

# Kombineret ventilations/perfusions-SPECT/CT er bedst til diagnostik af lungeemboli

Henrik Gutte<sup>1,2,3</sup>, Jann Mortensen<sup>1</sup>, Ulrik Sloth Kristoffersen<sup>1,2</sup> & Andreas Kjær<sup>1,2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Klinik for Klinisk Fysiologi & Nuklearmedicin, Rigshospitalet  
2) Cluster for Molecular Imaging, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet  
3) Radiologisk Afdeling, Glostrup Hospital

Akut lungeemboli (LE) er en potentielt livstruende tilstand med en incidens på 2/1.000 personer/år i de vestlige lande. Ubehandlet har sygdommen en dødelighed på op til 30%. LE skyldes obstruktion af en eller flere lungearterier forårsaget af løsrivne tromber fra sædvanligvis underekstremiteternes venesystem. LE diagnosticeres typisk ved en kombination af klinisk mistanke og forhøjet D-dimer samt nuklearmedicinsk eller røntgenbaseret medicinsk billeddannelse; enten ventilations/perfusions (V/Q)-skintigrafi eller computertomografi (CT) af lungerne foretaget med kontrastindgift.

Det er omdiskuteret, hvilken billeddannelsesmetode der bør anvendes ved diagnostik af LE. CT-angiografi (CTA) har højere diagnostisk sensitivitet, specificitet og interobserveroverensstemmelse, end konventionel planar (todimensionel) V/Q-skintigrafi har [1], hvorfor CTA mange steder er førstevalg i den kliniske rutine [2]. CT-billederne har endvidere den fordel, at de ofte kan bruges, når man skal stille eventuelle alternative diagnoser [3]. Det er dog også vist, at den positive prædiktive værdi (PPV) for CTA falder ved mindre embolier og ved tromber, der er lokaliseret i subsegmentære lungearteriegrene, om end man kun i få studier rent faktisk har undersøgt medicinsk billeddannelse i forbindelse med diagnostik af LE i de subsegmentære lungearteriegrene. I et enkelt studie blev PPV således påvist kun at være 25% for kontrast-

defekter i de subsegmentære lungearteriegrene, mens den var 68% for tromber i de segmentære grene og 97% for tromber i hovedstammen [2, 3].

De prædiktive værdier af CTA varierer også betydeligt med den kliniske mistanke forud for billeddannelsen. Således er PPV væsentligt højere for patienter med høj eller intermediær prætestandsynlighed end for patienter med lav prætestandsynlighed, hvor det modsatte gør sig gældende for den negative prædiktive værdi [2, 3].

Ved en V/Q-lungeskintigrafi afbildes både den alveolære ventilation og perfusion af lungerne. Ventilationsdelen af skintigrafien kan udføres med radioaerosoler og Technegas, men bedst med krypton (<sup>81m</sup>Kr), som sammen med ilt kontinuerligt inhaleres af patienten og fordeler sig med ventilationen, der således visualiseres med gammakameraoptagelse.

Perfusionsdelen af skintigrafien udføres efter intravenøs indgift af radioaktivt mærkede mikropartikler af makroaggregeret albumin (<sup>99m</sup>Tc-MAA). Disse har en partikelstørrelse, som gør, at de opfanges i lungernes kapillærnet proportionalt med perfusionen, der således også kan synliggøres ved gammakameraoptagelse.

En jævn perfusionsfordeling uden defekter udelukker LE, mens perfusionsdefekter med normal ventilation (*mismatch*) stærkt tyder på LE. Ud fra perfusionsdefekternes antal og størrelse kan graden af perfusionspåvirkning kvantificeres før og efter behandling.

Tolkningen af de traditionelle planare V/Q-skintigrafier er typisk baseret på kriterier fra det skelsættende Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)-studie, der blev publiceret i 1990. Svaghederne ved PIOPED-kriterierne er dog en høj grad af tvetydige undersøgelsesvar [4, 5] og kun moderat interobserveroverensstemmelse [1]. Anvendelsen af lungeskintigrafi til LE-diagnostik er derfor dalet betydeligt i de seneste år, mens anvendelsen af CTA med de tidligere nævnte fordele er øget. Endvidere er CT som oftest tilgængelig døgnet rundt og forbundet med lavere omkostninger. At man ikke behøver at vente til dagen efter eller til efter weekenden med at få udført undersøgelsen, har stor betydning for det stigende brug af CTA. Desuden be-



## FAKTABOKS

Lungeemboli (LE) diagnosticeres ved en kombination af klinisk mistanke og forhøjet D-dimer samt nuklearmedicinsk eller røntgenbaseret medicinsk billeddannelse.

