoć u izradi ove doktorske disertacije.

PREDIKTIVNI ZNAČAJ POZITRONSKE EMISIONE TOMOGRAFIJE U PROCENI AKTIVNOSTI BOLESTI KOD OSOBA SA HRONIČNOM SARKOIDOZOM

REZIME

Cilj ove prospektivne studije je da proceni korisnost pozitronske emisione tomografije u detekciji inflamacije, kliničkom odlučivanju i evaluaciji terapijskog odgovora kod pacijenata sa hroničnom sarkoidozom. Specifični ciljevi su bili: da se utvrdi razlika između nalaza 18-fluor deoksi glukoze sa pozitronskom emisionom tomografijom i sa kompjuterizovanom tomografijom (^{18}F -FDG PET/CT) i multi detektorskog skenera (MDCT); da se uporede nalazi ^{18}F -FDG PET/CT sa nivoima serumskog angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE); da se utvrdi značaj ^{18}F -FDG PET/CT rezultata na dalju odluku o promeni terapije; da se uoče razlike između prvog i kontrolnog nalaza ^{18}F -FDG PET/CT i da se koreliraju rezultati kontrolnog ^{18}F -FDG PET/CT i kontrolnih vrednosti ACE sa kliničkim simptomima bolesti.

Metodologija: Studijsku populaciju je činilo 90 pacijenata sa hroničnom sarkoidozom (47 ± 12 god. ; 32 muškarca i 58 žena) sa perzistentnim simptomima bolesti koji su upućeni na ^{18}F -FDG PET/CT pregled radi evaluacije raširenosti bolesti. Svi pacijenti su takođe uradili MDCT i biohemijske analize serumskog ACE. Nakon $12 \pm 6, 5$ meseci od prvog ^{18}F -FDG PET/CT pregleda, obavljen je kontrolni pregled kod pulmologa i prikupljeni su podaci o simptomima bolesti, promeni terapije i vrednostima ACE kod ovih pacijenata. Na kontrolni ^{18}F -FDG PET/CT pregled je došlo 30 pacijenata (45 ± 11 god; 10 muškaraca i 20 žena) sa prethodnim patološkim nalazom na prvom ^{18}F -FDG PET/CT, kojima je nakon toga bila promenjena terapija.

Rezultati: ^{18}F -FDG PET/CT je detektovao aktivnu inflamaciju kod 74 pacijenta (82%) (SUV max $8,1 \pm 3,9$). MDCT je bio pozitivan kod još 6 pacijenata (80, 89%). Razlika među ovim dijagnostičkim metodama nije bila značajna ($P = 0,238$, McNemar-ov test), a njihovo slaganje je bilo osrednje ($k = 0,198$). Iako je ACE bio značajno viši kod pacijenata sa pozitivnim od onih sa negativnim ^{18}F -FDG PET/CT rezultatom ($P = 0,002$, Mann-Whitney test), 38 pacijenata (51%) sa pozitivnim ^{18}F -FDG PET/CT rezultatom je imalo normalne vrednosti ACE. Terapija je uvedena ili promenjena kod 73 pacijenta (81%) koji su imali pozitivan nalaz ^{18}F -FDG PET/CT. I univarijantna i

multivarijantna logistička regresija su pokazale da je pozitivan nalaz ^{18}F -FDG PET/CT značajno uticao na promenu terapije ($P < 0,001$) dok starost, pol, nivo ACE, MDCT rezultat, prethodna terapija nisu imali uticaja. Na kontrolni ^{18}F -FDG PET/CT pregled je došlo 30 pacijenata. Između pacijenata koji su došli na kontrolni pregled i onih koji nisu nije postojala značajna razlika u starosti, polu, nivou ACE, SUV max, lokalizaciji bolesti i tipu terapije. Na taj način je omogućena generalizacija rezultata kontrolnog ^{18}F -FDG PET/CT pregleda. Prosečna SUV vrednost je značajno opala na kontrolnom ^{18}F -FDG PET/CT pregledu kod svih pacijenata ($8,46 \pm 3,52$ vs. $4,90 \pm 0,96$; $P < 0,05$). Najznačajniji pad SUV max vrednosti je bio prisutan u medijastinalnim limfnim čvorovima. Takođe, na kontrolnom ^{18}F -FDG PET/CT pregledu je došlo do značajne promene lokalizacije. Kod četiri pacijenta je bilo prisutno širenje bolesti, 13 je imalo istu lokalizaciju a 13 poboljšanje bolesti. Vrednosti ACE se nisu statistički značajno promenile u odnosu na prvi ^{18}F -FDG PET/CT pregled. Takođe, nije bilo značajne razlike u ACE vrednostima kod 21 pacijenta kod kojih je na kontrolnom ^{18}F -FDG PET/CT pregledu došlo do pada inflamatorne aktivnosti ($49,96 \pm 19,54$ vs. $45,10 \pm 25,01$, $P = 0,459$) ni kod 9 pacijenata sa pojačanom inflamatornom aktivnosti ($53,20 \pm 12,70$ vs. $51,60 \pm 30,30$, $P=0,937$). Što se tiče simptoma bolesti, na kontrolnom ^{18}F -FDG PET/CT pregledu 10 pacijenata je prijavilo da nema tegobe ili ima manje izražene tegobe, 15 je izjavilo da ima iste simptome, dok je 5 imalo izraženije simptome. Promene na ^{18}F -FDG PET/CT su bile u skladu sa promenama kliničkih simptoma ($P = 0,019$).

Zaključak: ^{18}F -FDG PET/CT predstavlja korisnu dijagnostičku proceduru koja može da detektuje aktivna inflamatorna mesta kod pacijenata sa hroničnom sarkoidozom i perzistentnim simptomima, pogotovo kod pacijenata sa normalnim vrednostima ACE. ^{18}F -FDG PET/CT je pokazao prednost u proceni raširenosti aktivne bolesti ali i po svom uticaju na dalju promenu terapije.

^{18}F -FDG PET/CT je bio koristan u detekciji ranog metaboličkog odgovora nakon terapije kortikosteroidima/metotreksatom, gde su njegovi nalazi bili u skladu sa simptomima bolesti.

Ključne reči: ^{18}F -FDG PET/CT, hronična sarkoidoza, ACE, MDCT, terapija

Naučna oblast: Epidemiologija, Nuklearna medicina

UDK:

THE UTILITY OF ¹⁸F-FLUORO-DEOXY-GLUCOSE PET/CT FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ACTIVE CHRONIC SARCOIDOSIS

SUMMARY

The purpose of this prospective study was to assess the utility of positron emission tomography with 18-fluor fluorodeoxyglucose and with computed tomography (¹⁸F-FDG PET/CT) in detection of inflammation, clinical management and evaluation of treatment response of patients with chronic sarcoidosis. Specific aims were to determine differences between ¹⁸F-FDG PET/CT and multidetector computed tomography (MDCT) findings, to compare ¹⁸F-FDG PET/CT results with serum levels of angiotensin converting enzyme (ACE), assess whether ¹⁸F-FDG PET/CT findings are associated with the decision to change therapy; to assess difference between first and follow up ¹⁸F-FDG PET/CT results in order to detect residual activity of the disease and to correlate ¹⁸F-FDG PET/CT findings and ACE levels with clinical symptoms of disease.

Methods: We studied 90 sarcoidosis patients (47 ± 12 yr. ; 32 men and 58 women) with persistent symptoms who were referred for ¹⁸F-FDG PET/CT evaluation to assess the extent of inflammation. They also underwent MDCT and measurement of serum ACE level. After the followup (12 ± 6, 5 mo. after ¹⁸F-FDG PET/CT), the clinical status and changes in therapy were analyzed, and 30 patients (45 ± 11 yr. ;10 men and 20 women) with previous positive findings and changed therapy came to follow up ¹⁸F-FDG PET/CT examination.

Results: ¹⁸F-FDG PET/CT detected inflammation in 74 patients (82%), (SUV max 8,1 ± 3,9). MDCT was positive for sarcoidosis in 6 additional patients (80, 89%). The difference between the 2 methods was not significant (P = 0,238, McNemar test), and their agreement was fair (k = 0,198). Although ACE levels were significantly higher in patients with positive than negative ¹⁸F-FDG PET/CT results (P = 0,002, Mann-Whitney test), 38 patients (51%) with positive ¹⁸F-FDG PET/CT results had normal ACE levels. The therapy was initiated or changed in 73 patients (81%) who showed positive ¹⁸F-FDG PET/CT results. Both univariate and multivariate logistic regression analyses indicated that positive ¹⁸F-FDG PET/CT results were

significantly ($P < 0,001$) associated with changes in therapy, with no contribution from age, sex, ACE level, CT results, or previous therapy. Thirty patients returned for the follow-up ^{18}F -FDG PET/CT. There was no difference between this group and patients who did return for the follow-up in gender distribution, age, ACE level, SUV max, localisation of disease and therapy. This allowed generalization of our results on the follow-up ^{18}F -FDG PET/CT examination. During the follow-up average SUV max was significantly lower than baseline ($8,46 \pm 3,52$ vs. $4,90 \pm 0,96$; $P < 0,05$). The most significant decrease in SUV max values was detected in mediastinal lymph nodes. Also, there were significant changes in the localization of the disease on the follow up. Four patients had spreading of disease, 13 had same localisation while 13 had less spread disease. ACE values were not significantly changed compared to the first ^{18}F -FDG PET/CT examination. Also, there was no significant difference in ACE values in 21 patients who had decrease of inflammatory activity on follow-up ^{18}F -FDG PET/CT ($49,96 \pm 19,54$ vs. $45,10 \pm 25,01$; $P = 0,459$) nor in 9 patients with increased inflammatory activity ($53,20 \pm 12,70$ vs. $51,60 \pm 30,30$; $P = 0,937$). Regarding symptoms, on the follow-up ^{18}F -FDG PET/CT examination 10 patients reported they have no symptoms or have less severe symptoms than on the baseline ^{18}F -FDG PET/CT examination, 15 had the same symptoms, while 5 had more pronounced symptoms. Changes in ^{18}F -FDG PET/CT examination were consistent with changes in clinical symptoms ($P = 0,019$).

Conclusion: Our results indicate that ^{18}F -FDG PET/CT is a useful adjunct to other diagnostic methods for detecting active inflammatory sites in chronic sarcoidosis patients with persistent symptoms, especially those with normal ACE levels. ^{18}F -FDG PET/CT proved advantageous for determining the spread of active disease throughout the body and influenced the decision to adjust the therapy. Also, ^{18}F -FDG PET/CT was useful in detecting early metabolic response after corticosteroid/metotrexat therapy, which was in correlation with symptoms of disease.

Key words: ^{18}F -FDG PET/CT, MDCT, sarcoidosis, ACE, clinical management, therapy evaluation

Scientific field: Epidemiology, Nuclear medicine

Classification No:

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija i učestalost	1
1.2. Etiologija	1
1.3. Imunopatogeneza	2
1.4. Kliničke manifestacije	3
1.4.1. Klasifikacija sarkoidoze po Sharmi	5
1.4.2. Plućna funkcija	6
1.5. Dijagnoza bolesti i praćenje njene aktivnosti	6
1.5.1. Procena aktivnosti bolesti na osnovu kliničkih simptoma	7
1.5.2. Procena aktivnosti bolesti biohemijskim i imunološkim analizama	8
1.5.3. Procena aktivnosti bolesti radiološkim i nuklearno-medicinskim procedurama	9
1.6. Prognoza bolesti	11
1.7. Lečenje	12
2. AKTUELNOST TEME I RADNA HIPOTEZA	14
3. CILJEVI	15
4. METODOLOGIJA	16
4.1. Studijska populacija	16
4.2. Dijagnostičke procedure	16
4.3. Akvizicija, rekonstrukcija, analiza i način izvođenja ¹⁸ F-FDG PET/CT pregleda	18
4.4. Statistička analiza	19
5. REZULTATI	21
5.1. Karakteristike studijske populacije	21
5.2. ¹⁸ F-FDG PET/CT nalaz i nalazi drugih testova	23
5.3. Uticaj ¹⁸ F-FDG PET/CT nalaza na kliničku odluku o lečenju	28
5.4. Karakteristike studijske populacije na kontrolnom pregledu	33
6. DISKUSIJA	42
7. ZAKLJUČCI	49
8. LITERATURA	51

UVOD

1.1. Definicija i učestalost

Sarkoidoza je hronična granulomatozna multisistemska bolest nepoznate etiologije. Bolest u 90% slučajeva obuhvata pluća, mada i drugi organi kao što su jetra, slezina, parotidne žlezde, srce, nervni sistem, koža, kosti mogu biti zahvaćeni (1, 2, 3).

Bolest se javlja na svim geografskim širinama najčešće kod osoba mlađih od 30 godina ili kod onih starijih od 50 godina. Najviša prevalenca sarkoidoze je uočena kod Šveđana, Danaca i Afričkih-Amerikanaca. Stopa incidencije sarkoidoze u Evropi je od 10 do 40 na 100000 ljudi, a učestalost bolesti je veća kod žena (1, 2). Socioekonomski status ne utiče na povećanje rizika od nastanka sarkoidoze, mada su lošiji materijalni uslovi povezani sa opsežnijom simptomatologijom bolesti (1).

1.2. Etiologija

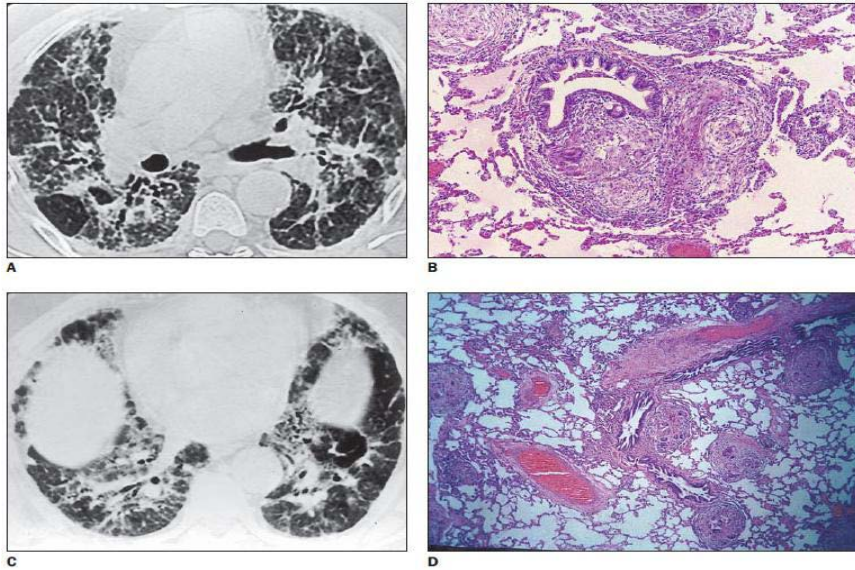
Etiologija sarkoidoze je i dalje nepoznata. Pojedine studije ukazuju da potencijalni uzročnici mogu biti polen i insekticidi (1, 4). Druge studije su pak, opisale veću incidenciju javljanja sarkoidoze kod osoba zaposlenih u metalnoj industriji, građevinarstvu kao i kod vatrogasaca (4, 5).

