

**KEUHKOJEN OHUTLEIKETIETOKONETOMOGRAFIALÖYDÖKSET
IDIOPAATTISESSA KEUHKOFIBROOSISSA**

Agava Olli
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
02/2021
Ohjaajat Salonen Johanna,
Kaarteenaho Riitta, Jartti Airi,
Mattila Lauri

TIIVISTELMÄ

Agava, Olli: Keuhkojen ohutleiketietokonetomografialöydökset idiopaattisessa keuhkofibroosissa
Syventävien opintojen tutkielma: 23 sivua, 1 liite

Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF) on suhteellisen harvinainen, mutta huonoennusteinen ja vaikea keuhkoparenkyymin sairaus, jonka etiologia on osin tuntematon. Ohutleiketietokonetomografiakuvaus (HRTT) on ensisijainen jatkotutkimus idiopaattista keuhkofibroosia epäiltäessä. IPF:n radiologisesta ja patologisesta ilmentymästä käytetään nimitystä tavallinen interstitiaalinen pneumonia (UIP). UIP on yläkäsite useille radiologisesti samalla tavalla näyttäytyville, keuhkoja fibrotisoiville sairauksille.

UIP:n tyypillisiä piirteitä HRTT:ssa ovat hunajakennomuutokset, vetäytymisbronkiektasia sekä retikulaariset muutokset. Lisäksi löydösten jakautuminen tulisi olla ääriosiin painottunutta, pleuranalaista ja keuhkojen alaosiin painottunutta. Kansainvälisten suositusten mukaisesti IPF-diagnoosin voi asettaa pelkän HRTT-tutkimuksen perusteella, mikäli radiologisina löydöksinä nähdään kaikki tyypilliset UIP:n piirteet. Nämä radiologiset löydökset ovat kuitenkin vaikeasti tulkittavia, ja aikaisempien tutkimusten perusteella jopa kokoneiden thoraxradiologioiden kesken on erimielisyyttä esimerkiksi hunajakennomuutosten ja vetäytymisbronkiektasian ilmentymisestä kuvauksissa.

Tässä tutkimuksessa uudelleenluokiteltiin Oulun yliopistollisessa sairaalassa hoidettujen IPF-potilaiden HRTT-tutkimukset kansainvälisten suositusten mukaisesti lääketieteen kandidaatin ja thoraxradiologin toimesta. Aineistoon hyväksyttiin yhteensä 38 potilasta, joiden IPF-diagnoosi oli keuhkobiopsiassa varmistettu. HRTT-kuvauksista arvioitiin radiologiset löydökset, niiden distribuutio sekä UIP-luokka. Tarkoituksena oli kuvata potilasaineiston kliiniset piirteet, tutkia luokittelijoiden välistä yksimielisyyttä sekä radiologisten löydösten vaikutusta IPF-potilaiden elinaikaan ja ennusteeseen.

Tulosten perusteella kouluttautumisen jälkeen lääketieteen kandidaatin ja thoraxradiologin luokittelut olivat yksimielisyydeltään hyviä hunajakennoutumien, mattalasimuutosten sekä lopullisten UIP-luokkien suhteen. Yksimielisyys oli keskinkertaista vetäytymisbronkiektasiassa ja retikulaatiassa. Hunajakennoutuminen, mattalasimuutokset, vetäytymisbronkiektasia sekä varma UIP-luokka olivat yhteydessä lyhyempään elinaikaan. Hunajakennomuutokset heikensivät eniten ennustetta. Elinaikojen ja ennusteen osalta tilastollista merkitsevyyttä ei kuitenkaan saavutettu. Lääketieteen kandidaatti pystyi kouluttautumisen jälkeen luokittelemaan UIP-löydöksiä varsin hyvin, jota voi selittää tutkimusasetelma ja erotusdiagnostiikan jättäminen taka-alalle. Luokittelun tulokset lienevät ainakin kohtalaisen hyvin yleistettävissä esimerkiksi radiologiaan erikoistumista aloittaviin lääkäreihin.

Avainsanat: idiopaattinen keuhkofibroosi, ohutleiketietokonetomografia, radiologinen luokittelu, tavallinen interstitiaalinen pneumonia

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO	3
1. JOHDANTO	4
1.1. Idiopaattinen keuhkofibroosi, epidemiologia ja ennuste	4
1.2. Idiopaattisen keuhkofibroosin radiologinen diagnostiikka.....	4
1.3. Haasteet HRTT:n löydösten tulkinnassa	7
1.4. Radiologiset löydökset ja vaikutus ennusteeseen.....	7
1.5. Tutkimuksen tarkoitus	8
2. MENETELMÄT.....	9
2.1. Potilasvalinta ja aineiston keruu	9
2.2. Radiologinen analyysi	9
2.3. Tilastolliset menetelmät.....	10
3. TULOKSET.....	11
3.1. Taustatiedot	11
3.2. HRTT:den kuvausprotokollat	11
3.3. Radiologiset löydökset ja luokittelijoiden välinen yksimielisyys	13
3.4. Radiologiset löydökset ja ennuste	15
4. POHDINTA.....	18
LÄHDELUETTELO	22

LIITTEET

Liite 1. Radiologinen tiedonkeruulomake

1. JOHDANTO

1.1. Idiopaattinen keuhkofibroosi, epidemiologia ja ennuste

Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF, engl. idiopathic pulmonary fibrosis) on idiopaattisten interstitiaalisten pneumonioiden ryhmään kuuluva, huonoennusteinen ja vaikea keuhkoparenyymin sairaus. IPF on yleisin interstitiaalinen pneumonia (Kaarteenaho ym. 2013). Se on etenevä ja krooninen fibrotisoiva keuhkosairaus, joka on miehillä ja keski-ikä ohittaneilla yleisin. IPF:n etiologia on tuntematon, mutta tupakointi ja tietyt geenimutaatiot on yhdistetty taudin riskitekijöiksi. Myös ympäristöaltisteet, viruksista EBV ja hepatiitti C, sekä gastroesofageaalisen refluksi ovat mahdollisia riskitekijöitä (Raghu ym. 2011). Taudin esiintyvyys Suomessa on 17–18 tapausta 100 000 asukasta kohden ja tyypillinen potilas on 60–70-vuotias mies. Tauti on luonteeltaan huonoennusteinen 5-vuotisennusteen ollessa keskimäärin 20–25 %. IPF:lle varsin tyypillisiä ovat lisäksi tuntemattomasta syystä ilmaantuvat taudin äkilliset pahenemisvaiheet, joissa keuhkofunktio ja happeutumisen heikkenee. IPF:n ainoa parantava hoito on keuhkonsiirto. Lääkehoitoina on käytetty aikaisemmin muun muassa immunosuppressiivisia lääkkeitä ja kortikosteroideja, kuten ns. kolmoislääkitystä (N-asetyylikysteiniini, atsatiopriini ja prednisoni) heikoin tuloksin. Elinaikaa pidentävää vaikutusta sekä nopean vitaalikapasiteetin (FVC) hidastunutta pienenemistä on kuitenkin osoitettu uusilla antifibroottisilla lääkkeillä pirfenidonilla ja nintedanibilla. (Kaarteenaho ym. 2013, Richeldi ym. 2016)

1.2. Idiopaattisen keuhkofibroosin radiologinen diagnostiikka

IPF:n diagnoosi usein viivästyy, sillä oireet ja löydökset ovat epäspesifejä. Tyypillisiä IPF:n oireita ovat kuiva yskä ja räsitusshengenahdistus, jotka kehittyvät hitaasti vuosien aikana. Kliinisessä statuksessa voidaan todeta keuhkoauskultaatioissa molemminpuoliset, basaaliset sisään hengittäessä kuuluvat ritinät sekä kellonlasikynnet tai rumpupalikkasormet. (Raghu ym. 2011) Diagnostiikassa pelkkä keuhkokuva on IPF:n ja muiden idiopaattisten interstitiaalipneumonioiden suhteen epäspesifi. Idiopaattista keuhkofibroosia epäiltäessä potilaan tutkimukset tulisikin suorittaa erikoissairaanhoidossa (Järvenpää 2016).