Kombinerede *single photon emission computed tomography* (SPECT)/computertomografi (CT)-skannere har gjort det muligt i samme session at udføre ventilations/perfusions (V/Q)-SPECT og CT.

Ved V/Q-lungeskintigrafi visualiseres både den alveolære ventilation og perfusion af lungerne, og lavdosis-CT uden kontrastindgift kan give differentialdiagnostiske oplysninger.

V/Q-SPECT i kombination med lavdosis-CT uden kontrastindgift har en højere sensitivitet og samme høje specificitet som diagnostisk CT med kontrastindgift.

V/Q SPECT i kombination med lavdosis-CT uden kontrastindgift bør være førstevalg ved LE-diagnostik i dagarbejdstiden.

høver patienten ikke at blive sat i blodfortyndende behandling inden udførelse af undersøgelsen, da svaret sædvanligvis foreligger inden for ganske kort tid. CTA-brugen er formentlig selvforstærkende, da klinikerne bliver mere vant til CTA end til lungeskintigrafier. I en britisk algoritme fra 2003 til evaluering af patienter med formodet LE har man faktisk helt udeladt brugen af lungeskintigrafier som en mulighed i den diagnostiske udredning [6], selvom den udsætter patienten for mindre stråledosis, end CTA gør [7].

Andre retningslinjer omfatter kun lungeskintigrafier som alternativ teknik, når CT ikke kan udføres på grund af svær nyreinsufficiens eller allergi over for kontraststoffer til intravenøs brug, eller når CTA har været inkonklusiv [8].

Indførelsen af den tredimensionelle *single photon emission computed tomography* (SPECT)-teknik i stedet for den traditionelle planare skintigrafier har imidlertid forbedret den diagnostiske ydeevne ved V/Q-skintigrafier med det resultat, at langt flere undersøgelser bliver konklusive [9-12]. Den væsentligste fordel ved SPECT sammenlignet med planar skintigrafier er, at billederne kan ses i sagittale, aksiale og koronale snit, således at eventuel overlejret normalaktivitet kan elimineres [12]. PIOPED-studiets beslutningsalgoritme tog udgangspunkt i en opdeling af sandsynlighed for LE i fire kategorier, hvilket resulterede i en stor gruppe af patienter (73%), der havde intermediær sandsynlighed [4, 5]. Det betyder, at andre undersøgelsesmodaliteter må tages i brug. V/Q-SPECT-undersøgelsen er baseret på færre kategorier, hvor alle *mismatch*'ede defekter ved V/Q-SPECT-undersøgelsen tolkes som LE, forudsat at lavdosis-CT ikke giver en anden forklaring.

En V/Q-SPECT udføres typisk på 20 minutter med 13 minutter til ventilationsdelen efterfulgt af syv minutter til perfusionsdelen. På Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin & PET på Rigshospitalet optages ventilations- og perfusionsdelen af V/Q-skintigrafien dog simultant (72 steps a 20 sekunder i en 180° bevægelse omkring patienten ved brug af et tohovedet gammakamera), hvilket giver en samlet optagetid på kun 13 minutter. Perfusionsdelen udføres efter intravenøs indgift af ca. 150 MBq <sup>99m</sup>Tc-MAA, mens ventilationsdelen udføres ved inhalation af <sup>81m</sup>Kr.

I begyndelsen af 2006 begyndte de første kombinerede SPECT/CT-skannere at dukke op i klinikken, og det blev muligt at udføre både V/Q-SPECT og CTA i samme session i forbindelse med LE-diagnostik [10, 13]. Der findes kun enkelte studier, hvor disse to tredimensionelle modaliteter sammenlignes [11, 14]. Vi har for nylig publiceret et studie med 100 patienter med formodet LE, hvor anvendeligheden af V/Q-

SPECT, CTA og lavdosis-CT uden kontrastindgift blev sammenlignet [15].

I studiet udførte vi først en lavdosis-CT uden kontrastindgift. Denne undersøgelse blev brugt til attenuationskorrektion og fusion af V/Q-SPECT-data-sættene.

Vi fandt, at V/Q-SPECT både alene og i kombination med lavdosis-CT havde højere sensitivitet (97%) end CTA (68%). Endvidere fandt vi, at CTA og V/Q-SPECT i kombination med lavdosis-CT havde højere specificitet (100%) end V/Q-SPECT alene (88%).