Takođe je učestalo prisustvo antigena na Mycobacterium tuberculosis katG, M. tuberculosis „heat-shock“ proteina 70 i antigena 85 na M. tuberculosis mikolil transferazu kod osoba sa sarkoidozom (6), a postoje podaci i da histokompatibilni lokus HLA-B8/A1 može biti predisponirajući faktor za nastanak sarkoidoze (1, 2).

Bez obzira što se spominju brojni infektivni i neinfektivni agensi i dalje nema dokaza da je bilo koji od njih uzročnik ovog oboljenja. Moguće je da ne postoji jedan specifičan agens, već da ova bolest nastaje kao rezultat poremećenog imunološkog odgovora na različite agense (2).

1.3. Imunopatogeneza

Sarkoidoza najčešće zahvata pluća, gde počinje kao intersticijalno oboljenje u kome inflamatorni proces zahvata alveole, male bronhije i male krvne sudove a na mestu inflamacije se povećava broj T-helper limfocita. Još uvek je nepoznato koji signal pokreće njihovu proliferaciju (2, 3). Poznato da T-helper limfociti otpuštaju interleukin 2, koji privlači i akumulira nove T-helper limfocite, zatim monocitni hemotaktični faktor i gama-interferon medijatore, koji privlače monocite, aktiviraju ih i stvaraju granulome u zidu alveola. Tipičan sarkoidni granulom je kompaktan, sastavljen je od epitelnih ćelija, bez kazeozne nekroze (Slika 1). Centralni deo granuloma pretežno čine epiteloidne ćelije, džinovske ćelije i CD4 (helper) limfociti, dok periferni deo čine CD8 (supresor) limfociti i makrofagi ograničeni kolagenofibroznom tkivom ili zonom gustog fibroznog tkiva. Ovaj granulom je aktivan izvor brojnih enzima, kalcitriola, angiotenzin-konvertujućeg enzima, lizozima, glukoronidaze, kolagenaze, interferona γ . Sa starenjem ovi granulomi luče fibronectin i faktor rasta (2).



Slika 1. Patohistološki nalaz kod IV stadijuma plućne sarkoidoze. **A** - Obostrano u plućnom parenhimu prisutni znaci fibroze i emfizema (nalaz multidetektorskog skenera); **B** - Sarkoidni granulom koji pritiska bronhiole; **C** - U oba pućna krila se uočavaju pojedinačne makronodularne promene, u levom plućnom krilu znak centrolobularne arkade; **D** - Brojni granulomi u području centrolobularne arkade levog plućnog krila. Modifikovano prema: Radiol Bras. 2001; 44(4):220-224.

Ovako poremećen celularni odgovor, vremenom dovodi do ireverzibilnih oštećenja tkivne arhitekture, koja vode fibrozi u 20-25% pacijenata. Od posledica fibroze vitalnih organa umre 5-10% pacijenata (2, 7).

1.4. Kliničke manifestacije

Obzirom da je sarkoidoza multiorganska bolest prati je širok spektar simptoma. Kod dve trećine pacijenata, sarkoidoza ima asimptomatsku formu i otkriva se slučajno radiološkim pregledom.

Pojedini pacijenti mogu imati akutnu formu bolesti i takozvani Löfflerov sindrom. Akutna forma je praćena gubitkom apetita, temperaturom preko 38° C, umorom, suvim kašljem i artralgiom. Najčešće su prisutni bolovi u zglobovima stopala, skočnim zglobovima, zglobovima ruku i u krstima. Jedan od simptoma

Löfflerovog sindroma je i pojava kožnih promena tipa erithema nodosum. Kod ovih pacijenata radiografija pluća ukazuje na bilateralnu hilarnu limfadenopatiju a ponekad i promene u plućnom parenhimu (2, 8).

Ekstrapulmonalna sarkoidoza

Ekstrapulmonalna sarkoidoza je prisutna u 25-50% slučajeva obično u kombinaciji sa plućnom sarkoidozom. Najčešći oblik ekstratorakalne sarkoidoze je u 80% pacijenata periferna limfadenopatija. Predilekciona mesta su: cervikalni, aksilarni i ingvinalni limfni čvorovi. Za razliku od tuberkuloznih, limfni čvorovi nisu bolni, nisu atherentni i ne egzulcerišu (2, 8).

Promene u kosnoj srži i slezini se javljaju u oko 15-40% obolelih. Najčešće se manifestuju blagom anemijom i trombocitopenijom. Promene u slezini su dosta česte a sarkoidni čvorići se mogu naći u 60% obolelih. Jetra je takodje često zahvaćena, mada samo mali broj pacijenata ima hepatomegaliju i poremećaje u hepatogramu (2).

Kožne promene se javljaju u oko 25% obolelih. Nespecifične kožne manifestacije tipa erithema nodosum, brzo nastaju i brzo se gube. Specifične promene (u kojima se mogu naći epiteloidni granulomi): makulopapulozne erupcije, lupus pernio, subkutani noduli, ožiljci sa crvenim nodularnim promenama traju veoma dugo, hronične su i često samo malo regrediraju na primenu terapije. Obzirom na veliki varijabilitet ove promene nažalost bivaju često pogrešno dijagnostikovane (1,2).

Gornji respiratorni trakt a pogotovo nazalna mukoza i tonzile mogu pokazivati promene u gotovo 20% pacijenata. Larinks može takodje biti zahvaćen mada dosta ređe (2).

Očne promene takođe mogu da postoje. Najčešće se javljaju u obliku anteriornog ili posteriornog uveitisa. Pojedini autori iznose da su ove promene prisutne u oko 20% pacijenata dok je kod drugih taj procenat dosta niži (1).

Nervni sistem predstavlja retku lokalizaciju bolesti (5%), kao i muskuloskeletni sistem, srce, parotidne žlezde i gastrointestinalni trakt. Posebno dramatična slika može nastati kod sarkoidoze srca gde simptomi variraju od aritmija do teških kardiomiopatija (1, 2).

1.4.1. Klasifikacija sarkoidoze po Sharmi

Prva klasifikacija sarkoidoze zasnovana je na promenama na radiografiji pluća, jer je ova radiološka metoda prva korišćena za dijagnostiku i praćenje toka bolesti. Objavljena je na Devetoj Internacionalnoj Konferenciji o Sarkoidozu u Parizu, 1981 godine, od strane Profesora dr Om P Sharme, i danas se u celom svetu koristi kao « Klasifikacija sarkoidoze po Sharmi » .

Pacijenti koji imaju patohistološku verifikaciju sarkoidoze, kao i smanjenje difuznog kapaciteta za ugljen-monoksid, a nemaju radiografski vidljive promene u plućima imaju takozvani stadijum 0 bolesti. Neki autori smatraju da je ovo najranija faza oboljenja, dok drugi tvrde da je bolest u plućima prošla spontano a da su promene ostale u ekstratorakalnim organima (2).

I stadijum bolesti čini bilateralna hilarna limfadenopatija. Ona se javlja u 50% svih bolesnika sa sarkoidozom, vrlo često je akutna i spontano reverzibilna, posebno ako je udružena sa nodoznim eritemom (2, 8).

II stadijum odlikuje hilarna limfadenopatija sa promenama u plućnom parenhimu. Promene mogu biti: trakastomrežaste, milijarne senke ili krupne senke poput metastatskih promena i infiltrata (2, 8).

III stadijum predstavljaju promene koje su samo prisutne u plućnom parenhimu (tipa retikulonodularnih senki), bez vidljive hilarne limfadenopatije (2, 8).

IV stadijum čini ireverzibilna fibroza sa hilarnom retrakcijom, buloznim formacijama i emfizemom (2, 8).

1.4.2. Plućna funkcija

Funkcionalni parametri kod pacijenata sa sarkoidozom su tipični za restriktivnu insuficijenciju ventilacije. Vitalni kapacitet, rezidualni volumen i totalni plućni kapacitet su smanjeni. Često se nalaze i opstruktivne smetnje ventilacije pluća, verovatno jer bronhijalni ili peribronhijalni granulomi vrše kompresiju i obstrukciju vazdušnih puteva. Nekada je kod ovih pacijenata opstrukcija uzrokovana bronhijalnom hiperreaktivnošću, koja se javlja čak i u I stadijumu sarkoidoze.

Sarkoidoza pluća, čak i bez simptoma ili parenhimskih promena vidljivih na radiografiji pluća može dovesti do poremećaja difuzije u plućima. Mnogi autori smatraju da je poremećaj difuzije uzrokovan granulomskim i fibroznim infiltracijama parenhima i sledstvenim poremećajem odnosa ventilacija-perfuzija (2).

1.5. Dijagnoza bolesti i prećenje njene aktivnosti

Kao multisistemska bolest sa često nespecifičnim simptomima, sarkoidoza zahteva detaljnu anamnezu, radiografsku i biohemijsku evaluaciju. Bez obzira na brojne radiološke metode koje se koriste u dijagnozi sarkoidoze, zlatni standard za dijagnozu ove bolesti je i dalje patohistološka verifikacija (2, 9, 10). Biopsija uvećanih medijastinalnih limfnih čvorova i promena u plućnom parenhimu se izvodi bronhoskopijom. Ponekad je potrebna i biopsija drugih promena na koži, očima ili drugim organima (2).

Termin „aktivnost“ se često primenjuje u istraživanju ali i kliničkoj praksi kod pacijenata sa sarkoidozom. Ovaj termin podrazumeva da bolest prolazi kroz kliničke, radiografske i fiziološke promene koje su posledica dejstva i dalje nepoznatog uzročnika. Kada pacijenti imaju aktivnu bolest onda i dalje postoji inflamacija praćena hiperprodukcijom T-limfocita/makrofaga, granulomi se i dalje formiraju i postoji progresivna fibroza (11). Aktivna bolest se takođe mora razdvojiti od opsežnosti bolesti, jer bolest može biti anatomska opsežna ali ne i funkcionalno aktivna.

Procena aktivnosti i raširenosti hronične sarkoidoze i dalje predstavlja pravi klinički izazov, jer još uvek ne postoji zlatni standard u dijagnostici. Zato se aktivnost sarkoidoze procenjuje na osnovu: kliničkih, biohemijskih i imunoloških parametara ili rezultata dijagnostičkih procedura (7, 11, 12).

1.5.1. Procena aktivnosti bolesti na osnovu kliničkih simptoma

Klinički simptomi koji mogu da ukazuju na aktivnost bolesti su suv kašalj, dispneja, nodozni eritem-kožne lezije, bubrenje ožiljaka, bolovi ili otok zglobova, febrilnost, miopatije, neuropatije, splenomegalija, kardijalne aritmije, itd. Ipak nije zanemarljiv broj pacijenata koji imaju ove simptome, ali nemaju radiološku potvrdu aktivnosti bolesti (2).

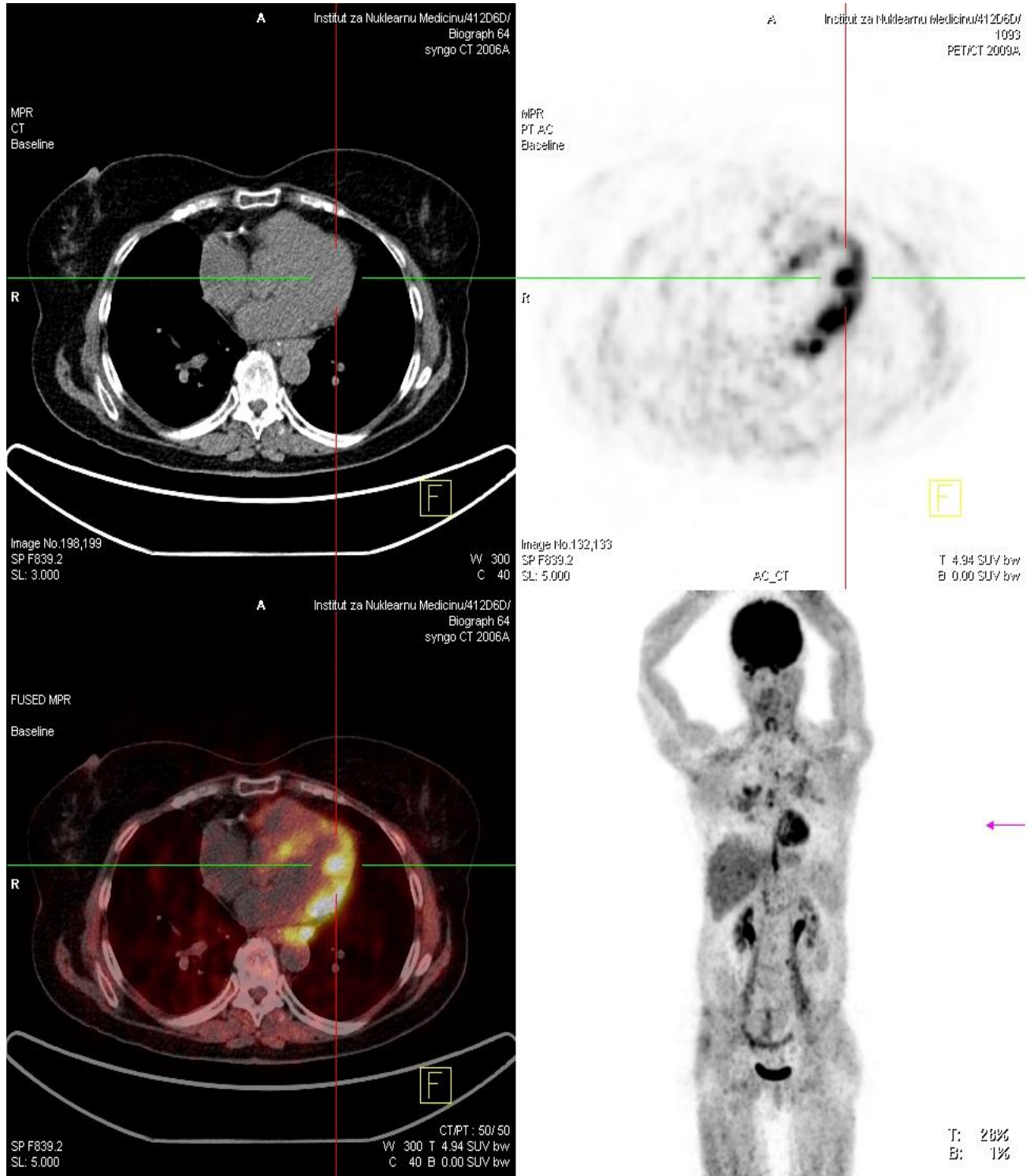
1.5.2. Procena aktivnosti bolesti biohemijskim i imunološkim analizama

Od biohemijskih i imunoloških parametara aktivnosti najčešće se koriste: hiperkalcemija, hiperkalciurija, povišene vrednosti angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), lizozim i fibronektin, kao i serumska hitotriozidaza. Odnos CD4/CD8 limfocita u serumu i bronhoalveolarnom lavatu se takođe smatra značajnim u proceni aktivnosti sarkoidoze, mada sve više u naučne a ne praktične svrhe (2, 13, 14).