IPF-diagnoosin asettaminen vaatii usein lääketieteen erikoisalojen välistä tiivistä yhteistyötä keuhkolääkärin, radiologin ja patologin kesken. Ensisijainen jatkotutkimus IPF-epäilyssä on keuhkojen ohutleiketietokonetomografiatutkimus (HRTT, engl. high resolution computed

tomography), joka on keuhkokuvaa tarkempi tutkimusmenetelmä keuhkokudoksen ja ilmaisten sairauksien diagnostiikassa. HRTT:n avulla pystytään arvioimaan taudin aktiivisuutta, laajuutta sekä paras keuhkobiopsipaikka, mikäli sellainen on diagnoosin asettamiseksi myöhemmin tarpeen. Keuhkofibroosin muutokset HRTT:ssa on mahdollista nähdä paljon aikaisemmin kuin röntgenkuvauksella. Yksinään kuvantamislöydös on kuitenkin usein epäspesifi, joten HRTT:tä tulkittaessa anamneesi ja hyvä lähete ovat keskeisessä osassa. (Lauri 2017)

Tavallinen interstitiaalinen pneumonia (UIP, engl. usual interstitial pneumonia) on radiologinen ja histologinen diagnoosi samalla tavalla näyttäytyville, keuhkoja fibrotisoiville sairauksille. UIP:a edustavat IPF:n lisäksi esimerkiksi sidekudossairaudet, asbestoosi, allerginen alveoliitti sekä lääkeainereaktio. IPF on siis kliininen diagnoosi keuhkofibroosille, jonka etiologia jää tuntemattomaksi, ja joka radiologisesti tai histologisesti edustaa UIP:a. Erotusdiagnoosiikassa on siis aina huomioitava muut keuhkofibroosille altistavat tekijät. (Raghu ym. 2011, Kaarteenaho ym. 2013)

UIP:n tyypillisiä piirteitä HRTT:ssa ovat hunajakennoutuminen sekä vetäytymisbronkiektasiat ja -bronkiolektasiat. Nämä muutokset esiintyvät tyypillisesti yhdessä retikulaation ja mattalasin yhdistelmän kanssa. (Raghu ym. 2018) Hunajakennoutumisella tarkoitetaan ryhmään kasautuneita kystisiä ilmatiloja, jotka ovat tyypillisesti 3–10 mm kokoisia. Kystat kasautuvat yleensä useampaan kerrokseen pleuranalaisesti (subpleuraalisesti), keuhkojen alaosiin painottuvasti (basaalisesti) ja selän puolelle (dorsaalisesti). Toinen keuhkofibroosin tärkeä löydös - vetäytymisbronkiektasia tai -bronkiolektasia - syntyy bronkiaalisten seinämien laajetessa ympäröivän fibroottisen keuhkokudoksen vetävästä vaikutuksesta. Vetäytymisbronkiektasiaa esiintyy yleensä perifeerisesti (keuhkojen ääriosoissa) ja subpleuraalisesti, usein yhdessä hunajakentöiden kanssa. (Hansell ym. 2008) Mattalasisikuvioituksella puolestaan tarkoitetaan keuhkojen lisääntyntä varjostuneisuutta, jonka läpi verisuonet ovat erotettavissa. UIP:ssa mattalasisikuvioitus liittyy yleensä kuitenkin retikulaatioon, pelkkä mattalasisikuvioitus viittaa pikemminkin IPF:n äkilliseen pahenemisvaiheeseen. Retikulaatiolla tarkoitetaan yleisesti ohuiden säikeiden muodostamaa verkkomaista kuvioitusta. (Hansell ym. 2008, Raghu ym. 2018)

Vuoden 2011 kansainvälisten suositusten mukaisesti HRTT-kuvauksen UIP-löydös voi riittää yksinään IPF-diagnoosin asettamiseksi, eikä keuhkobiopsiaa välttämättä tarvita, mikäli tietyt kriteerit täyttyvät. Tässä suosituksessa UIP luokitellaan kolmeen luokkaan: varma

UIP, mahdollinen UIP ja sopimaton UIP:ksi. (Raghu ym. 2011) Varma UIP -luokka sisältää neljä kriteeriä: 1) hunajakennomuutos yhdessä vetäytymisbronkiektasian kanssa tai ilman sitä, 2) retikulaariset muutokset, 3) muutosten ilmentyminen subpleuraalisesti ja basaalisesti vallitsevasti, sekä 4) UIP:hen sopimattomien löydösten puuttuminen. Mahdollisessa UIP -luokassa hunajakennomuutokset puuttuvat, mutta muut kolme kriteeriä pysyvät samoina. UIP:ksi sopimattomia löydöksiä ovat puolestaan 1) muutosten vallitsevuus keuhkojen ylä- tai keskilohkoissa, 2) peribronkovaskulaarinen vallitsevuus, 3) laaja-alaiset mattalasimuutokset, 4) lukuisat mikronodulukset bilateraalisesti ylälohkoissa vallitsevasti, 5) multippelit, bilateraaliset erilliset kystat, jotka sijaitsevat erillään hunajakennomuutoksista, 6) diffuusi mosaiikkikuvioitus ja 7) konsolidaatio bronkopulmonaalisegmenteissä. (Raghu ym. 2011)

Vuonna 2018 kansainvälisiä suosituksia päivitettiin uuden tutkimustiedon valossa. HRTT:n luokittelu mahdolliseksi UIP:ksi johti yleensä keuhkobiopsiaan histopatologista diagnoosin varmistusta varten. Kyseessä on kliinisesti ongelmallinen suositus, sillä potilaat ovat usein iäkkäitä eikä heidän terveydentilansa salli keuhkobiopsiatoimenpidettä (Wells 2013). Lisäksi tutkimuksissa on havaittu, että pelkän radiologisen hunajakennoutumisen puuttuessa histopatologinen diagnoosi on silti UIP yli 90 %:ssa tapauksista (Chung ym. 2015). Uudeksi luokituksiksi määriteltiin neljä kategoriaa: UIP, todennäköinen UIP, määrittämätön fibroosi ja vaihtoehtoinen diagnoosi. Todennäköisessä UIP -luokassa löydöksinä nähdään 1) basaalista ja subpleuraalista muutosten vallitsevuutta, 2) retikulaarista kuvioitusta yhdessä vetäytymisbronkiektasian tai bronkiolektasian kanssa sekä 3) mahdollisesti lievää mattalasimuutosta. Hunajakennomuutosta ei vaadita. Määrittämätön fibroosi –luokitus käsittää tilanteen, jossa radiologisesti nähdään fibroosin piirteitä, mutta UIP:n tai todennäköisen UIP:n kriteerit eivät täyty. Vaihtoehtoista diagnoosia ei kuitenkaan myöskään selkeästi tule esille. Määrittämätön fibroosi -luokassa todetaan 1) lievää retikulaatiota, joskus yhdessä lievän mattalasi-kuvioituksen kanssa, 2) subpleuraalinen ja basaalinen muutosten vallitsevuus, ja lisäksi 3) HRTT:ssa ei nähdä sellaista, joka ohjaisi spesifin etiologian suuntaan. (Raghu ym. 2018) Vaihtoehtoinen diagnoosi -luokka mukailee käytännössä vuoden 2011 luokituksen sopimaton UIP:ksi -luokkaa.

Tässä tutkielmassa tutkimusaineiston potilaiden HRTT:t luokitellaan vuoden 2011 suosituksen mukaisesti. Näiden suositusten mukaan HRTT:ssa löydösten luokitus varmaksi UIP:ksi vahvistaa IPF-diagnoosin ilman tarvetta jatkotutkimuksille. Mikäli radiologisesti nähdään mahdollinen UIP, suositusten mukaisesti jatkotutkimuksena ohjelmoidaan yleensä keuhkobiopsia. Patologisanatominen diagnoosi voi antaa lopullisen vahvistuksen IPF-diagnoosille

tai vastaavasti mutkistaa diagnostiikkaa, mikäli patologin ja radiologin UIP-luokitukset eroavat johtopäätöksissään. Epäselvissä tapauksissa lopullinen diagnoosi päätetään erikois-alayhteistyössä. (Raghu ym. 2011)

1.3. Haasteet HRTT-löydösten tulkinnassa

IPF:n diagnosoimisesta pelkän kuvantamisen perusteella tekee haastavaksi UIP:lle tyypillisten kuvioitusten subjektiivinen tulkinta. Jopa kokeneiden thoraxradiologien kesken esiintyy paljon tulkinnallisia eroja, ja yksimielisten luokittelujen määrä UIP:ssa on yleensä korkeintaan keskinkertainen (Walsh ym. 2015).