Dette er i overensstemmelse med resultaterne af et tidligere retrospektivt studie, som viste, at V/Q-SPECT havde en sensitivitet, specificitet og nøjagtighed på henholdsvis 97%, 91%, og 94%, mens CTA havde en sensitivitet, specificitet og nøjagtighed på henholdsvis 86%, 98%, og 93% [11].

Men hvordan skal V/Q-SPECT-billederne evalueres og tolkes? PIOPED-kriterierne kan ikke bruges til tolkning af SPECT-undersøgelserne, da de er konstrueret ud fra planardata og endvidere med <sup>133</sup>Xe som inhalations-tracer [5]. Der er derfor konsensus om at anvende en mere simplificeret beslutningsalgoritme ved V/Q-SPECT [7, 16-18]. Forandringerne tolkes som LE, hvis der er kileformede perfusionsdefekter (mindst halvdelen af et segment), som er ventileret, dvs. *mismatch*. Jo flere og jo større defekter der er, desto sikrere er diagnosen.

Hvad med den øgede grad af diagnosticering af de subsegmentale embolier, som ses ved SPECT-undersøgelsen, og har disse mindre embolier overhovedet en klinisk betydning? Skal patienter med subsegmentale embolier behandles med antikoagulantia? Disse relevante spørgsmål er uafklarede og bør undersøges nærmere.

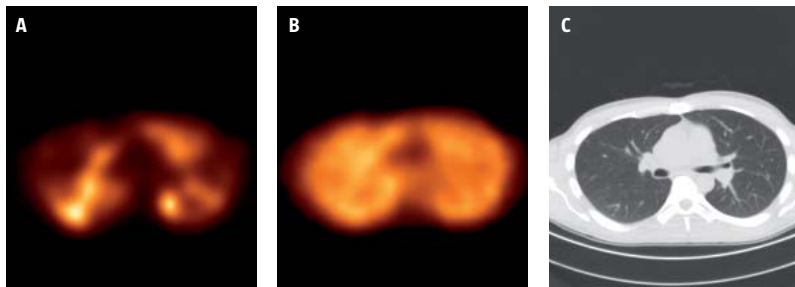
V/Q-SPECT til LE-diagnostik kan reducere den høje frekvens af tvetydige undersøgelsesvar ved traditionel planar lungeskintigrafier [16, 19, 20], som kan være helt op til 73% [5]. Ved supplement af lavdosis-CT uden kontrastindgift til V/Q-SPECT-undersøgelsen øges den fra at være 95% ved konklusive undersøgelser med V/Q-SPECT alene til 100% [15].

Derudover kan specificiteten forbedres med tilføjelse af lavdosis-CT fra 88% til 100%. Denne forbedring sker, fordi fund på lavdosis-CT-billederne kunne give differentialdiagnoser (pneumoni, atelektatiske forandringer og væske i interlobæerspalterne) til mindre subsegmentære defekter, som ud fra SPECT-billederne alene ellers ville have været tolket som *mismatch*'ede defekter forårsaget af LE.

En lavdosis-CT er af tilfredsstillende kvalitet til at give information om oprindelsen af perfusionsdefekter på V/Q-SPECT-billederne. Interlobære fissurer, paraseptalt emfysem, infiltrater, atelektase og pleura-

 FIGUR 1

Et eksempel på flere *mismatch*'ede defekter på ventilations/perfusions-*single photon emission computed tomography*-undersøgelsen som udtryk for lungeemboli hos en patient. **A.** Perfusionsundersøgelsen viser multiple segmentære defekter. **B.** Ventilationsundersøgelsen fremstår uden defekter. **C.** En lavdosis-CT-undersøgelse uden kontrastindgift viser normale forhold.



væske kan give *mismatch*'ede defekter på V/Q-SPECT-billederne, og de kan let ses på en almindelig lavdosis-CT (Figur 1).

En af fordelene ved SPECT i forhold til CT med kontrastindgift er, at den relativt høje andel af patienter, som ikke kan få jodholdig kontrast pga. allergi over for kontraststoffet, eller fordi de har nyreinsufficiens, kan undersøges med SPECT og lavdosis-CT. I vores studie [5] og i PIOPED II-studiet [15] måtte omkring 25% ekskluderes pga. kontraindikationer ved kontrastundersøgelse. Materialet er selvfølgelig selekteret, da patienterne var henvist til en nuklearmedicinsk undersøgelse, men den store andel, som ikke må få kontrast, gør, at V/Q-SPECT i kombination med lavdosis-CT stadig har sin berettigelse og bør være en del af undersøgelsesprogrammet ved diagnostik af LE i dagarbejdstiden.

