

Lek. med. Paweł Cichocki

**Ocena przydatności dodatkowych parametrów
dynamicznej scyntygrafii nerek w diagnostyce uro/
nefropatii zaporowej**

Praca na stopień doktora nauk medycznych
z Zakładu Medycyny Nuklearnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Jacek Kuśmierk

Łódź 2020

Streszczenie

Nerki są narządami o złożonej czynności, więc nie ma możliwości objęcia całego jej zakresu za pomocą pojedynczej procedury diagnostycznej. Dynamiczna scyntygrafia nerek (DSN) pozwala na ocenę dwóch umownych funkcji nerek - „wychwytowej” oraz „transportowej”. Na interpretację tego badania składa się analiza scyntygramów, przebiegu krzywych renograficznych, oraz szeregu parametrów ilościowych, z których najszerzej wykorzystywana jest wartość względnego procentowego udziału każdej z nerek w ich całkowitej czynności (ang. split function - SF). Wskaźnik ten często ma decydujące znaczenie przy podejmowaniu ważnych decyzji klinicznych, ale posiada też istotne ograniczenie. W związku z tym, że pokazuje on czynność jednej nerki względem drugiej, są sytuacje w których jego wartość traci wiarygodność, np. przy ocenie czynności pojedynczej czynnej nerki, lub w przypadku zaburzeń dotyczących obu nerek. Poszukuje się więc dodatkowych, wiarygodnych i powtarzalnych wskaźników, które umożliwiłyby ocenę i monitorowanie bezwzględnej czynności nerki.

W niniejszej pracy oceniono możliwości diagnostyczne trzech tego typu parametrów. Jeden z nich - wskaźnik wydolności nerki (KEi, ang. - kidney efficiency index), odzwierciedlający funkcję oczyszczania krwi przez nerkę z radiofarmaceutyku (RF), czyli jego klirens, jest nowym, oryginalnym parametrem wygenerowanym przy użyciu autorskiego programu komputerowego opracowanego w naszym Zakładzie. Dwa pozostałe parametry wyznaczone w oparciu o to oprogramowanie: czas transportu tego RF przez całą nerkę (ang. – mean transit time, MTT) i jej miąższ (ang – parenchymal transit time, PTT), próbowano już wcześniej wprowadzić do diagnostyki, jednak ich kliniczna przydatność nadal budzi kontrowersje, a metody ich wyznaczania bywają krytykowane.

Celem niniejszej pracy jest ocena przydatności trzech wymienionych wyżej parametrów, opisujących bezwzględną czynność nerki, w diagnostyce uro-/nefropatii zaporowej, stanowiącej najczęstsze wskazanie do wykonania DSN, a zarazem

prezentującej, w modelowy wręcz sposób, charakter dysfunkcji układu moczowego pozostający w zakresie możliwości wykrycia tą metodą diagnostyczną.

Łącznie badaniami objęto 226 osób, u których przeprowadzono DSN. przy użyciu $^{99m}\text{Tc-EC}$ jako RF, według rutynowego protokołu stosowanego w naszym Zakładzie. Badanych ujęto w dwie grupy. Grupę I - normatywną, stanowiło 20 zdrowych dorosłych (40 nerek). Grupę II stanowiło 206 dorosłych pacjentów wybranych retrospektywnie w oparciu o zarchiwizowane pełne dane z DSN przeprowadzonych w latach 2016 – 2019, oceniono łącznie 356 nerek (niektórzy pacjenci posiadali tylko jedną czynną nerkę). Z grupy II wyodrębniono trzy podgrupy. Podgrupę II A stanowiło 92 pacjentów, u których w zarchiwizowanej dokumentacji medycznej były aktualne wyniki poziomu kreatyniny w surowicy, w oparciu o które wyznaczono eGFR posługujące się wzorem CKD-EPI. Do niezależnej podgrupy II B wybrano 62 pacjentów, u których w DSN nie stwierdzono cech uro-/nefropatii zaporowej. Tak dobrana grupa posłużyła do oceny tzw. "normalcy rate". Podgrupę II C stanowiło 74 pacjentów (92 nerki) z brakiem lub śladową czynnością jednej z nerek (SF <10%); albo z cechami uropatii zaporowej obustronnej. Niektórzy pacjenci grupy II zostali zaklasyfikowani do dwóch podgrup, gdyż część pacjentów z podgrupy II A (posiadających aktualne wyniki poziomu kreatyniny w surowicy), spełniała również kryteria wejścia do podgrupy II B lub II C.

W oparciu o badania grupy I wyznaczono wartości normatywne badanych parametrów, za które przyjęto: $\text{KEi} \geq 8$, $\text{MTT} \leq 250 \text{ s}$ i $\text{PTT} \leq 225 \text{ s}$.