Erityisesti hunajakennomuutosten tunnistaminen ja olemassaolon määrittäminen yksittäisissä leikesarjoissa aiheuttaa vaikeuksia. Ongelmia aiheuttavat muut löydökset, jotka jäljittelevät hunajakennoutumista. Sellaisia ovat erityisesti vetäytymisbronkiektasiat, paraseptaalinen tai sentrolobulaarinen emfyseema sekä suuret ohutreunaiset kystat. (Lynch ym. 2005, Watadani ym. 2013) Radiologien yksimielisyys hunajakennoutumista yksittäisissä HRTT:issa on tilastollisilla menetelmillä tutkimuksissa arvioitu korkeintaan keskinkertaiseksi riippumatta heidän kokemuksestaan. Sen sijaan vetäytymisbronkiektasian tunnistamisessa tulkinnan yksimielisyys on todettu hyväksi. (Sumikawa ym. 2008, Edey ym. 2011)

Myös lopullisen UIP-luokituksen yksimielisyys tulkitsijoiden kesken on todettu vain keskinkertaiseksi. Radiologien kokemuksella tai erityispätevyydellä ei ole havaittu olevan tässä merkitystä. (Walsh ym. 2015) Lisäksi diagnostista yksimielisyyttä on tutkittu eri erikoislääkäreiden (kliinikko, radiologi ja patologi) muodostamien tiimien kesken, jolloin yksimielisyys IPF-diagnoosista erikoisalayhteistyössä eri tiimien välillä oli odotetustikin hyvä (Walsh ym. 2016). Tämä korostaa erikoisalojen välisen yhteistyön olevan merkittävässä osassa IPF:n diagnostiikassa.

1.4. Radiologiset löydökset ja vaikutus ennusteeseen

UIP:n tyypillisistä radiologisista löydöksistä ja kuvioituksista on pyritty löytämään ennusteellisia tekijöitä IPF:n taudinkululle. IPF:n histopatologiasta on ainakin merkkejä siitä, että histologinen UIP-diagnoosi on yhteydessä huonoimpaan ennusteeseen verrattuna muihin interstitiaalipneumoniadiagnoseihin (Flaherty ym. 2002). Useissa tutkimuksissa vetäytymisbronkiektasian on todettu olevan yhteydessä suurempaan kuolemanriskiin (Gay ym. 1998,

Mogulkoc ym. 2001, Lynch ym. 2005, Sumikawa ym. 2008). Toisaalta myös hunajakennomuutosten laajuus on havaittu olevan yhteydessä huonompaan ennusteeseen (Nagao ym. 2002, Hwang ym. 2011). Radiologisena diagnoosina mahdollinen UIP näyttäisi puolestaan olevan yhteydessä pidempään elinaikaan kuin varma UIP (Salisbury ym. 2017, Kwon ym. 2020).

1.5. Tutkimuksen tarkoitus

Tämän tutkimuksen tarkoitus oli luokitella uudelleen Oulun yliopistollisessa sairaalassa hoidettujen IPF-potilaiden HRTT-kuvaukset vuoden 2011 kansainvälisten suositusten mukaisesti. Luokittelun suorittivat thoraxradiologi (J.A.) sekä lääketieteen kandidaatti (O.A.). Tarkoituksena oli vertailla, kuinka paljon thoraxradiologin ja ohjauksen luokitteluun saaneen lääketieteen kandidaatin radiologiset luokittelut eroavat toisistaan. Tämän lisäksi tarkoituksena oli kuvata aineiston potilaiden kliiniset piirteet ja tarkastella radiologisten löydösten vaikutusta elinaikaan ja ennusteeseen.

2. MENETELMÄT

2.1. Potilasvalinta ja aineiston keruu

Yhteensä 38 potilasta, joilta löytyi digitaaliset keuhkokudoksen HRTT-tutkimukset, valittiin Oulun yliopistollisen sairaalan keuhkobiopsia-aineistosta vuosien 2000–2015 väliltä. Potilailla tuli olla keuhkobiopsiassa varmistettu UIP-diagnoosi. Aineistoon ei hyväksytty potilaita, joilla oli skleroderma, nivelreuma, asbestoosi tai krooninen allerginen alveoliitti. Potilasaineisto kerättiin kesäkuun ja elokuun 2017 välillä retrospektiivisesti hakemalla tiedot Esko-potilastietojärjestelmästä tai sairauskertomusarkistosta. Kerättäviä esitietoja oli suku-puoli, ikä biopsia- ja diagnoosihetkellä, biopsia- ja diagnoosipäivämäärät, tieto tupakoinnista, askivuodet sekä kuolinpäivämäärä niiltä potilailta, jotka aineiston keräämisen hetkellä olivat kuolleet. Diagnoosihetkeksi määritettiin ensimmäinen keuhkosairauksien poliklinikkakäynnin päivämäärä. Potilaat, joille oli tehty keuhkonsiirto, kerättiin keuhkonsiirtopäivämäärät. Seuranta-ajan alkupäivämääräksi määritettiin ensimmäisen HRTT-kuvauksen päivämäärä. Viimeiseksi seuranta-ajankohdaksi merkittiin 1.7.2017 aineiston keräämisen aikaan elossa olevilta potilailta, keuhkonsiirtopäivämäärä sen läpikäyneiltä potilailta sekä kuolinpäivämäärä (ensisijaisesti) tai viimeinen poliklinikkakäyntipäivämäärä (toissijaisesti) kuolleilta potilailta. HRTT-kuvauspäivämääristä kerättiin ensimmäisen ja keuhkobiopsiaa lähimpänä olevien kuvausten päivämäärät. Potilaiden keuhkofunktio tutkimuksista kerättiin biopsia- ja diagnoosihetkiä ajallisesti lähimpänä olevat nopea vitaalikapasiteetti litroina (FVC), ulospuhalluksen sekuntikapasiteetin ja nopean vitaalikapasiteetin suhde (FEV1/FVC) sekä hemoglobiinikorjattu diffuusiokapasiteetti (DLCOc). Mikäli potilailta ei erikseen löytynyt biopsiahetken arvoja, niin diagnoosihetken arvot hyväksyttiin biopsiahetken arvoiksi, mikäli aikaikkuna biopsiahetken ja keuhkofunktio tutkimusten välillä oli alle 6 kuukautta.

2.2. Radiologinen analyysi

Kaksi thoraxradiologia (J.A., L.M.) osallistuivat tutkimukseen. L.M. antoi koulutusta lääketieteen kandidaatille (O.A.) HRTT-löydösten tulkinnasta. Tämän jälkeen J.A. ja O.A. luokittelivat retrospektiivisesti toisistaan riippumatta potilaiden HRTT-tutkimusten löydökset radiologiselle tiedonkeruukaavakkeelle (Liite 1). HRTT-tutkimuksista tulkittiin ajallisesti lähimpänä keuhkobiopsian ottamista olevat kuvaukset. HRTT-tutkimuksista kerättiin tieto

kuvausprotokollasta ja subjektiivinen arvio kuvanlaadusta. Löydökset luokiteltiin mattalasin, hunajakennon, retikulaation ja vetäytymisbronkiektasian osalta erikseen arvioimalla muutosten olemassaolo on/ei -jakaumana yhteensä kuudesta eri keuhkojen osasta. Molemmat keuhkot jaettiin ylä-, keski- ja alakenttien alueisiin. Yläkentäksi määritettiin aortankaaren taso ja sen yläpuolinen osa, keskikentäksi aortankaaren ja keuhkolaskimoiden välinen alue, ja alakentäksi keuhkolaskimotasoa ja sen alapuolinen osa. Löydösten distribuutio luokiteltiin perifeeriseksi, basaaliseksi, apikaaliseksi (keuhkojen kärkiin painottuvaksi), sentraaliseksi (keskellä sijaitsevaksi), diffuusiksi (hajanaiseksi) tai näiden yhdistelmäksi. Radiologinen diagnoosi annettiin vuoden 2011 kansainvälisten suositusten mukaisesti (Raghu ym. 2011). Etukäteen oli sovittu, että O.A. arvioi vain UIP-luokkaa koskevia radiologisia diagnooseja.

