

Oponentský posudek disertační práce:

## **„Přínos FDG PET/CT v diagnostice kardiovaskulárních zánětů“**

**autor: MUDr. David Zogala, Ústav nukleární medicíny 1. LF UK, Praha**

**školitel: MUDr. Jozef Kubinyi, PhD., FEBNM, Izotopcentrum Nitra**

Předložená disertační práce dr. Davida Zogaly se zabývá možnostmi diagnostiky infekce endovaskulárně implantovaných vaskulárních stentgraftů pomocí FDG PET/CT, v porovnání s možnostmi CT diagnostiky a snaží se o určení výtěžnosti propojení zobrazovacích metod s dalšími parametry: jak laboratorními (především markery zánětu), tak klinickými. Proto také se určení senzitivity hlavní zkoumané metody – FDG PET/CT - opírá o posouzení stavu zejména vaskulárními specialisty (lékaři, kteří provedli implantaci stentgraftu a dlouhodobě klinicky dané nemocné sledují).

V posledních 10 letech se poměr operovaných a endovaskulárně řešených aneurysmatických nebo disekujících onemocnění aorty zřetelně obrátil ve prospěch endovaskulární léčby, tzn. těžištěm léčby je endovaskulární implantace stentgraftů (EVAR). Důvodem je zejména vyšší věk nemocných. Ti pro četné své komorbidity spojené s věkem mají vysoké operační riziko a endovaskulární přístup je pro ně léčbou jednoznačně méně zatěžující. S přibývajícím počty takto léčených pacientů však vzniká potřeba přesné diagnostiky dvou nejčastějších komplikací těchto endovaskulárně léčených nemocných – vyhodnocení endoleaků a také infekcí implantovaných stentgraftů.

Vlastní práce D. Zogaly sestává ze dvou základních oddílů: na prvních 27 stranách je podán úvod do problematiky metod užívaných v zobrazování tepenných zánětů – od pozitronové emisní tomografie pomocí 2-deoxy-2-18F fluoro-D-glukózy (FDG), přes ostatní metody nukleární medicíny užívané při zobrazování zánětem postižených tkání (leukoscan ap.). V úvodní teoretické části jsou i kapitoly, které popisují principy a indikace implantace stentgraftů a také možnosti FDG PET/CT nejen v diagnostice infekce cévních náhrad a stentgraftů, ale i u dalších kardiovaskulárních chorob (endokarditidy, myokarditidy, vaskulitidy atd.)

Druhá část je zpracováním vlastního výzkumu (36 stran). V principu šlo o neintervenciální observační studii, retrospektivně vyhodnocující jednotlivé FDG PET/CT nálezy u nemocných se suspekci na infekci graftu na základě klinických a/nebo laboratorních a/nebo zobrazovacích známek možné probíhající infekce. Celkově bylo provedeno 32 vyšetření pomocí FDG PET/CT u 30 EVAR pacientů, 4 byli následně vyřazeni. Základní 2 porovnávané skupiny byly tvořeny 9 pacienty bez PET známek infekce graftu a 11 pac. s pozitivitou PET pro infekci graftu. Šlo celkem o 21 vyšetření, provedených u 20 pacientů, přičemž daní nemocní měli implantováno celkem 30 stentgraftů (6 pacientů měli více než 1 stentgraft). Jednalo se o vyšetření, která byla provedena v letech 2010-2019. Kontrolní skupinu tvořilo 6 pacientů s EVAR, kteří se podrobili FDG PET/CT z jiných důvodů než suspekce na infekci graftu - většinou z důvodu vyloučení podezření na maligní onemocnění, případně pro kontrolu trvajících remise onemocnění (v rámci restagingu).

Princip hodnocení FDG PET/CT nálezu spočíval v anonymizovaném, nezávislém hodnocení dvěma zkušenými lékaři oboru nukleární medicíny. Princip vyhodnocení těchto nálezů na pozitivní či negativní se opíral v případech pozitivity o zjištění ložiska zvýšené akumulace FDG (o intenzitě 3 nebo 4, ze škály 0-4) ve stěně stentgraftu. Separátně byl vyhodnocen CT nález ve smyslu tloušťky tepenné stěny, přítomnost ev. trombu – infiltrátu – vzduchu, dále popis lymfadenomegalie. Posouzena byla i přítomnost endoleaku, ev. progresse velikosti aneurysmatu přes implantaci stentgraftu (porovnáním s předchozím CT vyš.). Kliničtí pracovníci (intervenční angiologové) posuzovali ostatní parametry (zejména klinické a laboratorní), bez znalosti výsledku PET/CT, a dle těchto parametrů určovali, zda se jedná o možnost infekčního procesu v implantovaném stentgraftu.

Vlastní výzkum spočíval v porovnání měřených parametrů mezi skupinou nemocných s klinicky určenou infekcí stentgraftu (n=12) a bez potvrzené infekce stentgraftu (n=9), porovnány byly s kontrolní skupinou (n=6).

FDG PET/CT správně určilo infekci u 11 z 12 nemocných, senzitivita tedy činila 92%. Nemocní bez klinicky jasné infekce stentgraftu ani v jednom případě nevykazovali fokální distribuci radiofarmaka větší než 3. Zajímavé je, že 1 falešně negativní vyšetření FDG PET/CT se při opakování po 24 dnech již jevílo jako výrazně pozitivní ve smyslu typické fokální hyperakumulace (VGS, tj. intenzita akumulace 5!). V daném případě je spíše zajímavé, že již 1. CT vyš. u daného nemocného svědčilo pro infekci. Skupina 9 nemocných bez potvrzené infekce stentgraftu vykazovala jiná vysvětlení přítomnosti známek zánětu v organismu pouze u 4 z nich - u 3 potvrzeny záněty mimo stentgraft, u 1 vysvětlením stavu byl nový záchyt tumoru pankreatu. Zajímavé je, že u 5 nemocných suspekce na lokalizovaný zánět potvrzena nebyla a ani jiné patologické stavy nebyly nalezeny.

Výsledky jsou následně obsáhle diskutovány na 5 stránkách, stejně pak jsou na 3 stránkách podrobně rozebrány limity studie. Není možná absolutní verifikace pomocí kultivace vzorků stentgraftu. Ty sice byly získány operací u 3 nemocných, ale pozitivní mikrobiologicky byl pouze 1, negativita dalšího mohla být dána prolongovanou antibiotickou terapií, 1 vzorek ztracen/nedostupný. Posouzení FDG PET/CT akumulace je problematické v oblasti stentgraftů i z pohledu možného navození neinfekčního zánětu okolní tepenné stěny, nicméně zde se logicky nabízí zvýšení akumulace radiofarmaka paralelně s protézou jdoucí, ne fokální.

Postoj autora práce k řešené problematice je shrnut a jednoznačně uveden v „Závěru“. Autor uzavírá, že FDG PET/CT má pro diagnostiku infekce stentgraftů vysokou senzitivitu a vynikající specifitu, připouští i velmi dobrou diagnostickou přesnost CT angiografie – toto vyšetření může být nadále platným vyšetřením 1. volby, s nižší cenou a menší radiační zátěží.

Nutno vysoce cenit, že práce je sepsána srozumitelně, s vynikajícím úvodem do problematiky. Vlastní cíle práce jsou přehledně formulované a za použití adekvátních statistických metod následně v závěru (str. 64) i zodpovězené. Charakteristika souborů i výsledky jsou přehledně a detailně zpracované, uvedené v tabulkách a grafech, doprovázeny ilustrujícími obrázky z archivu autora.

Diskuse poukazuje na nejednoznačnost dosavadních hodnocení infekce stentgraftů pomocí FDG PET/CT v literatuře. Daná práce pak přispívá jednoznačně k řešení dané problematiky. Literatura obsahuje 124 citací, včetně článku D. Zogaly (práce je otištěna v časopise s IF). Celková publikační aktivita autora je dostatečná.

**Na autora mám několik otázek týkajících se zpracovaného tématu:**

1/ Vzhledem k tomu, že kandidáti implantace nejsou rutinně před implantací stentgraftu vyšetřováni pomocí PET/CT - jak následně, při vzniku/vzplanutí „zánětlivého stavu“ lze určit ty nemocné, kteří mohli již a priori být k výkonu indikováni „pro zánětlivé aneurysma“, resp. se může jednat o zánět neinfekční?

2/ Domnívá se autor, že při rozporu v klinickém hodnocení případu (vysoká suspekce) a případně nejednoznačné pozitivitě FDG PET/CT je na místě provedení scintigrafie značenými leukocyty?

**Předložená práce dr. Davida Zogaly prokazuje, že se zobrazením tepen pomocí FDG PET/CT dlouhodobě zabývá, snaží se o zpřesnění diagnostických kritérií postižení – v předkládané práci konkrétně pro komplikující infekční postižení implantovaných stentgraftů. Většina dosavadních studií se týkala chirurgických protéz, v tomto je předložená práce inovativní.**

**Prim. MUDr. D. Zogala jednoznačně prací dokládá, že je schopen samostatné vědecké práce: metodika projektu a kvalita předložené disertační práce je velmi dobrá.**

**Přínosem pro klinickou práci je zpřesnění diagnostiky infekce stentgraftu pomocí vizuálních i semikvantitativních parametrů, výlučně u nemocných s endovaskulárně implantovanými grafty.**

**Celkově hodnotím práci MUDr. D. Zogaly kladně a doporučuji dokončení doktorandského řízení k dosažení titulu PhD.**

*Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.*

*II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha*

**V Praze 26.3.2020**