Za miarę wiarygodności badanych parametrów posłużyły:

- powtarzalność ich wyznaczania przez dwóch niezależnych operatorów (inter-observer reproducibility)
- wartość wskaźnika "normalcy rate", czyli odsetka ich prawidłowych wartości u pacjentów bez cech uro-/nefropatii zaporowej
- korelacja z wartościami eGFR każdej nerki (eGFR_%), uznanym za parametr referencyjny w określaniu wydolności nerek

Powtarzalność wyznaczania wszystkich parametrów była bardzo wysoka i wyniosła: dla KEi $r_s = 0.99$, dla MTT $r_s = 0.98$, a dla PTT $r_s = 0.95$ ($p < 0.000001$).

Najwyższa wartość "normalcy rate" dotyczyła KEi - 95%, dla MTT wyniosła 81%, a dla PTT - 91%.

Zaobserwowano istotną korelację parametrów KEi i PTT z wydolnością nerki mierzoną wartością eGFR% ($p < 0.000001$), odpowiednio 0.84 i - 0.53. Wartość ta dla standardowego parametru - SF, wyniosła 0.66. Korelacja ta była istotnie bardziej ścisła pomiędzy KEi vs eGFR% niż pomiędzy PTT oraz SF vs eGFR% (odpowiednio $p < 0.0001$ i $p = 0.0022$).

W następnym etapie, w oparciu o badania nerek u pacjentów z brakiem lub śladową czynnością jednej z nerek albo cechami obustronnej uropatii zaporowej określono w jaki sposób wskaźnik KEi, który okazał się najlepszym z badanych parametrów określających bezwzględną funkcję nerki, koryguje rozpoznanie różnicowe uropatii vs nefropatii zaporowej oparte o standardową ocenę DSN.

Według klasycznych kryteriów DSN cechy nefropatii stwierdzono w 25/92 nerek, a uropatii w 18/92. Zastosowanie KEi zmieniło kwalifikację w 31/92 nerek (1/3) - w 4 przypadkach z nefropatii na uropatię, natomiast w 27 przypadkach stwierdzono obniżoną wartość KEi (wskazującą na nefropatię zaporową) bez cech nefropatii w klasycznych parametrach scyntygraficznych.

Zauważono też, że wartość parametru MTT była niższa od 430 s w 99% nerek bez uropatii zaporowej, w tym w 95% nerek z krzywą kumulacyjną w badaniu podstawowym.

Na podstawie uzyskanych wyników wyciągnięto następujące wnioski:

1. Oryginalny program do post-processingu danych scyntygraficznych utworzony w Naszym Zakładzie umożliwia w prosty i wysoce powtarzalny sposób wyznaczyć dodatkowe parametry badania DSN: wskaźnik wydolności nerki (KEi) oraz czasy transportu radiofarmaceutyku przez całą nerkę (MTT) i jej warstwę korową (PTT).
2. Autorski wskaźnik KEi jest parametrem ilościowym proporcjonalnym do funkcji klirensowej nerki, dobrze korelującym z jej wydolnością.
3. Wskaźnik KEi, jako parametr bezwzględny, pozwala na diagnostykę nefropatii w sytuacjach, gdy standardowe parametry DSN są zawodne, np. w

przypadku pojedynczej czynnej nerki lub obustronnych zaburzeń czynności nerek.

4. Wskaźnik KEi cechuje się wyższym potencjałem diagnostycznym niż PTT.
5. Wskaźnik KEi może być przydatny w diagnostyce nerek nietypowej wielkości (zarówno dużych jak i hypoplastycznych).
6. W niektórych sytuacjach, do wykluczenia uropatii zaporowej może być zastosowany parametr MTT (bez konieczności przeprowadzania testu diuretycznego).

Abstract

Kidneys are organs with a complex function, so it is not possible to cover its entire range with a single diagnostic procedure. Dynamic renal scintigraphy (DRS) allows the assessment of two functions of the kidney - "uptake function" and "transport function". The interpretation of this study consists of analysis of scintigramms, renographic curves, and a number of quantitative parameters, of which the most widely used is the percentage of total renal function of each kidney (split function - SF). This relative parameter is often critical when making important clinical decisions, but it also has a significant limitation. Its value loses credibility in some situations, e.g. when assessing single functioning kidney, or in the case of bilateral impairment of kidney function. Therefore additional, reliable and reproducible parameters that would allow the assessment and monitoring of absolute kidney function are sought after.

