
SUVREMENI PRISTUP DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU NEMALIGNIH PLUĆNIH BOLESTI

dr. sc. Đivo Ljubičić^{1,2}, dr. med., Darjan Ranilović², dr. med.

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

² Klinička bolnica Dubrava

Dijagnostičke metode u pulmologiji uključuju novitete u više polja. Napredak je postignut u tehnikama snimanja kod uređaja poput magnetske rezonance (MR), iskoristili su se principi biofizike i biomehanike u impulsnoj oscilometriji. Novim biomarkerima upale u serumu ili izdahnutom dahu omogućuje se ranije otkrivanje bolesti. U procjeni progresije intersticijskih bolesti (ILD) uvode se genetski markeri. Nove terapijske opcije nužno ne uključuju farmakoterapiju, poput implantacije endobronhalnih valvula. Monoklonalna antitijela daju novu dimenziju u liječenju do sada neizlječivih bolesnika.

Magnetska rezonanca

MR kroz povijest je bila izazovna u procjeni pluća zbog kratkog T2 i niske gustoće protona. Metode s hiperpolariziranim plinom mogle bi prevladati poteškoće kratkog T2, dopuštajući funkcionalnu i mikrostrukturnu procjenu. Druge tehnike u raznim fazama razvoja, kao što je MR s fluoriranim plinom, kisikom, Fourierovom dekompozicijom ili fazno razlučno funkcionalno oslikavanje pluća, također se mogu koristiti za ispitivanje pluća i dati uvid u mnoštvo novih informacija o odnosima strukture i funkcije različitih plućnih bolesti.¹

Genetski markeri

Jednonukleotidni polimorfizam (engl. *single-nucleotide polymorphism* - SNP) u genima koji sudjeluju u kodiranju proteina koji se nalaze na respiratornim epitelnim stanicama kao što je MUC5B pokazali su značajan dijagnostički i prognostički značaj u IPF-u i drugim fibrozirajućim bolestima. Bolesnici s najmanje jednim rizičnim alelom MUC5B imaju tri puta veći rizik od razvoja plućne fibroze.² Međutim, pokazalo se da pacijenti s IPF-om s barem jednim od ovih alela imaju sporiju progresiju bolesti i bolje preživljenje u usporedbi s pacijentima bez rizičnog alela u retrospektivnim i post-hoc analizama. Mutacije gena povezanim s telomerom, kao što su TERT i PARN, donose znatan rizik od obiteljske plućne fibroze i povezane su s bržom progresijom bolesti, kao i s lošijim ishodima imunosupresivne terapije i transplantacije pluća.

Serumski biomarkeri

Zahvaljujući „PROFILE“ studiji uspješno su pronađena 4 biomarkera koji su adekvatni za korištenje u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Surfaktant protein D, CA19-9 i CA-125 identificirani su kao važni biomarkeri koji su značajno povišeni u bolesnika s progresivnom bolešću nego u bolesnika sa stabilnom bolešću, ili je pak koncentracija povezana s većim rizikom od smrtnosti kod IPF-a.³

RNK sekvenciranje

Sekvencioniranje RNK i testiranje genomskog klasifikatora predstavljaju nove dijagnostičke metode koje koriste tehnologiju sekvenciranja visoke propusnosti za identifikaciju i kvantificiranje transkriptata RNK u cijelom tkivu ili pojedinačnim stanicama. Analizom transkriptoma mogu se identificirati različito izraženi ili regulirani geni u uzorcima fibrotičnog plućnog tkiva.⁴

Bronhoskopija

Standardne terapije KOPB-a mogu smanjiti hiperinflaciju, ali njihovi su učinci ograničeni. Proizlazeći iz iskustava nakon operacija smanjenja volumena pluća, bronhoskopsko smanjenje volumena pluća značajno je proširilo paradigmu liječenja te nudi manje invazivan put za pacijente s emfizemom otpornim na optimiziranu medicinsku skrb. Uspjeh endobronhalnih zalistaka za smanjenje volumena pluća doveo je do razvoja drugih intervencija za liječenje fizioloških komponenti KOPB-a.⁵