2.3. Tilastolliset menetelmät

Tutkimuksessa kerätty data analysoitiin IBM SPSS Statistics -ohjelmalla (versio 27). Tutkimusaineiston potilaiden demografisista tiedoista, tupakointitilasta, keuhkofunktioista sekä seuranta-ajasta laskettiin muuttujille sopivat tunnusluvut. Datasta on ilmoitettu keskiarvo ja keskihajonta tai mediaani ja minimi- ja maksimiarvot. Radiologisten löydösten jakauma eri keuhkokentissä ilmaistiin niin, että joka potilaalle muodostettiin kunkin löydöksen osalta yksi luku nolasta kuuteen, joka kuvasi kuinka monessa keuhkokentässä oli luokittelijan tulkinnan mukaan kutakin löydöstä. Tulkitsijoiden välistä yksimielisyyttä radiologisten löydösten laajuudesta, distribuutiosta sekä UIP-luokituksesta arvioitiin käyttämällä Cohenin painotettu kappa -menetelmää. Yksimielisyys luokittelijoiden kesken ilmaistiin κ -arvona. Tulkitsijoiden yksimielisyys tulkittiin huonoksi κ -arvon ollessa välillä 0–0,2; kohdalliseksi välillä 0,21–0,4; keskinkertaiseksi välillä 0,41–0,6; hyväksi välillä 0,61–0,8 ja erinomaiseksi välillä 0,81–1. Elinaikaa ja ennustetta arvioitiin Kaplan-Meier -menetelmällä sekä Coxin regressioanalyysillä, ja malleihin sovellettiin thoraxradiologin (J.A.) luokitteluja. P-arvoa alle 0,05 pidettiin tilastollisesti merkitseväenä.

3. TULOKSET

3.1. Taustatiedot

Tutkimuksen potilaiden kliiniset piirteet on esitetty Taulukossa 1. Tutkimuksen potilaiden keski-ikä oli biopsiahetkellä $60,5 \pm 7,5$ vuotta ja diagnoosihetkellä $59,0 \pm 7,3$ vuotta. Potilaista oli miehiä 32 (84,2 %). Aineiston havainnointihetkellä 23 potilasta (60,5 %) oli kuollut. Potilaista 9 (23,7 %) ei ollut koskaan tupakoinut, 17 (44,7 %) oli lopettanut tupakoinnin ja 12 (31,6 %) tupakoivat edelleen diagnoosihetkellä. Tupakoivista potilaista kolmella (koko aineistosta 7,9 %) askivuosia oli takana alle 10, neljällätoista potilaalla (44,7 %) 10–30 ja kuudella potilaalla (15,8 %) yli 30.

Potilaiden FVC oli keskimäärin $75,0 \pm 18,0$ % viitearvosta ja FEV1/FVC-suhteen keskiarvo $84,4 \pm 6,9$ % viitearvosta. Diffuusiokapasiteetin keskiarvo oli $54,1 \pm 14,9$ % viitearvosta. Potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 2,9 vuotta (minimi 0,04, maksimi 15,8). (Taulukko 1)

3.2. HRTT:den kuvausprotokollat

HRTT-kuvauksista 30 suoritettiin selällään sisäänhengityksessä ja 8 sekä selällään, että vatsallaan sisäänhengityksessä. 32 potilaalla oli myös ulospuhalluksen leikesarjat. HRTT-kuvausten leikevälinä oli helikaali 27 potilaalla (71,1 %) ja 10 mm 11 potilaalla (28,9 %). Kahdella potilaalla oli helikaalikuvauksen lisäksi myös 10 mm leikesarjat samasta kuvauksesta. Thoraxradiologi (J.A.) arvioi 34 (89,5 %) HRTT-kuvausta kuvanlaadultaan hyväksi ja 4 (10,5 %) suboptimaaliseksi. Yksikään HRTT-kuvaus ei ollut kuvanlaadultaan epädiagnostinen.

Taulukko 1. Potilasaineiston demografiset ominaispiirteet sekä keuhkofunktiot.

Ikä (vuotta, n = 38)	
Biopsiahetkellä	60,5 ± 7,5
Diagnoosihetkellä	59,0 ± 7,3
Miessukupuoli	32 (84,2 %)
Tupakointi	
Ei koskaan	9 (23,7 %)
Entinen tupakoitsija	17 (44,7 %)
Tupakoitsija	12 (31,6 %)
Askivuodet	
Alle 10	3 (7,9 %)
10–30	14 (36,8 %)
Yli 30	6 (15,8 %)
Keuhkofunktio	
FVC (litraa)	3,2 ± 0,9
FVC (% viitearvosta)	75,0 ± 18,0
FEV1/FVC (%)	84,4 ± 6,9
DLCOc (% viitearvosta)	54,1 ± 14,9
Kuollut	23 (60,5 %)
Seuranta-aika (vuotta)	2,9 (0,04–15,8)

Tiedot on ilmoitettu lukumääränä (%), keskiarvona ± keskihajontana tai mediaanina (minimi–maksimi). Yhteensä kolmelta potilaalta puuttui keuhkofunktioarvoista FVC ja FEV1/FVC, ja kahdeksalta potilaalta puuttui DLCOc-arvot. Yhdelle potilaalle seuranta-aikaa ei voitu määrittää.

3.3. Radiologiset löydökset ja luokittelijoiden välinen yksimielisyys

Luokittelijoiden arviot UIP:n radiologisten löydösten esiintyvyydestä, laajuudesta, distriibutiosta sekä UIP-luokituksesta on esitetty Taulukossa 2. Molempien luokittelijoiden tulkinnan mukaan retikulaatio ja vetäytymisbronkiektasia olivat yleisimmät löydökset potilailla. Luokittelijoiden välinen yksimielisyys niin retikulaation kuin vetäytymisbronkiektasian laajuudesta oli keskinkertainen (retikulaatio $\kappa = 0,421$, $p = 0,001$; vetäytymisbronkiektasia $\kappa = 0,585$, $p = 0,000$). Mattalasimuutoksia ja hunajakennoutumista esiintyi potilailla vähemmän kuin retikulaatiota ja vetäytymisbronkiektasiaa. Mattalasimuutokset olivat harvinaisin radiologinen löydös. Luokittelijoiden välinen yksimielisyys oli mattalasin esiintyvyyden ja laajuuden suhteen hyvä ($\kappa = 0,714$, $p = 0,000$). Yksimielisyys hunajakennoutumisen laajuudesta ja esiintyvyydestä oli myös hyvä ($\kappa = 0,764$, $p = 0,000$).

Perifeerinen ja basaalinen distriibutio olivat yleisimmät distriibutiotyypit potilailla (Taulukko 2). Molempien luokittelijan tulkinnan mukaan perifeeristä distriibutiota esiintyi 36:lla (94,7 %) ja basaalista 27:llä (71,1 %) potilaalla. Perifeerisen distriibuution suhteen yksimielisyys oli tulkitsijoiden välillä erinomainen ($\kappa = 1,000$, $p = 0,000$) ja basaalisen distriibuution suhteen hyvä ($\kappa = 0,744$, $p = 0,000$). Apikaalinen, sentraalinen ja diffuusi distriibutio olivat harvinaisempia. Yksimielisyys apikaalisen distriibuution suhteen oli keskinkertainen ($\kappa = 0,479$, $p = 0,001$) ja diffuusin distriibuution osalta kohtalainen ($\kappa = 0,374$, $p = 0,003$). Sentraalisen distriibuution suhteen luokittelijat olivat erimielisiä ($\kappa = -0,027$, $p = 0,868$).

Taulukko 2. Radiologisten löydösten, distribuution ja UIP-luokitusten esiintyvyys potilasaineistossa kahden eri luokittelijan tulkinnan mukaan.

	Luokittelija (n = 38)				κ	p
	O.A.	J.A.	O.A.	J.A.		
Löydös	Lukumäärä		Laajuus			
Mattalasi	3 (7,9 %)	5 (13,2 %)	0,37 ± 1,38	0,63 ± 1,75	0,714	0,000
Hunajakenko	16 (42,1 %)	16 (42,1 %)	1,61 ± 2,28	1,61 ± 2,28	0,764	0,000
Retikulaatio	38 (100 %)	38 (100 %)	5,42 ± 1,08	5,21 ± 1,44	0,421	0,001
Vetäytymisbronkiektasia	37 (97,4 %)	38 (100 %)	5,13 ± 1,42	4,84 ± 1,60	0,585	0,000
Distribuutio						
Perifeerinen	36 (94,7 %)	36 (94,7 %)			1,000	0,000
Basaalinen	27 (71,1 %)	27 (71,1 %)			0,744	0,000
Apikaalinen	1 (2,6 %)	3 (7,9 %)			0,479	0,001
Sentraalinen	1 (2,6 %)	1 (2,6 %)			-0,027	0,868
Diffuusi	4 (10,5 %)	1 (2,6 %)			0,374	0,003
UIP-luokka					0,733	0,000
Varma UIP	15 (39,5 %)	13 (34,2 %)				
Mahdollinen UIP	22 (57,9 %)	25 (65,8 %)				
UIP:ksi sopimaton	1 (2,6 %)	0 (0 %)				

Tiedot on ilmoitettu lukumääränä (%) ja keskiarvona ± keskihajontana.