Najčešće korišćen biohemijski parametar za procenu aktivnosti sarkoidoze i planiranje terapije je svakako ACE. Granulomi u sarkoidozi stvaraju ACE i njegov nivo je povišen u 60% pacijenata sa hroničnom sarkoidozom. Nažalost postoje velike individualne varijacije u nivou ACE, a on takođe pokazuje i nisku senzitivnost. Tako je upotreba ACE u dijagnozi i praćenju aktivnosti sarkoidoze diskutabilna (1, 11, 13, 14, 15).

1.5.3. Procena aktivnosti bolesti radiološkim i nuklearno-medicinskim procedurama

Postoje radiološke analize koje se koriste u otkrivanju i proceni raširenosti sarkoidoze kao što su radiografija pluća, multi detektorski skener (MDCT). Ove metode ne mogu da pouzdano procene aktivnost bolesti, već samo anatomske promene (10, 16). Neke nuklearno-medicinske procedure poput galijuma 67 (Scintigrafija Ga 67) kao i scintigrafija somatostatinskim receptorima su dugo bile korišćene u dijagnostici i evaluaciji aktivnosti i proširenosti sarkoidoze. Danas, ove metode imaju ograničenu upotrebu (17-19). Nova dostignuća u funkcionalnim nuklearno medicinskim tehnikama koje vrše ispitivanja na molekularnom nivou, su proširile savremenu dijagnostičku paletu. Najznačajnija je svakako upotreba radiofarmaka 18-fluor deoksi glukoze sa pozitronskom emisijom tomografijom i sa kompjuterizovanom tomografijom (^{18}F -FDG PET/CT) (18, 20, 21). Ovo je dobro poznata funkcionalna dijagnostička metoda u onkologiji koja ima sposobnost detekcije i lokalizacije pojačanog metabolizma glukoze (22). Poslednjih godina je uočeno da ^{18}F -FDG PET/CT omogućava detekciju i lokalizaciju promena sa povišenim metabolizmom glukoze u aktiviranim inflamatornim ćelijama. Na taj način se pretpostavilo da ova metoda može biti korisna u dijagnostici i praćenju pacijenata sa sarkoidozom (23-25) (Slika 2).



Slika 2. ^{18}F -FDG PET/CT snimak pacijenta sa sarkoidozom srca

Naime nakon ubrizgavanja radiofarmaka 18-fluor deoksi glukoze (^{18}F -FDG) koji se sastoji od radioaktivnog izotopa fluora (^{18}F) i analoga glukoze (deoksiglukoze), inflamatorne ćelije koje imaju pojačan metabolizam glukoze, nakupljaju intenzivno ovaj radiofarmak. Uz pomoć transportnih proteina GLUT 1 i 4, radiofarmak ulazi intenzivno u ove ćelije, potom se fosforiliše i na taj način biva zarobljen, što se prikazuje na detektorskom sistemu kao mesto pojačanog nakupljanja FDG. Detektorski sistem PET/CT aparata omogućava simultanu registraciju PET i CT detektorskog sistema pa dobijamo informacije o preciznoj anatomskoj lokalizaciji kao i o funkcionalnim promenama na molekularnom nivou. Ova dijagnostička tehnika smanjuje trajanje snimanja i diskomfor pacijenta (21). Iako FDG-PET/CT nije inkorporiran u dijagnostičku proceduru za rutinsku procenu aktivnosti sarkoidoze, skorašnje studije ukazuju da ^{18}F -FDG PET pokazuje rani „metabolički“ odgovor nakon kortikosteroidne terapije (12, 26, 27).

Ipak, značaj ^{18}F -FDG PET/CT u detekciji granulomatoznih inflamacionih promena u hroničnoj sarkoidozi, kod pacijenata sa perzistentnim simptomima nije u potpunosti evaluiran, posebno u smislu njegovog značaja na dalji terapijski pristup kod ovih pacijenata.

1.6. Prognoza bolesti

Akutna sarkoidoza uglavnom ima bolju prognozu ukoliko se javi kod mladih osoba, dok hronična sarkoidoza ima nepovoljniju prognozu.

Povoljni znaci za prognozu sarkoidoze su dobro opšte stanje, starosna dob do 35 godina, ženski pol, stadijum I ili II prilikom postavljanja dijagnoze, radiološka verifikacija spontane remisije i prestanak znakova aktivnosti bolesti (2).

Nepovoljni znaci za prognozu sarkoidoze su duboka starost, pogoršanje radiografskog nalaza, III stadijum prilikom otkrivanja bolesti, respiratorna

insuficijencija, propratno oboljenje CNS-a, višestruko oboljenje ekstratorakalnih organa, oboljenje miokarda, rezistencija na terapiju (2).

Uočeno je da genetski faktori takođe utiču na prognozu bolesti, tako je uočena lošija prognoza bolesti kod crnaca. Smrtnost usled sarkoidoze nastaje u oko 4% slučajeva i to frekventnije usled srčanih komplikacija i respiratorne insuficijencije sa cor pulmonale (28).

1.7. Lečenje

Obzirom na nepoznatu etiologiju bolesti, lečenje sarkoidoze je simptomatsko i najčešće se svodi na primenu kortikosteroida. Ovaj vid lečenja se primenjuje od 1976. godine (2). Bez obzira što se kortikosteroidi smatraju lekom izbora za tretman sarkoidoze, još uvek nema usaglašenog mišljenja vezanog za indikacije o njihovoj primeni, maksimalnoj efikasnoj dozi i o dužini lečenja (29).

Primena terapije zavisi od opsežnosti bolesti i simptomatologije i prisustva aktivne bolesti (30). Sistemska terapija se primenjuje kod osoba sa hroničnom sarkoidozom, ozbiljnom plućnom i/ili ekstratorakalnom sarkoidozom kao i kod simptomatskih pacijenata (30, 31).

Pronizon kao lek izbora se primenjuje u dozi 20-40 mg odjednom ujutru. Ukoliko postoje oblici ekstrapulmonalne sarkoidoze poput sarkoidoze srca ili promena u moždanom parenhimu, potrebno je povećati dozu leka. Po nestajanju kliničkih, biohemijskih, radioloških parametara aktivnosti bolesti, doza pronizona se smanjuje do 5-10 mg dnevno (morbostatska doza). Posle normalizacije svih prethodno navedenih parametara terapija se prekida, što je vrlo individualno. Korektno praćenje aktivnosti sarkoidoze se vrši u početku na 2-3 meseca, a kasnije ređe na 6 meseci do godinu dana (2).

Procena rezidualne aktivnosti nakon kortikosteroidne terapije i dalje predstavlja izazov za kliničare (12). Različiti serološki markeri inflamatorne aktivnosti i različite radiološke tehnike se koriste u ove svrhe.

Nakon primene kortikosteroida očekuje se poboljšanje kliničkih simptoma bolesti, sa supresijom a potom i resorpcijom granuloma, normalizujom nivoa ACE i/ili ostalih biomarkera aktivnosti sarkoidoze i smanjenjem intenziteta nakupljanja FDG na PET/CT (2, 26, 27).

I pored korektnog praćenja sarkoidoze, uz kortikosteroidnu terapiju dolazi do recidiva u 20% obolelih. U malom procentu oboleli mogu postati rezistentni na terapiju kortikosteroidima. Ukoliko postoji neodgovarajući odgovor na terapiju kortikosteroidima ili pacijent ima ozbiljne neželjene efekte na tu terapiju indikovano je uvesti drugu imunosupresivnu terapiju tipa citoterapeutika (metotreksat, indometacin, imuran ili oksifenenbutazon). Poslednjih godina je u te svrhe u svetu primenjivana i biološka terapija (2, 30).

2. AKTUELNOST TEME I RADNA HIPOTEZA

Evaluiranje aktivnosti i praćenje hronične sarkoidoze kod simptomatskih pacijenata i dalje predstavlja klinički izazov. Nazalost većina današnjih metoda koje se koriste u ove svrhe imaju svoje nedostatke i nedovoljnu specifičnost (1,2). Pojedine retrospektivne studije sa malim brojem ispitanika kao i studije serija slučajeva su se bavile ovom tematikom (33-36).

Imajući u vidu nisku incidenciju sarkoidoze u opštoj populaciji i relativno skorašnju upotrebu hibridnih PET/CT aparata, korisnost ovog dijagnostičkog sredstva u dijagnozi i praćenju pacijenata sa sarkoidozom nije dovoljno evaluirana ni u Srbiji ni u svetu, pa se naša radna hipoteza odnosi na njegovu upotrebu.

- Predpostavljamo da 18F-FDG PET/CT bolje evaluiira aktivnost i raširenost hronične sarkoidoze od MDCT jer kombinuje informacije o metaboličkoj i inflamatornoj aktivnosti (dobijene PET-om), sa anatomskom lokalizacijom (dobijenom CT-om). Nalaz 18F-FDG PET/CT može biti validan parametar i može se koristiti u terapijskoj odluci o daljem toku lečenja pacijenata obolelih od hroničnog oblika sarkoidoze. Takođe 18F-FDG PET/CT pregled se može koristiti u evaluaciji efekta terapije kod osoba sa hroničnom sarkoidozom.
- Kod pacijenata sa dobrim terapijskim odgovorom na kontrolnim pregledima očekujemo smanjeno nakupljanje FDG tj. nižu maksimalnu standardizovanu vrednost preuzimanja radiofarmaka (SUVmax) u prethodno evidentiranim lokalizacijama na prvom PET/CT pregledu. Takođe očekujemo dobru korelaciju 18F-FDG PET/CT nalaza sa simptomima bolesti.

3. CILJEVI

1. Da se utvrdi razlika i povezanost između nalaza ^{18}F -FDG PET/CT i MDCT u detekciji i utvrđivanju raširenosti (stejdžingu) aktivne hronične sarkoidoze.
2. Da utvrdi korelaciju između nalaza ^{18}F -FDG PET/CT sa vrednostima biološkog markera aktivnosti sarkoidoze (ACE enzim).
3. Da proceni prediktivni značaj nalaza ^{18}F -FDG PET/CT pregleda na terapiju bolesnika sa sarkoidozom kao i u proceni odgovora na terapiju kortikosteroidima i/ili metotreksatom.

4. METODOLOGIJA

4.1. Studijska populacija

U ovu prospektivnu studiju su uključena 94 uzastopna pacijenata sa hroničnom sarkoidozom koji su poslani na ^{18}F -FDG PET/CT pregled u Nacionalni PET centar, Kliničkog Centra Srbije u periodu od januara 2010. do maja 2011. godine u cilju procene raširenosti aktivne bolesti.

Kriterijumi uključivanja u ovu studiju su bili: (a) patohistološki verifikovana hronična sarkoidoza; (b) dugotrajni simptomi bolesti ili postojanje kliničkih, biohemijskih ili radioloških pokazatelja aktivnosti bolesti; (c) odsustvo maligniteta bilo koje lokalizacije, kao i odsustvo bolesti koje imaju slične radiografske karakteristike kao sarkoidoza (Wegenerov sindrom, tuberkuloza, aspergiloza) i (d) glikemija ≤ 11 mmol/l (37). Od početne populacije koja je imala 94 pacijenta, isključena su četiri pacijenta zbog prisustva maligniteta u medicinskoj dokumentaciji (dvoje su imali Hodgkinov limfom, jedan je imao karcinom pluća i jedan kolorektalni karcinom). Na taj način je dobijena konačna studijska populacija od 90 pacijenata (prosečne starosti 47 ± 12 god., 32 muškarca and 58 žena).

4.2. Dijagnostičke procedure

Svim pacijentima uključenim u studiju, pre izvođenja ^{18}F -FDG PET/CT pregleda su bili prikupljani sledeći podaci: (a) demografske karakteristike (prikupljene epidemiološkim upitnikom); (b) klinički podaci- sa osvrtom na stanje respiratornog trakta i drugih organa koji mogu biti zahvaćeni, kao i podaci o terapiji (dobijeni iz istorija bolesti); (c) rezultati laboratorijskih parametara ACE

enzima (referentne vrednosti 8-52 U/L)- takodje dobijenih iz istorija bolesti; (d) opisi nalaza rentgena pluća i multidetektorske kompjuterizovane tomografije (MDCT).

Ordinirajući pulmolozi su prvo posmatrali rezultate svih navedenih dijagnostičkih procedura osim rezultata ^{18}F -FDG PET/CT pregleda, a onda su bili pitani kako bi ti rezultati uticali na eventualnu promenu terapije. Nakon čitanja nalaza ^{18}F -FDG PET/CT pregleda, pitani su šta bi bila njihova konačna odluka o daljoj terapiji. Svaki pulmolog je imao diskreciono pravo da odluči o daljem toku terapije.

Na kontrolni ^{18}F -FDG PET/CT pregled je pozvano 66 pacijenata. To su bili pacijenti sa patološkim nalazom na prvom ^{18}F -FDG PET/CT pregledu kojima je nakon toga promenjena terapija. Pregled je održan bar 7 meseci nakon prvog radi evaluacije terapijskog odgovora. Na pregled je došlo 30 pacijenata.

Svim pacijentima (bez obzira da li su dolazili na kontrolni pregled ili ne), su nakon 12 ± 5 meseci od prvog ^{18}F -FDG PET/CT pregleda bili prikupljani podaci o terapiji, simptomima bolesti i vrednostima ACE. Takođe iz medicinske dokumentacije su uzimani detaljni podaci o kliničkom toku bolesti i rezultatima novih radioloških i laboratorijskih analiza, kao i podaci o eventualnoj promeni terapije.

Protokol ove studije je bio odobren od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Takođe svi ispitanici, uključeni u ovu studiju, su potpisali informisani pristanak.

4.3. Akvizicija, rekonstrukcija, analiza i način izvođenja ^{18}F -FDG PET/CT pregleda

^{18}F -FDG PET/CT pregled je izveden na 64 slajsnom hibridnom PET/CT skeneru (Siemens Biograph, Siemens Medical Solutions USA Inc., Hoffman Estates, Illinois, USA). Pacijenti su gladovali 8 sati pre dobijanja intravenske injekcije ^{18}F -FDG u dozi od 5,5 MBq/kg. PET/CT akvizicija (snimanje) je počinjalo 60 minuta nakon davanja intravenske injekcije. Urađen je trodimenzionalni PET skener (6-7 beda, 3 min/bedu) i nisko dozni CT urađen za region od baze lobanje do srednjih okrajaka potkolenice. Ukoliko su postojale indikacije rađeno je snimanje celog tela (whole body scan). Multidetektorski CT je bio sledećih karakteristika: napon 120 kV, sa automatskom „real-time“ modulacijom visine napona (CareDose4D sa bazalnim nivoom od 45 mA); debljina slajsa 5 mm; pitch 1,5; vreme rotacije 0,5 s. CT, PET (korigovan na atenuaciju) i fuzione PET/CT slike su bile obrađene na SYNGO SIEMENS radnoj stanici (Syngo MMWP, Siemens AG, Berlin and Munich, 2008, Germany).