Impulsna oscilometrija

Impulsna oscilometrija, tehnikom prisilnih oscilacija, pasivno mjeri biomehniku pluća. Zahtijeva minimalnu suradnju bolesnika i razlikuje opstrukciju malih dišnih putova od opstrukcije velikih, u čemu je osjetljivija od spirometrije. Mjeri bronhodilatacijski i bronhoprovokacijski odgovor, ali i rane promjene u funkciji pluća.⁶

Umjetna inteligencija

„Deep learning“ algoritmi konvolucijske neuronske mreže sposobni su za autonomno otkrivanje značajki na slikama te imaju potencijal revolucionirati procjenu ILD-a. Sustavni pregled iz 2021. pokazao je da duboka procjena CT skeniranja ILD-a temeljena na učenju ima dobru dijagnostičku točnost za klasifikaciju obrasca ILD-a, između 76,4 i 95,1 %, kada se kao referentni standard uzme u obzir konsenzualna procjena radiologa.⁷

Novosti u liječenju

Tezepelumab je odobren kao dodatak liječenju održavanja kod pacijenata starijih od 12 godina s teškom astmom koji nisu adekvatno kontrolirani. U

ključnom ispitivanju faze III NAVIGATOR tezepelumab je pokazao superiornost u usporedbi s placebo.⁸ To je prvi i jedini biološki lijek odobren u Europi za tešku astmu koji djeluje na vrhu upalne kaskade blokirajući timusni stromalni limfopoetin (TSLP). Ovaj lijek je značajno smanjio egzacerbacije astme u kliničkim ispitivanjima sa širokom populacijom pacijenata bez obzira na biomarkere.⁹

Europska akademija za alergiju i kliničku imunologiju u novim smjernicama navodi da se oralna imuniterapija (OIT) može preporučiti kod djece s trajnom alergijom na kravlje mlijeko, jaja ili kikiriki,¹⁰ što predstavlja napredak u usporedbi s prijašnjim razmišljanjima – izbjegavanje izlaganju alergenima pod svaku cijenu.

Ključne riječi: MRI pluća, genetski markeri IPF-a, endobronhalne valvule, impulsna oscilometrija, tezepelumab

Literatura

1. Hatabu H, Ohno Y, Gefter WB, Parraga G, Madore B, Lee KS, et al.. Expanding applications of pulmonary MRI in the clinical evaluation of lung disorders: Fleischner society position paper. *Radiology*. (2020) 297:286-301. doi: 10.1148/radiol.2020201138
2. Newton CA, Molyneaux PL, Oldham JM. Clinical genetics in interstitial lung disease. *Front Med*. (2018) 5:116. doi: 10.3389/fmed.2018.00116
3. Maher TM, Oballa E, Simpson JK, Porte J, Habgood A, Fahy WA, et al.. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. *Lancet Respir Med*. (2017) 12:946-55. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30430-7
4. Porszasz J., Emtner M., Goto S., Somfay A., Whipp B.J., Casaburi R. Exercise Training Decreases Ventilatory Requirements and Exercise-Induced Hyperinflation at Submaximal Intensities in Patients With COPD. *Chest*. 2005;128:2025-2034. doi: 10.1378/chest.128.4.2025.
5. Jorine E. Hartman, Lowie E.G.W. Vanfleteren, Eva M. van Rikxoort, Karin Klooster, Dirk-Jan Slebos *European Respiratory Review* 2019 28: 180121; DOI: 10.1183/16000617.0121-2018
6. Desiraju K, Agrawal A. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing. *Lung India*. 2016 Jul-Aug;33(4):410-6. doi: 10.4103/0970-2113.184875. PMID: 27578934; PMCID: PMC4948229.
7. Soffer S, Morgenthau AS, Shimon O, Barash Y, Konen E, Glicksberg BS, et al.. Artificial intelligence for interstitial lung disease analysis on chest computed tomography: a systematic review. *Acad Radiol*. (2022) 29:S226-35. doi: 10.1016/j.acra.2021.05.014
8. Menzies-Gow A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384: 1800-1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
9. Corren J, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma [supplementary appendix; updated April 18, 2019]. *N Engl J Med*. 2017;377: 936-946.
10. ajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al.. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018; 73:799-815.