Kuitenkin kun radiologisten löydösten distribuutiota arvioitiin kokonaisuutena (mahdollisten eri distribuutioiden yhdistelmänä), yksimielisyys luokittelijoiden kesken oli huono ($\kappa = 0,133$), muttei tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,244$).

O.A. luokitteli 15 potilasta (39,5 %) UIP-luokkaan, 22 potilasta (57,9 %) mahdollinen UIP-luokkaan ja yhden potilaan (2,6 %) UIP:ksi sopimaton -luokkaan. J.A. luokitteli puolestaan 13 potilasta (34,2 %) UIP-luokkaan, 25 potilasta (65,8 %) mahdollinen UIP-luokkaan, eikä yhtään potilasta UIP:ksi sopimattomaksi. J.A. arvioi lisäksi muitakin radiologisia diagnooseja kuin UIP-luokituksia – kolmella aineiston potilaista oli emfyseemaa, kolmella mahdollinen NSIP ja yhdellä maligniteettiepäily. Luokittelijoiden välinen yksimielisyys UIP-luokituksen suhteen oli hyvä ($\kappa = 0,733$, $p = 0,000$).

3.4. Radiologiset löydökset ja ennuste

Koska aineiston kaikilla potilailla oli thoraxradiologin (J.A.) luokittelujen perusteella retikulaatio- ja vetäytymisbronkiektasialöydöksiä vähintään yhdessä keuhkokentässä, vertailtiin potilaiden elinaikoja kategorisesti jakamalla potilaat kahteen ryhmään näiden radiologisten löydösten osalta. Potilaat, joilla oli retikulaatiota alle puolessa keuhkokentistä (korkeintaan kahdessa keuhkokentässä kuudesta, $n = 5$), elossaolon mediaaniaika oli 1,1 vuotta, ja joilla retikulaatiota oli vähintään puolessa keuhkokentistä ($n = 32$), tämä oli 7,0 vuotta ($p = 0,096$). Vetäytymisbronkiektasioiden suhteen vastaavat elossaolon mediaaniajat olivat 6,0 vuotta (alle puolet keuhkokentistä, $n = 7$) ja 6,9 vuotta (vähintään puolet keuhkokentistä, $n = 30$) ($p = 0,584$). Erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. (Taulukko 3)

Mattalasi- ja hunajakennomuutokset olivat aineistossa harvinaisempia, joten näiden suhteen potilaat jaettiin kahteen ryhmään sillä perusteella, esiintyikö kyseistä muutosta lainkaan missään keuhkokentässä (Taulukko 3). Potilaat, joilla ei esiintynyt mattalasi- tai hunajakennomuutoksia ($n = 32$), elivät pidempään (mediaani 6,0 vuotta) kuin ne, joilla mattalasi- tai hunajakennomuutosta esiintyi ($n = 5$, mediaani 1,0 vuotta) ($p = 0,540$). Vastaavasti potilaat, joilla ei ollut havaittavissa hunajakennomuutoksia ($n = 21$), elivät pidempään (mediaani 7,1 vuotta), kuin ne, joilla oli hunajakennomuutoksia ($n = 16$, mediaani 3,6 vuotta) ($p = 0,115$). Erot eivät tässäkin olleet tilastollisesti merkitseviä. Hunajakennon noutumisen Kaplan-Meier-kuvaaja on esitetty Kuviossa 1.

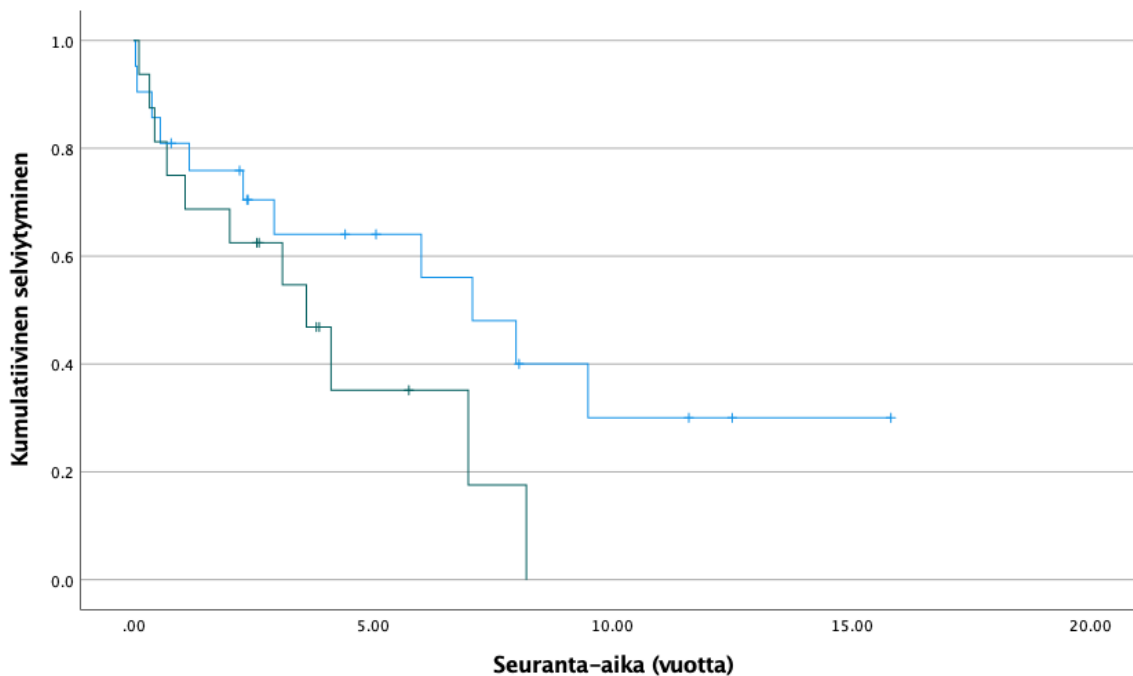
Varma UIP -luokitus oli yhteydessä lyhyempään elinaikaan ($n = 13$, mediaani 4,1 vuotta) verrattuna mahdollinen UIP-luokitukseen ($n = 24$, mediaani 7,1 vuotta). Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,299$) (Taulukko 3).

Taulukko 3. Elinäika ilmaistuna mediaaneina seurannassa eri radiologisten löydösten osalta. Mallinnuksiin on käytetty thoraxradiologin (J.A.) luokituksia.

Radiologinen löydös	Elinäika (vuotta) (n = 37)	Luottamusväli (95 %)	p
Mattalasi			
<i>Mattalasilöydös</i>	1,0	0,0–3,2	0,540
<i>Ei mattalasilöydöstä</i>	6,0	2,2–9,8	
Hunajakkenno			
<i>Hunajakennolöydös</i>	3,6	1,6–5,6	0,115
<i>Ei hunajakennolöydöstä</i>	7,1	4,0–10,2	
Retikulaatio			
<i>Alle puolet keuhkoken- tistä</i>	1,1	0,3–1,9	0,096
<i>Vähintään puolet keuh- kokentistä</i>	7,0	3,7–10,3	
Vetäytymisbronkiektasia			
<i>Alle puolet keuhkoken- tistä</i>	6,0	0,2–11,8	0,584
<i>Vähintään puolet keuh- kokentistä</i>	7,0	0,4–13,6	
UIP-luokka			
<i>Varma UIP</i>	4,1	2,7–5,5	0,299
<i>Mahdollinen UIP</i>	7,1	0,5–13,7	

Vaarasuhteet eri radiologisille löydöksille on esitetty Taulukossa 4. Hunajakennoutumisen vaarasuhde (HR 1,204) oli korkein ja lisäsi kuoleman riskiä eniten. Tilastolliseen merkitsevyyteen tulos ei aivan yltänyt ($p = 0,061$), mutta oli lähimpänä tätä muihin radiologisiin löydöksiin verrattuna. Mattalasi ja vetäytymisbronkiektasia lisäsivät kuolemanriskiä vähemmän. Mattalasin vaarasuhde oli 1,046 ($p = 0,696$) ja vetäytymisbronkiektasian 1,024 ($p = 0,855$). Sen sijaan retikulaatio ei tässä aineistossa näyttänyt lisäävän kuoleman riskiä (HR

0,879, $p = 0,363$). Mattalasin, vetäytymisbronkiektasian ja retikulaation osalta tulokset eivät olleet myöskään tilastollisesti merkitseviä.