Nalazi ^{18}F -FDG PET/CT su kategorisani kao pozitivni ili negativni na inflamaciju. Nalaz je smatran pozitivnim ukoliko je postojalo povećano nakupljanje FDG i to veće od nivoa nakupljanja krvnih sudova medijastinuma i/ili pluća; ili ukoliko je postojalo pojačano nakupljanje FDG od normalnog nakupljanja u ekstratorakalnim lokalizacijama (limfni čvorovi, visceralni organi, koža, mišići ili kosti) (32). Nakupljanje ^{18}F -FDG je kvantitativno analizirano u vidu maksimalne standardizovane vrednosti preuzimanja radiofarmaka u odgovarajućoj promeni (SUVmax). SUVmax je izračunavan kao koncentracija aktivnosti na kraju snimanja koja je korigovana u odnosu na individualnu telesnu težinu i dozu intravenski ubrizganog FDG: $\text{SUVmax} = \text{tkivna aktivnost (count/pixel/sekund)} \times \text{faktor kalibracije} / \text{doza intravenski ubrizganog } ^{18}\text{F}\text{-FDG (MBq/kilogram telesne težine)}$ (37).

Kontrolni ^{18}F -FDG PET/CT pregled je rađen pod istim uslovima kao prvi, u smislu davanja iste količine radiofarmaka, istog vremenskog perioda i načina akvizicije, rekonstrukcije i analize slike.

^{18}F -FDG PET/CT snimci su interpretirani od strane tri nezavisna lekara, dva lekara sa specijalizacijom nuklearne medicine i jednog radiologa. Ukoliko je postojala diskrepanca među ovim nalazima, konačan sud je dobijan njihovim konsenzusom.

4.4. Statistička analiza

Razlika između nalaza MDCT i ^{18}F -FDG PET/CT je procenjena je McNemarovim testom dok je Kappa κ koeficijent korišćen da utvrdi kakvo je slaganje nalaza dobijenih ovim metodama. Mann-Whitney U test je korišćen da proceni da li su nivoi ACE bili različiti kod pacijenata sa negativnim i pozitivnim ^{18}F -FDG PET/CT nalazom. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza su urađene da bi se utvrdilo da li je promena terapije tokom perioda praćenja bila uslovljena polom, godinama starosti (≤ 35 vs. > 35 god.) nivoom serumskog ACE (patološki vs. normalan), ili ^{18}F -FDG PET/CT i MDCT rezultatom (pozitivan vs. negativan).

Utvrđivanje razlike između nalaza ^{18}F -FDG PET/CT rezultata i promene terapije kod pacijenata sa normalnim serumskim ACE je vršeno je Fisherovim testom. Takođe, korišćen je i Cox proporcionalni hazardni model kako bi se testiralo da li pol, starost i nivo ACE utiču na prisustvo i izraženost simptoma bolesti kod pacijenata sa pozitivnim ^{18}F -FDG PET/CT nalazom. Kao ishodna varijabla u pomenutoj analizi uzeta je progresija simptoma. Cox-ova analiza uključila je univarijantne i multivarijantne prediktivne modele uz kontrolu konfauding faktora.

Utvrđivanje razlike između nivoa ACE i SUV max na prvom i kontrolnom pregledu vršeno je pomoću T testa za vezani uzorak. Utvrđivanje razlike između

pacijenata sa različitim nalazom na kontrolnom ^{18}F -FDG PET/CT (poboljšanjem / istim nalazom vs. pogoršanjem) u odnosu na simptome (manji / isti vs. intenzivniji) vršeno je Fisherovim testom.

Razlika u godinama starosti, SUV max i ACE vrednostima između pacijenata koji su došli na kontrolni pregled i onih koji nisu, vršena je T testom za nezavisne uzorke. Na kontrolnom pregledu je procenjivana razlika između pacijenata koji su došli i onih koji nisu bili na kontrolnom ^{18}F -FDG PET/CT pregledu na osnovu pola (muški / ženski), lokalizacije bolesti (torakalna / torakalna i ekstratorakalna) i tipa terapije (visoke doze kortikosteroida / kortikosteroidi i metotreksat) pomoću χ^2 testa.

Rezultati kontinuiranih numeričkih varijabli su prikazani kao vrednosti aritmetičke sredine \pm standardne devijacije (SD), dok je P vrednost manja od 0,05 smatrana statistički značajnom.

5. REZULTATI

5.1. Karakteristike studijske populacije

Demografske i kliničke karakteristike studijske populacije od 90 pacijenata su prikazane u Tabeli 1. i Tabeli 2.

Tabela 1. Rezime demografskih karakteristika 90 pacijenata na osnovu PET/CT i MDCT rezultata

	PET/CT rezultat		MDCT rezultat	
	Pozitivan	Negativan	Pozitivan	Negativan
Broj ispitanika	74 (82%)	16 (18%)	80 (89%)	10 (11%)
Prosečna starost (godine)	46 ± 12	49 ± 11	47 ± 12	48 ± 11
Opseg	(25-72)	(28-73)	(25-73)	(28-61)
Pol				
Muški	27 (30%)	5 (6%)	30 (33%)	2 (2%)
Ženski	47 (52%)	11 (12%)	50 (56%)	8 (9%)

Tabela 2. Rezime kliničkih karakteristika 90 pacijenata na osnovu PET/CT i MDCT rezultata

	PET/CT rezultat		MDCT rezultat	
	Pozitivan	Negativan	Pozitivan	Negativan
Lokalizacija bolesti				
Samo torakalna	39 (43%)	0	58 (64%)	0
Samo ekstratorakalna	5 (6%)	0	0	0
Torakalna i ekstratorakalna	30 (33%)	0	22 (24%)	0
Terapija				
Nema	36 (40%)	9 (10%)	41 (46%)	4 (4%)
Kortikosteroidi	34 (38%)	6 (7%)	36 (40%)	4 (4%)
Kortikosteroidi+ metotreksat	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)
Metotreksat	3 (3%)	1 (1%)	2 (2%)	1 (1%)
Nivo ACE (U/L)	52,5 ± 19,1	43,6 ± 38,4	51,7 ± 24,3	44,4 ± 17,3
Opseg	(10-115)	(5-142)	(5-142)	(23-80)

Svi pacijenti su bili nepušači. Prosečno trajanje bolesti je bilo 6 ± 3 god (3-25 god). Većina pacijenata je imala više od jednog od navedenih simptoma: zamaranje (33%), bol u kostima (22%), kašalj (18%), glavobolja (13%), bol u grudima (12%) i povišenu temperaturu (2%). Testovi plućne funkcije su prikazali širok dijapazon vrednosti koje su najčešće bile bliže donjoj granici referentnih vrednosti. Tako je forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1) $83 \pm 7\%$ (43-127%), forsirani vitalni kapacitet (FVC) $93 \pm 4\%$ (50-153%) i difuzni kapacitet ugljen monoksida (DLCO) je bio $83 \pm 13\%$ (41-107%).

5.2. ^{18}F -FDG PET/CT nalaz i nalazi drugih testova

^{18}F -FDG PET/CT pregledom je detektovana aktivna sarkoidoza kod 74 pacijenta (82%), dok je prosečna SUVmax vrednost bila $8,1 \pm 3,9$ (2,8-23,9). MDCT pregled je detektovao sarkoidozu još kod 6 pacijenata (89%).

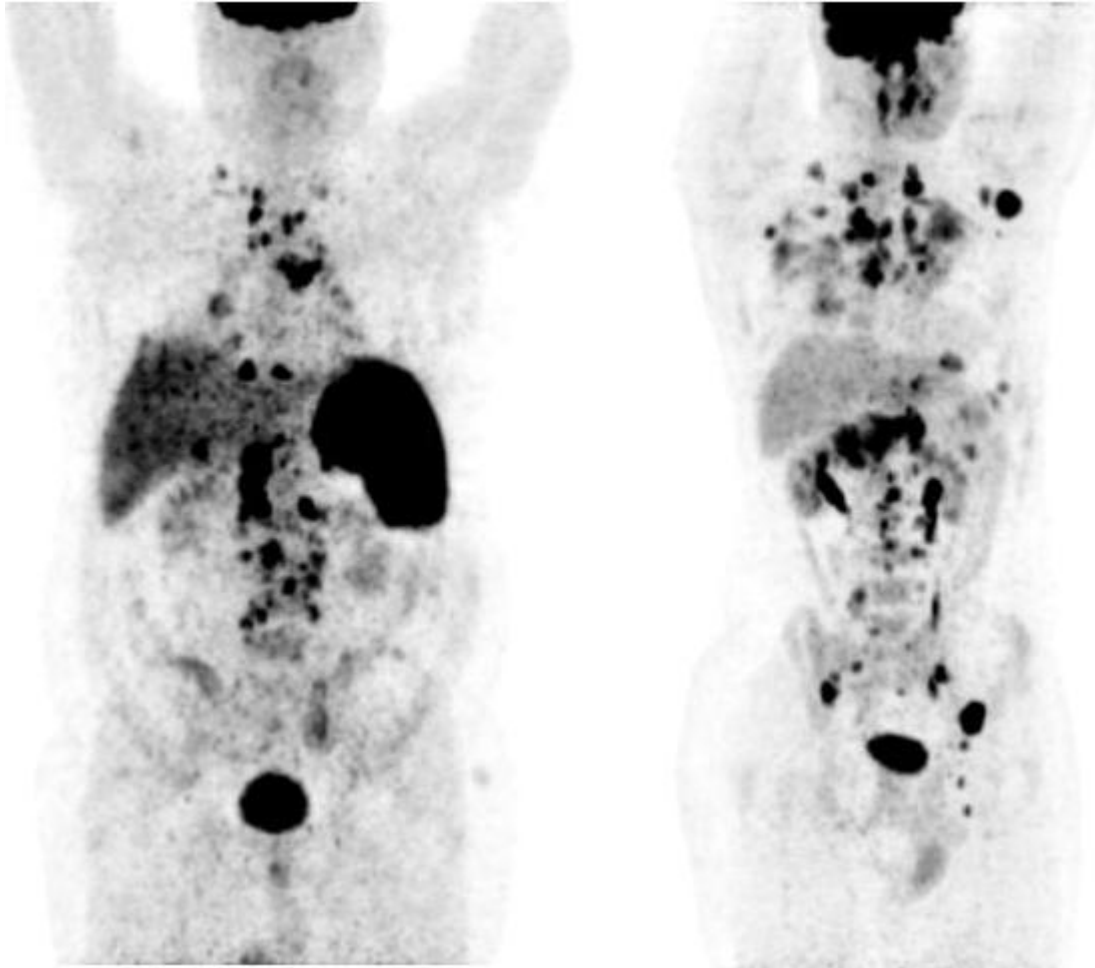
CT komponenta ^{18}F -FDG PET/CT pregleda je kod tih 6 pacijenata detektovala bilateralnu hilarnu limfadenopatiju (stadijum I sarkoidoze, veličina limfnih čvorova je bila od 12 do 28mm), ali bez pojačanog nakupljanja ^{18}F -FDG (Tabela 3). Bez obzira na to što su ova dva dijagnostička metoda imala različit nalaz kod tih 6 pacijenata, razlika nije bila statistički značajna ($P = 0,238$, McNemar test). Slaganje ova dva metoda je bilo osrednje ($\kappa = 0,198$).

Bolest je bila ograničena na toraks kod 69 (77%) pacijenata, dok je torakalna i ekstratorakalna lokalizacija bila prisutna kod 30 pacijenata (33%) (Slika 3).

Tabela 3. Rezultati dijagnostičkih procedura i vrednosti ACE kod pacijenata sa sarkoidozom

MDCT gradiranje torakalne sarkoidozes	¹⁸ F-FDG PET/CT pozitivni nalaz		¹⁸ F-FDG PET/CT negativni nalaz	
	Visok ACE	Normalan ACE	Visok ACE	Normalan ACE
Stadijum 0: Bez znakova torakalne bolesti (n=10)	3 *	3*	0	4
Stadijum I: Bihilarna limfadenopatija (n=42)	17	16	1	8
Stadijum II: Bihilarna limfadenopatija i retikulonodularni infiltrati (n=25)	10	12	2	1
Stadijum III: Bilateralni pulmonalni infiltrati (n =8)	3	5	0	0
Stadijum IV: Fibrocistične promene (n=5)	3	2	0	0
Ukupno	36	38	3	13

* Samo van torakalna sarkoidoza.