Desværre foreligger der ikke på nuværende tidspunkt en uafhængig referencestandard for LE-diagnostik. Konventionel pulmonal røntgenangiografi er obsolet og bruges kun yderst sjældent til LE-diagnostik. Der har været høje forventninger til magnetisk resonans (MR), men i de få studier, der har været lavet, har MR ikke vist sig brugbar. *Dual energy*-CT har i præliminære studier vist lovende resultater, men større studier mangler, før endelige konklusioner kan drages.

Den manglende referencestandard er problematisk ved evaluering og sammenligning af den diagnostiske sikkerhed ved metoderne til LE-diagnostik. Derfor har vi brugt en direkte sammenligning mellem de testede billedmodaliteter med et konsensumøde som endeligt resultat. Denne metode, hvor man inkluderer alle testede modaliteter, er kontroversiel, men i mangel af bedre den bedst tilgængelige. Det er naturligvis nødvendigt at holde sig dette for øje, når vores og andre lignende studier tolkes.

Med de over 25 hybridskannere, der i øjeblikket befinder sig i Danmark, og som er egnede til V/Q-SPECT i kombination med lavdosis-CT uden kontrastindgift, bør denne undersøgelse være førstevalg ved LE-diagnostik. Undersøgelsen tilbydes i øjeblikket på mindst otte afdelinger i landet, og tallet stiger støt.

**KORRESPONDANCE:** Henrik Gutte, Radiologisk Afdeling, Glostrup Hospital, Ndr. Ringvej 29-67, 2600 Glostrup. E-mail: henrikgb@gmail.com

**ANTAGET:** 18. august 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 21. november 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

#### LITTERATUR

- Blachere H, Latrabe V, Montaudon M et al. Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography: Comparison with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning. *Am J Roentgenol* 2000;174:1041-7.
- Stein PD, Woodard PK, Weg JG et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Radiology* 2007;242:15-21.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-27.
- Strashun AM. A reduced role of V/Q scintigraphy in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Nucl Med* 2007;48:1405-7.
- PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990;263:2753-9.
- British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470-83.
- Bajc M, Neilly J, Miniati M et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1356-70.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-15.
- Gutte H, Mortensen J, Jensen C et al. Comparison of V/Q-SPECT and planar V/Q lung scintigraphy in diagnosing acute pulmonary embolism. *Nucl Med Comm* 2010;31:82-6.
- Gutte H, Mortensen J, Jensen C et al. Added value of combined simultaneous lung ventilation-perfusion single-photon emission computed tomography/multi-slice-computed tomography angiography in two patients suspected of having acute pulmonary embolism. *Clin Res J* 2007;1:52-5.
- Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004;45:1501-8.
- Bajc M, Bitzen U, Olsson B et al. Lung ventilation/perfusion SPECT in the artificially embolized ig. *J Nucl Med* 2002;43:640-7.
- Bailey D, Roach P, Bailey E et al. Development of a cost-effective modular SPECT/CT scanner. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1415-26.
- Miles S, Rogers KM, Thomas P et al. A comparison of single-photon emission CT lung scintigraphy and CT pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2009;136:1546-53.
- Gutte H, Mortensen J, Jensen C et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009;50:1987-92.
- Bajc M, Olsson CG, Olsson B et al. Diagnostic evaluation of planar and tomographic ventilation/perfusion lung images in patients with suspected pulmonary emboli. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004;24:249-56.
- Roach PJ, Bailey DL, Harris BE. Enhancing lung scintigraphy with single-photon emission computed tomography. *Semin Nucl Med* 2008;38:441-9.
- Schumichen C. V/Q-Scanning/SPECT for the diagnosis of pulmonary embolism. *Respiration* 2003;70:329-42.
- Leblanc M, Leveille F, Turcotte E. Prospective evaluation of the negative predictive value of V/Q SPECT using 99mTc-Technegas. *Nucl Med Comm* 2007;28:667-72.
- Bajc M, Neilly B, Miniati M et al. Methodology for ventilation/perfusion SPECT. *Semin Nucl Med* 2010;40:415-25.