Kuvio 1. Kaplan-Meier-kuvaaja, jossa vihreä viiva kuvaa potilasjoukkoa, jolla oli hunajakennolöydös vähintään yhdessä keuhkokentässä ja sininen viiva potilasjoukkoa, jolla ei ollut lainkaan hunajakennolöydöksiä ($p = 0,115$).

Taulukko 4. Vaarasuhteet Coxin regressioanalyysissä eri radiologisille löydöksille.

Radiologinen löydös	Vaarasuhde (HR)	Luottamusväli (95 %)	p
Mattalasi	1,046	0,836–1,309	0,696
Hunajakenno	1,204	0,992–1,463	0,061
Retikulaatio	0,879	0,666–1,160	0,363
Vetäytymisbronkiektasia	1,024	0,791–1,326	0,855

4. POHDINTA

Tämän tutkimuksen tulosten perusteella perusteellisen kouluttautumisen ja ohjauksen jälkeen lääketieteen kandidaatin ja thoraxradiologin HRTT-luokitukset UIP-epäilyssä ovat radiologisten löydösten ja distribuution suhteen yksimielisyydeltään parhaimmillaan tietyillä osa-alueilla hyvät. Hyvä luokittelijoiden välinen yksimielisyys saavutettiin mattalasimuu-
tosten ja hunajakennoutumisen tunnistamisessa. Yksimielisyys oli keskinertainen retiku-
laation ja vetäytymisbronkiektasian suhteen. UIP-luokituksissa yksimielisyys oli hyvä. Ra-
diologisista diagnooseista varma UIP oli yhteydessä lyhyempään elinaikaan seurannassa. Lisäksi tutkimuksessa havaittiin, että hunajakennoutuminen, vetäytymisbronkiektasia- ja mattalasimuutokset olivat yhteydessä heikompaan ennusteeseen, vaikkakin tilastollista mer-
kitsevyyttä näiden osalta ei saavutettu.

Aikaisemmissa tutkimuksissa radiologisten yksimielisyys hunajakennomuutoksista, vetäyty-
misbronkiektasiasta ja UIP-luokasta on ollut yleensä keskinertainen tai hyvä riippumatta
heidän kokemuksestaan (Sumikawa ym. 2008, Edey ym. 2011, Watadani ym. 2013, Walsh
ym. 2015). Tutkimuksessamme kappa-arvot olivat hunajakennomuutoksissa 0,764, vetäyty-
misbronkiektasiassa 0,585 ja UIP-luokissa 0,733 edustaen keskinertainen ja hyvää luokitte-
lijoiden välistä yksimielisyyttä. Nämä ovat jopa korkeampia lukemia kuin aikaisemmissa
tutkimuksissa on saatu. Esimerkiksi Edeyn ym. (2011) tutkimuksessa kappa-arvoksi vetäy-
tymisbronkiektasiassa saatiin 0,62. Tutkimuksen radiologeilla oli 2 ja 4 vuoden kokemus
HRTT-kuvien tulkinnasta, ja tutkimusasetelmassa he olivat sokkoutettuja tutkimuksen poti-
laiden kliinisille tiedoille. Walsh'n ym. (2015) tutkimuksessa yksimielisyys kokeneiden tho-
raxradiologisten kesken hunajakennomuutoksista oli kappa-arvoltaan 0,56, vetäytymisbron-
kiektasiasta 0,32 ja UIP-luokasta 0,40. Laajassa hunajakennomuutoksiin keskittyvässä kan-
sainvälisessä tutkimuksessa hunajakennoutumisen suhteen kappa-arvot olivat puolestaan
0,40–0,58 ilmentäen keskinertainen radiologisten välistä yksimielisyyttä. Tutkimusasetelma
poikkesi tavanomaisesta, sillä radiologeja pyydettiin arvioimaan hunajakennoutumista vain
neljästä eri HRTT-kuvauksesta, jotka olivat asiantuntijaryhmän etukäteen valitsemia. (Wa-
tadani ym. 2013) Tässä tutkimuksessa saavutettuja yllättävänkin hyvää yksimielisyyttä
usean löydöksen suhteen voi mahdollisesti ja hieman paradoksaalisesti selittää se, että lää-
ketieteen kandidaatin (O.A.) osaaminen thoraxradiologiassa ja HRTT-kuvien tulkinnassa on
rajoittunutta. Tutkimusasetelman vuoksi oli selvää, että tiettyjä radiologisia löydöksiä, kuten
hunajakennoutumista ja vetäytymisbronkiektasiaa oli odotettavissa löydettävän potilaiden
HRTT-kuvauksista. Ennen arvioinnin aloittamista O.A. pystyi opiskelemaan nimenomaan

UIP-löydösten ilmentymistä eri lähdemateriaaleista. Lisäksi HRTT-tutkimusten uudelleenluokittelu simuloi todennäköisesti melko huonosti radiologin kliinistä työtä, jossa erotusdiagnostisina vaihtoehtoina ovat lukuisat muutkin vaihtoehdot UIP:n lisäksi. Ennen luokittelun aloittamista oli sovittu, että O.A. keskittyy radiologisissa arvioinneissaan mattalasimuutoksiin, hunajakennoutumiseen, retikulaatioon, vetäytymisbronkiektasioihin sekä löydösten distribuutioon ja UIP-diagnosiin (Liite 1). Täten on epäselvää, olisivatko tulokset samankaltaisia, jos asetelma olisi erilainen ja tutkimus esimerkiksi prospektiivinen.

Tutkimuksessa saatujen tulosten perusteella hunajakennoutuminen lisää kuoleman riskiä enemmän (HR 1,204), kuin mattalasimuutokset (HR 1,046) ja vetäytymisbronkiektasia (1,024). Retikulaatio ei puolestaan näytä lisäävän kuoleman riskiä (HR 0,879). UIP:n radiologisista kuvioituksista on löydetty aikaisemmin useita ennusteellisia tekijöitä, ja tutkimusten tulokset ovat osin ristiriitaisia. Muun muassa Nagao ym. (2002) sekä myöhemmin Hwang ym. (2011) havaitsivat, että hunajakennoutumisen laajuuden pisteuttamisestä ja radiologisesta seurannasta on hyötyä ennusteen arvioinnissa, ja hunajakennoutumisen eteneminen oli yhteydessä huonompaan ennusteeseen. Muissa tutkimuksissa suurempi merkitys on puolestaan havaittu olevan pikemminkin vetäytymisbronkiektasian laajuudella sekä fibroosilla (Gay ym. 1998, Mogulkoc ym. 2001, Lynch ym. 2005, Sumikawa ym. 2008). Tosin huomionarvoista on, että Nagao ja Hwang tutkimusryhmineen tarkastelivat vain hunajakennoutumista ja mattalasimuutoksia. Esimerkiksi Sumikawa ym. (2008) monimuuttuja-analyysissä ainoastaan vetäytymisbronkiektasian ja fibroosin pisteytys vaikutti ennusteeseen heikentävästi ja tilastollisesti merkitsevästi. Tuoreemmassa tutkimuksessa Coxin univariaatti-analyysissä todettiin mattalasimuutosten, hunajakennoutumien, retikulaation ja vetäytymisbronkiektasian kaikkien lisäävän kuoleman riskiä. Vetäytymisbronkiektasian suhteen vaarasuhteet olivat kyseisessä tutkimuksessa 2,06–2,61, hunajakennoutumisen 1,87–2,21, mattalasimuutosten 1,40–1,91 ja retikulaation 1,54–1,68. (Jacob ym. 2020) Toisaalta retikulaation suhteen osassa tutkimuksista on saatu myös tämän tutkimuksen kaltaisia tuloksia. Esimerkiksi Edey ym. (2011) tutkimuksessa retikulaation vaarasuhde univariaatti-analyysissä oli 0,98. Tutkimuksemme tulokset ovat siis retikulaation osalta osittain ristiriitaiset aikaisempien tutkimusten kanssa, koska retikulaatio useimmiten heikentää ennustetta, mutta tuloksemme viittaavat pikemminkin päinvastaiseen johtopäätökseen (HR 0,879). Hunajakennoutumisen, mattalasimuutosten ja vetäytymisbronkiektasian osalta tuloksemme ovat samansuuntaisia, mutta vaihtelevuutta on vaarasuhteiden suuruusluokassa.