In this work, diagnostic potential of three such parameters was assessed. One of them - kidney efficiency index (KEi), that reflects the function of purification of the blood from radiotracer (RT) by the kidney, i.e. RT clearance, is a new, original parameter generated using in-house software developed in our Department. The other two parameters generated with this program: mean transit time (MTT) and parenchymal transit time (PTT), have already been introduced to diagnostics, but their clinical usefulness is still controversial and methods of their determination are sometimes criticized.

The aim of this study is to assess the usefulness of these three parameters mentioned above, that describing kidney function in absolute values, in the diagnosis of obstructive uro-/nephropathy, which is the most common indication for DSN, and at the same time presents, in a model way, the nature of urinary dysfunction that is within the scope of evaluation with this diagnostic method.

A total of 226 people were examined, who underwent DSN using ^{99m}Tc -EC as RT, according to the routine protocol used in our Department. The subjects were divided into two groups. Group I - normative, consisted of 20 healthy adults (40 kidneys).

Group II consisted of 206 adult patients retrospectively selected based on archived medical records from DRS studies carried out in years 2016 – 2019. 356 kidneys were evaluated in total (some patients had only one functioning kidney). Group II was further divided into three subgroups. Subgroup II A consisted of 92 patients whose archived medical records included current serum creatinine levels, based on which eGFR was determined using the CKD-EPI formula. 62 patients, who had no features of obstructive uro- or nephropathy in DRS, were selected into independent subgroup II B. The group selected in this way was used to evaluate the so-called "normalcy rate". Final subgroup - II C - consisted of 74 patients (92 kidneys) with single functioning kidney (with no or trace function of the other kidney - SF < 10%); or with features of bilateral obstructive uropathy. Some patients from group II were classified into two subgroups, as some patients in the II A subgroup (who had current serum creatinine levels) also met inclusion criteria for subgroup II B or II C.

Based on the results in group I, normative values of the assessed parameters were determined, which were assumed to be: $KE_i \geq 8$, $MTT \leq 250$ s and $PTT \leq 225$ s.

The following measures were used to assess the reliability of analyzed parameters:

- reproducibility of their determination by two independent operators (inter-observer reproducibility)
- "normalcy rate", i.e. the percentage of values within normal range in patients without features of obstructive uro / nephropathy
- correlation with eGFR values of each kidney ($eGFR_{\%}$), considered as a reference parameter for determining renal function

Reproducibility of determination of all parameters was very high and amounted to: $r_s = 0.99$ for KE_i , $r_s = 0.98$ for MTT , and $r_s = 0.95$ for PTT ($p < 0.000001$).

The highest "normalcy rate" value was for KE_i - 95%, for MTT it was 81%, and for PTT - 91%.

KE_i and PTT both displayed a significant correlation with renal function measured by eGFR for each kidney ($p < 0.000001$), 0.84 and - 0.53, respectively. Value of this correlation for the standard parameter - SF was 0.66. The correlation

between KEi vs eGFR% was significantly stronger than between PTT vs eGFR% and SF vs eGFR% ($p < 0.0001$ and $p = 0.0022$, respectively).

In the next stage, based on the assessment of patients with no or trace activity of one of the kidneys or features of bilateral obstructive uropathy, it was determined how KEi, which proved to be the best among examined parameters for determination of absolute kidney function, corrects the differential diagnosis of obstructive uropathy vs obstructive nephropathy based on the standard DRS evaluation.

According to classic DRS criteria, features of nephropathy were found in 25/92 kidneys and features of uropathy - in 18/92. Application of KEi changed the qualification in 31/92 of the kidneys (1/3) - in 4 cases from nephropathy to uropathy, while in 27 KEi was below normal range (which suggests nephropathy) in kidneys with no features of nephropathy in standard DRS assessment.

It was also noted that the value of MTT was below 430 s in 99% of the kidneys without features of obstructive uropathy, including 95% of the kidneys with cumulative renographic curve in the base study.

Based on the acquired results, the following conclusions were drawn:

1. The original program for post-processing of scintigraphic data created in our Department allows for simple and highly reproducible calculation of additional DRS parameters: kidney efficiency index (KEi), mean transit time (MTT) and parenchymal transit time (PTT).
2. The original parameter - KEi - is a quantitative index proportional to the renal clearance function, which correlates well with kidney efficiency.
3. KEi, as an absolute parameter, allows the diagnosis of nephropathy in situations where standard DRS parameters are unreliable, e.g. in case of a single functioning kidney or bilateral renal dysfunction.
4. KEi has a higher diagnostic potential than PTT.
5. KEi may be useful in assessment of kidneys with atypical sizes (including large kidneys as well as hypoplastic ones).
6. In some situations, MTT may be used to exclude obstructive uropathy (without the need to perform a diuretic test).