Slika 3. Primer ^{18}F -FDG PET/CT nalaza kod pacijenta koji ima torakalnu i ekstratorakalnu lokalizaciju bolesti

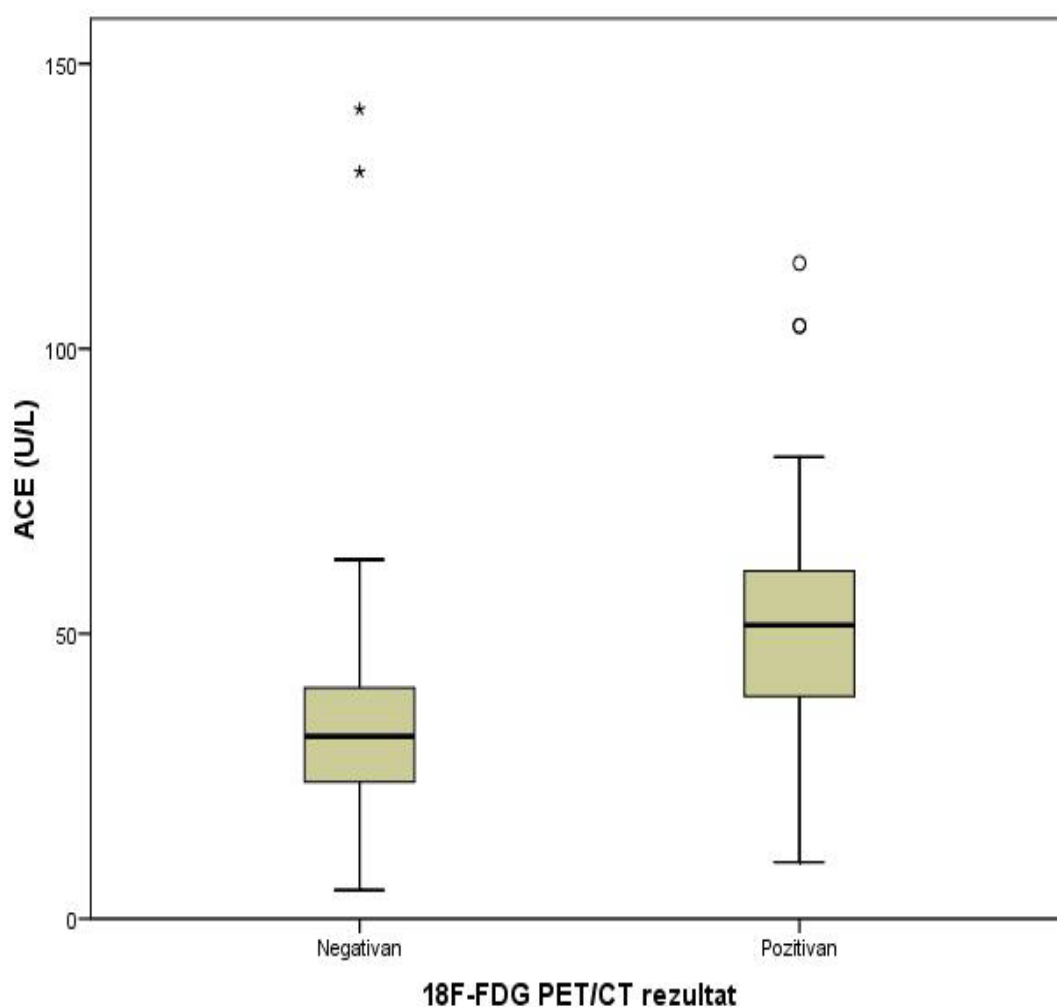
Izolovana ekstratorakalna lokalizacija bolesti je bila prisutna kod 5 pacijenata i to je uočeno samo ^{18}F -FDG PET/CT pregledom. Retroperitonealni i cervikalni limfni čvorovi su predstavljali najčešće lokalizacije ekstratorakalne sarkoidoze, nađene na ^{18}F -FDG PET/CT pregledu, dok su nešto ređe lokalizacije bile koža, parotidne žlezde i nadbubrežne žlezde (Tabela 4).

Tabela 4. Najčešće ekstratorakalne lokalizacije nađene na ¹⁸F-FDG PET/CT pregledu

Lokalizacija*	Broj pacijenata
Retroperitonealni limfni čvorovi	24
Cervikalni limfni čvorovi	11
Kosti	10
Jetra	8
Slezina	7
Mišići	5
Tiroidna žlezda	3
Srce	2
Mozak	2
Koža	1
Parotidne žlezde	1
Nadbubrežne žlezde	1

*neki pacijenti su imali više od dve različite ekstratorakalne lokalizacije bolesti

Nivo ACE je bio značajno viši kod pacijenata sa pozitivnim PET/CT nalazom u odnosu na one sa negativnim nalazom ($P = 0,002$, Mann-Whitney U test) (Grafikon 1). Takođe, značajno je to što je ^{18}F -FDG PET/CT bio pozitivan kod 38 od 51 (75%) pacijenata sa normalnim nivoom ACE (Tabela 3).



Grafikon 1. Rezultat ^{18}F -FDG PET/CT i nivo ACE

5.3. Uticaj ¹⁸F-FDG PET/CT nalaza na kliničku odluku o lečenju

Odluka o daljem lečenju je promenjena kod 73 (81%) pacijenata tokom perioda praćenja. Kod ovih pacijenata je prethodna terapija modifikovana ili je uvedena nova (Tabela 5). Kod većine pacijenata sa pozitivnim ¹⁸F-FDG PET/CT nalazom, uvedene su povećane doze kortikosteroida ili je uz kortikosteroide dodat i metotreksat. Samo je u slučaju jednog pacijenta prethodna terapija kortikosteroidima (20mg/dnevno) smanjena zbog ispoljavanja neželjenih efekata.

Tabela 5. Promena terapije nakon pozitivnog nalaza ¹⁸F-FDG PET/CT pregleda

	Prethodna terapija			Σ
	Kortikosteroidi	Kortikosteroidi + Metotreksat	Nema	
Pozitivni PET/CT				
Bez promene terapije	5	2	1	8
Smanjena doza kortikosteroida	1	0	0	1
Povećana doza kortikosteroida	19	1	35	55
Kortikosteroidi + Metotreksat	9	1	0	10
Σ	26	4	36	74

Sa druge strane, većini pacijenata sa negativnim nalazom ¹⁸F-FDG PET/CT, je smanjena ili isključena prethodna terapija (Tabela 6).

Tabela 6. Promena terapije nakon negativnog nalaza ¹⁸F-FDG PET/CT pregleda

	Prethodna terapija			Σ
	Kortikosteroidi	Kortikosteroidi + Metotreksat	Nema	
Negativni PET/CT				
Bez promene terapije	0	0	9	9
Smanjena doza kortikosteroida	4	0	0	4
Povećana doza kortikosteroida	2	0	0	2
Kortikosteroidi + Metotreksat	0	1	0	1
Σ	6	1	9	16

Među pacijentima sa normalnim nivoom ACE (n=51), terapije je bila promenjena mnogo češće kod onih koji su imali pozitivan ¹⁸F-FDG PET/CT nalaz (n = 33, 65%; P = 0,006, Fischerov test) (Tabela 7).

Tabela 7. Uticaj rezultata ¹⁸F-FDG PET/CT nalaza na promenu terapije kod pacijenata sa normalnim nivoom ACE

PET/CT rezultat	Promenjena terapija		Ukupno
	Da	Ne	
Negativan	6	7	13
Pozitivan	33	5	38
Ukupno	39	12	51

P= 0,006; Fisherov test

Univarijantna (OR, 13,47; 95% CI 3,89-46,59; P < 0,001) i multivarijantana analiza logističke regresije (OR, 17,1; 95% CI 3,89-74,60; P < 0,001) su ukazale da pozitivni nalaz ¹⁸F-FDG PET/CT predstavlja nezavisni prediktor promene prethodne terapije tokom perioda praćenja (Tabela 8. i Tabela 9.), dok druge varijable poput starosti, pola, CT nalaza, nivoa ACE ili prethodne terapije nisu imale uticaja.

Tokom perioda praćenja 42 (47%) pacijenta se izjasnilo da nema simptome bolesti ili da su oni manje izraženi, 38 (42%) je imalo iste simptome dok je 10 (11%) imalo izraženije simptome. Multivarijantna analiza u okviru Cox regresionog modela je pokazala da su jedino stariji pacijenti (HR, 1,03 ; 95% CI 1,00-1,05; P = 0,030) sa pozitivnim nalazom ¹⁸F-FDG PET/CT imali izraženije simptome bolesti tokom perioda praćenja. Druge varijable poput nivoa ACE i pola nisu imale uticaj na pogoršanje simptoma.

Tabela 8. Uticaj demografskih, kliničkih, imidžing i laboratorijskih karakteristika na promenu terapije tokom perioda praćenja 90 pacijenata sa aktivnom hroničnom sarkoidozom (univarijantna analiza)

	Univarijantna analiza		
	OR	95% CI	P
Starost (≤ 35 god. vs. > 35 god.)	0,62	0,13-3,03	0,55
Pol (muški vs. ženski)	0,99	0,33-2,97	0,98
Nivo ACE (patološki vs. normalni)	2,09	0,67-6,54	0,20
PET/CT rezultat (pozitivan vs. negativan)	13,47	3,89-46,59	< 0,001
MDCT rezultat (pozitivan vs. negativan)	1,08	0,21-5,63	0,92
Prethodna terapija (da vs. ne)	1,55	0,53-4,52	0,42

OR- unakrsni odnos; CI-interval poverenja; P-vrednost za logističku regresionu analizu

Tabela 9. Uticaj demografskih, kliničkih, imidžing i laboratorijskih karakteristika na promenu terapije tokom perioda praćenja 90 pacijenata sa aktivnom hroničnom sarkoidozom (multivarijantna analiza)

	Multivarijantna analiza		
	OR	95% CI	P
Starost (≤ 35 god_ vs. > 35 god.)	0,70	0,12-4,12	0,69
Pol (muški vs. ženski)	1,12	0,32-4,00	0,86
Nivo ACE (patološki vs. normalni)	1,38	0,38-5,05	0,63
PET/CT rezultat (pozitivan vs. negativan)	10,80	2,82-41,39	< 0,001
MDCT rezultat (pozitivan vs. negativan)	0,53	0,07-3,97	0,53
Prethodna terapija (da vs. ne)	1,37	0,39-4,82	0,62

OR- unakrsni odnos; CI-interval poverenja; P-vrednost za logističku regresionu analizu

5.4. Karakteristike studijske populacije na kontrolnom pregledu

Razlika između prvog i kontrolnog ^{18}F -FDG PET/CT pregleda

Trideset pacijenata (10 muškaraca i 20 žena, prosečne starosti 46 ± 11 god.) je došlo na kontrolni ^{18}F -FDG PET/CT pregled, koji je održan 12 ± 5 meseci nakon prvog. Na osnovu kvalitativnog (vizuelnog) poređenja nalaza prvog i kontrolnog ^{18}F -FDG PET/CT pregleda uočeno je odsustvo inflamatorne bolesti kod 9 pacijenata, manja inflamatorna aktivnost kod 12 i izraženija inflamatorna aktivnost bolesti kod 9 pacijenata. Kvantitativnom analizom su dobijeni rezultati koji ukazuju da je prosečan SUVmax kod svih 30 pacijenata bio značajno niži na kontrolnom pregledu u odnosu na početni ^{18}F -FDG PET/CT (Tabela 10). Značajno smanjenje SUV max vrednosti je uočeno u medijastinalnim limfnim čvorovima dok je smanjenje SUV max u plućima i van torakalnim lokalizacijama bilo statistički nesignifikantno (Tabela 10).

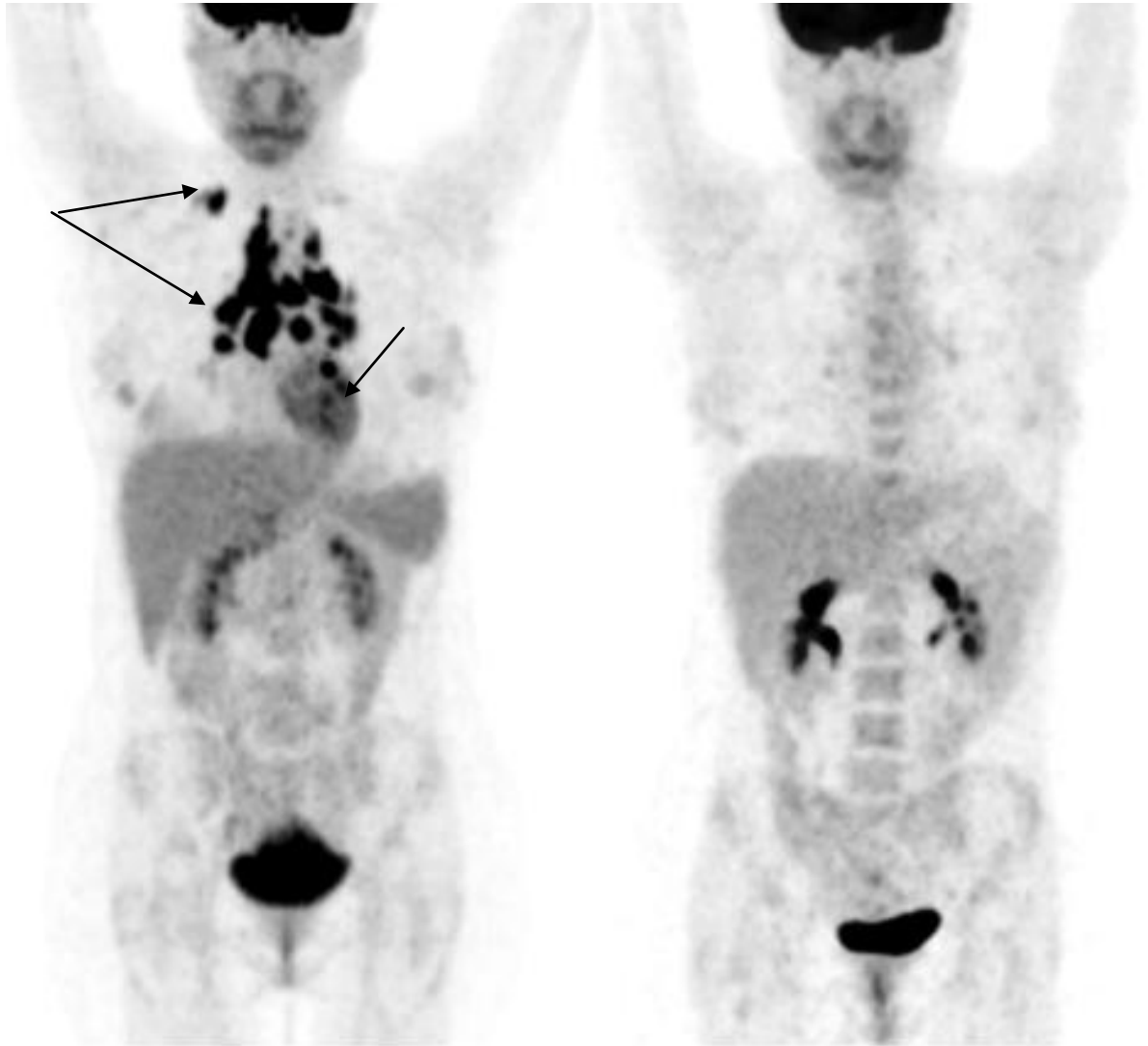
Tabela 10. Razlika u SUV max vrednostima između prvog i kontrolnog ^{18}F -FDG PET/CT pregleda

SUV max	Prvi ^{18}F -FDG PET/CT pregled	Kontrolni ^{18}F -FDG PET/CT pregled	P
Ukupni	8,46±3,52	4,90±0,96	0,006
U plućima	7,36±3,30	6,49±7,48	0,973
U medijastinumu	9,00±5,58	5,48±3,99	0,031
U ekstratorakalnim organima	8,95±3,35	7,47±4,47	0,493

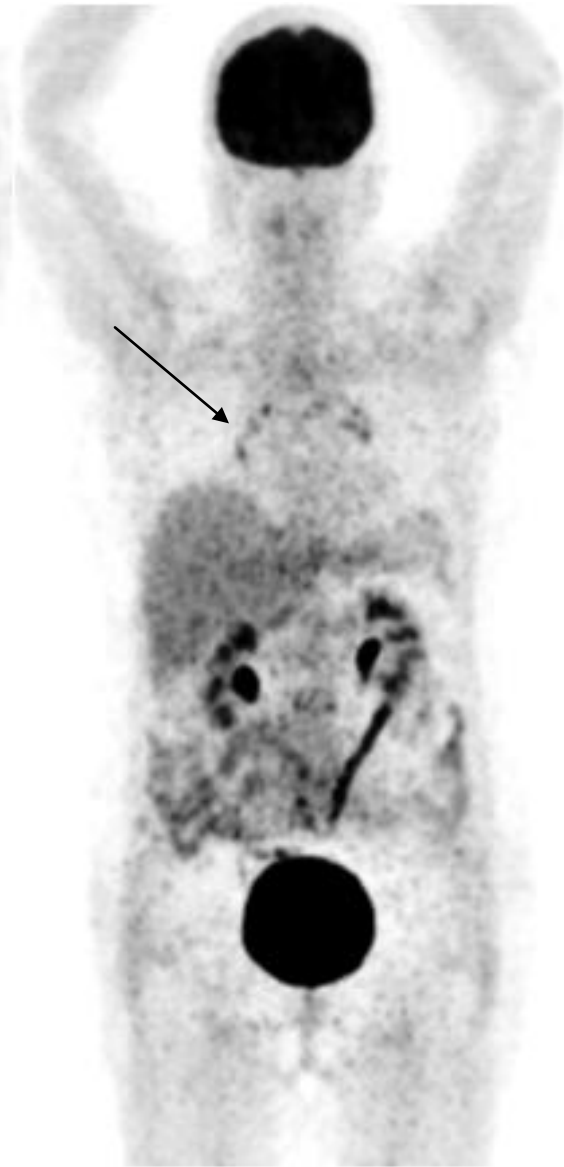
Najizraženije smanjenje SUV max vrednosti je uočeno kod devet pacijenata, gde na kontrolnom pregledu nije bilo inflamatorne aktivnosti i gde su SUV max vrednosti pale za 80% ($7,56 \pm 2,13$ vs. $1,53 \pm 0,52$, $P < 0,001$), Slika 4.