Tulokset elinajoista ovat tässä potilasaineistossa eri UIP-ryhmissä linjassa aikaisempien tutkimusten tulosten kanssa. Tutkimuksessamme varma UIP-ryhmässä elinajan odotteen mediaani oli 4,1 vuotta ja mahdollinen UIP-ryhmässä 7,1 vuotta. Kun aikaisemmissa tutkimuksissa kuolleisuutta on tutkittu pelkän radiologisen diagnoosin eri ryhmissä, varma UIP on havaittu olevan yhteydessä heikoimpaan elinajanodotteeseen. Salisbury ym. (2017) havaitsivat, että mahdollinen UIP -luokituksen saaneiden potilaiden keskimääräinen elinaika oli 5,21 vuotta ja varma UIP -ryhmässä 3,57 vuotta. Erään tuoreemman tutkimuksen mukaan mediaani elossaoloaika varma UIP-ryhmässä oli 43,5 kuukautta ja sopimaton UIP-ryhmässä 52,1 kuukautta (Kwon ym. 2020).

Aikaisempien tutkimusten ja tämän tutkimuksen tulokset ovat pitkälti samansuuntaisia. Suurimmat erot ovat vaarasuhteiden suuruusluokassa, jotka aikaisemmissa tutkimuksissa ovat olleet huomattavan paljon korkeampia erityisesti hunajakennoutumille, vetäytymisbronkiektasialle ja mattalasimuutoksille. Yksi mahdollinen selitys tulosten eroavaisuuksille voi olla erilaisten pisteytysjärjestelmien käyttö radiologisessa arvioinnissa. Tässä tutkimuksessa radiologisten löydösten vakavuutta tai laajuutta yksittäisessä keuhkojen osassa ei arvioitu, vaan muutosten ilmeneminen ilmaistiin ainoastaan kyllä/ei -jakaumana koko keuhkoista yhteensä kuudesta eri osasta. Esimerkiksi Walsh ym. (2015) arvioivat hunajakennomuutosten ja vetäytymisbronkiektasian todennäköisyyttä yksittäisissä HRTT-kuvauksissa kolmiportaisella asteikolla. Joissain tutkimuksissa on puolestaan arvioitu muutosten ottamaa tilavuutta keuhkolohkoissa (Kazerooni ym. 1997). Vetäytymisbronkiektasiaa on puolestaan arvioitu esimerkiksi laskemalla, monennestako bronkusten haarautumiskohdasta distaalisuuntaan lähtien bronkiaalista dilataatiota on havaittavissa (Sumikawa ym. 2008). Useissa tutkimuksissa arvioidaan myös yleistä interstitiumin fibroottisuutta, jossa voidaan ottaa huomioon esimerkiksi mattalasikuvioitus, retikulaatio ja hunajakennoutuminen kokonaisuutena (Kazerooni ym. 1997, Sumikawa ym. 2008, Jacob ym. 2020). Lisäksi semikvantitatiivisen radiologien suorittaman arvioinnin lisäksi HRTT-kuvauksista on mahdollista kerätä tietokoneavusteisesti puhtaasti kvantitatiivista dataa (Zavaletta ym. 2007, Best ym. 2008).

Tulkitsijoiden välistä yksimielisyyttä tarkastelevien tutkimusten heikkouksiksi voi yleisesti nostaa sen, että radiologit yleensä tietävät tarkastelevansa tutkimuspotilaiden HRTT:ita, ja tutkimusten potilailla on tyypillisesti histopatologisesti jo varmistettu diagnoosi, mikä johtaa valikoitumisharhaan ja voi vaikuttaa radiologien tulkintaan. Lisäksi tutkimukset ovat usein retrospektiivisiä, ja osa potilaista on saattanut esimerkiksi saada keuhkofibroosin lääkettä, mikä voi vääristää mallinnuksia ennusteesta. (Sumikawa ym. 2008, Edey ym. 2011)

Joissakin tutkimuksissa aineisto ei välttämättä edes koostu pelkästään IPF-potilaista (Walsh ym. 2015). Tämän tutkimuksen heikkoudet ovat pitkälti samankaltaisia. Tutkimukseen hyväksytyt potilaat olivat kaikki keuhkobiopsiassa UIP-varmistettuja, eikä tutkimukseen hyväksytyt potilaita, joilla oli esitietojen perusteella syytä epäillä jotain tunnettua syytä keuhkofibroosin aiheuttajalle. Potilasaineiston kerääjä (O.A.) oli myös itse myöhemmin radiologisen arvioinnin suorittaja. Tulkitsijoiden välinen yksimielisyys oli tässä tutkimuksessa jopa yllättävän hyvä useamman radiologisten löydösten suhteen, mutta erityisesti hunajakennoutumissa, jota yleisesti pidetään vaikeasti tulkittavana radiologisena löydöksenä. Saatuja tuloksia HRTT-luokittelujen yksimielisyydestä voitaneen jollakin tasolla soveltaa esimerkiksi siihen, kuinka hyvin radiologiaan erikoistumista aloittava lääkäri pystyy thoraxradiologisen kouluttautumisen ja ohjauksen jälkeen suoriutumaan HRTT-löydösten arvioinnista.

IPF-epäilyssä radiologien suorittamassa HRTT-tutkimusten tulkinnaissa ja diagnostiikassa on aina mukana epävarmuustekijöitä, sillä UIP:n radiologiset löydökset ovat usein vaikeasti tulkittavissa kokeneillekin thoraxradiologeille. Radiologiassa tekoälyn hyödyntäminen diagnostiikassa on tällä hetkellä nopeasti ja voimakkaasti kehittyvä osa-alue. Tulevaisuudessa on todennäköistä, että radiologien suorittaman kuvantulkinnan avuksi myös IPF-epäilyissä saadaan työkaluiksi tekoälysovelluksia kliiniseen työhön. Sellaisia on myös jo kehitetty, joista esimerkiksi CALIPER (Computer-Aided Lung Informatics for Pathologic Evaluation and Rating) ja GHNC (Gaussian Histogram Normalized Correlation) ovat tietokone-tomografiakuvan tekstuurianalyysiohjelmistoja (Asakura ym. 2004, Maldonado ym. 2014). Molemmat ohjelmistot ovat myös osoittaneet olevansa tehokkaita rajatuilla osa-alueilla. CALIPER on esimerkiksi todettu radiologien suorittamaa visuaalista pisteyttämistä paremmaksi tiettyjen ennusteellisten tekijöiden löytämisessä. GHNC on puolestaan osoitettu olevan hyödyllinen pifrenidonin lääkehoidon tehokkuuden arvioinnissa IPF-potilailla. (Iwasawa ym. 2014, Jacob ym. 2017) Tekoälysovelluksista huolimatta IPF:n radiologisessa diagnostiikassa radiologeilla tulee olemaan merkittävä rooli jatkossakin. Algoritmit eivät kykene tehokkaaseen toiminnanohjaukseen, johon kuuluu esimerkiksi epäolennaisen tiedon poissuodattaminen ja toiminnan tavoitteellisuuden määrittely. Lisäksi nykyiset tekoälyalgoritmit on optimoitu hyvin kapeasti määriteltyihin yksittäisiin tehtäviin. (Huhtanen ym. 2020) IPF:n radiologinen diagnostiikka vaatii laajojen kokonaisuuksien hallintaa, mutta tekoälysovelluksilla voitaneen helpottaa radiologin työtä tiettyjen löydösten osalta. Lopuksi on muistettava, ettei IPF:n diagnostiikka rajoitu pelkästään radiologiaan – yhteistyö keuhkolääkäreiden ja patologioiden kanssa on usein olennainen osa diagnostista prosessia.