Kod dvanaest pacijenata na kontrolnom pregledu je došlo do smanjenja inflamatorne aktivnosti i pada SUV max vrednosti za 41% ($9,10 \pm 3,93$ vs. $5,38 \pm 2,74$, $P < 0,01$), Slika 5.

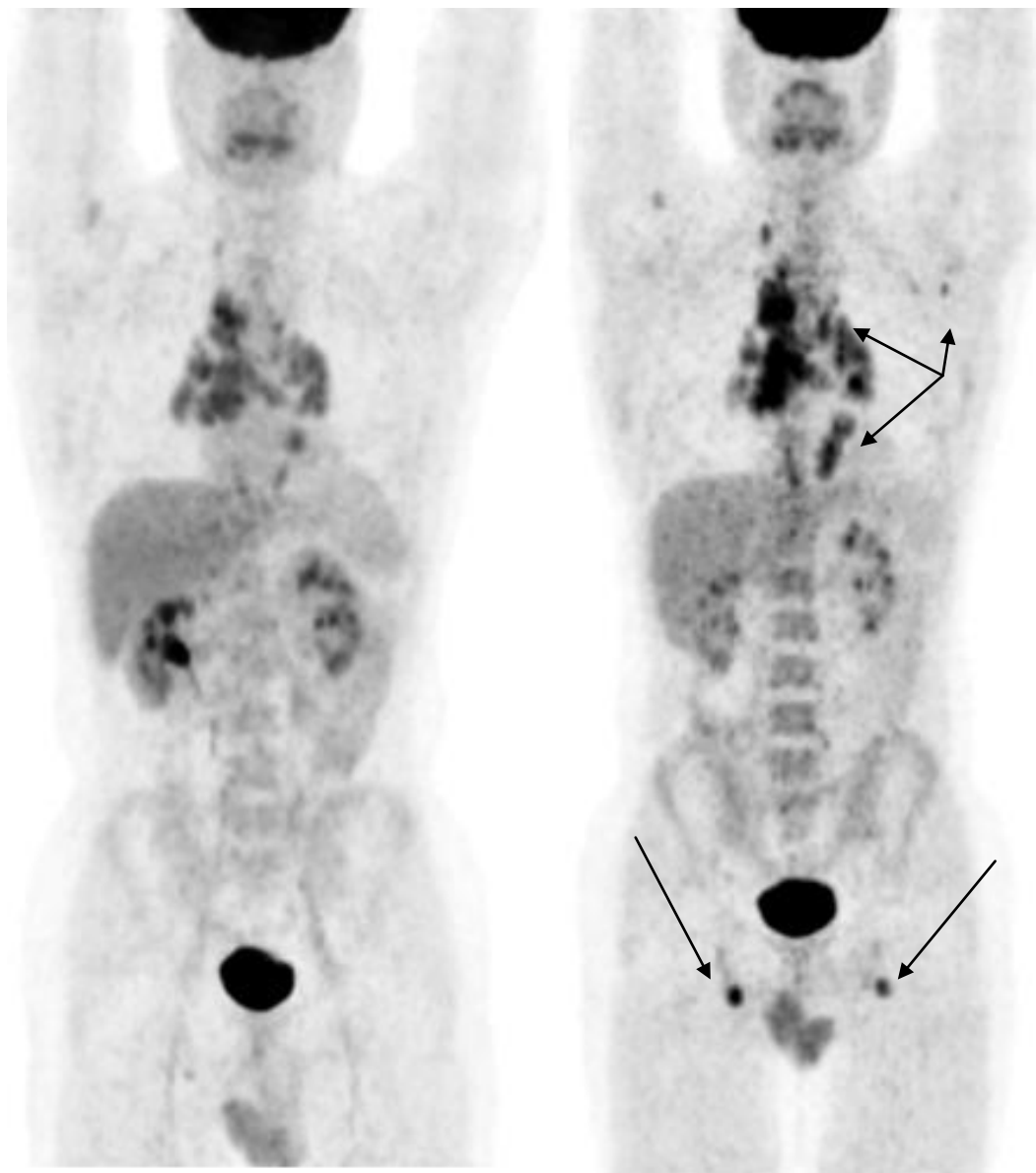
Ipak je postojalo devet pacijenata kod kojih je na kontrolnom pregledu detektovano pogoršanje bolesti sa skokom SUV max vrednosti od 54% ($8,03 \pm 4,41$ vs. $12,34 \pm 6,49$, $P < 0,01$), Slika 6. Ovi rezultati potvrđuju našu pretpostavku da će se smanjeiti inflamatorna aktivnost na kontrolnom ^{18}F -FDG PET/CT pregledu kod većine pacijenata koji su uzimali terapiju.

A**B**

Slika 4. Pacijent sa hroničnom sarkoidozom, pokazuje potpuni gubitak inflamatorne aktivnosti na kontrolnom ^{18}F -FDG PET/CT pregledu. Na prvom ^{18}F -FDG PET/CT pregledu (Slika A) se uočava intenzivno nakupljanje radiofarmaka u desnom subklavikularnom limfnom čvoru, u limfnim čvorovima medijastinuma obostrano, kao i u srčanom mišiću. Na kontrolnom pregledu (Slika B) bez pojačanog nakupljanja radiofarmaka u prethodno opisanim lokalizacijama, što odgovara potpunoj remisiji bolesti.

A**B**

Slika 5. Pacijent sa hroničnom sarkoidozom koji na kontrolnom pregledu pokazuje delimično smanjenje inflamatorne aktivnosti. Prvi ^{18}F -FDG PET/CT pregled (Slika A) pokazuje pojačano nakupljanje radiofarmaka u aksilarnim i mediastinalnim limfnim čvorovima. Na kontrolnom ^{18}F -FDG PET/CT pregledu (Slika B) zapaža se diskretno pojačano nakupljanje radiofarmaka, koje je po intenzitetu i raširenosti manje u odnosu na prvi nalaz (Slika A). Kontrolni nalaz odgovara parcijalnoj remisiji bolesti.

A**B**

Slika 6. Pacijent sa hroničnom sarkoidozom koji ima progresiju bolesti na kontrolnom pregledu. Na kontrolnom ^{18}F -FDG PET/CT pregledu (slika B) se uočava pojačan intenzitet vezivanja radiofarmaka u aksilarnim i medijastinalnim limfnim čvorovima (strelice) u odnosu na prvi ^{18}F -FDG PET/CT pregled (slika A), kao i širenje bolesti u ingvinalne limfne čvorove obostrano (strelice).

Nevezano za promene u SUV vrednostima, uočili smo da postoje promene u lokalizaciji bolesti između dva pregleda kod sedamnaest pacijenata. Od toga je devetoro pacijenata imalo potpuni gubitak inflamatorne aktivnosti (normalan nalaz), a kod četiri pacijenta uočeno širenje inflamatorne aktivne bolesti. Kod ostalih četvoro pacijenata, bolest je i dalje bila prisutna, mada u manje raširenom obliku (Tabela 11). Kod preostalih trinaest pacijenata lokalizacija bolesti je ostala ista kao na prvom ¹⁸F-FDG PET/CT pregledu.

Tabela 11. Promena u lokalizaciji bolesti između dva ¹⁸F-FDG PET/CT pregleda

		PET 2 lokalizacija					
		Pluća	Pluća i medijastinalni limfni čvorovi	Toraks i ekstratorakalne lokalizacije	Ekstratorakalne lokalizacije	Normalan nalaz	Σ
PET 1 lokalizacija	Pluća	1*	0	0	0	1**	2
	Pluća i medijastinalni limfni čvorovi	0	8*	2†	1†	4**	15
	Toraks i ekstratorakalne lokalizacije	1**	1**	4*	2**	3**	11
	Ekstratorakalne lokalizacije	0	0	1†	0	1**	2
	Σ	2	9	7	3	9	30

* Ista lokalizacija na PET1 i PET2 (n=13)

**PET2 Poboljšanje bolesti na PET2 (n=13)

†PET2 prikazuje pogoršanje u odnosu na PET1 (n=4)

Što se tiče simptoma bolesti, na kontrolnom pregledu 10 pacijenata je prijavilo da nema tegobe ili ima manje izražene tegobe (zamor, bolove u kostima, kašalj, glavobolju, otežano disanje, bolove u grudima ili povišenu temperaturu).

Petnaest pacijenata je izjavilo da ima iste simptome bolesti kao i na prvom ^{18}F -FDG PET/CT pregledu, dok je 5 imalo izraženije simptome. Promene na ^{18}F -FDG PET/CT su bile u skladu sa promenama kliničkih simptoma ($P=0,019$, Fisherov test), (Tabela 12).

Tabela 12. Poređenje nalaza dva ^{18}F -FDG PET/CT pregleda i simptoma bolesti

Promene u simptomima bolesti između dva ^{18}F -FDG PET/CT pregleda	Promene između dva ^{18}F -FDG PET/CT nalaza		Ukupno
	Poboljšanje/ Isto stanje	Pogoršanje	
Bez simptoma/ manji simptomi	20*	5	25
Izraženiji simptomi	1	4	5
Ukupno	21	9	30

*Od toga 9 pacijenata nema simptome bolesti

$P = 0,019$; Fisherov test

Vrednosti ACE se nisu statistički značajno promenile u odnosu na prvi ^{18}F -FDG PET/CT pregled ($49,80 \pm 19,25$ vs. $46,35 \pm 25,58$, $P = 0,522$). Takođe, nije bilo značajne razlike u ACE vrednostima kod 21 pacijenata kod kojih je na kontrolnom ^{18}F -FDG PET/CT pregledu došlo do pada inflamatorne aktivnosti ($49,96 \pm 19,54$ vs. $45,10 \pm 25,01$, $P = 0,459$) ni kod 9 pacijenata sa pojačanom inflamatornom aktivnosti ($53,20 \pm 12,70$ vs. $51,60 \pm 30,30$, $P = 0,937$).

Poređenje među pacijentima koji su došli na kontrolni ¹⁸F-FDG PET/CT pregled i između onih koji nisu

Među 36 pacijenata koji nisu došli na kontrolni ¹⁸F-FDG PET/CT pregled, bilo je 13 muškaraca i 23 žene (starosti 46± 12 godina). Kada je urađeno poređenje između pacijenata koji su došli na kontrolni ¹⁸F-FDG PET/CT pregled i onih koji nisu, nije postojala razlika po starosnoj distribuciji, kao ni po polu (Tabela 13 i 14). Takođe ove dve grupe se nisu razlikovale ni po karakteristikama na prvom ¹⁸F-FDG PET/CT pregledu, tj. ni po simptomima bolesti, lokalizaciji bolesti, SUV max, ACE vrednostima ili terapiji koja je propisana nakon prvog ¹⁸F-FDG PET/CT pregleda.

Tabela 13. Poređenje pacijenata koji su došli i onih koji nisu došli na kontrolni ¹⁸F-FDG PET/CT pregled u odnosu na starost, pol i lokalizaciju bolesti

	Kontrolni ¹⁸ F-FDG PET/CT		P
	Da (n=30)	Ne (n=36)	
Prosečna starost (godine)	46±11	46±13	0,752
Opseg	28-70	27-72	
Pol			
Muški	10 (33%)	13 (36%)	0,184
Ženski	20 (67%)	23 (64%)	
Lokalizacija bolesti			
Samo torakalna	17 (57%)	14 (39%)	0,150
Torakalna i ekstratorakalna	13 (43%)	22 (61%)	

Tabela 14. Poređenje pacijenata koji su došli i onih koji nisu došli na kontrolni ¹⁸F-FDG PET/CT pregled u odnosu na SUV max, nivo ACE i vrstu terapije propisanu nakon prvog ¹⁸F-FDG PET/CT pregleda

	Kontrolni ¹⁸ F-FDG PET/CT		P
	Da (n=30)	Ne (n=36)	
SUV max (X±SD)	8,46±3,52	8,72±4,32	0,411
Opseg	3,3-20,09	3,81-23,96	
ACE vrednosti (X±SD) U/L	51±18	55±20	0,411
Opseg	10-115	10-104	
Terapija			
Veće doze kortikosteroida	27 (90%)	29 (81%)	0,327
Kortikosteroidi+ metotreksat	3 (10%)	7 (19%)	

6. DISKUSIJA

Ova studija je otkrila neke novine vezane za korisnost ^{18}F -FDG PET/CT. Naši rezultati ukazuju da je ovaj pregled koristan za dijagnostikovanje i praćenje pacijenata sa hroničnim oblikom sarkoidoze. Prvo, ^{18}F -FDG PET/CT je detektovao aktivne inflamatorne promene kod 82% pacijenata sa perzistentnim simptomima. Takođe kod ovih pacijenata su detektovane prethodno neuočene lokalizacije ekstratorakalne bolesti. Drugo, iako se pretpostavlja da su nivoi ACE uglavnom viši kod pacijenata sa pozitivnim ^{18}F -FDG PET/CT nalazom, kod gotovo polovine tih pacijenata smo uočili normalne vrednosti ACE. Takođe, utvrdili smo da je na odluku kliničara o promeni terapije, tokom perioda praćenja, jedino uticalo postojanje pozitivnog nalaza ^{18}F -FDG PET/CT.

Procena inflamatorne aktivnosti pacijenata sa hroničnom sarkoidozom, sa perzistentnim simptomima i dalje predstavlja izazov zbog nedostatka zlatnog standarda (11). Dijagnostička procedura koja bi mogla da ispunjava te kriterijume morala bi da detektuje i kvantifikuje inflamatornu i granulomatoznu reakciju u plućima i drugim lokalizacijama. Ova studija ukazuje da se ovo može uspešno postići uz pomoć ^{18}F -FDG PET/CT pregleda, jer je detektovao jedno ili više mesta aktivne inflamacije kod 82% naše studijske populacije sa hroničnom sarkoidozom. Žarišta aktivne inflamacije nađena ovim ^{18}F -FDG PET/CT pregledom su najčešće lokalizovana u toraksu, što je u skladu sa rezultatima prethodnih studija (26, 32, 38). Ipak, pulmonalni infiltrati i njihova distribucija se bolje vizualizuju na MDCT-u. Detaljnija analiza plućnog parenhima, može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi bolesti odnosno može ukazati da li je bolest predominantno vaskularna, vezana za vazdušne puteve, limfne čvorove ili intersticijum. Iako je MDCT informativan po pitanju distribucije bolesti, njegovi nalazi ništa bolje ne koreliraju od klasične radiografije sa kliničkom slikom i funkcionalnim parametrima sarkoidoze (39).

Bez obzira na činjenicu da su nalazi ^{18}F -FDG PET/CT i MDCT bili dosta slični, ^{18}F -FDG PET/CT je jedini uspeo da detektuje prethodno nepoznata mesta

sa aktivnom inflamacijom. Sličnost između ove dve metode se može objasniti činjenicom da je većina pacijenata već imala detektovanu plućnu bolest i putem ^{18}F -FDG PET/CT-a i MDCT-a. Ipak, nodularne promene, konsolidacije plućnog parenhima i promene tipa „mlečnog stakla“ na MDCT mogu predstavljati granulomatoznu inflamaciju, fibrozu ili njihovu kombinaciju (40).

Na taj način je ^{18}F -FDG PET/CT je otkrio nova žarišta infekcije kod 18% pacijenata i to u kostima, retroperitonealnim limfnim čvorovima, limfnim čvorovima cervikalnog regiona, kao i u promenama u jetri i slezini. Ovi podaci su u skladu sa rezultatima Teirsteina i saradnika koji su uočili da su putem ^{18}F -FDG PET pregleda pronađene prethodno neprepoznate lokacije aktivne sarkoidoze kod 15% pacijenata. Kod ovih pacijenata ni klinički ni radiografski rezultati (Ro, MDCT) nisu govorili u prilog prisustva aktivne sarkoidoze na tim lokalizacijama (26). Takođe veća prevalencija sarkoidoze (34%) u koštanom sistemu i kičmenoj moždini nije uočena na MDCT dok je bila očigledna na ^{18}F -FDG PET pregledu (41). Nove informacije dobijene ^{18}F -FDG PET/CT pregledom su uticale na način daljeg lečenja ovih pacijenata.

Danas se smatra da intersticijalni pneumonitis sa infiltracijom makrofagaga i limfocita predstavlja početnu leziju u nastanku plućne sarkoidoze, praćene stvaranjem karakterističnih epiteloidnih granuloma. Količina ACE stvorenog od strane granuloma, može odražavati nivo inflamacije (42). Bez obzira što se vrednost serumskog ACE predstavlja najčešće korišćen marker inflamacije kod sarkoidoze, njegova senzitivnost je između 34% i 77% (14, 43, 44). U ovoj studiji nivoi ACE su bili značajno viši kod pacijenata sa pozitivnim tj. patološkim nalazom ^{18}F -FDG PET/CT.

Ranije studije ukazuju da su povišene vrednosti ACE povezane sa lošijim kliničkim nalazom i pozitivnim nalazom ^{67}Ga skena (45).

U našoj studiji skoro polovina pacijenta sa pozitivnim ^{18}F -FDG PET/CT nalazom je imala normalne vrednosti ACE. Slične podatke su u skorije vreme publikovali Mostard i saradnici (32), uočivši da je negativna prediktivna vrednost ACE umerena to jest iznosi 65%. To nam govori da normalne vrednosti ACE ne

mogu isključiti prisustvo aktivne inflamatorne bolesti. U tom smislu je ^{18}F -FDG PET/CT pregled veoma koristan kod pacijenta sa normalnim vrednostima ACE i može imati značajan uticaj na dalji terapijski pristup kod ovih pacijenata.

U poslednje vreme je publikovano nekoliko prikaza slučajeva kao i studija sa manjim brojem ispitanika koji su ukazivali na korisnost ^{18}F -FDG PET i ^{18}F -FDG PET/CT u praćenju efekta terapije kod pacijenata sa sarkoidozom (33-36). Po našem saznanju, ovo istraživanje predstavlja prvu prospektivnu studiju, koja je posmatrala uticaj ^{18}F -FDG PET/CT rezultata na dalji terapijski tretman ovih pacijenata. Tokom perioda praćenja, uočili smo da je kod 81% pacijenata nakon urađenog ^{18}F -FDG PET/CT pregleda došlo do promene početne terapije ili do uvođenja nove terapije. Na osnovu rezultata multivarijantne analize koja je uključivala nekoliko potencijalno relevantnih podataka, utvrđeno je da je jedino pozitivan rezultat ^{18}F -FDG PET/CT bio nezavisni prediktor promene terapije tokom perioda praćenja.

Eliminisanje MDCT iz modela, se može objasniti delimičnim preklapanjem sa rezultatima ^{18}F -FDG PET/CT, usled nedostatka statistički značajne razlike među ovim dijagnostičkim procedurama. Sa druge strane, treba uzeti u obzir različitu senzitivnost MDCT i ^{18}F -FDG PET/CT u detekciji promena zahvaćenih sarkoidozom. MDCT je bio bolji u detekciji stadijuma I i II bolesti, dok je ^{18}F -FDG PET/CT bio bolji u uočavanju aktivnih granulomatoznih promena u kostima, jetri, slezini i retroperitonealnim limfnim čvorovima. Krajnji rezultati ove studije nam sugerišu da su kliničari češće menjali terapiju ukoliko je bolest bila raširenija, što je bilo jedino moguće detektovati putem ^{18}F -FDG PET/CT. Iako je prisustvo distorzije, cista ili bronhiektazija na CT bilo povezano sa lošijim terapijskim odgovorom (46), manja pouzdanost CT u našoj studiji se može objasniti skorašnjim naučnim saznanjima koja iznose sumnju u korisnost MDCT u predikciji ishoda bolesti i proceni odgovora na terapiju (47).

Priznajemo da odluka o promeni terapije na osnovu ^{18}F -FDG PET/CT nalaza može biti uslovljena relativno skorom upotrebom ove tehnike u našoj

instituciji. Ipak iz prethodne diskusije uočavamo da su kliničari sa ozbiljnošću uzimali ^{18}F -FDG PET/CT rezultate prilikom promene terapije.

^{18}F -FDG PET/CT je pokazao prednost u odnosu na klasičnu radiografiju i MDCT u detekciji ekstratorakalnih lokalizacija inflamacije. Takođe, ^{18}F -FDG PET/CT je detektovao aktivnu bolest u velikom broju pacijenata sa normalnim nivoom ACE. Ne treba zaboraviti to da su nalazi ^{18}F -FDG PET/CT bili obično patološki kod starijih pacijenata koji su imali izraženije simptome bolesti, što je dalje uslovalo promenu prethodne terapije kod ovih pacijenata.

Kontrolni ^{18}F -FDG PET/CT pregled

U nastavku ove studije evaluirana je korisnost ^{18}F -FDG PET/CT u proceni terapijskog odgovora i praćenju pacijenata sa aktivnim oblikom hronične sarkoidoze. Naši rezultati ukazuju na smanjenje inflamatorne aktivnosti i raširenosti bolesti nakon godinu dana od uzimanja terapije. S druge strane, tokom perioda praćenja nije bilo značajne promene u nivoima ACE. Promene na ^{18}F -FDG PET/CT pregledu su mahom bile u skladu sa percepcijom pacijenata o simptomima bolesti. To nam pokazuje da ^{18}F -FDG PET/CT pregled može biti koristan u praćenju terapijskog odgovora pacijenata sa hroničnom sarkoidozom. Smanjenje inflamatorne aktivnosti (SUV max) se razlikovalo u različitim lokalizacijama bolesti. Pad SUV vrednosti je bio najizraženiji u medijastinalnim limfnim čvorovima, dok je u drugim lokalizacijama bio statistički nesignifikantan. Ovo se može objasniti sadašnjom hipotezom o nastanku sarkoidoze, koja govori da je u osnovi oboljenja alveolitis (48, 49). Verovatno se zato u medijastinalnim lokalizacijama najbolje uočava dobar terapijski odgovor.

Promene u lokalizaciji aktivne bolesti na ^{18}F -FDG PET/CT pregledu su bile prisutne kod više od polovine pacijenata. To potvrđuje prednost ^{18}F -FDG PET/CT nad drugim dijagnostičkim tehnikama u evaluaciji bolesti kod pacijenata sa sarkoidozom (12, 32, 41, 50). Terapijski odgovor je takođe varirao. Kvalitativnom procenom ^{18}F -FDG PET/CT nalaza uočeno je odsustvo

inflamatorne aktivnosti kod 9 pacijenata gde je došlo do pada SUV max za 80%, tako da je SUV max na kontrolnom pregledu bio u okviru normalnih vrednosti (oko 1,50). Dvanaest pacijenata je imalo pad SUV max od 41%, a devet pacijenata porast SUV max od 54%. Ovakav raznolik odgovor na terapiju je uskladu sa rezultatima prethodnih studija gde je pad SUV max u limfnim čvorovima, plućima i drugim organima bio kod 11 od 36 (31%) pacijenata (26). Ovo je značajno manje od rezultata studije koja je proučavala promene nakon terapije infliksimabom, gde je kod 92% pacijenata (11/12 pacijenata) došlo do pada SUV max za $63 \pm 22\%$ (36). Ova diskrepanca se može objasniti različitim vrstama terapije među ovim studijama.

Na kontrolnom pregledu su simptomi bolesti (zamor, kašalj, glavobolja bolovi u grudima itd.) ipak bili prisutni kod dve trećine pacijenata. Ozbiljnost simptoma je bila slična kao na prethodnom pregledu kod gotovo polovine pacijenata dok su simptomi bili intenzivniji kod 16% na kontrolnom pregledu. Na taj način smo indirektno (na osnovu subjektivnog osećaja pacijenata) validirali hipotezu da ^{18}F -FDG PET/CT može da bude u skladu sa simptomima i može da adekvatno proceni terapijski odgovor. Prisustvo pojedinih diskrepantnih nalaza se može objasniti multiorganskom prirodom bolesti i raznovrsnim simptomima. To se posebno odnosi na zamor koji je čest i perzistentan simptom kod sarkoidoze ali je takođe prisutan i kod raznih drugih bolesti (51, 52). Još jedan razlog nastanka eventualne diskrepance može biti posledica pristrasnosti, zbog vremena proteklog između dva pregleda. Naši rezultati ukazuju da ^{18}F -FDG PET/CT predstavlja objektivnu dijagnostičku proceduru koja može da pomogne kliničkoj evaluaciji terapijskog odgovora kod pacijenata sa aktivnom hroničnom sarkoidozom.

Iako se vrednosti serumskog ACE, koji se stvara u sarkoidnim granulomima, često koriste u evaluaciji i planiranju terapije, poznato je da su povišene vrednosti ACE prisutne kod samo 60% pacijenata sa hroničnom sarkoidozom, kao i da ove vrednosti nisu u korelaciji sa ozbiljnošću bolesti, progresijom, kliničkim tokom i terapijskim odgovorom (7, 11, 13).

Naši rezultati su pokazali da nije bilo promene u vrednostima ACE na kontrolnom pregledu u čitavoj studijskoj populaciji, tako i kod pacijenata koji su došli i onih koji nisu došli na kontrolni ¹⁸F-FDG PET/CT pregled, što potvrđuje njegovu limitiranu upotrebu u praćenju terapijskog odgovora (53-55).

Ova studija je imala i neke limitacije. Kao prvo, obzirom da ne postoji test koji bi precizno evaluirao prisustvo inflamatorne aktivnosti u hroničnoj sarkoidozi, naši rezultati nisu mogli biti poređeni sa zlatnim standardom. U odsustvu zlatnog standarda, vršili smo poređenje naših rezultata sa vrednostima serumskog ACE, koji se i dalje smatra biohemijskim markerom aktivne sarkoidoze, bez obzira na svoje nedostatke (nespecifičnost). Na kontrolnom pregledu smo iz tog razloga koristili simptome bolesti i na taj način obezbedili eksternu validaciju rezultata.

Druga potencijalna limitacija ove studije je relativno kratak period praćenja. Obzirom da naši rezultati pokazuju da je gotovo polovina ispitivanih pacijenata imala perzistentne simptome uprkos promeni terapije, smatramo da bi nakon dužeg perioda praćenja od dve godine moglo da dođe do poboljšanja simptoma nakon terapije kortikosteroidima (29, 30).

Još jedna potencijalna limitacija je relativno mali odziv ispitanika da dođu na kontrolni pregled. Ipak, na osnovu našeg saznanja i podataka iz literature, populacija od 30 pacijenata je bila najveća opisana populacija u sličnim studijama praćenja koje su se bavile evaluacijom terapijskog odgovora ¹⁸F-FDG PET/CT -om kod pacijenata sa hroničnom sarkoidozom. Kako bi izbegli pristrasnost prilikom odabira populacije na kontrolnom pregledu, napravili smo poređenje pacijenata koji su došli na kontrolni ¹⁸F-FDG PET/CT pregled i onih koji nisu. Naši rezultati su pokazali da se ove grupe ne razlikuju po starosti, polu, kliničkim karakteristikama i terapiji prepisanoj nakon prvog ¹⁸F-FDG PET/CT pregleda, što omogućava generalizaciju naših rezultata.

Rezultati ove studije (56, 57) potvrđuju korisnost ¹⁸F-FDG PET/CT pregleda u detekciji lokacija aktivne inflamatorne bolesti, posebno kod pacijenata sa normalnim nivoima ACE. Takođe naši rezultati pokazuju da je potrebno uzeti

u obzir nalaze prvog ^{18}F -FDG PET/CT pregleda prilikom planiranja terapije. Kontrolni ^{18}F -FDG PET/CT pregled omogućava procenu raširenosti bolesti nakon terapije a takođe i dopunjava informacije o kliničkim simptomima dobijenim od strane pacijenata.

Potrebne su veće studije koje bi proučavale specifičnost terapijskog odgovora kod različitih vrsta terapije kao i kod različitih formi bolesti. Buduće studije bi trebale da detaljnije ispituju povezanost nalaza histologije, dijagnostičkih procedura i nivoa ACE, što nije obuhvaćeno ovom studijom. Sve prethodno navedeno ukazuje na činjenicu da se radi o interesantnoj, nedovoljno evaluiranoj oblasti koja bi trebala da se dalje ispituje na što većem broju pacijenata sa što dužim periodom praćenja, kako bi se dobilo što više informacija o ovom kliničkom entitetu.

7. ZAKLJUČCI

Na osnovu svih prikazanih rezultata i diskusije mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Ovo istraživanje je pokazalo da ^{18}F -FDG PET/CT predstavlja korisnu dijagnostičku proceduru koja može da detektuje mesta aktivne infekcije, što je posebno korisno kod pacijenata sa hroničnom sarkoidozom i perzistentnim simptomima, i to posebno kod starijih pacijenata sa normalnim vrednostima ACE.
2. Rezultati ^{18}F -FDG PET/CT pregleda i MDCT pregleda nisu pokazali statistički značajnu razliku, mada je uočeno da ^{18}F -FDG PET/CT pregled bolje detektuje ekstratorakalne lokalizacije bolesti.
3. Vrednost ACE enzima je bila statistički značajno viša kod pacijenata sa patološkim nalazom ^{18}F -FDG PET/CT u odnosu na one sa normalnim nalazom. Ipak u dve trećine pacijenata sa normalnim vrednostima ACE, ^{18}F -FDG PET/CT je bio patološki.
4. ^{18}F -FDG PET/CT rezultati su obezbedili dovoljno relevantnih i novih informacija o proširenosti aktivne bolesti, tako da su kliničari odluku o promeni terapije zasnivali isključivo na osnovu ovog pregleda. Na odluku o promeni terapije nisu uticali parametri poput: pola, starosti, MDCT nalaza, ACE vrednosti ili prisustva prethodne terapije.
5. ^{18}F -FDG PET/CT dijagnostička procedura se može koristiti za detekciju ranog metaboličkog odgovora nakon primene kortikosteroidne/terapije metotreksatom kod pacijenata sa hroničnom sarkoidozom, jer naši rezultati ukazuju da je kod većine pacijenata na kontrolnom ^{18}F -FDG PET/CT pregledu došlo do značajnog

smanjenja prosečnih SUV vrednosti, što je najviše bilo izraženo u medijastinalnim limfnim čvorovima. Ipak, bilo je i pacijenata sa lošim terapijskim odgovorom, kod kojih su prosečne SUV vrednosti porasle. Takođe, na kontrolnom pregledu je došlo do značajne redistribucije bolesti kod većine pacijenata koja je mahom bila u smislu održavanja ili smanjenja raširenosti bolesti. Pacijenti sa lošim terapijskim odgovorom su pored porasta SUV vrednosti na kontrolnom pregledu imali i više raširenu bolest.

6. Vrednosti ACE enzima na kontrolnom pregledu nisu pokazale statistički značajan pad i nisu imale značajnu ulogu u evaluaciji terapijskog odgovora.

Na kontrolnom pregledu je većina ispitanika imala simptome bolesti. Rezultati ¹⁸F-FDG PET/CT pregleda su visoko značajno korelirali sa simptomima bolesti, čime se opravdava i upotreba ove dijagnostičke procedure u praćenju efekta terapije kod osoba sa hroničnom sarkoidozom.

8. LITERATURA

1. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2153-65
2. Đurić O. Sarkoidoza. In: Manojlović D, ed. *Interna medicina.* Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2003: 587-593
3. Terushkin V, Stern BJ, Judson MA, et al. Neurosarcoidosis: presentations and management. *Neurologist.* 2010;16(1):2-15
4. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(12):1324-30
5. Barnard J, Rose C, Newman L, Canner M, et al. Job and industry classifications associated with sarcoidosis in A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *J Occup Environ Med.* 2005;47(3):226-34
6. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med* 2005;201(5):755-67
7. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS), and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736-755
8. Balan A, Hoey ET, Sheerin F, et al. Multi-technique imaging of sarcoidosis. *Clin Radiol.* 2010;65(9):750-60
9. Cox CE, Davis-Allen A, Judson MA. Sarcoidosis. *Med Clin North Am.* 2005;89:817-828
10. Malaisamy S, Dalal B, Bimenyuy C, Soubani AO. The Clinical and radiologic features of nodular pulmonary sarcoidosis. *Lung.* 2009;187:9-15

11. Costabel U, Du Bois R, Eklund A, et al. Consensus conference: activity of sarcoidosis. Third WASOG meeting, Los Angeles, USA, September 8-11, 1993. *Eur Respir J.* 1994;7(3):624-7
12. Mana J, Game C. Molecular imaging in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17:325-331
13. McGrath DS, Foley PJ, Petrek M, et al. Ace gene I/D polymorphism and sarcoidosis pulmonary disease severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 197-201
14. Keijsers RG, Verzijlbergen FJ, Oyen WJ, et al. 18F-FDG PET, genotype-corrected ACE and sIL-2R in newly diagnosed sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1131-1137
15. Kruit A, Grutters JC, Gerritsen WB, et al. ACE I/D-corrected Z-scores to identify normal and elevated ACE activity in sarcoidosis. *Respir Med.* 2007;101(3):510-5
16. Akira M, Kozuka T, Inoue Y, Sakatani M. Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2005;127:185-191
17. Lebtahi R, Crestani B, Belmatoug N, et al. Somatostatin receptor scintigraphy and gallium scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med.* 2001;42:21-26
18. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, et al. Comparative evaluation of ¹⁸F-FDG PET and ⁶⁷Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med.* 2006;47:1571-1576
19. Schuster DM, Alazraki N. Gallium and other agents in diseases of the lung. *Semin Nucl Med.* 2002;32:193-211
20. Lewis PJ, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis. *J Nucl Med.* 1994;35:1647-1649
21. Krüger S, Buckb AK, Mottaghyb FM et al. Use of integrated FDG-PET/CT in sarcoidosis. *Clin Imaging.* 2008;32:269-273
22. Kostakoglu L, Agress H Jr., Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics.* 2003;23:315-340

23. El-Haddad G, Zhuang H, Gupta N, Alavi A. Evolving role of positron emission tomography in the management of patients with inflammatory and other benign disorders. *Semin Nucl Med.* 2004;34:313-329
24. Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Oyen WJG. Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques. *J Nucl Med.* 2010;51:1937-1949
25. Love C, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ. FDG PET of infection and inflammation. *Radiographics.* 2005;25:1357-1368
26. Teirstein AS, Machac J, Almeida O, et al. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest.* 2007;132:1949-1953
27. Aide N, Allouache D, Ollivier Y, et al. Early 2'-deoxy-2'-[18F]fluoro-D-glucose PET metabolic response after corticosteroid therapy to differentiate cancer from sarcoidosis and sarcoid-like lesions. *Mol Imaging Biol.* 2009;11(4):224-8
28. Prabhakar HB, Rabinowitz CB, Gibbons FK, O'Donnell WJ, Shepard JA, Aquino SL. Imaging features of sarcoidosis on MDCT, FDG PET and PET/CT. *Am J Roentgenol.* 2008;190(3 suppl):S1-S6
29. Paramothayan S, Lasserson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2008;102:1-9
30. Vucinic V. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study review. *Current Opin Pulm Med.* 2002;8:470-476
31. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet.* 2003; 361(9363):1111-8
32. Mostard RLM, Voo S, van Kroonenburgh MJ, et al. Inflammatory activity assessment by F18 FDG-PET/CT in persistent symptomatic sarcoidosis. *Respir Med.* 2011;105:1917-1924
33. Braun JJ, Kessler R, Constantinesco A, Imperiale A. 18F-FDG PET/CT in sarcoidosis management: review and report of 20 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:1537-1543

34. Kaira K, Ishizuka T, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Mori M. Value of FDG positron emission tomography in monitoring the effects of therapy in progressive pulmonary sarcoidosis. *Clin Nucl Med.* 2007;32:114-116
35. Milman N, Mortensen J, Sloth C. Fluorodeoxyglucose PET scan in pulmonary sarcoidosis during treatment with inhaled and oral corticosteroids. *Respiration.* 2003;70:408-413
36. Keijsers RGM, Verzijbergen JF, van Diepen DM, van den Bosch JMM, Grutters JC. 18F-FDG PET in sarcoidosis: and observational study in 12 patients treated with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2008;25:143-150
37. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *RadioGraphics.* 2004;24:523-543
38. Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:102-120
39. Muller NL, Mawson JB, Mathieson JR, Abboud A, Ostrow DN, Champion P. Sarcoidosis: Correlation of CT with clinical, functional, and radiological findings. *Radiology.* 1989;171:613-618
40. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Wattinne L, Wallaert B, Duhamel A. Pulmonary sarcoidosis: role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and in prognosis assessment. *Radiology.* 1994; 191: 675-680
41. Mostard RL, Prompers L, Weijers RE, et al. F-18 FDG PET/CT for detecting bone and bone marrow involvement in sarcoidosis patients. *Clin Nucl Med.* 2012;37:21-25
42. Gilbert S, Steinbrech DS, Landas SK, Hunninghake GW. Amounts of angiotensin-converting enzyme mRNA reflect the burden of granulomas in granulomatous lung disease. *Am Rev Resp Dis.* 1993;148:483-486
43. Silverstein E, Friedland J, Lyons HA, Gourin A. Elevation of angiotensin-converting enzyme in granulomatous lymph nodes and serum in

- sarcoidosis: clinical and possible pathogenic significance. *Ann N Y Acad Sci.* 1976;278:498-513
44. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis – its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem.* 1989;26:13-8
 45. Lieberman J, Schleissner LA, Nosal A, Sastre A , Mishkin FS. Clinical Correlations of Serum Angiotensin- Converting Enzyme (ACE) in Sarcoidosis: A Longitudinal Study of Serum ACE, 67 gallium scans, chest roentgenograms, and pulmonary function. *Chest.*1983;84:522-528
 46. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, et al. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:1751–1757
 47. Wells A. High resolution computed tomography in sarcoidosis: a clinical perspective. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15: 140–146
 48. Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28 (1):36-52
 49. Rosen Y, Athanassiades TJ, Moon S, et al. Nongranulomatous interstitial pneumonitis in sarcoidosis. Relationship to development of epithelioid granulomas. *Chest* 1978;74 (2):122-5
 50. Keijsers RM, van den Heuvel DF, Grutters JC : Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2012; doi:10.1183/09031936.00088612.
 51. De Vries J, Rothkrantz-Kos S, van Dieijen-Visser MP, Drent M. The relationship between fatigue and clinical parameters in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:127-36
 52. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM : Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med.*2008;29:533-548.
 53. Pientinalho A, Ohmichi M, Lofroos AB, et al: The prognosis of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative five-year study of biopsy-proven cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000;17:158-166.

54. Gronhagen-Riska C, Selroos O, Niemisto M: Angiotensin converting enzyme. Serum levels as monitors of disease activity in corticosteroid-treated sarcoidosis. *Eur J Respir Dis.*1980;61:113-122.
55. Baughman RP, Ploysongsang Y, Roberts RD, et al: Effects of sarcoid and steroids on angiotensin-converting enzyme. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128:631-633.
56. Sobic-Saranovic D, Grozdic I, Videnovic-Ivanovic J, et al. The utility of 18F-fluoro-deoxy-glucose PET/CT for diagnosis and adjustment of therapy in patients with active chronic sarcoidosis. *J Nucl Med* 2012; 53(10):1543-1549.
57. Sobic-Saranovic D, Grozdic I, Videnovic-Ivanov J et al. Responsiveness of FDG PET/CT to treatment of patients with active chronic sarcoidosis. *Clin Nucl Med.*2013 (accepted 07.01.2013.).

BIOGRAFIJA AUTORA

Isidora Grozdić je 20.10.1982. godine rođena u Beogradu. Nakon završene osnovne škole i Treće beogradske gimnazije (Vukova diploma), 2001. godine je upisala Medicinski Fakultet u Beogradu. Tokom studiranja bila je stipendista Ministarstva za Nauku Republike Srbije. Završila je fakultet pre početka apsolventskog staza 2007. godine sa prosečnom ocenom 8,97. Nakon završenog stručnog staža i položenog državnog ispita, upisala je specijalističke akademske studije iz kardiologije 2007. i otpočela volontiranje na Institutu za kardiovaskularne bolesti Kliničkog Centra Srbije, kod akademika prof. dr Miodraga Ostojića. U tom periodu je bila stipendista "Fonda Srbije za vaše srce". Aktivno je učestvovala na lokalnim i evropskim kongresima i bila autor ili koautor na brojnim saopštenjima i radovima, kao i u kliničkim studijama.

Dve hiljade osme godine je upisala doktorske studije iz epidemiologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Od 2010. godine je u stalnom radnom odnosu u Centru za nuklearnu medicinu (odeljenje kardiopulmologije) Kliničkog Centra Srbije. Tokom 2010. i 2011. je kao stipendista IAEA (Internacionalne agencije za atomsku energiju) bila na dvomesečnom usavršavanju iz oblasti PET/CT dijagnostike u Hammersmith Hospital, London gde je dobila sertifikat, kao i na kursu iz nuklearne kardiologije u Beču. U 2011-oj je stekla uslov za prijavu doktorske teze. Trenutno je na specijalizaciji iz nuklearne medicine.

Isidora Grozdić je autor i koautor 4 rada in extenso u Current Contents (M21), 3 rada in extenso u Current Contents (M 23), jednog rada in extenso u Medline i dva rada in extenso u neindeksiranim domaćim časopisima. Ona je takođe autor i koautor brojnih abstrakata publikovanih i prezentiranih u međunarodnim i nacionalnim zbornicima radova i kongresima.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а ISIDORA GROZOIĆ

број индекса 08-DS-EP-24

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

PREDIKTIVNI ZNAČAJ POZITRONSKE EMISIJSKE TOMOGRAFIJE U
PROCENI AKTIVNOSTI BOLESTI KOD OSOBA SA HROMIČNOM SARKOIDOM

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 05.03.2013.

Isidora Grozović

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада


Име и презиме аутора ISIDORA GROZDIĆ

Број индекса 08-05-EP-24

Студијски програм DOKTORSKE STUDJE IZ EPIDEMIOLOGIJE

Наслов рада "PREDIKTIVNI ZNAČAJ POZITRONSKE EMISIJSKE TOMOGRAFIJE U PROCENI AKTIVNOSTI BOLESTI KOD OSOBA SA PRONIČNOM SARKOIDOM"

Ментор PROF. DR. DRAGANA ŠOBIĆ-ŠARANUČIĆ

Потписани/а 

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 05.03.2013

Isidora Prozuti

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

PREDIKTIVNI ZNAČAJ POZITRONSKE EMISIONE TOMOGRAFIJE
U PROCENI AKTIVNOSTI BOLESTI KOD OSOBA SA PRONIČNOM SARKOIDOM

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 05.03.2013.

Марија Прозети