LÄHDELUETTELO

- Asakura A, Gotoh T, Iwasawa T, Saito K & Kasaka H (2004). Classification system of the CT images with nonspecific interstitial pneumonia. *The Journal of the Institute of Image Electronics Engineers of Japan* 33: 180-188.
- Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK ym. (2008). Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Physiologic Tests, Quantitative CT Indexes, and CT Visual Scores as Predictors of Mortality. *Radiology* 246(3): 935-940.
- Chung JH, Chawla A, Peljto AL, Cool CD, Groshong SD, Talbert JL ym. (2015). CT Scan Findings of Probable Usual Interstitial Pneumonitis Have a High Predictive Value for Histologic Usual Interstitial Pneumonitis. *Chest* 147(2): 450-459.
- Edey JA, Devaraj AA, Barker RP, Nicholson AG, Wells AU & Hansell DM (2011). Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *European Radiology* 21: 1586-1593.
- Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH ym. (2002). Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *European Respiratory Journal* 19: 275-283.
- Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP, Gross BH, Cascade PN ym. (1998). Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Predicting Response to Therapy and Survival. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 157: 1063-1072.
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL & Remy J (2008). Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 246: 697-722.
- Huhtanen H, Nyman M, Karlsson A & Hirvonen J (2020). Tekoäly radiologiassa. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 136(17): 1957-1964.
- Hwang JH, Misumi S, Curran-Everett D, Brown K, Sahin H & Lynch DA (2011). Longitudinal follow-up of fibrosing interstitial pneumonia: relationship between physiologic testing, computed tomography changes, and survival rate. *Journal of Thoracic Imaging* 26(3): 209-217.
- Iwasawa T, Ogura T, Sakai F, Kanauchi T, Komagata T, Baba T ym. (2014). CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *European Journal of Radiology* 83: 32-38.
- Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Kokosi M, Nair A, Karwoski R ym. (2017). Mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation of computer-based CT analysis with conventional severity measures. *European Respiratory Journal* 49: 1601011.
- Jacob J, Aksman L, Mogulkoc N, Procter AJ, Gholipour B, Cross G ym. (2020). Serial CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of visual features that determine patient outcome. *Thorax* 75(8): 648-654.
- Järvenpää R (2016). Thoraxin radiologia. Teoksessa Sequeiros RB, Koskinen SP, Aronen H, Lundbom N, Vanninen R & Tervonen O (toim.): *Kliininen radiologia*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Kaarteenaho R & Kinnula V (2013). Idiopaattinen keuhkofibroosi. Teoksessa Kaarteenaho R, Brander P, Halme M, Kinnula V (toim.): *Keuhkosairaudet – diagnostiikka ja hoito*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, Jamadar DA, Gross BH, Spizarny DL ym. (1997). Thin-section CT obtained at 10 mm increments versus three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *American Journal of Roentgenology* 169: 977-983.
- Kwon BS, Choe J, Do KH, Hwang HS, Chae EJ & Song JW (2020). Computed tomography patterns predict clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research* 21: 295.

- Lauri H (2017). Keuhkojen ohutleiketietokonetomografian käyttöaiheet ja diagnostiikka. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 133: 549-556.
- Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK ym. (2005). High-Resolution Computed Tomography in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Prognosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 172: 488-493.
- Maldonado F, Moua T, Rajagopalan S, Karwoski RA, Raghunath S, Decker PA ym. (2014). Automated quantification of radiological patterns predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal* 43: 204-212.
- Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW & Egan JJ (2001). Pulmonary function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Referral for Lung Transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164: 103-108.
- Nagao T, Nagai S, Hiramoto Y, Hamada K, Shigematsu M, Hayashi M ym. (2002). Serial Evaluation of High-Resolution Computed Tomography Findings with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Usual Interstitial Pneumonia. *Respiration* 69: 413-419.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK ym. (2011). An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183: 788-824.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ ym. (2018). An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 198: 44-68.
- Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z ym. (2016). Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respiratory Medicine* 113: 74-79.
- Salisbury ML, Tolle LB, Xia M, Murray S, Tayob N, Nambiar AM ym. (2017). Possible UIP pattern on high-resolution computed tomography is associated with better survival than definite UIP in IPF patients. *Respiratory Medicine* 131: 229-235.
- Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H ym. (2008). Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 177: 433-439.
- Walsh SLF, Calandriello L, Sverzellati N, Wells AU & Hansell DM (2015). Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax* 71: 45-51.
- Walsh SLF, Welss AU, Desai SR, Poletti V, Piciucchi S, Dubini A ym. (2016). Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 4(7): 557-565.
- Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K ym. (2013). Interobserver Variability in the CT Assessment of Honeycombing in the Lungs. *Radiology* 266(3): 936-944.
- Wells AU (2013). The revised ATS/ERS/JRS/ALAT diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) – practical implications. *Respiratory Research* 14(1): S2.
- Zavaletta VA, Bartholmai BJ & Robb RA (2007). High resolution multidetector CT-aided tissue analysis and quantification of lung fibrosis. *Academic Radiology* 14(7): 772-787.

Radiologinen tiedonkeruulomake

Henkilötiedot

Henkilötunnus:

Nimi:

Tutkimustunnus:

Analysoija:**RADIOLOGISET TUTKIMUKSET****Kuvauspv:****Kuvausprotokolla**

1. selällään
sisäänhengityksessä
2. vatsallaan
sisäänhengityksessä

Leikeväli

1. Helikaali
2. 20 mm
3. 10 mm
4. Muu

Kuvanlaatu

1. hyvä
2. suboptimaalinen
3. huono, epädiagnostinen

Ekspirium-leikkeet: on / ei

HRTT-löydökset

Kirjataan jakauma molemmista keuhkoista erikseen ylä-, keski- ja alakenttien alueella.

yläkenttä = aortankaari ja sen yläosa

keskikenttä = aortankaaren ja keuhkolaskimoiden välissä

alalenttä = keuhkolaskimotaso ja sen alapuoli

(samoin kuin Best Radiology 2008)

Luokittelu: 0 – ei löydöstä, 1 – löydös on

1. Mattalasi

Oikea	Vasen

3. Retikulaatio

Oikea	Vasen

2. Hunajakkeno

Oikea	Vasen

4. Traktionbronkiektasia

Oikea	Vasen

5. Distribuutio (voi valita useamman)

- a. Perifeerinen
- b. Basaalinen
- c. Apikaalinen
- d. Sentraalinen
- e. Diffuusi

Luokittelu: 0 – ei löydöstä, 1 – löydös on
--

5. Emfyseema

a. Jakauma

Oikea	Vasen

b. Tyyppi

1. paraseptaalinen
2. panlobulaarinen
3. bulloottinen
4. sentrilobulaarinen
5. sekamuotoinen

6. konsolidaatio

7. crazy paving

8. bronki-, bronkiolektasiat

Oikea	Vasen

9. nodulukset

a. nodulusten koko (suurin):

- 1 = < 6 mm
- 2 = 6 - 10 mm
- 3 = > 10 mm

b. nodulusten jakauma:

1. sentrilobulaarinen
2. peribronkovaskulaarinen
3. subpleuraalinen
4. random

10. kystat (muut kuin hunajakennot)

11. mosaiikkiattenuaatio

12. ilmasalpaus

13. tree-in-bud

14. pyöröatelekteasi

Oikea	Vasen

15. pleuraplakit

Oikea	Vasen

16. Pleuraneste:

Oikea	Vasen
-------	-------

17. Tuumori, mikä?

Radiologinen diagnoosi

1. Radiologinen UIP (*UIP*)
2. Mahdollinen UIP (*Possible UIP*)
3. Ei sovi UIP:ksi (*Inconsistent with UIP*)
4. Todennäköinen / Mahdollinen NSIP
5. Todennäköinen / Mahdollinen bronchiolitis obliterans
6. Todennäköinen / Mahdollinen organisoitava pneumonia
7. Todennäköinen / Mahdollinen eosinofiilinen keuhkosairaus
8. Todennäköinen / Mahdollinen krooninen allerginen alveoliitti
9. Todennäköinen / Mahdollinen sydämen vajaatoiminta
10. PPFE
11. Epäspesifi fibroosi
12. CPFE
13. Bronkiektasiat
14. Emfyseema
15. Pleuraplakit
16. Pleuraplakit ja viskeraalipleuran fibroosi
17. Pleuranesteily
18. Maligniteettiepäily
19. Muu, mikä: