



**UNIVERZITA KARLOVA PRAHA  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA PLZEŇ  
ČESKÁ REPUBLIKA**

**Funkční zobrazovací metody karcinomu plic**

Disertační práce

**MUDr. Táňa Baráková**

Klinika zobrazovacích metod

Plzeň 2018

Velmi děkuji mému školiteli Doc. MUDr. Janu Baxovi, Ph.D. za pomoc během celého postgraduálního studia a také za pomoc a odborné vedení při psaní disertační práce.

## OBSAH

1	Základní rozdělení	5
1.1	Biologické chování	5
1.2	Histologické složení	6
1.3	Lokalizace nádoru	6
2	Epidemiologie	7
3	Etiologie	9
4	Patofyziologie růstu a šíření plicního karcinomu	10
4.1	Invaze do krevních cév	12
4.2	Invaze do lymfatických cév	13
4.3	Extravazace	13
4.4	Tvorba vzdálených metastáz	14
5	Příznaky a projevy karcinomu plic	15
5.1	Mezi příznaky z lokálního postižení patří:	15
5.2	Extrathorakální příznaky	16
5.3	Paraneoplastický syndrom	16
6	Stanovení rozsahu plicního karcinomu – staging	18
6.1	U malobuněčných plicních karcinomů	18
6.2	U nemalobuněčných plicních karcinomů	18
7	Histologické typy plicního karcinomu	24
7.1	Squamózní dysplázie a karcinom in situ	24
7.2	AAH – atypická adenomatózní hyperplázie	25
7.3	AIS – adenokarcinom in situ	25
7.4	DIPNECH – difúzní idiopatická plicní neuroendokrinní hyperplázie	26
7.5	Squamózní karcinom	26
7.6	Adenokarcinom	26
7.7	Malobuněčný karcinom	27
7.8	Velkobuněčný karcinom	28
7.9	LCNEC – large-cell neuroendocrine carcinoma	28
7.10	Adenosquamózní karcinom	28
7.11	Karcinomy s pleomorfními, sarkomatoidními a sarkomatózními rysy	29
7.12	Karcinosarkom a plicní blastom	29
7.13	Typický a atypický karcinoid	29
8	Diagnostika plicního karcinomu - zobrazovací metody	30

8.1	Prostý RTG snímek	30
8.2	CT vyšetření	31
9	Možnosti klinického využití DECT	36
9.1	Virtuální nativní zobrazení a kvantifikace jódu ve tkáních	36
9.2	Ventilačně-perfuzní zobrazení plic	37
9.3	Subtrakce skeletu	37
9.4	Chemická analýza konkrementů vývodných cest močových	37
10	Využití DECT jako funkčního vyšetření u plicních nádorů	38
11	PET/CT – pozitronová emisní tomografie	40
11.1	Využití PET/CT u plicních nádorů	43
11.2	Limitace využití PET/CT při stagingu plicních nádorů	44
11.3	Nové směry v PET/CT zobrazování plicních nádorů	45
12	MR – magnetická rezonance a PET/MR	45
13	Úvod	48
14	Cíle	48
15	Metodika	49
15.1	CT vyšetření s duální energií	49
15.2	PET vyšetření	49
15.3	Analýza rozměrů uzlin a tumorů a rozdělení do skupin	50
15.4	Analýza distribuce jódu z duální energie	50
15.5	Analýza FDG akumulace	51
16	Popis jednotlivých studií	52
16.1	Význam posuzování vaskularizace mediastinálních lymfatických uzlin v průběhu léčby pacientů s NSCLC	52
16.2	Význam posuzování vaskularizace primárních NSCLC při stagingu a průběhu léčby NSCLC	66
16.3	Celkový závěr	75
17	Citace	77
18	Zkratky	95
19	Publikační činnost	96

# Karcinom plic

## 1 Základní rozdělení

Plicní karcinomy jsou děleny podle biologického chování, histologického složení a lokalizace.

### 1.1 Biologické chování

Z hlediska biologického chování jsou plicní karcinomy děleny na dvě základní skupiny – malobuněčný plicní karcinom (SCLC = small cell lung cancer) a nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC = non small cell lung cancer), přičemž malobuněčná forma představuje 20-25% a nemalobuněčná forma 75-80%. Další možností je tzv. kombinovaný karcinom, který obsahuje složku malobuněčného karcinomu a současně buňky jiného typu karcinomu.

#### 1.1.1 Malobuněčný karcinom plic

Je považován za systémové onemocnění, je charakteristický rychlým růstem a časnou tvorbou vzdálených orgánových metastáz, což se odráží v léčebné strategii, která posouvá celkovou léčbu cytostatiky a radioterapii před chirurgickou intervencí.

#### 1.1.2 Nemalobuněčný karcinom plic

Obvykle vykazuje v porovnání s malobuněčným méně agresivní růst, proto chirurgické odstranění tumoru je metodou volby, pokud ještě nejsou přítomné uzlinové a vzdálené orgánové metastázy. V tomto případě je pak zvažována biologická terapie, léčba cytostatiky, radioterapie či jejich kombinace.

## 1.2 Histologické složení

Podle histologického typu je karcinom plic rozdělen následujícím způsobem:

- spinocelulární karcinom (skvamózní karcinom)
- malobuněčný karcinom
- adenokarcinom
- velkobuněčný karcinom
- adenoskvamózní karcinom
- karcinomy s pleomorfními, sarkomatoidními nebo sarkomatózními elementy
- karcinoid
- karcinom typu slinných žláz
- blíže nespecifikovaný karcinom

## 1.3 Lokalizace nádoru

Podle lokalizace je plicní karcinom dělen na centrální a periferní formu.

### 1.3.1 Centrální (hilová) forma

Vychází z velkých bronchů, jsou tedy obvyklé komplikace v podobě atelektázy, pneumonie, aroze či obstrukce velkých cévních struktur, prorůstání do mediastina nebo orgánů v něm uložených. Tato lokalizace je tedy výrazně méně příznivá pro chirurgické řešení než periferní forma.

### 1.3.2 Periferní (peribronchiální) forma

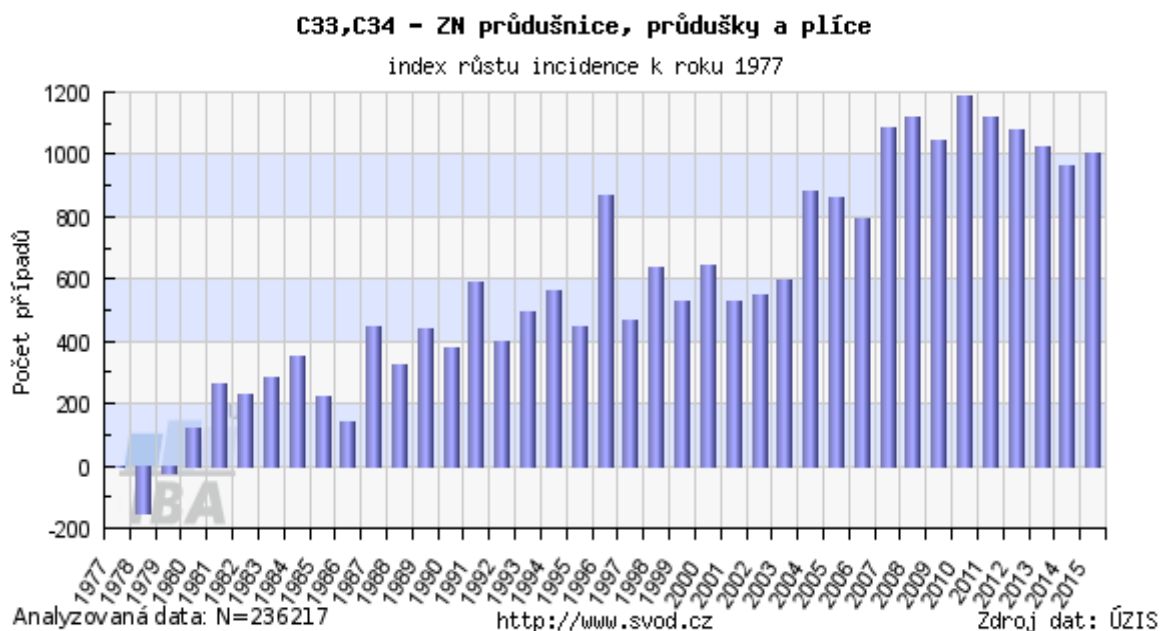
Vychází z malých bronchů, spíše na okraji plic, nevýhodou je vzhledem k pozdním projevům možné odhalení tumoru až ve stadiu generalizace. Naopak výhodou této lokalizace při včasném odhalení je relativně snadné odstranění tumoru v podobě segmentektomie, lobektomie či bilobektomie. Specifickou lokalizací výskytu tumoru je plicní apex, anatomické poměry této oblasti sebou přináší charakteristické klinické příznaky, neoplázie této oblasti se označuje jako Pancoastův tumor.

## 2 Epidemiologie

Karcinom plic je nejčastější malignita v celosvětovém měřítku, odhaduje se, že ročně přibude kolem 1,2 miliónu nových případů za rok. Jde o malignitu s nejvyšší mortalitou u nás i ve světě. Celosvětově na toto onemocnění umírá přes 1 milion lidí za rok. Česká republika patří v současné době ve srovnání s ostatními evropskými zeměmi mezi státy s nejvyšší incidencí a mortalitou na zhoubný nádor plic. Každý rok je v České republice diagnostikováno kolem 6,5 tisíce pacientů s tímto onemocněním. Mezi muži onemocnění přibližně 95/100 000 jedinců, mezi ženami přibližně 24/100 000. Nejčastější výskyt karcinomu plic je mezi 55. až 80. rokem života s maximem mezi 55 až 65 lety, ale setkat se s ním můžeme i u velmi mladých i velmi starých jedinců. Ve většině případů se jedná o současné nebo bývalé kuřáky. Je závažným zdravotním a sociálním problémem nejen pro svoji vysokou incidenci, ale zejména mortalitu. Prognóza a délka přežívání je ovlivněna především rozsahem onemocnění v době diagnózy. Pouze 15–20 % nemocných má v době diagnózy potencionálně léčitelné onemocnění. Právě v této skupině nemocných došlo v uplynulých letech k významnému zvýšení pravděpodobnosti přežití pacientů u klinických stadií I a II. Problémem je, že tumory malého rozsahu jsou obvykle asymptomatické, a zůstávají tak dlouhou dobu nediodagnostikovány. Symptomy se objeví většinou až při pokročilém, a tedy obtížně léčitelném onemocnění, které má již špatnou prognózu.

Zajímavé je, že na počátku dvacátého století byl bronchogenní karcinom vzácně se vyskytujícím onemocněním. Od konce dvacátých let se výskyt u mužů některých zemí západní a severní Evropy a Severní Ameriky začal zvyšovat, u žen nastala tato situace asi o třicet let později. V polovině osmdesátých let se karcinom plic stal v celosvětovém měřítku nejčastějším zhoubným novotvarem. Postupně docházelo ke změně geografického rozložení, zatímco například v USA a Velké Británii se další nárůst nových případů zastavil, v zemích střední a východní Evropy se incidence a úmrtnost na karcinom plic zejména u mužů nadále zvyšovala. Specifikem karcinomu plic jsou odlišné vývojové trendy u mužů a žen. Obecně lze říci, že zatímco u mužů standardizovaná incidence i úmrtnost dlouhodobě klesají, u žen je patrný pozvolný trvalý nárůst obou standardizovaných ukazatelů, což je alarmující. Předpokládá se,

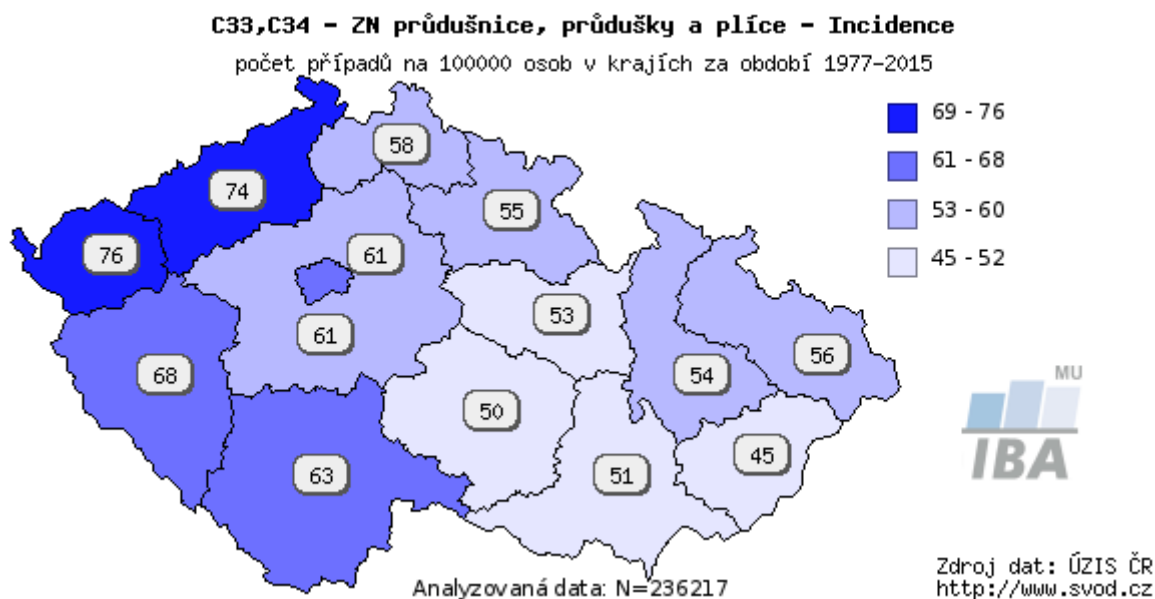
že u žen bude tento trend nadále přetrvávat a rozdíl mezi muži a ženami se tak bude smazávat [Abrahámová 2009].



**Obrázek 1** Index růstu incidence bronchogenního karcinomu do roku 2015. (zdroj: www.svod.cz)

Byly prokázány statisticky významné rozdíly v incidenci bronchogenního karcinomu v závislosti na kraji. Nejvyšší počet nově diagnostikovaných případů u obou pohlaví byl zaznamenán v Karlovarském a Ústeckém kraji, u žen navíc i v Praze, naopak nejnižší ve Zlínském kraji a na Vysočině [Abrahámová 2009].





**Obrázek 2** Počet případů bronchogenního karcinomu na 100000 osob v jednotlivých krajích za období 1977-2015 (zdroj: [www.svod.cz](http://www.svod.cz))

Z hlediska histologického typu bronchogenního karcinomu jsou patrné výrazné rozdíly u mužů a žen. U mužů je nejčastějším typem epidermoidní karcinom (47%), u žen první místo sice zaujímá také epidermoidní karcinom (29%), ale těsně za ním stojí adenokarcinom (28%). Tento rozdíl je vysvětlitelný nejspíše rozdílnými kuřáckými návyky. Také incidence jednotlivých histologických typů se postupně mění. Ukazuje se, že u pacientů do 45 let se vyskytuje adenokarcinom a malobuněčný karcinom častěji než spinocelulární karcinom, který převažuje u starších pacientů. U mladších se předpokládá uplatnění jiných rizikových faktorů nežli kouření [Abrahámová 2009].

### 3 Etiologie

Etiologie plicního karcinomu je multifaktoriální, na jeho vzniku se mohou podílet různé rizikové faktory a příčinné souvislosti. Je prokázána souvislost s kouřením tabáku, při kterém jsou vdechovány látky patřící mezi indikátory a promotory kancerogeneze. V tabákovém kouři bylo odhaleno přes 60 látek s karcinogenními účinky. Riziko onemocnění ovlivňuje druh kuřiva, denní počet vykouřených cigaret, obsah nikotinu a dehtových látek v cigaretě, přítomnost cigaretového filtru, doba

kouření a věk začátku kouření. Kuřáci, kteří kouřili více než 20 cigaret po dobu 20 let mají 20krát větší riziko vzniku karcinomu plic. Jako riziková hranice se uvádí 200 000 cigaret [Černovská 2009]. Dalším významným rizikovým faktorem je radon, který může pronikat do obytných domů z geologického podloží i z nevhodně použitých stavebních materiálů. Jeho koncentrace v prostoru závisí na podloží, konstrukci budov a kvalitě odvětrávání. Mezi další faktory patří pasivní kouření, znečištění ovzduší, expozice ionizujícímu záření a radioaktivním látkám, dále kontakt s látkami jako jsou azbest, arzen, nikl, chrom, polycyklické aromatické uhlovodíky a mnoho dalších. Kromě exogenních vlivů mají nemalý podíl na vzniku plicního karcinomu faktory endogenní, například je známa souvislost s chronickou obstrukční plicní nemocí, chronickými zánětlivými onemocněními a onemocněními patřícími do skupiny intersticiálních plicních procesů. Mezi zásadní faktory patří genetická predispozice u familiárního výskytu karcinomu plic nebo nově vzniklá mutace u jedince bez rodinné zátěže. K nejdůležitějším patří mutace tumor supresorových genů jako p53, Rb, PTEN, CDKN2A, CDKN2B, které jsou obecně spojeny s vyšším výskytem malignit, nejen karcinomu plic.

## **4 Patofyziologie růstu a šíření plicního karcinomu**

Při invazi nádorových buněk do stromatu musí dojít k takovým procesům, aby byla umožněna výživa nádorových buněk a s tím růst nádorové tkáně. V první řadě je nutná angiogeneze pro přísun živin a kyslíku, dále je potřeba restrukturalizace stromatu, aktivace mechanismů, které umožní uniknout nádorovým buňkám před obranou reakcí lymfocytů a konečně, uzpůsobení jejich struktury pro schopnost migrace [Popper 2016].

Pro podporu angiogeneze mohou nádorové buňky buď přímo uvolňovat angiogenní faktory, jako jsou vaskulární endoteliální růstové faktory (VEGF) k přímé stimulaci tvorby nových cév, nebo mohou nádorové buňky spolupracovat s makrofágy, které pak mohou samy uvolňovat angiogenní růstové faktory [Decaussin 1999, Yen 2000, Niethammer 2002]. Zdá se, že tato varianta angiogeneze při dobré spolupráci s makrofágy se uplatňuje u dobře diferencovaných adenokarcinomů [Guedj 2004, Guedj 2005, Xiang 2008, Suzuki 20011]. Nádorové ložisko může bez cévního zásobení dosáhnout rozměru nejvýše 1-2 mm<sup>3</sup>. V průběhu avaskulárního stadia je

dodávání kyslíku a živin zajišťováno difuzí, jakmile ale velikost nádoru přesáhne průměru 0,5 mm, je nutrice zajišťovaná difuzí nedostatečná [Talač 1995]. Buňky začínají trpět nedostatkem kyslíku a snaží se uniknout apoptóze. Významnou úlohu má v tomto procesu HIF1 $\alpha$  (Hypoxia-inducible factor 1-alpha), jehož tvorba je hypoxií zvýšena, a který spustí kaskádu několika dalších procesů, na jejichž konci dochází ke zvýšené produkci VEGF. Vaskulární endoteliální růstový faktor má v procesu angiogeneze největší význam, reguluje vaskulární proliferaci i permeabilitu, funguje jako endotelový specifický mitogen a rovněž jako anti-apoptotický faktor v endotelových buňkách novotvořených cév. VEGF se uplatňuje ve všech procesech angiogeneze. Při zvýšené produkci VEGF je zvýšena permeabilita cév, což vede k úniku plazmatických proteinů a vytvoření tzv. extravaskulárního fibrinového gelu, který funguje jako substrát pro růst endotelových a nádorových buněk. Mezi aktivátory angiogeneze také patří faktory jako angiogenin, angiopoetin 1 a 2, FGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet derived growth factor), TGF- $\alpha$  (transforming growth factor alfa), TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alfa) a jejich receptory. Dále jsou hypoxií indukovány růstové faktory IGF (insuline-like growth factor) a EGF (epidermal growth factor), které apoptóze brání. A navíc mají nádorové buňky schopnost uniknout apoptóze v hypoxické oblasti tím, že sníží metabolismus a buněčné dělení [Brader 2004].

K vytvoření stromatu vhodného pro invazi a migraci nádorových buněk spolupracují makrofágy s fibroblasty a myofibroblasty. Mohou vzniknout 2 typy stromatu, buď klasická jizva, což znamená inhibici migrace nádorových buněk, nebo desmoplastické stroma umožněné myofibroblasty, které usnadní migraci nádorových buněk. Fibroblasty v jizvách obvykle nespolupracují s nádorovými buňkami, myofibroblasty naopak spolupracují [Kawashiri 2009, Noguchi 1995]. Dále jsou důležité změny v proteinové matrix, v jejím složení a orientaci. Matrix se obvykle skládá z několika proteinů, jako jsou různé typy kolagenu, také obsahuje fibronektin, laminin, elastin a osteonektin. Osteonektin, který podporuje invazi a migraci rakovinných buněk je například selektivně syntetizován buňkami nemalobuněčného karcinomu plic v případě intratumorální hypoxie a acidity. Zatímco vysoké množství elastinu podporuje rezistenci na migraci nádorových buněk, zvýšené množství kolagenu migraci buněk usnadňuje.

Nádorové buňky obvykle produkují mnoho modifikovaných proteinů, které jsou dendritickými buňkami a lymfocyty rozeznány jako cizí, proto jsou napadány a ničeny cytotoxickými lymfocyty (CD8+). Buňky plicního karcinomu však vyvinuly několik únikových mechanismů, aby cytotoxické destrukci unikly. Jedním z mechanismů je modifikace skupiny antigen prezentujících dendritických buněk. V rámci dendritických buněk je několik funkčně velmi opačně působících buněčných populací – konvenční dendritické buňky, které prezentují nádorové antigeny T-lymfocytům a podporují produkci cytotoxických T buněk, zatímco plasmocytoidní a monocytoidní dendritické buňky působí jako tumor protektivní buňky [Helmut H. Popper 2016]. Dalším způsobem, jak předejít cytotoxickému ataku lymfocytů je vyvolat příliv regulačních T buněk (Treg), které sníží produkci a příliv cytotoxických T buněk a NK buněk (nature killers) a podporují tak imunitní toleranci [Xu 2009, Li 2009, Boussat 2000]. A nakonec jedním z nejvýznamnějších mediátorů úniku imunitnímu dozoru v nádorech jsou myeloidní supresorové buňky (MDSCs). Jedná se o heterogenní populaci buněk myeloidního původu. V aktivovaném stavu MDSCs produkují zvýšené množství kyslíkových radikálů, sloučenin dusíku a arginázy, což představuje mechanismy, kterými MDSCs potlačují protinádorovou imunitní odpověď.

#### **4.1 Invaze do krevních cév**

Invaze do cév se velmi podobá invazi do stromatu. Nádorové buňky se již naučily degradovat proteiny bazální membrány na epiteliálním okraji a jim podobné proteiny tvořící matrix malých cév. Snadno proto dochází k vytvoření otvorů do bazální laminy těchto cév a migraci buněk do intimy. V cirkulaci ale musí nádorové buňky čelit dalšímu faktoru, kterým je jejich deformace při průniku kapilárním řečištěm a problém s koagulací. Některé buňky se umí přizpůsobit kapilárnímu průměru, ovšem buňky, které exprimují cytokeratiny mohou prasknout. To je jeden z důvodů, proč většina buněk v cirkulaci nepřežije [Luzzi 1998]. Co se týče koagulace, nádorové buňky se na jedné straně musí vyhnout tomu, aby byly uvězněny v krevní sraženině, na druhé straně ji ale potřebují ke zpomalení rychlosti krevního toku a přichycením se na ni, k usnadnění extravazace [Im 2004]. Tvorba krevní sraženiny může být vyvolána tkáňovým faktorem produkovaným makrofágy, další způsob byl prokázán u mucinózních adenokarcinomů, kde mucin produkovaný nádorovými buňkami

indukuje agregaci krevních destiček. Dalším krokem je adheze k cévní stěně a migrace. K tomu, aby nádorové buňky byly odpoutány z krevních sraženin se zdá být nutná spolupráce s makrofágy a granulocyty, která umožní fibrinolýzu. Což potvrzuje jedna ze studií plicních karcinomů, která ukázala, že fibrinolytické složky jako tkáňový aktivátor plasminogenu (t-PA) a inhibitory PAI-1 a PAI-2 v nádorových buňkách chyběly, zatímco v intersticiálních a alveolárních makrofázích byly exprimovány nejhojněji [Nakstad 1991].

## **4.2 Invaze do lymfatických cév**

Invaze do lymfatických cév je jednodušší než do krevních cév vzhledem k jejich tenké stěně. Navíc buňky karcinomu mohou vstupovat do lymfatického proudu intersticiálními kanály lymfodrenážního systému. Naopak drobné lymfatické cévy mohou být snadno nádorovými buňkami přehlceny, to může obrátit tok lymfy, což by mohlo vysvětlovat neobvyklé lokalizace metastáz lymfatických uzlin a tzv. skip lézí. Na rozdíl od situace v krevních cévách, se nádorové buňky musí v lymfatických cévách vypořádat s imunitním systémem. Jejich přežití je tedy závislé na indukcí mechanismů úniku před imunitními buňkami, jak bylo popisováno výše [Helmut H. Popper 2016]. Zatímco buňky karcinomu vstupující do krevního oběhu způsobí časný vznik vzdálených metastáz a tím zkrátí celkovou dobu přežití pacienta, buňky karcinomu vstupující lymfatickými cévami způsobí vznik vzdálených metastáz až později a předně dají vznik metastázám v regionálních lymfatických uzlinách.

## **4.3 Extravazace**

Pro vznik metastáz je nutné, aby nádorové buňky unikly z oběhu. Proces, jak tyto buňky vybírají své konečné místo, určení není zatím zcela objasněný. Zdá se, že nejdůležitějším místem jsou venuly s vysokým endotelem. Snížený průtok krve v těchto cévách umožní nádorovým buňkám rolovat po endotelu a exprimovat adhezní molekuly, které potřebují najít své vlastní specifické receptory. Jakmile dojde k přilnutí k endotelu, aktivují nádorové buňky koagulační systém pro vytvoření pevnější adherence následovanou tvorbou otvorů mezi endotelem pro únik mimo lumen [Lin 2007].

## 4.4 Tvorba vzdálených metastáz

Obecně platí, že bronchogenní karcinom nejčastěji metastazuje do kostí, plic, mozku, nadledvin a jater, z toho některé typy jako malobuněčné karcinomy a adenokarcinomy častěji metastazují do mozku, zatímco dlaždicobuněčné do kostí. Malobuněčný plicní karcinom má některé jedinečné vlastnosti, například upřednostňuje migraci jednobuněčných a malobuněčných klastrů složených ze tří až pěti buněk, které mohou být nalezeny v krvi nebo lymfatických cévách. Docela častým nálezem jsou metastázy v mozku, některé z nich již většího rozsahu, přičemž primární tumor může být velmi malý nebo může dokonce uniknout detekci při HRCT. Vystává tak otázka včasné migrace karcinomových buněk z primárního ložiska a vznik metastáz na počátku vzniku nádoru. Naproti tomu dlaždicobuněčný karcinom může tvořit velké primární ložisko, které pokud je chirurgicky odstraněné, nemusí vzdáleně metastazovat, dokonce nemusí být přítomné ani metastázy v regionálních lymfatických uzlinách. Příčina tohoto odlišného chování může být částečně ovlivněna odlišným způsobem migrace, který se u dlaždicobuněčného karcinomu děje cestou velkých buněčných komplexů. U adenokarcinomů se vyskytují oba typy migrace a metastazování, velké migrační komplexy se obvykle vyskytují u dobře diferencovaných acinárních nebo papilárních adenokarcinomů a malé klastry buněk u solidních a mucinózních adenokarcinomů [Popper 2016].

V mnoha studiích byl zkoumán aspekt genetické heterogenity primárních a metastatických nádorových klonů, ještě důležitější se ale zdá, že nejenom primární karcinom se liší od metastáz, ale také jednotlivé metastázy se od sebe vzájemně odlišují [Popper 2016].

## **Cesty metastazování plicního karcinomu**

- Bronchiálním stromem
- Lymfatickou cestou
- Vaskulární cestou
- Šíření po serózních blanách

## **5 Příznaky a projevy karcinomu plic**

Neexistují časné varovné signály, které by umožnily zachycení choroby v počátečním stadiu. Jakmile se příznaky nemoci objeví, je už karcinom ve stadiu pokročilem. Příznaky je možné dělit do tří skupin - intrathorakální neboli lokální plicní příznaky (jejich výskyt závisí především na lokalizaci nádoru), extrathorakální neboli metastatické příznaky a paraneoplastické příznaky [Skřičková 2014].

### **5.1 Mezi příznaky z lokálního postižení patří:**

- nově vzniklý a dlouhotrvající kašel – u osoby netrpící chronickou bronchitidou či jinými respiračními chorobami. V době stanovení diagnózy bronchogenního karcinomu trpí kašlem asi 80% nemocných.
- změna charakteru chronického kuřáckého kašle - větší frekvence, intenzita, úpornost
- hemoptýza – vzniká, pokud tumor eroduje bronchiální cévu. V době stanovení diagnózy se vyskytuje asi u 20% nemocných.
- opakované pneumonie – bez reakce na antibiotickou léčbu. Vznikají jako projevy obstrukce či stenózy bronchu útlakem zvenčí či růstem tumoru přímo v lumen.
- bolest na hrudníku - může být vázána na kašel nebo nádech.
- chrapot – vzniká při postižení n. laryngeus recurrens tumorem vrůstajícím do mediastina či útlakem zvětšených uzlin.

- syndrom horní duté žíly – vzniká při invazi tumoru do v. cava superior. Projeví se distenzí krčních žil, otokem obličeje, krku a cyanózou. Příznaky jsou tím dramatičtější, čím je obstrukce rychlejší.
- polykací obtíže – vznikají při prorůstání tumoru do oblasti jícnu či jeho útlaku.
- dušnost – může být podmíněna růstem samotného nádoru či vznikem pleurálního výpotku.
- zvláštní příznaky způsobuje tzv. Pancoastův tumor neboli tumor plicního hrotu. Vzhledem k lokalizaci snadno dosahuje plexus brachialis, jehož postižení se projeví bolestí horní končetiny, a krční sympatickou pletěň, která se projeví tzv. Hornerovým syndromem, kam patří mióza, ptóza a enoftalmus [Zatloukal 2001, Pešek 2002, Skříčková 2011, Skříčková 2012, Ginsberg 2002].

## 5.2 Extrathorakální příznaky

Vznikají při metastazování tumoru a jsou značně variabilní vzhledem k tomu, že bronchogenní karcinom může vytvářet metastázy v kterémkoli orgánu. Mezi nejčastější mimoplicní příznaky patří:

- neurologické či psychické poruchy – při metastazování do CNS
- bolesti skeletu a patologické fraktury – při metastazování do skeletu
- anemie – při infiltraci kostní dřeně
- hepatobiliární symptomatologie – vzniká až při rozsáhlejším metastatickém postižení jater

## 5.3 Paraneoplastický syndrom

Jedná se heterogenní skupinu příznaků např. metabolických, kardiovaskulárních, hematologických, endokrinologických, kožních, neuromuskulárních atd., které jsou způsobené produkcí biologicky aktivních proteinů, polypeptidů včetně peptidických hormonů, jejich prekurzorů, růstových faktorů, interleukinů, cytokinů a mnoha dalších látek, může jít i o projev autoimunity. Paraneoplastický syndrom může dokonce předcházet nález vlastního tumoru o řadu měsíců [Adam 2004]. Poměrně časté jsou



paraneoplastické příznaky u skupiny malobuněčných plicních karcinomů. Mezi nejčastější paraneoplastické příznaky patří:

- Nespecifické příznaky typu – subfebrilie, febrilie, úbytek hmotnosti, ztráta chuti k jídlu, únava
- Endokrinní syndromy
  - Cushingův syndrom – způsobený ektopickou produkcí ACTH (adrenokortikotropního hormonu) nebo funkčně aktivních ACTH. U pacientů se objevuje hypokalemická alkalóza, hyperglykemie, otoky, arteriální hypertenze, hyperpigmentace, svalová slabost a váhový úbytek [Skřičková 2012, Ilias 2005].
  - Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu – je způsoben hyperhydratací při hyponaremií a hypochloremií. Projevuje se poměrně rychlým nabýváním hmotnosti, nechutenstvím, bolestí hlavy, nauzeou, zvracením, závratěmi, zmateností a neurologickými příznaky. V nejhorším případě se může objevit až bulbární nebo pseudobulbární paralýza, křeče a kóma [Skřičková 2012, List 1986].
  - Maligní hyperkalcemie – projevuje se gastrointestinálními a ledvinovými příznaky, u vyšší hladiny kalcia se objevují neuropsychické příznaky a u velmi těžké hyperkalcemie hrozí akutní selhání ledvin, srdeční arytmie a kóma [Skřičková 2012, Hansen 1990].
- Kožní projevy – vyskytují se vzácně, mohou se projevit jako acanthosis nigricans maligna, erythema gyratum repens nebo např. paraneoplastická akrokeratóza. Častěji se vyskytují společně s viscerálními nádory nebo lymfomy [Török 1998].
- Neurologické projevy – tíže neurologických příznaků není úměrná nádorové masě, často nedochází k úpravě ani po patřičné protinádorové terapii. Vznikají působením specifických protilátek na různé struktury – antigeny centrálního i periferního nervového systému, jedná se tedy o autoimunitní reakci. Do této skupiny patří paraneoplastická cerebelární degenerace, limbická encefalitida, bulbární encefalitida,

myoklonus, encefalomyelitida, polyneuropatie, senzomotorická neuropatie, myasthenia gravis, paraneoplastická neuromyotonie apod [Rowland 2000].

## 6 Stanovení rozsahu plicního karcinomu – staging

Stanovení stagingu se zásadně liší u malobuněčných a nemalobuněčných plicních karcinomů.

### 6.1 U malobuněčných plicních karcinomů

Rozlišují se pouze dva stupně stagingu - limited disease (LD) a extensive disease (ED), přičemž při LD je postižen jeden hemithorax, mohou být zasaženy i mediastinální, kontralaterální hilové, supraklavikulární a skalenové uzliny, ale není přítomen maligní výpotek. Při ED se onemocnění šíří mimo hemithorax a ipsilaterální nebo kontralaterální uzliny hilové, mediastinální, supraklavikulární a skalenové, nebo je přítomen stejnostranný maligní výpotek.

### 6.2 U nemalobuněčných plicních karcinomů

K určení stagingu se využívá TNM klasifikace, která je založena na zhodnocení tří složek:

Velikost a šíření primárního **tumoru (T)** – hodnotí se nejen velikost primárního tumoru, ale také vzdálenost od kariny a prorůstání do okolních struktur a orgánů.

Šíření do nedalekých **lymfatických uzlin (N)** – rozlišuje se, kolik je postiženo uzlinových skupin a zda jsou na ipsilaterální či kontralaterální straně ve vztahu k primárnímu tumoróznímu ložisku.

**Metastazování** do vzdálených orgánů (**M**) – hodnotí se, zda jsou přítomny metastázy do vzdálených orgánů jako je mozek, kosti, játra, nadledviny, druhostranná plíce atd.

Ke složkám T, N a M jsou přiřazena ještě čísla a písmena, které poskytují podrobnější informace o každém z těchto faktorů. Čím vyšší čísla, tím pokročilejší onemocnění.

Celosvětovým standardem se k 1. lednu 2017 stala již osmá revize TNM klasifikace plicního karcinomu. Periodické revize jsou nutné vzhledem k tomu, že se neustále

zdokonaluje technologie, která je schopná rozlišit detailnější informace o rozsahu nádoru a je potřeba, aby se tato skutečnost zohlednila v nomenklatuře. Jako oficiální orgány, které definují, pravidelně přezkoumávají a upřesňují klasifikační systém stagingu slouží společnosti UICC - The Union Internationale Contre le Cancer a AJCC - American Joint Committee on Cancer. Největší multidisciplinární globální organizací zabývající se rakovinou plic je IASLC - The International Association for the Study of Lung Cancer.

Správná klasifikace stadia nádorového onemocnění je základním kamenem péče o pacienty. Hlavním účelem klasifikace je zajistit jednotnou nomenklaturu o anatomickém rozsahu onemocnění, která je používána jednotně po celém světě. Zařazení konkrétního pacienta do příslušného stadia pak usnadňuje klinickým lékařům rychlejší orientaci v rozsahu onemocnění a na základě toho zvolení odpovídající strategie léčby.

### **6.2.1 T deskriptor**

Je podle osmé revize rozdělen do pěti kategorií, které jsou definovány různými deskriptory, shrnutými v Tabulce 1 (viz níže).

Některé zajímavosti a změny v T deskriptoru oproti starší klasifikaci:

Invaze hlavního bronchu je klasifikována jako T2a bez ohledu na vzdálenost od kariny. Podobně atelektáza zasahující k hilu je hodnocena jako T2a bez ohledu na to, zda postihuje lalok nebo celou plíci, toto je odlišné od sedmé edice TNM klasifikace. Další změnou je, že pokud je nádorovým procesem postižena i bránice, hodnotí se jako T4. Invaze do tuku plicního hilu je klasifikováno jako T2a a postižení mediastinálního tuku jako T4. Mediastinální pleura byla jako T deskriptor vynechána, výsledky byly totiž nekonzistentní a izolované postižení mediastinální pleury bylo vzácné. Infiltrace parietálního perikardu je klasifikováno jako T3 (to znamená, že invaze tuku obklopujícího perikard by neměla být považována za T4). A invaze do viscerálního perikardu odpovídá stupni T4. Pancoastův tumor je klasifikován jako T4, jestliže je jasně postižen kořen C8 nebo nervové kořeny uložené výše, brachiální plexus, supraklavikulární cévy, obratlová těla, oblouky nebo páteřní kanál. Tumor je klasifikován jako T3, pokud invaduje pouze kořeny hrudních nervů.

Pokud je tumor možné definovat více T deskriptory, měla by být zvolena nejvyšší T kategorie. Jinými slovy, nádor malých rozměrů, ale s výraznější invazivní složkou, by měl být hodnocen podle invaze, např. 1,5 cm nádor postihující viscerální pleuru by měl být hodnocen jako T2a. Velký tumor s nízkým stupněm invaze by měl být naopak klasifikován podle velikosti, např. nádor o velikosti 5,5 cm infiltrující hlavní bronchus by měl být klasifikován jako T3.

Měření velikosti nádoru je přesně definované. Měří se maximální rozměr solidní složky tumoru, popřípadě i s opacitou mléčného skla či lepidickou složkou, pokud je součástí léze.

Existuje několik specifických stadií, jedním z nich je tzv. karcinom in situ, klasifikovaný jako Tis, tento stupeň nyní platí jak pro spinocelulární karcinom, tak pro adenokarcinom [Travis 2016]. Dále minimálně invazivní karcinom, který je klasifikovaný jako T1a(mi). Minimálně invazivní adenokarcinom má invazivní složku  $\leq 5$  mm a lepidickou (neinvazivní) komponentu  $\leq 3$  cm [Travis 2015]. Tato stadia lze stanovit ale pouze u resekovaných tumorů.

### **6.2.2 N deskriptor**

Je rozdělen stejně jako u sedmé edice do čtyř kategorií, které jsou definované lokalizací metastaticky postižených lymfatických uzlin. A patří sem i stav, kdy došlo k přímé invazi nádorové masy do sousední uzliny.

Společnosti AJCC, UICC a IASLC doporučují, aby bylo při chirurgické resekci odstraněno nejméně šest uzlin, a to tři z lokalizace N1 a tři z lokalizace odpovídající N2 pro přesný staging [Asamura 2015]. Existují rozdíly v názoru, zda užívat stadium N0 v případě, že došlo k omezenějšímu výběru vzorků, které jsou negativní.

### **6.2.3 M deskriptor**

Je rozdělen do čtyř kategorií. Přičemž pleurální a perikardiální uzly, pleurální a perikardiální výpotek a kontralaterální nebo bilaterální nádorové uzly spadají do

kategorie M1a. Do M1b se řadí tumory s jednou vzdálenou extrathorakální metastázou a do M1c patří tumory s mnohočetnými metastázami v jediném orgánu i ve více orgánech.

**Tabulka 1** 8. revize TNM klasifikace plicního karcinomu

<b>T (primární tumor)</b>	
<b>T0</b>	žádný primární tumor
TiS	Carcinoma in situ (skvamozní nebo adenokarcinom)
<b>T1</b>	do 30 mm
T1a(mi)	minimálně invazivní
T1a	povrchové šíření podél trachey a hlavních bronchů
T1a	do 10 mm
T1b	11 - 20 mm
T1c	21 - 30 mm
<b>T2</b>	31-50 mm...
	...nebo infiltrující viscerální pleuru, hlavní bronchus, způsobující atelektázu k plicnímu hilu
T2a	31 - 40 mm
T2b	41 - 50 mm
<b>T3</b>	51 - 70 mm...
	... nebo infiltrující hrudní stěnu, perikard, n. phrenicus
	... nebo samostatný nádorový uzel ve stejném laloku
<b>T4</b>	více než 70 mm...
	...nebo infiltrující: mediastinum, bránici, srdce, velké cévy, n. laryngesu recurrent, karinu, tracheu, jícen, páteř
	...nebo samostatný nádorový uzel v jiném stejnostranném laloku
<b>N (lymfatické uzliny)</b>	
<b>N0</b>	žádné regionální uzlinové metastázy
<b>N1</b>	metastázy ve stejnostranných pulmonárních či hilových uzlinách
<b>N2</b>	metastázy ve stejnostranných mediastinálních / subkarinálních uzlinách
<b>N3</b>	metastázy v kontralaterálních mediastinálních / hilových, nebo supraklavikulárních uzlinách
<b>M (vzdálené metastázy)</b>	
<b>M0</b>	žádné vzdálené metastázy
<b>M1a</b>	maligní pleurální či perikardiální výpotek nebo pleurální či perikardiální uzly
<b>M1b</b>	jedna extrathorakální metastáza
<b>M1c</b>	vícečetné extrathorakální metastázy

## 6.2.4 Stadia onemocnění

Stadium I zahrnuje nádory T1/T2a N0 M0, stadium II zahrnuje nádory T2b/T3 N0 M0 nebo T1/T2 N1 M0. Stadium III je nyní rozdělené do tří podskupin, stadium IIIA zahrnuje nádory T4 N0 M0 a T3/4 N1 M0 stejně jako tumory T1/T2 N2 M0. Do stadia IIIB jsou zahrnuty tumory T3/T4 N2 M0 nebo T1/T2 N3 M0 a do stadia IIIC T3/T4 N3 M0. Stadium IV je rozděleno do dvou podskupin, stadium IVA, které zahrnuje všechny nádory M1a a M1b bez ohledu na složku T a N. Stadium IVB zahrnuje všechny nádory M1c.

**Tabulka 2** Stadia onemocnění na základě TNM klasifikace

T/M	označení	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3		IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4		IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Je důležité porozumět vztahu mezi stadiem onemocnění dle výše uvedené klasifikace a prognózou. Ačkoli není pochyb o tom, že anatomický rozsah nádorového onemocnění má vliv na prognózu, je prognóza ovlivněna ještě řadou dalších faktorů souvisejících jednak s pacientem, jako je např. věk, komorbidity, výkonnost pacienta, ale také faktory souvisejících s tumorem, kam patří např. histologický subtyp, grading, mutace atd. a neméně závisí prognóza na přístupu k léčbě, kvalitě poskytnuté péče, strategii a typu zvolené léčby. Je důležité si uvědomit, že zařazení nádorového onemocnění do určitého stadia dle klasifikace neslouží jako guideline pro léčbu, ale pouze jako nástroj podporující určitý směr léčby. Každého pacienta s nádorovým onemocněním je nutné posuzovat individuálně a stejně tak přistupovat k typu léčby, která u něj bude zvolená.

## **7 Histologické typy plicního karcinomu**

Ačkoli plicní karcinom může být rozdělen na mnoho subtypů, nejdůležitější rozdíl je mezi malobuněčným a nemalobuněčným plicním karcinomem. Je to způsobeno zejména velkým klinickým rozdílem v manifestaci, metastatickém šíření a odpovědi na léčbu. V posledním desetiletí došlo k zásadní změně v přístupu k diagnostice. Vzhledem k tomu, že u 70 % pacientů je plicní karcinom odhalen až v pokročilém stadiu, je výběr terapie nyní závislý na histologii.

Patologie preinvazivních lézí plicního karcinomu zaznamenala v posledních letech zvýšený zájem z důvodu rostoucího významu včasné detekce rakoviny plic pomocí screeningu vysoce rizikových pacientů pomocí fluorescenční bronchoskopie nebo výpočetní tomografie [Ishizumi 2010, Edell 2009, Aberle 2011, Aberle 2010].

### **7.1 Squamózní dysplázie a karcinom in situ**

Bronchiální karcinogeneze je vícestupňový proces zahrnující transformaci normální bronchiální sliznice kontinuálním spektrem lézí včetně hyperplázie bazálních buněk, squamózní metaplázie, dysplázie až karcinom in situ. Takovéto změny zahrnují alelickou ztrátu v 3p oblasti, což je časná změna, která je nelezena až v 78% preinvazivních lézí [Lantuejoul 2009]. Tato změna je následovaná sérií dalších molekulárních příhod, jako je např. ztráta heterozygoty u 9p21, aktivace telomer,



reaktivace telomerázy, mutace p53, overexprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, inaktivace p16 atd.

Squamózní dysplázie může být mírná, středně závažná a závažná, v závislosti na závažnosti buněčné atypie a tloušťce abnormality v bronchiálním epitelu. U CIS je buněčnou atypii postižena celá tloušťka bronchiálního epitelu. Je třeba dbát na to, aby nedošlo k záměně dysplázie s reaktivní atypii spojenou se zánětlivou či granulační tkání [Travis 1999].

## **7.2 AAH – atypická adenomatózní hyperplázie**

Jedná se o bronchioloalveolární proliferaci připomínající bronchioloalveolární karcinom (BAC) nemucinózního typu. Nejčastěji jde o histologický nález objevený náhodně v resekčním vzorku při operaci karcinomu plic. Většina lézí má průměr menší než 5 mm a jsou často vícečetné [Miller 1990, Weng 1992]. Histologicky se AAH skládá z fokální proliferace lehce atypicky kuboidních až nízkých columnálních epitelálních buněk podél alveolů a respiračních bronchiolů. Může být přítomné i lehké zesílení alveolárních sept. AAH musí být odděleno od mnoha jiných lézí, jako je nemucinózní AIS, MIA nebo adenokarcinom s predominantním lepidickým růstem. Toto rozlišení může být velmi obtížné vzhledem k výraznému překrytí morfologických znaků mezi AAH a adenokarcinomem s lepidickým růstem [Mori 1993, Ritter 1999].

## **7.3 AIS – adenokarcinom in situ**

Podle nové klasifikace adenokarcinomu je AIS definován jako léze glandulární proliferace, která měří maximálně 3 cm a má čistě lepidický růst, bez invaze. Většinou se jedná o tumorózní buňky nemucinózní s proliferací pneumocytů II typu nebo s proliferací Clarových buněk, zřídka jde o buňky mucinózní, vysokého pohárkovitého tvaru s bohatým apikálním mucinem. V CT obraze mají tyto léze typický vzhled, nonmucinózní AIS tvoří uzel opacity mléčného skla, naopak mucinózní AIS vytváří solidní uzel [Travis 2011].

## **7.4 DIPNECH – difúzní idiopatická plicní neuroendokrinní hyperplázie**

Jedná se o vzácnou lézi, při které jsou periferní dýchací cesty difúzně prostoupeny hyperplastickými neuroendokrinními buňkami a tumorlety. Předpokládá se, že DIPNECH je preinvazivní lézí karcinoidních tumorů. V klinickém obraze přibližně v polovině případů připomíná intersticiální plicní onemocnění projevující se obstrukcí dýchacích cest způsobenou bronchiolární fibrózou, druhá polovina se manifestuje mnohočetnými plicními uzly, většinou objevenými náhodně. V CT obraze může mít vzhled centrilobulárních uzlů, u pacientů s klinickou manifestací intersticiálního postižení může být obraz mozaikovitě perfuze při air-trappingu, zesílení stěny průdušek a bronchiektázie [Aguayo 1992, Davies 2007, Koo 2010].

## **7.5 Squamózní karcinom**

Ve dvou třetinách případů se vyskytuje jako centrální tumor, nejčastěji vzniká v segmentálních bronších a dalším růstem pak postihuje lobární nebo dokonce hlavní bronchy. Morfologické znaky svědčící pro squamózní diferenciaci zahrnují intercelulární můstky, keratinizaci a tvorbu perlových formací. U dobře diferencovaných nádorů jsou tyto rysy zřetelné, u špatně diferencovaných jsou naopak chudě zastoupené. Squamózní karcinom má několik subtypů, papilární, světlobuněčný, malobuněčný nebo basaloidní [Tomashefski 1990, Colby 1995, Funai 2003, Carlile 1986].

## **7.6 Adenokarcinom**

### **7.6.1 Minimálně invazivní adenokarcinom – MIA**

Vyznačuje se lepidickým růstem, velikostí léze 3 cm nebo méně a invazivní složkou o velikosti do 5 mm. Ve většině případů se jedná o nemucinózní tumory, spíše výjimečně se vyskytují mucinózní typy. V CT obraze se nemucinózní MIA projevuje jako uzel opacity mléčného skla se solidní složkou o velikosti 5 mm nebo méně, zatímco nemucinózní typ má vzhled solidního ložiska [Travis 2011].

### **7.6.2 Invazivní adenokarcinom**

Zahrnuje mnoho histologických subtypů, jejich klasifikace se řídí převládajícím typem buněk v nádoru. Do této skupiny je zahrnutý tzv. LPA – adenokarcinom s predominantním lepidickým růstem, dříve označovaný jako BAC – nemucinózní brochioloalveolární karcinom, který je tvořen pneumocyty II typu nebo Clarovými buňkami a invazivní složkou větší než 5 mm. Dále sem patří adenokarcinom acinární, papilární, mikropapilární a solidní mucinózní. Adenokarcinom s převládající mikropapilární složkou je spojen se špatnou prognózou i pokud je objeven v časném stadiu. Mezi samostatné histologické subtypy se již neřadí karcinomy z buněk tvaru pečetního prstenu a světlobuněčné, nadále jsou ale považovány za důležitý cytologický rys tumoru, kdy se uvádí procentuální zastoupení těchto buněk. Byla zpozorována korelacemi mezi množstvím složky tvořenou opacitou mléčného skla v CT obraze a lepidickým růstem v odebrané biopsii a zároveň solidní komponentou v CT obraze a invazivní složkou v biopsii [Yoshizawa 2011].

Mezi varianty adenokarcinomu patří invazivní mucinózní adenokarcinom, dříve označovaný jako mucinózní BAC, koloidní adenokarcinom, fetální adenokarcinom a enterický adenokarcinom [Travis 2011]. Invazivní mucinózní adenokarcinom se od nemucinózního typu liší častým výskytem KRAS mutace, chyběním TTF-1 (thyroid transcription factor 1) a četnými multicentrickými lézemi v plicích.

### **7.7 Malobuněčný karcinom**

Dle WHO klasifikace z roku 2004 existují pouze 2 typy malobuněčného karcinomu, malobuněčný karcinom tvořen pouze malými buňkami a smíšený malobuněčný karcinom, který navíc obsahuje i složku jakéhokoli nemalobuněčného typu.

Přibližně ve dvou třetinách se vyskytuje jako perihilární léze, typicky v peribronchiální lokalizaci s infiltrací bronchiální submukózy a peribronchiální tkáně. Často patrná bronchiální obstrukce je způsobená cirkumferenciální kompresí, vzácně endobronchiálním vrůstáním tumoru. Běžné je také rozsáhlé metastatické postižení lymfatických uzlin.

Tyto nádory mají charakteristické histologické rysy, nádorové buňky jsou malé, mají okrouhlý nebo fusiformní tvar, málo cytoplazmy, jemně granulární nukleární chromatin a nenápadná či chybějící jádérka [Travis 2004].

## **7.8 Velkobuněčný karcinom**

Tyto tumory jsou obvykle nacházeny v periférii plic, často mají vzhled velkých nekrotických ložisek. Velkobuněčný karcinom je diagnostikován tzv. per exclusionem, kdy je třeba vyloučit přítomnost squamózních buněk a glandulární diferenciace. Jsou tvořeny plochami či hnízdy velkých polygonálních buněk s vezikulárními jádry a nápadnými jádérky [Travis 2004].

Diagnóza velkobuněčného karcinomu nemůže být provedena bez resekčního vzorku, což je způsobeno tím, že v malých biopsiích a cytologiích nemůže být vyloučena přítomnost adenokarcinomu či squamózního karcinomu.

## **7.9 LCNEC – large-cell neuroendocrine carcinoma**

Patří mezi high grade nemalobuněčné neuroendokrinní tumory, typicky se vyskytují u těžkých kuřáků a mají špatnou prognózu. Histologická kritéria zahrnují neuroendokrinní morfologii, nemalobuněčné vlastnosti buněk, vysokou mitotickou aktivitu, časté nekrózy a pozitivitu nejméně jednoho neuroendokrinního imunohistochemického markeru nebo neuroendokrinní granula [Travis 1991].

Pojem velkobuněčný karcinom s neuroendokrinní morfologií může být použit pro tumory, které při histologickém vyšetření připomínají LCNEC, ale v elektronové mikroskopii či imunohistochemicky se nepodaří prokázat neuroendokrinní diferenciaci.

## **7.10 Adenosquamózní karcinom**

Je definován jako plicní karcinom, který je minimálně z 10 % tvořen squamózními buňkami a zbytek buňkami adenokarcinomu. Vyskytuje se pouze v 0,6 až 2,3 % všech případů plicních karcinomů. Ke stanovení diagnózy je nutný resekční vzorek, ne jenom biopsie či cytologie [Ishida 1992, Naunheim 1987, Sridhar 1992, Takamori 2010].

## **7.11 Karcinomy s pleomorfními, sarkomatoidními a sarkomatózními rysy**

Vyskytují se vzácně, například sarkomatoidní karcinom pouze v 0,3 % případů plicních malignit. Zároveň je tato skupina nádorů špatně diferencovatelná. Pleomorfní karcinomy jsou spojeny se špatnou prognózou, spíše se vyskytují jako rozsáhlé periferní nádory, které často prorůstají do hrudní stěny [Travis 2010].

## **7.12 Karcinosarkom a plicní blastom**

Karcinosarkom je složen ze směsi karcinomu a sarkomu, který by měl obsahovat heterogenní prvky jako je chrupavka, kost, nebo příčně pruhované svaly. Plicní blastomy jsou složeny z glandulární složky, která připomíná dobře diferencovaný fetální adenokarcinom, a z primitivní sarkomatózní komponenty [Travis 2010].

## **7.13 Typický a atypický karcinoid**

Představují 1 až 2 % ze všech invazivních plicních malignit, vyskytují se v jakémkoli věku, bez predispozice k určitému pohlaví. Prognóza pacientů s typickým karcinoidem je velmi příznivá. Typický karcinoid může tvořit metastázy v regionálních uzlinách, proto by tento faktor neměl hrát roli v rozlišování mezi typickým a atypickým karcinoidem. Na rozdíl od typického karcinoidu se atypická forma liší větší velikostí tumoru, vyšší rychlostí tvorby metastáz a výrazně horší prognózou [Krug 2011].

Karcinoid se může vyskytovat jako centrální i periferní forma, v případě centrální formy často tvoří endobronchiálně rostoucí polypoidní útvar, periferní typ je naopak často nacházen v subpleurální lokalizaci.

Z histologického hlediska jsou oba typy karcinoidu charakteristické uniformními cytologickými rysy, jako jsou mírně eosinofilní, jemně granulární cytoplasmata a jádra, která mají jemně granulární chromatin. U většiny typických karcinoidů jsou velmi nenápadná jádérka, u atypických naopak mohou být jádérka výraznější [Travis 1991].

## 8 Diagnostika plicního karcinomu - zobrazovací metody

### 8.1 Prostý RTG snímek

Snímek plic je nejčastěji používanou diagnostickou metodou při onemocnění dýchacích cest. Je to dáno mnoha výhodami této techniky, jako je jednoduchost, nízké náklady, nízká radiační zátěž, snadná dostupnost a minimum kontraindikací či spíše relativních kontraindikací. Pro diagnostiku plicního karcinomu ovšem slouží spíše jako orientační metoda. Pokud je totiž tumor příliš malý nebo je uložen tak, že se sumuje se strukturami mediastina, srdce nebo skeletu, nemusí být odhalen.

Tato metoda využívá RTG záření generovaného rentgenkou, které prochází tělem pacienta, částečně se v něm absorbuje, rozptyluje a dopadá na detektor, který slouží k vytvoření snímku. Vzniká tak dvojrozměrný šedoškálový negativní obraz, do něhož se promítá celý objem vyšetřovaného objektu, označuje se tedy jako sumační obraz. Tkáně, které absorbují více RTG záření, se na snímku zobrazují jako světlé, protože na detektor dopadlo menší množství záření, naopak tkáně s nízkou absorpcí se zobrazují jako tmavé. Velkým přínosem byl přechod z filmových systémů na systém digitalizace, čímž byla dosažena vysoká kvalita obrazu při možnosti snížení radiační zátěže. Nejčastější rutinní radiologické projekce jsou zadopřední a bočná projekce, kombinace obou zpřesní informaci o prostorových poměrech [Ferda 2015].

Rentgenový snímek hrudníku byl první zobrazovací technikou pro screening karcinomu plic. V USA a Evropě byly provedeny rozsáhlé randomizované studie, které se zabývaly rolí RTG snímku při screeningu plicního karcinomu. Tyto studie zjistily vyšší výskyt resektabilního onemocnění ve vyšetřované populaci, ale žádná z nich neprokázala snížení úmrtnosti na rakovinu plic. Vzhledem k těmto neuspokojivým výsledkům bylo od screeningu plicního karcinomu pomocí prostého rentgenového snímku upuštěno [De Wever 2011].

Obraz plicního karcinomu na RTG snímku je velmi variabilní, může se projevit jako:

- Tumorózní stín v periférii plíce – zobrazující se jako homogenní či nehomogenní zastření, případný rozpad se projeví jako centrální projasnění v hutném ložisku. Okraj tumoru bývá laločnatý či cípatý, pokud jsou přítomny adheze do okolí. Dále je možné

rozlišit, zda je tumor obklopen vzdušným plicním parenchymem nebo je přisedlý k pleuře.

- Infiltrát – pokud se jedná o bronchioloalveolární karcinom s lepidickým růstem.
- Asymetricky zvětšený plicní hilus nebo jeho anomální cípatá konfigurace – je typickým obrazem centrálního typu bronchogenního karcinomu.
- Rozšíření mediastina nebo abnormální vyklenutí jeho kontury – vzniká typicky při centrální formě plicního karcinomu, který vrůstá do mediastina. Je také projevem mediastinální lymfadenopatie.
- Atelektáza – vzniká při obstrukci bronchu. Projevuje se jako hutné, homogenní a ostře ohraničené zastření směřující k hilu, případně způsobuje i přitažení hilu či mediastina na postiženou stranu. Podle kalibru postiženého bronchu může být atelektáza alární, bilobární, lobární, segmentální či subsegmentální.
- Pneumonie – vzniká při zánětlivých změnách plicního parenchymu za stenózou způsobenou plicním tumorem. Její rozsah závisí stejně jako u atelektázy na kalibru postiženého bronchu.
- Pleurální výpotek – podle množství tekutiny se projevuje jako zastření zevního kostofrenického úhlu s konkávním průběhem horní hranice až po zastření celé plíce. V případě, že výpotek zatéká do adhezí, projevuje se jako ostře ohraničené, homogenní zastření či zesílení interlobia. Výpotek bývá způsoben tumory, které infiltrují pleuru nebo prorůstají do hrudní stěny či mediastina.

## 8.2 CT vyšetření

Vyšetření pomocí výpočetní tomografie je jednou z nejdůležitějších zobrazovacích metod, která je založená na matematické rekonstrukci anatomických vrstevových obrazů (řezů) získaných z informací o absorpci rentgenového záření v mnoha průmětech po obvodu kruhu [Ferda 2015]. Tkáňová absorpce je kvantifikována pomocí Hounsfieldových jednotek (Hounsfield unit – HU) a graficky znázorněna podle stupňů šedi. Zatímco u měkkých tkání je absorpce relativně nízká, v tkáních s přítomností atomů s vysokým atomovým číslem se výrazně zvyšuje. Z atomů s vysokým atomovým číslem se přirozeně vyskytuje vápník v kalcifikacích nebo v osifikované tkáni. Ke zvýšení tkáňového kontrastu se používá intravenózně aplikovaná jodová kontrastní látka [Ferda 2008].

Výpočetní tomografie byla vyvinuta na přelomu šedesátých a sedmdesátých let 20. století. [Ferda 2015] Před rokem 1991 bylo prováděno konvenční neboli sekční či inkrementové CT, které se sestávalo ze série transverzálních řezů získaných během zadržení dechu ("stop-and-go" metoda). V roce 1991 bylo představeno helikální CT, které výrazně zvýšilo kvalitu vyšetření [Kalra 2004]. Helikální nebo také spirální CT vytváří jediný objemový set dat během jednoho zadržení dechu za kontinuálního skenování, zatímco se pacient posouvá skrz gantry CT přístroje. Dráha rentgenového paprsku vzhledem k tělu pacienta tvoří křivku tvaru spirály. Poté, co byly vyvinuty skenery s více detektory, tzv. multidetektorové CT, došlo k revoluci v diagnostickém přístupu v rakoviny plic [Flohr 2005]. Multidetektorový přístroj má detektory uložené ve více řadách, což umožňuje zhotovení většího počtu řezů během jedné rotace. Skenování se tak stává velmi rychlé a vzhledem k tomu, že se vytvářejí tenké řezy, je i velmi podrobné. Šíře řezů je obvykle mezi 0,5-1,5 mm [Ferda 2015].

Kontinuální akvizice tenkých řezů umožňuje zlepšit kvalitu zobrazení multiplanárních rekonstrukcí (MPR). MPR obrazy hrudníku představují výborný nástroj ve stagingu plicního karcinomu, zejména při vymezení vztahu primární léze k okolním strukturám, což by mohlo být pouze z axiálního obrazu obtížnější. Nejlepší rovina zobrazení je obvykle tangenciální k rovině zájmu [Higashino 2005]. Další rekonstrukce, které jsou možné díky multidetektorovému CT, jsou obrazy s maximální projekcí intenzity (MIP – maximum intensity projection) a 3D rekonstrukce. CT plic je zobrazovací technika s nejvyšší senzitivitou k detekci plicních nodulů. MIP zobrazení tak má potenciál snížit počet přehlédnutých drobných tumorů plic či metastáz [Peloschek 2007]. Pomocí 3D rekonstrukcí je možné dosáhnout analogického zobrazení dýchacích cest jako při bronchografii a bronchoskopii. Vnější 3D zobrazení tracheobronchiálního stromu poskytuje rychlý anatomický přehled dýchacích cest, umožňuje rozpoznání fokálních stenóz, jejich tvar, délku i závažnost. Druhou možností je intraluminální zobrazení dýchacích cest, tato metoda se označuje jako virtuální bronchoskopie. Může být využita jako neinvazivní technika pro identifikaci bronchiálních obstrukcí a endoluminálních lézí. Virtuální bronchoskopie je schopná zobrazit přímé známky tumoru jako je nádorová hmota, nepravidelnost stěny nebo ztráta chrupavek. Často mohou být vizualizovány i nepřímé znaky jako je stenóza či obstrukce. Nicméně známky infiltrace sliznice, hypervaskularizace či nekróza obvykle chybějí. Výhodná je korelace polohy



virtuálního bronchoskopu s axiálním CT zobrazením, které obvykle umožní přesně definovat lokalizaci a příčinu vnější komprese [Rogalla 2001, De Wever 2004].

### **8.2.1 Low-dose CT**

Je technika, která umožňuje snížení radiační dávky, toho se dosahuje snížením proudu na rentgence až na 10 mAs a snížením napětí až na 80 KV. Se snížením proudu se dávka snižuje přibližně lineárně, při snížení napětí se snižuje např. ze 120 KV na 100 KV na zhruba 60 %. Nevýhodou je zvýšení šumu, který ale nemá vliv na detekci ložiska. Tato technika má využití při detekci plicních nodulů, monitorování efektu léčby plicních zánětů a v poslední době velmi diskutovaném screeningu plicního karcinomu.

### **8.2.2 CT s duální energií záření (DE-CT)**

Tuto metodu je možné provádět pouze na přístrojích vybavených dvěma zdroji záření (dual-source CT) s rozdílnou energií, přičemž využívá rozdílného pracovního napětí na rentgenkách, a dvou detektorových soustav, které záření registrují. Systém A pracuje s napětím na rentgence 140 KV a systém B pracuje s napětím na rentgence 80 KV. Pokud jsou zobrazovány tkáně pomocí záření s rozdílnou energií, mění se absorpce (vyjádřená v HU) výrazněji, pokud tkáň obsahuje jód. Důležitým faktorem je tedy použití jodové kontrastní látky. Je zajímavé, že právě jód, používaný více jak sto let jako kontrastní látka, se mezi atomy vymyká svojí absorpční křivkou [Johnson 2007]. U jódu prudce vzrůstá absorpce při použití energií záření v nižší energetické hladině kolem 50 KeV. Odlišného chování jódu při působení dvou rozdílných energií záření nám tak dovoluje posoudit nejen přítomnost jodu ve tkáních, ale hlavně jeho přítomnost kvantifikovat. K tomu je nezbytné také dodržet stabilní koncentraci jódu.

#### **8.2.2.1 Akvizice dat**

Mezi skenovací parametry patří expozice, kolimace, faktor stoupání a perioda rotace, na nich závisí kvalita hrubých dat.

Expozice – napětí (kV) + proud (mAs) ovlivňuje kvalitu obrazu a absorbovanou dávku. Běžně používané hodnoty napětí jsou 80 – 140 kV, čím je hodnota napětí nižší, tím je kontrast obrazu vyšší. Využívá se u vyšetření s duální energií záření. Běžně používané hodnoty proudu jsou 50 – 500 mAs, čím je hodnota nižší, tím vyšší je šum obrazu.

Kolimace ovlivňuje prostorové rozlišení a rychlost vyšetření. U multidetektorových CT je šíře vrstvy daná šíří jedné řady detektorů. Při DECT akvizice dat každou soustavou využívá úhrnné kolimace doplněné tzv. Z-samplingem 2x (32 x 0,6 mm), tím vzniká dvojice 64 datových stop na každé otočení rotoru gantry o 360 úhlových stupňů.

Faktor stoupání (pitch) je dán hustotou závitů šroubovice datové stopy. Běžně používané hodnoty jsou 0,3 – 1,5, přičemž čím nižší, tím kvalitnější vzniká datové pole, ale za cenu vyšší radiační zátěže. Naopak vyšší hodnota faktoru stoupání se využívá, pokud je zapotřebí rychlého vyšetření např. pro snížení pohybových artefaktů.

Perioda rotace se pohybuje od 0,27 do 1 s. Čím je hodnota nižší, tím rychlejší je vyšetření, zvýší se časové rozlišení a sníží se radiační dávka. Naopak čím je hodnota vyšší, tím vyšší je kvalita obrazu a vyšší dávka.

### **8.2.2.2 Aplikace kontrastní látky**

Při zobrazení hrudníku se kontrastní látka aplikuje intravenózně vždy v případě detekce plicní embolizace při CT pneumoangiografii. Pokud není pacient alergický na jód, je používána s výhodou při nejasných konsolidacích, ložiscích či expanzivních procesech v plicním parenchymu i mediastinu. Pouze v případě patologického obrazu plicního intersticia není třeba kontrastní látku aplikovat, obzvláště při kontrolách vývoje postižení.

Na našem pracovišti je používána kontrastní látka s vysokým obsahem jódu –350-400 mg/ml. Při vyšetření duální energií záření zkvalitňuje vysoký podíl jódu podmínky pro kalkulaci jódu ve tkáni. Množství podávané kontrastní látky je nejčastěji 80 ml aplikované rychlostí 4 ml/s s proplachem fyziologickým roztokem [Ferda 2010].

### 8.2.2.3 Postprocessing dat získaných při DECT

S aplikací DECT lze zpracovat několik typů zobrazení:

Monochromatické zobrazení – rekonstruované obrazy jsou získané při pevném napětí, případně přes širokou škálu energií (40 – 140 KeV). Pomáhají zvýšit kontrast mezi různými strukturami. Tyto rekonstrukce jsou obzvláště užitečné pro zvýšení jodového kontrastu, lze tak hodnotit kontrast vychytaný v dané lézi.

Redukce artefaktů kovu – artefakty z kovu jsou způsobené především vytvrzováním fotonového paprsku, vznikají tak arteficielní pruhy, které paprskovitě vyzařují z extrémně denzního materiálu. Při průchodu vysoce denzním (kovovým) materiálem jsou fotony s nízkou energií více oslabené než fotony s vysokou energií. DECT umožňuje redukovat artefakty a zajistit tak uspokojivou vizualizaci kovových implantátů a okolních kostních i měkkotkáňových struktur v monochromatickém zobrazení při vysokém stupni energie a za použití algoritmu rekonstrukce typu redukce metalického artefaktu.

Mapy atenuace různých prvků – pomocí duální energie je možné odlišit některé prvky, jako jsou jód, vápník, vodu a kyselinu močovou na základě jejich atomového čísla a vytvořit mapu. Pomocí zmapování množství jódu ve tkáních je tak možné získat retrospektivní virtuální nativní zobrazení z postkontrastního obrazu [Shuman 2014, Brooks 1976, Han 2014, Lestra 2016].

### 8.2.2.4 Radiační dávka

Stále vzrůstají obavy z možných dlouhodobých rizik týkajících se expozice záření zejména u mladých pacientů a u pacientů, kteří vyžadují časté kontrolní vyšetření. Počáteční studie dokládaly, že při DE-CT záření pacienti obdrží vyšší radiační zátěž než při CT s jednou energií záření [Ho 2009]. Thomas a kol. prokázali, že dávka spojená s DE-CT je obdobná dávce, kterou pacienti obdrží při CT s jednou energií záření [Thomas 2009]. Také další nedávné studie toto potvrzují, některé dokládají dokonce dosažení nižší dávky u CT s duální energií záření. Kerl a kol. porovnali dávky a kvalitu obrazu při CT koronární angiografii provedenou pomocí DE-CT, dvouzdrojového CT v single-energy modu a na šestnáctiřadém CT. Autoři zjistili, že

DE-CT záření poskytuje nižší dávku než dvouzdrojové CT v single-energy modu a než šestnáctiřadé CT bez ztráty kvality obrazu [Kerl 2011]. Také jiné studie nezaznamenaly žádný významný rozdíl v dávkách, které obdrželi pacienti při vyšetření DE-CT a tzv. single-energy CT. Důležitým aspektem radiační zátěže při vyšetření je kromě typu přístroje a výrobce také nastavení protokolu. Je třeba poznamenat, že v literatuře jsou dostupné pouze omezené informace a jsou potřebné další studie k prozkoumání tohoto tématu.

## **9 Možnosti klinického využití DECT**

### **9.1 Virtuální nativní zobrazení a kvantifikace jódu ve tkáních**

Jak již bylo uvedeno výše, vyšetřením DECT lze získat mapu distribuce jódu ve tkáních, tedy virtuální perfuzi tkáně a naopak mapu představující rozložení denzit po eliminaci jódu, tzv. virtuální nativní zobrazení [Johnson 2007]. Pomocí fyzikálně-chemické analýzy je možné kvantifikovat množství jódu ve tkáních, aniž by bylo nutné provést nejprve nativní vyšetření. Sumační denzitu lze rozložit na složku odpovídající nativní tkáni a složku odpovídající jódu, čímž je možné odhalit přítomnost infiltrace hypervaskularizovaným nádorem, která se projeví výraznějším zvýšením podílu jódu na denzitě, tu lze objektivizovat analýzou DECT. Můžeme tak zřetelněji zobrazit například hepatocelulární karcinom v játrech, hypervaskularizovanou metastázu v játrech či fokus nonablace metastázy po radiofrekvenční ablaci, v plicích lze lépe diferencovat tumor v terénu atelektázy atd. Naopak u hypovaskularizovaných lézí dochází ke snížení podílu jódu na denzitě a u nekrotických lézí se jódu na denzitě nepodílí vůbec. DECT tedy usnadní diferenciaci například hypovaskularizované metastázy v terénu steatózy jater, centrální nekrózu, která bývá častá u plicních tumorů, renálních karcinomů a mnoha dalších, dále pak například kolikvaci uzlin u hematologických onemocnění.

Množství jódu ve tkáních je velmi cennou informací, kterou lze ze zobrazovacího vyšetření získat. Vypovídá o viabilitě a vaskularizaci tkáně. Vyšetření výpočetní tomografií se tak díky využití duální energie stává nejen zobrazovacím vyšetřením, které nás detailně informuje o anatomických poměrech, struktuře, velikosti tkání,

orgánů, lézí atd., ale zároveň i vyšetřením funkčním, které poskytuje informace o některých důležitých vlastnostech tkání a lézí.

## **9.2 Ventilačně-perfuzní zobrazení plic**

Pomocí map distribuce intravaskulárně uloženého jódu a intraalveolárně uloženého vzduchu je možné hodnotit ventilačně-perfuzní poměry v plicích. Což byla dříve doména plicní scintigrafie. Zobrazením plicního parenchymu v arteriální fázi vyšetření získáme mapu distribuce jódu, která je daná množstvím jódu přítomným intravaskulárně, nikoliv extracelulárně či extravaskulárně. Je tedy možné, při malém zjednodušení, považovat mapu distribuce jódu za mapu plicního cévního objemu [Ferda 2008].

U plicní embolizace se objevují perfuzní defekty v plicním parenchymu, a to jak na úrovni hlavních kmenů plicnice, tak na lobární, segmentální i subsegmentální úrovni. U plicní embolizace na úrovni hlavní větve je možné pozorovat výpadek perfuze v oblasti úplné okluze větve plicnice, minimálně sníženou perfuzi v segmentech s částečně obliterovanou větví a kompenzatorní hyperperfuzi v segmentech, které embolizací nejsou postižené.

## **9.3 Subtrakce skeletu**

Je možná díky eliminaci voxelů obrazu odpovídající kalciu, především ve formě kalcifikovaných plátů a kompaktní kosti. Tato metoda je využívána zejména při vyšetření extrakraniálních a intrakraniálních tepen, kde umožňuje odstranění složitých kostních struktur, jimiž tyto tepny prochází, jako baze lební či krční páteř [Johnson 2007, Ferda 2007].

## **9.4 Chemická analýza konkrementů vývodných cest močových**

Z klinického pohledu je nejdůležitější možnost diferenciací urátové a non-urátové lithiázy, od které se odvíjí odlišná strategie léčby. CT s duální energií záření toto umožňuje z toho důvodu, že urátové konkrementy, které jsou složeny z tzv. „lehkých“ chemických prvků (H, C, N, O), vykazují odlišnou absorpci při použití dvou různých

energií záření ve srovnání s non-urátovými konkrementy, které jsou složené z tzv. „těžkých“ prvků (P, Ca, S). Důsledkem jsou vyšší denzitní hodnoty u vyšších voltáží než u nižších voltáží u urátové lithiázy a naopak u non-urátové lithiázy vyšší denzitní hodnoty u nižších voltáží než u vyšších voltáží [Primak 2007, Graser 2008].

## 10 Využití DECT jako funkčního vyšetření u plicních nádorů

Potenciál DECT jako funkčního vyšetření u plicního karcinomu i dalších malignit je stále ve fázi výzkumu. Jak již bylo uvedeno výše, bronchogenní karcinom je jednou z nejčastějších malignit po celém světě a zahrnuje celou řadu histologických podtypů. Grading nádoru a s tím spojená prognóza je spojena se stupněm diferenciacie malignity, přičemž nádory s vyšším gradem tzv. high-grade jsou spojeny s horší prognózou než nádory s nižším gradem, tzv. low-grade. Predikce invazivity nádoru pomocí DECT by byla velkým přínosem pro předoperační zobrazování vzhledem k tomu, že by bylo možné zvolit vhodnou léčebnou strategii. Prozatím široce využívanou metodou je pozitronová emisní tomografie – PET/CT s fluorodeoxyglukózou spojená s metabolickou aktivitou glukózy v nádoru [Kishimoto 2014, Lee 2013, Grgic 2010, Berghmans 2008]. Na rozdíl od PET/CT s 18F-FDG nemá DECT možnost zobrazit metabolickou aktivitu, ale díky mapám rozložení jódu může poskytnout informace o vaskularizaci, nekróze, popřípadě fibróze v nádoru. Jedna z nedávných studií publikovaná Iwano S a kol., která se zabývala korelací koncentrace obsahu jódu v tumoru s histopatologií chirurgicky odstraněného plicního karcinomu. Autoři prokázali, že množství jódu v tumoru při dvoufázovém dynamickém DECT významně koreluje s jeho diferenciací. High-grade tumory (G3 a G4) obsahovaly spíše menší množství jódu v opožděné fázi vyšetření, což může být způsobeno mimo jiné i centrální nekrózou. Navíc byla prokázána negativní korelace s hodnotou SUVmax při PET/CT s 18F-FDG, kdy čím nižší množství jódu tumor v opožděné fázi DECT obsahoval, tím u něj byla naměřena vyšší hodnota SUVmax. A jak ukazují předchozí studie, SUVmax významně koreluje s maligním potenciálem nádoru, invazivitou a diferenciací [Iwano 2013, Iwano 2014, Iwano 2015].

Některé studie se zabývaly potenciálem DECT rozlišit mezi benigní a maligní lézí vzhledu opacity mléčného skla. To má zásadní význam, protože obzvláště v kontextu

screeningových studií je nutné rozlišit benigní lézi typu mléčného skla jako je pneumonie, hemoragie nebo lokalizovaná fibróza od maligní léze typu adenokarcinomu. Bylo zjištěno zvýšení kontrastu, a tedy množství jódu v maligních lézích, kdy se jednalo o adenokarcinomy, ale nikoliv v plicní hemoragii a okrcích zánětu [Henzler 2012].

DECT lze využít při hodnocení solitárních plicních uzlíků. Častým počátečním projevem plicního karcinomu bývá solitární plicní uzel menší než 3 cm v průměru [Pisani 2002]. Diagnostická hodnota solitárních plicních uzlů je velmi významná vzhledem k jejich četnosti a důsledkům těchto nálezů. Pomocí DECT je možné charakterizovat uzly na základě atenuace jódu, kdy u plicních karcinomů by zpravidla měla být naměřena vyšší hodnota než u uzlu zánětlivé etiologie. Dalším využitím je rozlišení přítomnosti kalcifikace u benigních lézí, typicky chondrohamartomů, která vynikne ve virtuálním nativním zobrazení [Chae 2008, Chae 2010].

Pro staging plicního karcinomu je stěžejní diferenciací metastaticky postižených uzlin. Vzhledem k tomu, že byla některými studii u plicních karcinomů prokázána významná korelace mezi hodnotami SUVmax při vyšetření PET/CT s 18F-FDG a hodnotou IRA – iodine related attenuation při DECT, je snaha tohoto faktu využít i k detekci metastáz v uzlinách. V uzlinách se prozatím korelace mezi SUVmax a IRA hodnotou neukázala být tak silná, což může být způsobeno odlišnou neoangiogenezí v primárním plicním tumoru a v metastázách lymfatických uzlin. Dalším vysvětlením těchto výsledků může být problematické rozlišení mezi metastaticky postiženými uzlinami a reaktivními uzlinami při zánětu, který někdy nádorový proces provází [Zhanq 2013].

V současnosti dostupná DECT technika zobrazení plicní perfuze může být doplněna ještě o zobrazení plicní ventilace za pomoci xenonu. Atomové číslo xenonu je 54, což je podobné atomovému číslu jódu. Tento prvek má tedy charakteristiky absorpce rentgenového záření, které se podobají charakteristikám jódu (tj. výrazná atenuace při nízké kV) [Zhang 2011]. Xenon proto může sloužit jako kontrastní inhalační prostředek k ventilačnímu zobrazování pomocí CT. Při použití DECT s xenonem by se mohly rekonstruovat ventilační mapy plic pro vizualizaci funkce ventilace u pacientů s chronickou obstrukční bronchopulmonální nemocí či

astmatem. Proces perfuze a ventilace lze provést současně během jednoho CT vyšetření [Goo 2011, Goo 2010, Thieme 2010].

U pacientů s centrální formou plicního karcinomu, může DECT znázornit přítomnost a rozsah defektů perfuze nebo ventilace, pokud tumorózní masa zahrnuje cévy a bronchy hilu. Může napomoci predikovat pooperační stav plicní perfuze a ventilace, která je tradičně prováděna pomocí scintigrafie. DECT se tedy stává zajímavou metodou, pomocí které by mohlo být v budoucnosti možné se z jediného vyšetření vyjádřit ke stagingu, gradingu nádoru i k predikci plicní funkce po operaci [Zhanq 2013].

## **11 PET/CT – pozitronová emisní tomografie**

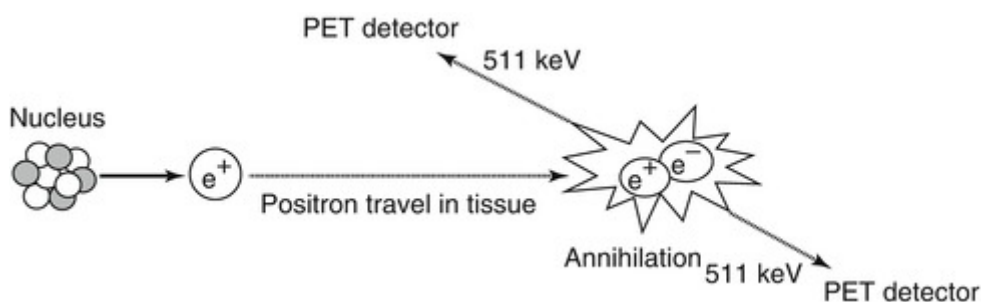
PET/CT patří mezi hybridní zobrazovací metody kombinující metodu výpočetní tomografie, poskytující přesné anatomické informace, s pozitronovou emisní tomografií, poskytující metabolické informace. Umožňuje tedy současné anatomicko-metabolické zobrazení. První integrovaný PET/CT přístroj se dostal do klinické praxe v roce 1998. Následovalo spojení CT a SPECT a nejnověji PET/MR.

Kombinace technik PET a CT usnadňuje detekci lézí, které původně při samotném CT nebo PET nejsou detekovatelné, přesnější lokalizaci lézí, lepší odlišení okrajů léze od okolních tkání a lepší charakterizaci lézí jako benigních či maligních [De Wever 2007, Bar-Shalom 2003]. PET/CT se ukazuje jako nejlepší neinvazivní zobrazovací metoda ve správné predikci tumoru. Podle studie De Wever a kol. se ukázalo, že pomocí PET/CT byl správně predikován staging tumoru v 82% na rozdíl od použití samotného CT nebo PET, kde se ukázala správná predikce stagingu tumoru v menším procentu případů [De Wever 2007]. Jednou z nejdůležitějších vlastností PET/CT při stanovení T parametru v TNM klasifikaci je schopnost rozlišit tumor od navazující aletektázy, což bývá u samotného CT vyšetření problematické a velikost tumoru tak bývá často přehodnocena nebo naopak podhodnocena. Výrazně přesněji je také možná detekce metastaticky postižených uzlin a vzdálených orgánových metastáz.



Metoda PET/CT využívá radioizotopy přírodních prvků, nejčastěji používaným radiofarmakem je fluorodeoxyglukóza, jedná se o d-molekulu glukózy, ve které je hydroxylová skupina na druhé pozici nahrazena pozitron emitujícím izotopem fluoru 18F. 18F-FDG se dostává do buněk stejnými přenašeči jako glukóza a stejným způsobem je i metabolizována, jakmile ale dojde k fosforylaci, není již dále metabolizována a hromadí se intracelulárně. Radiofarmakum 18F-FDG se hojně využívá u onkologicky nemocných pacientů, protože maligní buňky mají vyšší obrát metabolismu glukózy než ostatní tkáně, a proto akumulují větší množství radioaktivně značené glukózy.

Radioizotop 18F umožňuje syntézu řady pozitron emitujících radiofarmak. Biodistribuce těchto radiofarmak je detekována PET detektorovou soustavou, která je po celém obvodu statického gantry a neotáčí se kolem těla pacienta. Pozitron je nestabilní částicí, která se záhy páruje s elektronem a dochází k tzv. anihilaci. Při anihilaci vzniká pár fotonů, které se pohybují od sebe opačným směrem s energií 511 KeV.



**Obrázek 3** Schéma anihilace (zdroj: <https://radiologykey.com/imaging-of-tumour-metabolism-18-fdg-pet/>)

Tyto fotony jsou následně simultánně registrovány soustavou detektorů, je nalezen bod jejich vzniku, tedy místo akumulace 18F-FDG. PET scanner shromažďuje údaje po dobu akvizice ze všech projekcí současně a využívá tzv. elektronické kolimace. Během akvizice je nasnímáno velké množství souřadnic koincidenčních přímek. Počítačovou rekonstrukcí těchto přímkových průmětů koincidenčních míst jsou vytvářeny tomografické obrazy regionální distribuce radioaktivity, tedy emisní obrazy [Ferda 2015, Jones 1996, Pauwels 1998, Burger 2002].

Vznikají obrazy nekorigované a s korekcí atenuace. Nekorigované obrazy jsou čistě emisní, kdy tkáň na povrchu těla dávají největší signál. PET obrazy s korekcí atenuace zohledňují absorpci záření okolními tkáněmi, to je možné na základě charakteristiky tkání podle absorpce záření dle CT. Nekorigovaný PET obraz slouží k detekci a hodnocení plicních uzlů a stanovení arteficiální akumulace, která bývá v oblasti kovových předmětů, jako jsou zubní plomby, kovové stenty, náhrady srdečních chlopní, endoprotézy atd. Arteficiální ložiska akumulace jsou zřetelná na korigovaných obrazech, ale na nekorigovaných nejsou viditelná. Artefakty mohou způsobit také rentgenové a CT pozitivní kontrastní látky. PET obrazy s korekcí atenuace slouží k vyhledávání fokusů patologické akumulace radiofarmaka a hodnocení aktivity.

Dalšími, v praxi používanými radiofarmaky jsou:

$^{18}\text{F}$  – fluorothymidin, marker replikace DNA, tedy buněčné proliferace, který se využívá k diagnostice dlaždicobuněčných karcinomů a gliomů.

$^{18}\text{F}$  – natriumfluorid, marker kostní obnovy vázající se na hydroxyapatit. Hromadí se v oblastech osteoblastické aktivity a slouží proto k detekci osteoplastických kostních metastáz u karcinomu prostaty, prsu a plic a dále k detekci primárních kostních nádorů a přestavbových změn jako např. u morbus Paget.

$^{17}\text{F}$  – fluorocholesterol, který se hromadí v oblastech s výstavbou buněčných membrán a slouží proto k detekci karcinomu prostaty a hepatocelulárního karcinomu.

$^{18}\text{F}$  – fluorodihydroxyfenylalanin, ten se vychytává v místech transportu velkých aminokyselin a využívá se tedy k detekci neuroendokrinních nádorů a parkinsonských syndromů [Ferda 2015].

Nejčastěji používaným semikvantitativním indexem míry vychytávání radiofarmaka ve tkáních je tzv. standardised uptake value – SUV. Hodnota SUV je získána výpočtem podle vzorce:

$$\text{SUV} = (Q \times W) / Q_{\text{inj}}$$

Q = objemová aktivita

W = hmotnost pacienta

Q<sub>inj</sub> = aplikovaná aktivita

Samotná hodnota SUV, která je při hodnocení vyšetření měřena ve tkáních, je ovlivněna řadou faktorů. Při nejčastěji používaném radiofarmaku <sup>18</sup>F FDG jsou to ze strany pacienta především jeho hmotnost a hladina glukózy v krvi. Tkáně pacienta s vyšší hmotností vykazují vyšší hodnoty SUV, je to způsobeno tím, že vzhledem k vyšší hmotnosti vychází průměrná objemová aktivita v těle pacienta nižší než u lehčího pacienta. Vyšší podíl tuku, který velmi málo akumuluje, však způsobí, že jsou naměřeny vyšší hodnoty SUV než odpovídá pacientovi se stejným metabolismem, ale nižší hmotností. Dalším důležitým faktorem je hladina glukózy v krvi, která velmi výrazně ovlivňuje výsledek vyšetření. Vysoká hladina glukózy snižuje akumulaci FDG v zájmových orgánech či tkáních vzhledem k vysokému nahromadění FDG ve svalech.

Dalším parametrem je doba mezi aplikací radiofarmaka a samotným vyšetřením. Akumulační fáze, během které se látka rozptýlí v těle, trvá běžně 1 hodinu. Různé nádory se však liší různou rychlostí akumulace <sup>18</sup>F-FDG a potřebují tedy různě dlouhý čas k dosažení maximální hodnoty nasycení, která může být i výrazně delší, než je zmíněná 1 hodina. Naopak u agresivnějších typů nádorů se během 15 minut může změnit akumulace i o více než 25%.

Hodnota SUV je také závislá na rekonstrukčních parametrech, kam patří počet iterací a subsetů, přičemž větší počet efektivních iterací znamená přesnější obraz [Ptáček 2010].

## 11.1 Využití PET/CT u plicních nádorů

Zobrazení PET/CT je užitečné při hodnocení podezřelých nebo již histologicky prokázaných plicních karcinomů. Vyšetření je nejčastěji indikováno za účelem získání morfologické a metabolické charakteristiky plicního uzlu nebo masy, k detekci

metabolicky aktivních metastáz v uzlinách, dokonce menších než 10 mm, a v orgánech, které nemusí být odhalené při samotném CT vyšetření. Dále pro plánování radioterapie a k restagingu u pacientů podstupujících léčbu nebo po léčbě. Jak již bylo nastíněno v části věnované metodě DECT, je metoda PET/CT navíc přínosná k predikci histologického typu karcinomu. Například bronchioloalveolární karcinom a další dobře diferencované karcinomy akumulují FDG spíše méně než třeba spinocelulární karcinom. Takováto charakterizace lézí může přispět k diferenciaci synchronních primárních plicních nádorů od metastazujícího onemocnění [Shreve 2013, Westphal 2014, Cuaron 2013].

## 11.2 Limitace využití PET/CT při stagingu plicních nádorů

Ačkoli se PET/CT ukázala jako velmi slibná metoda při stagingu plicních karcinomů, je třeba mít na paměti některé nástrahy, které by mohly vést k nesprávné interpretaci výsledků. Pokud je PET záznam či CT sken nepřesný, což se nejčastěji vyskytuje v oblastech blízko bránice nebo srdce, může dojít k nesouladu mezi PET a CT obrazem. Při této diskrepanci pak mohou zůstat některé mikroléze bez povšimnutí a vést k falešně negativnímu výsledku [Cuaron 2013]. Další příčinou falešně negativní interpretace nálezu může být malá velikost léze. Léze, které měří méně než dvou až trojnásobek prostorového rozlišení skeneru se obvykle projeví jako méně aktivní. Navíc léze s menší buněčností nebo obsahující buňky s nižším metabolickým obratem, jako jsou mucinózní tumory a dobře diferencované nádory, mohou být také z hlediska etiologie podceněny [Chao 2012].

Obecně platí, že hodnoty SUV max  $\geq 2,5$  svědčí spíše pro maligní charakter léze, zatímco tumory vykazující hodnoty SUV max  $< 2,5$  jsou považovány za benigní. Nicméně mnoho stavů může vést k zvýšené metabolické aktivitě tkáně, tedy zvýšené akumulaci FDG, aniž by šlo o malignitu. Mezi takovéto nálezy patří infekční fokusy, ať už nespecifické či specifické, bakteriální nebo mykotické jako například tuberkulóza a aspergilóza, kterou může být velmi těžké rozlišit od karcinomu s rozpadem. Dále septické emboly, onemocnění vyznačující se tvorbou granulomů jako například Wegenerova granulomatóza nebo postižení plic v rámci jiného systémového onemocnění. Také fyziologické vychytávání FDG v mozku, srdci, gastrointestinálním traktu, urogenitálním traktu a příčně pruhovaných svalech může

občas vyvolat dojem zvýšené akumulace FDG a vést k falešně pozitivním výsledkům [Rankin 2008].

Vzhledem k vysokému vychytávání glukózy v buňkách CNS má metoda PET/CT s 18F-FDG limitovanou specifitu a senzitivitu v hodnocení metastáz mozku. V současnosti má proto nezastupitelnou úlohu MR a PET/MR, které jsou schopné odhalit v CNS i velmi drobné metastázy, které mohou zůstat při celotělovém PET/CT zůstat skryty.

### **11.3 Nové směry v PET/CT zobrazování plicních nádorů**

Vzhledem k tomu, že se PET/CT stalo zavedenou modalitou v managementu plicního karcinomu, jsou zkoumána nová radiofarmaka, která by se dala využít pro hodnocení dalších biologických aspektů nádorů a zpřesnění diagnostiky. V praxi nachází uplatnění 18F-fluorothymidin, který je považován za ještě citlivější indikátor než 18F-FDG při stanovení časné odpovědi na léčbu, především na radioterapii. Byly nalezeny další indikátory, které poskytují informace o různých stavech a procesech včetně hypoxie (18F-fluoromisonidazol a 64Cu-ATSM), angiogeneze (RGD peptid – tripeptid Arg-Gly-Asp), metabolismu aminokyselin (11C-methionin) a metabolismu cholinu (18F-fluorocholin a 11C-cholin). Dalším zajímavým tématem je neinvazivní analýza EGFR – epidermálního růstového faktoru a nadměrné exprese EGFR tyrosinkinázy v nádorech pomocí PET zobrazování. Bylo prokázáno, že PET má potenciál in vivo stanovit účinnost EGFR cílené léčby. Vyvíjí a zkoumají se další radiofarmaka, počáteční výsledky ovšem potřebují další studie, než se budou moci zařadit do běžné praxe [Behzadi 2009].

## **12 MR – magnetická rezonance a PET/MR**

Magnetická rezonance zobrazuje tkáň na základě jejich chování v magnetickém poli. Její velkou výhodou je, že k tomu nevyužívá ionizujícího záření. Tato metoda byla vyvíjena od roku 1973, v České republice se první přístroj objevil v roce 1988.

Fyzikálním principem je jev, který se označuje jako nukleární magnetická rezonance. Tento jev využívá magnetického pole atomů s lichým protonovým číslem, které je nejvýraznější u vodíku, zároveň nejhojněji zastoupeným prvkem ve tkáni. V silném magnetickém poli se vektory magnetických polí protonů vodíku uspořádají souběžně s vektorem magnetického pole okolí, větší část paralelně, menší antiparalelně. Vzniká tak tzv. podélná magnetizace tkáně. Aby bylo možné magnetizaci tkáně změřit, je potřeba vektor magnetického pole tkáně vychýlit do tzv. příčné magnetizace, což je způsobené ovlivněním precesních pohybů protonů elektromagnetickým impulzem o frekvenci odpovídající frekvenci precesních pohybů (tzv. Larmorova frekvence). Takto docílená příčná magnetizace tkáně je měřena cívkou na principu elektromagnetické indukce. Postupným návratem tkáně do původního stavu po skončení působení elektromagnetického impulzu dostáváme tzv. T1 a T2 relaxační časy, které jsou závislé na složení tkáně, ty jsou následně zobrazeny jako T1 a T2 vážené obrazy. Hustotu protonů ve tkáni je pak ještě možné zobrazit protondenzitně váženými obrazy [Ferda 2015].

V souvislosti s plicním karcinomem je magnetická rezonance využívána především k detekci metastáz mozku. Celotělové MR vyšetření je výhodné pro detekci vzdálených metastáz u generalizované malignity. Existují studie, které porovnávaly PET/CT s celotělovým MR v detekci vzdálených metastáz. Výsledky jsou různé v různých anatomických oblastech. PET/CT se ukázalo být přesnější v detekci plicních metastáz, i když použití některých sekvencí (single-shot, turbospin echo) stejně jako difúzní vážené zobrazení zvyšuje šanci jejich odhalení i při MR vyšetření. Naopak MR vyšetření bylo přesnější v detekci jaterních, kostních metastáz a samozřejmě metastatického postižení mozku. Také difúzní infiltrace kostní dřve byla pomocí PET/CT hůře diagnostikována ve srovnání s MR. Očekává se, že PET/MR vyšetření přinese ještě lepší výsledky než celotělové MR [Antoch 2003, Schmidt 2008, Pfannenbergl 2007, Schmidt 2007].

PET/MR je nejnovější hybridní zobrazovací technika zavedená do praxe, která kombinuje výhody zobrazování magnetickou rezonancí s pozitronovou emisní tomografií, využívá stejná radiofarmaka jako PET/CT.

Výhody této metody zahrnují multiparametrické metabolické, funkční a morfológické zobrazení. Protože MR nevyužívá ionizujícího záření, dochází k výrazné redukci radiační dávky z vyšetření, což je důležitý aspekt především u dětských pacientů,

nebo v případech vyžadující časté opakující se studie. Mezi další výhody MR techniky patří lepší kontrastní rozlišení měkkých tkání ve srovnání s CT, obzvláště vhodné při vyšetření tumorů mozku, orofaciální oblasti, krku, pánve, jater a muskuloskeletálního systému. Dále možnost využití funkční MR nebo MR spektroskopie, které poskytují další doplňující informace pro lepší porozumění nádorové biologie. Unikátním nástrojem magnetické rezonance je difúzní vážené zobrazení – DWI, poskytující informace týkající se buněčnosti nádorů a integrity buněčné membrány. Tato sekvence je užitečná nejen pro detekci nádorů, ale i pro jejich charakterizaci a sledování odpovědi na léčbu [Matoba 2007, Koh 2007].

Na druhou stranu je třeba uvést i některé nevýhody tohoto vyšetření, které je třeba zvažovat při její indikaci. Patří mezi ně podstatně delší časová náročnost vyšetření ve srovnání s CT, což bývá problém u neklidných pacientů nebo malých dětí, u kterých je často nutná spolupráce s anesteziology. Také je třeba mít na paměti kontraindikace týkající se kovových implantátů a kardiostimulátorů. Další nevýhodou je relativně nižší sensitivita MR vyšetření pro plicní léze.

Limitace při vyšetření plic jsou způsobeny především vysokou citlivostí MR k pohybovým artefaktům, což jsou u plic dýchací pohyby a pulzace, dále nízkou protonovou denzitou plicního parenchymu a snížením intenzity signálu v důsledku rozhraní vzduch-měkká tkáň. V některých specifických případech může být metoda MR upřednostněna před CT vyšetřením, je to například identifikace tumorózní infiltrace v hrudní stěně a ve strukturách mediastina (Pancoastův tumor, mediastinální lymfom) nebo hodnocení abnormalit bránice [Muller 2002].

## Praktická část

### 13 Úvod

Následující praktická část obsahuje přehled tří studií, které byly provedeny na Klinice zobrazovacích metod v delším časovém období v rámci dlouhodobé koncepce rozvoje funkčního zobrazování karcinomu plic. Fakt, že čistě morfologické hodnocení efektu terapie je výrazně limitováno v hodnocení efektu terapie je již delší dobu diskutován, nicméně použití funkčních parametrů stále není pro tyto potřeby etablováno. Důležitým diskutovaným tématem je také význam predikce efektu terapie ještě před jejím zahájením, což by mohlo mít zásadní vliv na její volbu.

Základním východiskem byl předpoklad, že obsah jodu a jeho vývoj v nádorech a nádorem postižených lymfatických uzlinách má vztah ke stupni postižení a odpovědi na terapii. Ve všech studiích byl použit stejný DE-CT protokol i způsob analýzy získané obrazové dokumentace.

### 14 Cíle

- Hlavním cílem bylo posouzení přínosu kvantifikace jodu z CT vyšetření provedeného pomocí duální energie záření.
- Ověřit nastavení a začlenění protokolu CT vyšetření hrudníku s duální energií záření do rutinního vyšetřovacího procesu.
- Ověřit možný přínos dvoufázového DE-CT při hodnocení lymfatických uzlin u pacientů s NSCLC a vztah obsahu jodu s velikostí a odpovědí na chemoterapii.
- Zjistit možný vztah obsahu jodu a velikosti primárního NSCLC při cílené terapii
- Zjistit možný přínos stagingového FDG-PET/CT na následné hodnocení efektu terapie na lymfatické uzliny.



## **15 Metodika**

### **15.1 CT vyšetření s duální energií**

Pro účely všech studií byl vytvořen společný protokol využívající duální energii záření. Všechna CT vyšetření pak byla provedena na dvouzdrojovém CT přístroji Somatom Definition Flash (Siemens Healthcare, Forchheim, Německo) ve dvou cirkulačních fázích (arteriální a venózní) po intravenózním podání 80 ml jodové kontrastní látky (iomeprol, 400 mgI/ml, Bracco, Milan, Itálie). Kontrastní látka byla aplikována do předloketní či kubitální žíly rychlostí 5 ml/s se záplachem 60 ml fyziologického roztoku stejnou rychlostí. Vyšetření v arteriální fázi bylo automaticky spuštěno 5 sekund po dosažení prahové denzitní úrovně (100 HU) v distální hrudní aortě pomocí techniky BolusTracking (Siemens Healthcare, Forchheim, Germany), sken ve venózní fázi byl spuštěn 25 sekund po konci skenu v arteriální fázi. Byly použity shodné akviziční parametry pro oba skeny: kolimace 64 x 0,6 mm, rotace 330 ms, pitch factor 0,9. Na rentgence A bylo nastaveno napětí 80 kV, na rentgence B (Sn) 140 kV, referenční mAs byly nastaveny na 160 mAs a 80 mAs.

Pro následnou analýzu byly provedeny rekonstrukce s využitím iterativní techniky (stupeň iterace 3), s vrstvou šíře 0,75 mm (increment 0,6) a rekonstrukčním filtrem pro měkké tkáně (I26f).

### **15.2 PET vyšetření**

Vyšetření byla provedena na přístroji Biograph 16 (Siemens, Knoxville/Forchheim, USA/Německo), ve kterém je integrován PET subsystém s detektorovou soustavou z luteciumortosilikátu a plně diagnosticky využitelný šestnáctiřadý výpočetní tomograf. Po předchozí kontrole glykemie bylo pacientům intravenózně aplikováno radiofarmakum. Vyšetření byla provedena jako postkontrastní v arteriální a venózní fázi po aplikaci 80ml jodové kontrastní látky iomeprol (Bracco, Milano, Itálie) průtokem 3 ml/s a proplachem 50ml fyziologického roztoku přetlakovým injektorem. Poté následovalo CT vyšetření se standardním protokolem umožňujícím plnohodnotné morfologické hodnocení. CT data byla rekonstruována v poli 700 mm pro následnou korekci atenuace PET obrazů měkkotkáňovým rekonstrukčním algoritmem v šíři 5 mm a dále šíře 1 mm s rekonstrukčním inkrementem 0,7 mm

algoritmem pro měkké tkáně a pro CT. Následně probíhala PET akvizice, která byla rozložena celkem do sedmi pozic, každá z nich trvala 3 minuty. Byla zrekonstruována data s korekcí atenuace i nekorigovaná.

### 15.3 Analýza rozměrů uzlin a tumorů a rozdělení do skupin

Měření velikosti lymfatických uzlin bylo provedeno manuálně na multiplanárních rekonstrukcích (2 mm vrstvy) v Syngo 3D aplikaci (Siemens Healthcare, Forchheim, Německo). Velikost uzlin byla změřena jak v axiální rovině (2 rozměry), tak v cíleně orientovaných ortogonálních projekcích (3 rozměry).

Lymfatické uzliny byly rozděleny do dvou skupin podle kritérií RECIST (méně než 10 mm a 10 mm a více v krátké ose) před zahájením chemoterapie. Další distribuce byla provedena podle odpovědi na léčbu - lymfatické uzliny s progresí RECIST více než 20% byly zahrnuty do skupiny bez odpovědi a ostatní do skupiny odpovědi.

Manuální měření velikosti nádoru bylo provedeno na vícečetných reformacích (šířka průřezu 2 mm). Maximální ortogonální průměry byly měřeny v příčné rovině, měření objemu bylo součástí následující analýzy po kontrastu. Odpověď na nádor byla rozdělena do dvou skupin (respondenti a nereagující) podle maximálního průměru a rozdílu objemu. Při hodnocení maximálního příčného průměru jsme použili mezní hodnotu 20% (max\_diam\_20%) a 0% (max\_diam\_0%). Při hodnocení objemu jsme použili 73% (volume\_73%) a 0% jako cut-off (volume\_0%).

### 15.4 Analýza distribuce jodu z duální energie

Analýza obsahu jodu z provedených DE-CT vyšetření byla prováděna pomocí prototypu softwarové aplikace Syngo.IPIPE nebo Syngo.Examine (Siemens Healthcare, Forchheim, Německo) s použitím semiautomatické segmentace a možností manuální úpravy. U všech analyzovaných struktur (tumorů nebo lymfatických uzlin) byly zjištěny absolutní hodnoty obsahu jódu (mg), v poměru k objemu (mg/ml) a průměrná hodnota atenuace (mean HU) v arteriální a venózní fázi. Hodnota *arterial enhancement fraction* byla vypočtena z poměru *iodine uptake* v arteriální fázi oproti venózní fázi ( $\text{iodine uptake art} / \text{iodine uptake ven} \times 100$ ).

## **15.5 Analýza FDG akumulace**

Analýza FDG akumulace byla prováděna pomocí dedikovaného softwaru Syngo.Via (Siemens Healthineers, Forchheim, Germany). K samotnému stanovení akumulace byly použity data korigovaných PET obrazů (matrix 400x400), vybrané uzliny byly segmentovány pomocí semiautomatického algoritmu. Pro potřeby naší studie byla použita maximální hodnota SUV (SUVmax).

## **16 Popis jednotlivých studií**

### **16.1 Význam posuzování vaskularizace mediastinálních lymfatických uzlin v průběhu léčby pacientů s NSCLC**

#### **16.1.1 Úvod**

Cílem naší práce bylo ověření možného přínosu dvoufázového CT vyšetření s použitím duální energie záření při hodnocení efektu chemoterapie na mediastinální lymfatické uzliny u osob s plicním karcinomem v porovnání s vývojem velikosti a zároveň možnost predikce odpovědi na tuto terapii. Dalším úkolem bylo posoudit možný přínos použití hodnoty akumulace FDG ze stagingového PET/CT při následném posuzování efektu terapie u mediastinálních lymfatických uzlin.

#### **16.1.2 Posouzení přidané hodnoty analýzy jodu v posuzování odpovědi na terapii u lymfatických uzlin.**

##### **16.1.2.1 Soubor pacientů a design studie**

Byla provedena retrospektivní analýza celkem 113 cílových lymfatických uzlin u náhodně vybraných 24 pacientů (průměrně 4,7 uzliny na pacienta) s nemalobuněčným plicním karcinomem (21 adenokarcinomů - 77.8 %, 3 skvamocelulární karcinomy - 11.1 %, 2 epidermoidní karcinomy - 7.4 %, 1 dediferencovaný karcinom - 3.7 %), kteří podstoupili stagingové a kontrolní dvoufázové CT vyšetření s duální energií v intervalu 6 - 10 týdnů (průměr 8.3). Během této doby podstoupili 3 - 4 cykly chemoterapie (12 x pemetrexát s cisplatinou, 70.4 %; 8 x docetaxel, 29.6 %; 7 x etoposid). Podmínkou pro zařazení uzliny do analýzy byl rozměr v krátké ose více než 10 mm při stagingovém vyšetření, tedy patologické velikosti z pohledu RECIST kritérií.

Celkem bylo zjištěno 110 mediastinálních lymfatických uzlin (v průměru 4,1 lymfatických uzlin na pacienta) u uvedených pacientů a zahrnuto do následné analýzy.

### 16.1.2.2 Rozdělení uzlin / statistická analýza

Lymfatické uzliny byly rozděleny dle velikosti podle RECIST kritérií na uzliny s délkou v krátké ose méně než 10 mm a 10 a více mm. Dále byly lymfatické uzliny rozděleny do dvou skupin podle následně zjištěné odpovědi na terapii. Do skupiny uzlin *odpovídajících na terapii* byly zařazeny uzliny, u kterých došlo k regresi velikosti nebo k progresi o méně než 20 % po podání chemoterapie. Lymfatické uzliny s progresí velikosti o 20 % a více byly zařazeny do skupiny *neodpovídajících na terapii*.

### 16.1.2.3 Výsledky

#### *cílové vs. necílové lymfatické uzliny*

Výsledky analýzy jsou uvedeny v tabulce 1. Statisticky významný rozdíl byl kromě velikosti a objemu zjištěn také u hodnoty AEF, kdy lymfatické uzliny větší než 10 mm vykazaly vyšší úroveň. Naopak úroveň obsahu jódu v arteriální fázi byla prakticky shodná v obou skupinách.

#### *uzliny odpovídající na terapii vs. neodpovídající*

Výsledky analýzy jsou uvedeny v tabulce 2. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v úrovni obsahu jódu v arteriální fázi při stagingovém vyšetření. Naopak byla prokázána nižší úroveň AEF u uzlin, u kterých nebyla zjištěna příznivá reakce na podanou terapii. Zároveň byl u této skupiny prokázán nárůst AEF mezi stagingovým a kontrolním vyšetřením. Tomuto faktu odpovídá nárůst arteriálního a pokles venózního postkontrastního syčení při kontrolním vyšetření.

**Tabulka č. 1** Velikost a charakteristika vychytávání jódu v mediastinálních lymfatických uzlinách před léčbou.

	všechny LN (n=110)	LN<10 mm (n=53)	LN≥10 mm (n=57)	

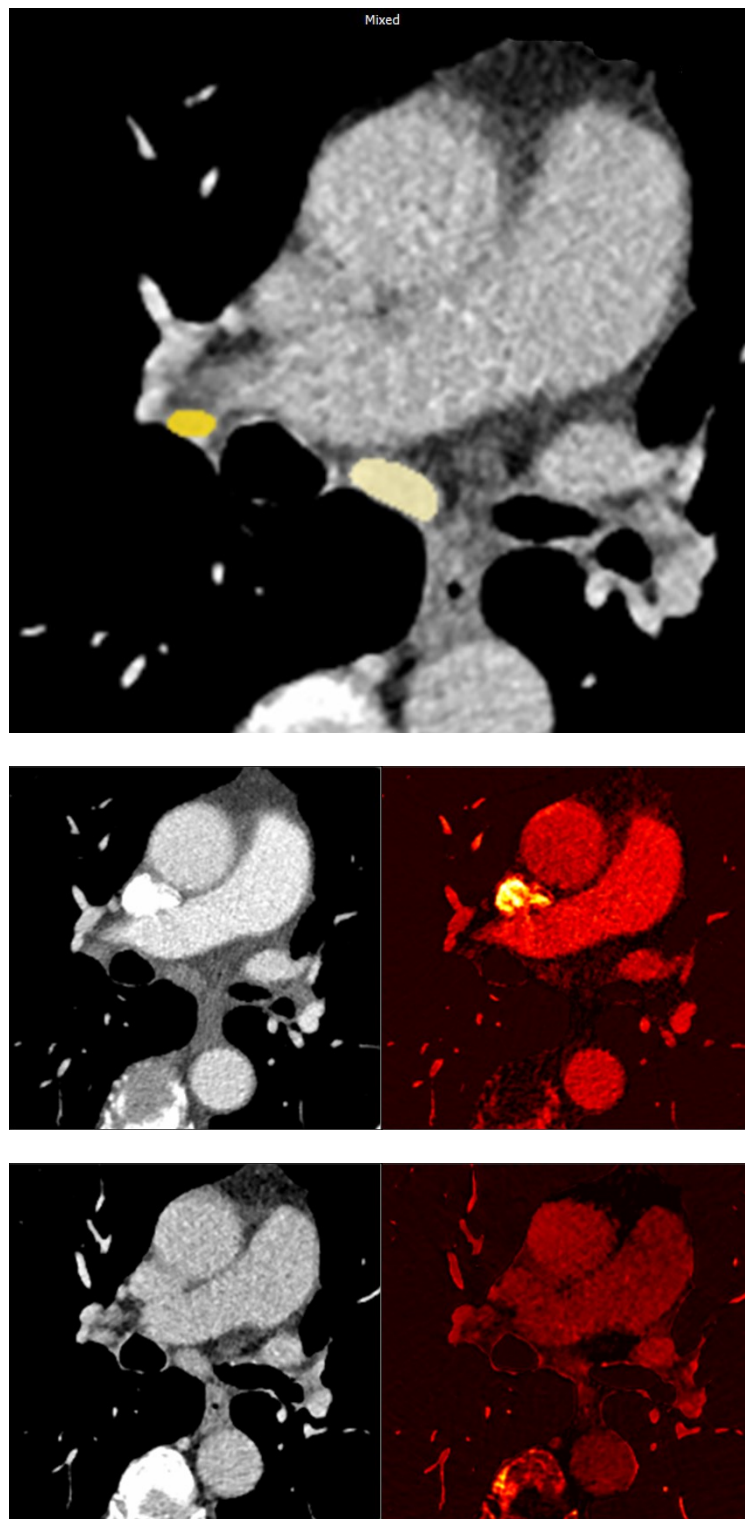
LN – lymph nodes (lymfatické uzliny), AEF – arterial enhancement fraction

**Tabulka č. 2** Uzliny odpovídající na terapii vs. neodpovídající.

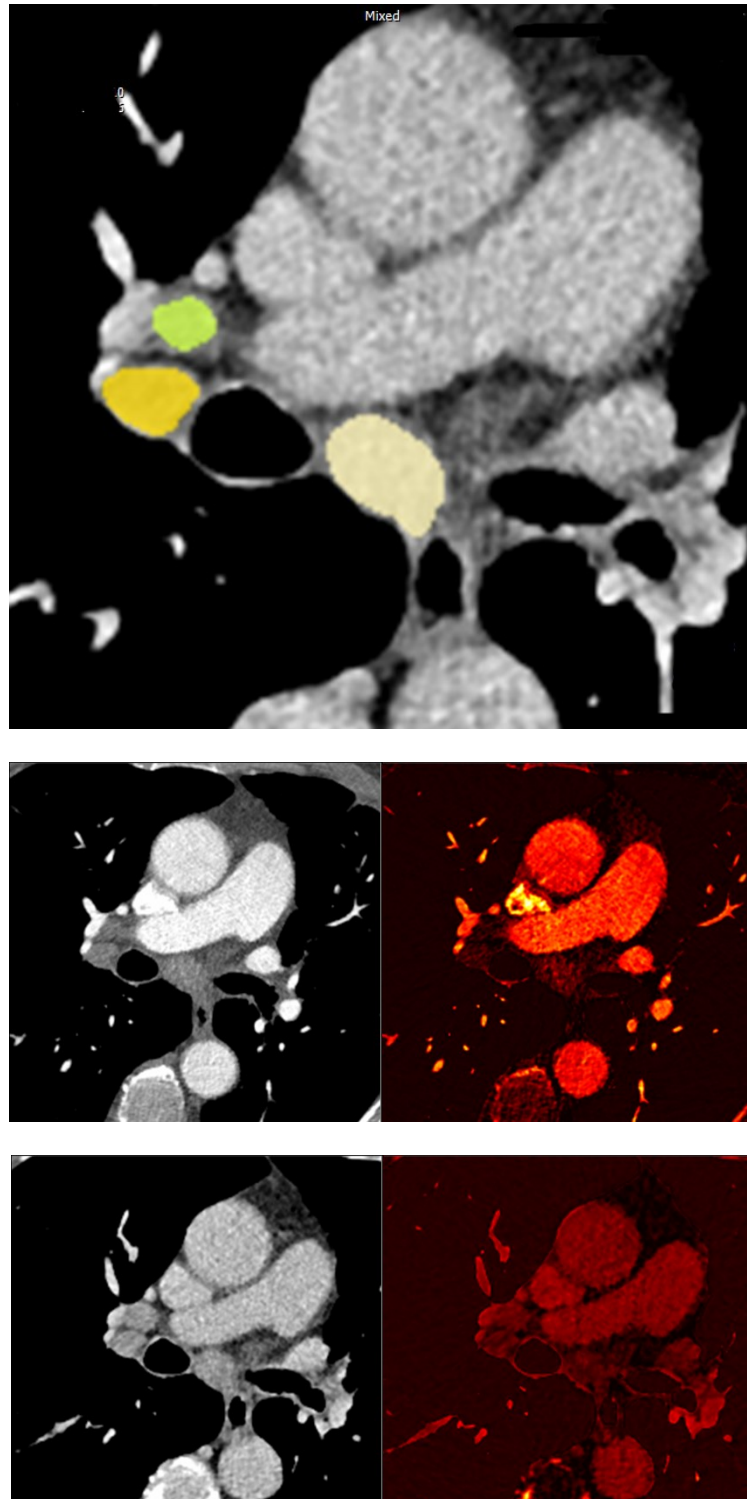
	všechny cílené LN (57)	LN neodpovídající (27)	LN odpovídající (30)	p hodnota
AEF - před léčbou (%; rozsah)	83.4 (24.0 - 180.0)	77.7 (24.0 - 133.3)	88.6 (40.0 - 180.0)	0.122
AEF - po léčbě (%; rozsah)	90.3 (-116.7 - 400.0)	120.7 (4.6 - 400.0)	62.3 (-116,7 - 156,2)	0.004
průměrný rozdíl AEF (po - před); p hodnota	+ 6.9	+ 43.0; 0.031	- 26.3; 0.022	
absolutní rozdíl arterial iodine uptake (po - před; %; průměr; rozsah)	+ 28.9 (-195.5 - 493.1)	+ 136.4 (-86.3 - 493,1)	- 55.6 (-195.5 - 65.9)	<0.0001
absolutní rozdíl venous iodine uptake (po - před; %; průměr; rozsah)	+ 24.9 (-91.0 - 375.8)	+ 94.3 (-39.3 - 375.8)	-35.2 (-91.0 - 47.9)	<0.0001
arterial iodine uptake před léčbou (mg/mL; průměr; rozsah)	1.6 (0.5 - 3.7)	1.6 (0.6 - 3.7)	1.7 (0.5 - 3.6)	0.363
arterial iodine uptake po léčbě (mg/mL; průměr; rozsah)	1.7 (0.1 - 5.4)	1.8 (0.6 - 5.4)	1.4 (0.1 - 3.3)	0.104
venous iodine uptake před léčbou (mg/mL; průměr; rozsah)	1.9 (0.7 - 3.6)	2.0 (0.7 - 3.2)	1.9 (0.7 - 3.6)	0.380
venous iodine uptake po léčbě (mg/mL; průměr; rozsah)	1.9 (0.1 - 3.4)	1.8.0 (0.4 - 3.2)	1.9 (0.1 - 3.4)	0.453

LN – lymph nodes (lymfatické uzliny), AEF – arterial enhancement fraction

**Obrázek č. 1** Analýza vychytání jódu (iodine uptake) u mediastinálních uzlin zařazených do skupiny neodpovídajících na léčbu. Před léčbou je patrný pouze mírný rozdíl ve vychytávání jódu u subkarinální uzliny v časně a pozdní fázi vyšetření. (a – označené lymfatické uzliny; b,c – multiplanární rekonstrukce a mapy distribuce jódu)



**Obrázek č. 2** Po léčbě je patrné zvýšené množství vychytaného jódu v časně fázi a naopak pokles jódu v pozdní fázi vyšetření. Což znamená zvýšení hodnoty AEF. (d – označené lymfatické uzliny; e, f – multiplanární rekonstrukce a mapy distribuce jódu)





### **16.1.3 Dvoufázové CT s duální energií záření u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem, hodnocení přítomnosti generalizace do uzlin a sledování jejího vývoje v závislosti na léčbě chemoterapií.**

#### **16.1.3.1 Úvod**

Cílem práce bylo posouzení možnosti využití dvoufázového DE-CT s jodovou kontrastní látkou, jako funkční zobrazovací metody, k hodnocení vývoje lymfatických uzlin u pacientů s NSCLC v průběhu léčby chemoterapií, a to na základě sledování vývoje vaskularizace v závislosti na velikosti uzlin.

#### **16.1.3.2 Design studie a výběr pacientů**

Výběr souboru probíhal v období od roku 2012 do 2015, byl zaměřen na pacienty s primárně diagnostikovaným NSCLC, u kterých byl proveden staging onemocnění pomocí FDG-PET/CT a kteří byli následně indikováni k chemoterapeutické léčbě v první linii. Tito pacienti byli na základě jejich souhlasu zařazeni do prospektivně vedené studie, která neměla vliv na způsob léčby jejich onemocnění. Primárními vylučujícími kritérii byly kontraindikace k podání jodové kontrastní látky - předchozí závažná alergická reakce na jodovou kontrastní látku a zhoršené renální funkce.

U zařazených pacientů byla následně provedena dvě kontrolní CT vyšetření pro sledování efektu terapie (po 3. - 4. cyklu a 6. - 8. cyklu) ve dvou postkontrastních fázích (časná/arteriální a pozdní/venozní) a technikou duální energie záření (DE-CT). V případě, že pacient podstoupil jen jedno DE-CT vyšetření dle zvoleného protokolu, byl ze studie vyřazen. Volba termínu kontroly chemoterapie byla zcela v kompetenci ošetřujícího lékaře a nebyla ovlivněna zařazením do studie.

#### **16.1.3.3 Výběr uzlin, měření a analýza dat**

Do obrazové analýzy byly zařazeny lymfatické uzliny mediastina a plicních hilů přítomné na prvním kontrolním DE-CT vyšetření, které dosahovaly v krátké ose velikosti minimálně 5 mm a bylo možné je spolehlivě identifikovat jak na druhém DE-CT, tak na stagingovém PET/CT. Během následné analýzy byly vyřazeny uzliny, které nebylo možné na DE-CT spolehlivě ohraničit od okolních struktur. Tento výběr

probíhal v konsenzu 2 radiologů se zkušenostmi s onkologickým zobrazováním pomocí CT a PET/CT.

#### *analýza akumulace FDG*

Na stagingovém PET/CT byla u lymfatických uzlin stanovena maximální hodnota metabolické aktivity pomocí SUV (standardized uptake value) a podle této hodnoty byly rozděleny do 2 skupin na uzliny s hranicí SUV 2,5 - negativní ( $SUV_{max} \leq 2,5$ ) a pozitivní ( $SUV_{max} > 2,5$ ). Dále byla provedena anatomická analýza uzlin se změřením rozměrů v ortogonální rovině (dlouhá osa a 2 krátké osy). Analýza probíhala opět v konsenzu dvou zkušených radiologů.

#### *analýza obsahu jódu*

Analýza dat z DE-CT byla provedena pomocí prototypu softwarové aplikace Syngo.Examine (Siemens Healthineers, Forchheim, Německo) s použitím semiautomatické segmentace a možností manuální úpravy. Analýza obsahu jódu byla provedena identicky u obou DE-CT vyšetření a to jak v arteriální tak i venózní fázi vyšetření. U všech zařazených uzlin byla následně zjištěna jejich velikost (3 rozměry) a hodnoty vychytávání jódu v poměru k objemu (mg/ml). Hodnota *arterial enhancement fraction* byla vypočtena z poměru *iodine uptake* v arteriální fázi oproti venózní fázi ( $\text{iodine uptake art} / \text{iodine uptake ven} \times 100$ ).

Uzliny byly následně rozděleny do dvou skupin podle hodnoty metabolické aktivity při iniciačním vyšetření PET/CT a podle vývoje velikosti v intervalu mezi CT vyšetřeními (progrese a regrese) v průběhu následující léčby. Vznikly tak 4 skupiny uzlin: PET pozitivní progredující, PET pozitivní regredující, PET negativní progredující a PET negativní regredující. Dále byl porovnáván vývoj sledovaných hodnot v jednotlivých skupinách.

#### **16.1.3.4 Statistika**

Standardní deskriptivní statistika byla použita k vyhodnocení měření (medián, rozsah). Pro porovnání jednotlivých skupin lymfatických uzlin byl použit neparametrický Wilcoxonův test a Studentův t-test. Statistické zpracování bylo provedeno pomocí komerčně dostupného softwaru (software MedCalc, Belgie). Všechny testy byly provedeny na 5% hladině významnosti.

### 16.1.3.5 Výsledky

Pro zpracování bylo vybráno celkem 108 uzlin v mediastinu či plicních hilech o velikosti minimálně 5 mm v krátké ose (průměrná velikost 9,7 mm), celkově bylo 50 uzlin PET pozitivních a 58 uzlin PET negativních (SUV průměrně 3,7, rozmezí hodnot 0,9–18,7).

Lymfatické uzliny ve skupině *PET pozitivní progredující* (21) se během léčby zvětšily (v průměru z 20,2 na 26,0 mm) a zároveň se u nich zvýšila průměrná hodnota AEF (z 67,8 % na 80,2 %;  $p = 0,003$ ). Hodnota iodine uptake v arteriální fázi se mírně zvýšila (z 1,6 na 1,8 mg/ml;  $p = 0,003$ ), naopak hodnota iodine uptake ve venózní fázi se lehce snížila (z 2,5 na 2,3 mg/l;  $p = 0,003$ ).

Lymfatické uzliny ve skupině *PET negativních progredující* (23), které i při léčbě zvětšovaly velikost (v průměru z 13,0 na 17,2 mm) se hodnota AEF v průměru snížila (z 90,3 na 68,6). Průměrné hodnoty iodine uptake v arteriální fázi (z 1,5 na 1,6 mg/ml;  $p = 0,003$ ) i venózní fázi (z 2,2 na 2,5 mg/ml;  $p = 0,003$ ) se zvýšily.

Lymfatické uzliny ve skupině *PET pozitivní regredující* (29 uzlin) zmenšily během léčby svoji velikost (v průměru z 17,2 na 14,2 mm). Zároveň se snížila i hodnota AEF (z 95,6 na 91,1;  $p = 0,003$ ) a iodine uptake ve venózní fázi (2,0 na 1,8 mg/ml;  $p = 0,003$ ). Mírně se zvýšila průměrná hodnota iodine uptake v arteriální fázi (z 1,4 na 1,5 mg/ml;  $p = 0,003$ ).

Uzliny ve skupině *PET negativních regredující* (35) se v průběhu léčby lehce zmenšily (v průměru z 10,4 na 9,7), zmenšila se i hodnota AEF (z 99,5 na 66,4). Hodnota iodine uptake ve venózní fázi se nepatrně zvýšila (z 2,1 na 2,3 mg/ml) a v arteriální fázi zůstala nezměněná (1,6 mg/ml). Kompletní výsledky jsou shrnuty v tabulce 4 a celkové změny sumarizovány v tabulce 5.

Při srovnání skupin progredujících uzlin (PET pozitivní progredující a PET negativní progredující) byl zjištěn odlišný vývoj hodnot AEF ( $p = 0,032$ ) a iodine uptake ve venózní fázi ( $p = 0,014$ ). U regredujících uzlin (PET pozitivní a PET negativní) nebyla prokázána statisticky významná změna hodnot AEF ( $p = 0,219$ ) ani iodine uptake ( $p = 0,154$ ) ve venózní fázi. A stejně tak ani při vzájemném srovnání uzlin progredujících s regredujícími (PET pozitivní progredující vs. PET pozitivní regredující a PET negativní progredující vs. PET negativní regredující) nebyla

zjištěna statistická významnost vývoje hodnot AEF ( $p = 0,430$ , resp.  $p = 0,0593$ ) a iodine uptake ( $p = 0,701$ , resp.  $p = 0,438$ ). Kompletní výsledky jsou přehledně uvedeny v tabulce 6.

U lymfatických uzlin, u kterých došlo k jejich progresi z nezvětšených na zvětšené (cut-off 10 mm v krátké ose) byla prokázán výrazný vzestup hodnoty AEF (+77%), naopak u původně zvětšených uzlin, které se zmenšily (pod 10 mm v krátké ose) došlo k poklesu AEF (-25,2%). U lymfatických uzlin, které zůstaly pozitivní či negativní došlo k mírnému poklesu AEF (-12,7% resp. -12,0%).

### 16.1.3.6 Tabulky

**Tabulka č. 3** Základní údaje

<b>věk pacientů</b>	průměr	67,3 let
	rozsah	53 - 84 let
<b>pohlaví</b>	ženy	13
	muži	25
<b>histologický typ</b>	adenocarcinom	27
	dlaždicobuněčný karcinom	11
<b>počáteční velikost lymfatických uzlin</b>	průměr	9,7 mm
	rozsah	5 - 28 mm
<b>počet lymfatických uzlin v každé skupině</b>	PET pozitivní regredující	29
	PET pozitivní progredující	21
	PET negativní regredující	35
	PET negativní progredující	23
<b>SUV - standardized uptake value</b>	průměr	3,7
	rozsah	0,9 - 18,7
<b>klinické stádium</b>	III A	12
	III B	7
	IV	19

**Tabulka č. 4** Vývoj vaskularizace dle vývoje velikosti

	1 DE - CT					2 DE - CT					
	SUV (max)	velikost		lodine denzity (mg/ml)		AEF	velikost		lodine denzity (mg/ml)		AEF
		(mm)	Art.	Ven.	Art.		Ven.				
<b>PET pozitivní regredující 29 (průměr; rozsah)</b>	5,9 (2,5 - 18,7)	17,2 (5 - 47)	1,4 (0,1 - 3,5)	2 (0,1 - 3,5)	95,6 (4,2 - 733,3)	14,2 (4 - 41)	1,5 (0 - 4,8)	1,8 (0,2 - 3,2)	91,1 (0 - 436,4)		
<b>PET pozitivní progredující 21 (průměr; rozsah)</b>	6,1 (2,5 - 18)	20,2 (8 - 46)	1,6 (0,1 - 4,4)	2,5 (1,2 - 4,3)	67,8 (3,8 - 244,4)	26 (9 - 49)	1,8 (0 - 4,4)	2,3 (0,9 - 3,5)	80,2 (0 - 175)		
<b>PET negativní regredující 35 (průměr; rozsah)</b>	1,8 (1 - 2,4)	10,4 (5 - 19)	1,6 (0,1 - 5,4)	2,1 (0,2 - 3,9)	99,5 (3,7 - 441,7)	9,7 (4 - 19)	1,6 (0 - 3,8)	2,3 (0,2 - 5,5)	66,4 (0 - 160)		
<b>PET negativní progredující 23 (průměr; rozsah)</b>	1,9 (0,9 - 2,4)	13 (4 - 25)	1,5 (0,1 - 5,2)	2,2 (0,5 - 3,8)	90,3 (3,6 - 177,8)	17,2 (6 - 36)	1,6 (0,1 - 3,7)	2,5 (0,7 - 4,1)	68,6 (2,9 - 284,6)		

AEF – arterial enhancement fraction, Art. – arteriální fáze vyšetření, Ven. – venózní fáze vyšetření

**Tabulka č. 5** Procentuální vývoj velikosti a vaskularizace

	změna velikosti ( v %)	změna AEF	změna iodine uptake (mg/ml) ve venózní fázi
<b>PET pozitivní regredující 29 (průměr; rozsah)</b>	83,7 (45 - 100)	-4,4 (-297 - 139,8)	-0,3 (-1,8 - 1,8)
<b>PET pozitivní progredující 21 (průměr; rozsah)</b>	138,9 (102 - 364)	12,62 (-219,4 - 169,1)	-0,28 (-1,5 - 0,9)
<b>PET negativní regredující 35 (průměr; rozsah)</b>	93,5 (57 - 100)	-30,7 (-646,7 - 400)	0,2 (-2,8 - 4,3)
<b>PET negativní progredující 23 (průměr; rozsah)</b>	138,7 (104 - 300)	-6,4 (-114,1 - 248,9)	0,4 (-1,5 - 2,4)

**Tabulka č. 6** Porovnání jednotlivých skupin lymfatických uzlin

	AEF	p hodnota	iodine uptake ve venózní fázi	p hodnota
<b>PET pozitivní progredující</b>	12,62 (-219,4 - 169,1)	<b>0,0328</b>	-0,28 (-1,5 - 0,9)	<b>0,0141</b>
<b>PET negativní progredující</b>	-6,4 (114,1 - 248,9)		0,4 (-1,5 - 2,4)	
<b>PET pozitivní regredující</b>	-4,4 (-297 - 139,8)	0,2188	-0,3 (-1,8 - 1,8)	0,1535
<b>PET negativní regredující</b>	-30,1 (646,7 - 400)		0,2 (-2,8 - 4,3)	
<b>PET pozitivní progredující</b>	12,62 (-219,4 - 169,1)	0,4304	-0,28 (-1,5 - 0,9)	0,7012
<b>PET pozitivní regredující</b>	-4,4 (-297 - 139,8)		-0,3 (-1,8 - 1,8)	
<b>PET negativní progredující</b>	-6,4 (-114,1 - 248,9)	0,0593	0,4 (-1,5 - 2,4)	0,438
<b>PET negativní regredující</b>	-30,7 (-646,7 - 400)		0,2 (-2,8 - 4,3)	

#### 16.1.4 Diskuze

Při stagingu všech malignit je kromě správného zhodnocení primární léze stěžejní také správné zhodnocení uzlinových a vzdálených orgánových metastáz. Zatímco orgánové metastázy ve většině případů není při použití vhodné zobrazovací metody problém diferencovat, správná detekce uzlinových metastáz bývá často problematická. I pomocí PET/CT s FDG je někdy velmi obtížné rozlišit, zda mírně zvýšená metabolická aktivita uzliny značí tvořící se metastázu nebo zda se jedná o reaktivní akumulaci FDG v souvislosti s přidruženými zánětlivými změnami či iritací tkáně. Ještě obtížnější bývá hodnocení lymfatických uzlin při vyšetření CT, které je ale zároveň nejčastěji indikovanou zobrazovací metodou při stagingu, restagingu i dispenzarizaci pacientů s nádorovým onemocněním. Tento fakt se odráží v množství studií, které se snaží rozšířit potenciál CT respektive DE-CT diagnostiky, jako funkční zobrazovací metody.

Při stagingu bronchogenního karcinomu je v současnosti doporučenou metodou FDG-PET/CT. Nicméně při kontrole efektu následné terapie se již standardně používá CT vyšetření. DE-CT kromě morfologického hodnocení umožňuje také

posouzení vaskularizace primárního tumoru či lymfatických uzlin. Podstatou je využití duální energie záření, která umožňuje přímou separaci jódu a získání hodnoty skutečného podílu na celkové atenuaci (*iodine related attenuation*). DE-CT představuje velmi užitečný a jednoduchý způsob semi-automatizované kvantifikace postkontrastního enhancementu ve vyšetřovaných tkáních či orgánech. Softwarová aplikace je schopna, pomocí algoritmu materiální dekompozice (*material decomposition*) nejen subtrahovat přítomný jód a vytvořit tzv. virtuálně nativní obraz (*virtual non-contrast*), ale také kvantifikovat množství přítomného jódu. Této problematice se v nedávné době věnovalo již několik studií, které prokázaly, že kvantifikace jódu ve tkáni z jodových map získaných kontrastním dvoufázovým vyšetřením DE-CT může sloužit jako biomarker vaskularity a viability tumoru [Jiang 2013, Apfaltrer 2012], je přínosné i klinicky využitelné pro diferenciaci a charakterizaci tumorů [Yuan 2015, Sun 2015, Shimamoto 2016]. Byla prokázána i jeho schopnost rozlišit metastaticky postižené uzliny [Li 2016].

Vyšetření ve více postkontrastních fázích (nejčastěji arteriální a venózní) je rutinně využíváno zejména pro detekci a posouzení charakteru lézí parenchymových orgánů. Kromě vizuálního hodnocení vývoje atenuace léze v porovnání s okolní tkání, je možné i změnu atenuace kvantifikovat. Úroveň arteriálního enhancementu a zejména poměr arteriálního a venózního enhancementu (*arterial enhancement fraction*) se ukazují jako významné parametry umožňující posouzení vaskularizace maligních lézí obdobně jako při objemovém dynamickém CT vyšetření. Např. Kim et al. prokázali přínos hodnocení mapy AEF při detekci hepatocelulárního karcinomu. Kromě detekce lze tento parametr využít i při posouzení účinnosti onkologické terapie, jak tomu bylo i v jedné z našich studií. Joo I et al. ve své studii prokázali signifikantně vyšší hodnotu AEF u jaterních metastáz, které následně dobře reagovali na podanou terapii. V naší studii se podařilo prokázat obdobné změny i u zcela odlišných lézí, mediastinálních lymfatických uzlin, kdy absolutní hodnota arteriálního syčení nebyla signifikantně odlišná u patologicky zvětšených lymfatických uzlin, ale byla prokázána signifikantně vyšší hodnota AEF. Tato skutečnost odpovídá vyšší pravděpodobnosti, že se jednalo o metastaticky infiltrované lymfatické uzliny.

V druhé naší studii týkající se lymfatických uzlin u pacientů s NSCLC jsme se zaměřili na možné využití informace o metabolické aktivitě lymfatických uzlin před léčbou při posuzování jejich vývoje v průběhu terapie. Konkrétně, zda je v průběhu

chemoterapie odlišný vývoj vaskularizace v závislosti na velikosti u uzlin, které byly při stagingu dle FDG-PET/CT negativní či metastaticky postižené.

Při hodnocení výsledků se podařilo prokázat statisticky významný rozdíl ve vývoji AEF a iodine uptake ve venózní fázi vyšetření u lymfatických uzlin, které přes nasazenou léčbu shodně progredovaly, ale při stagingu měly odlišnou metabolickou aktivitu (PET pozitivní a PET negativní). Je patrné, že u uzlin původně PET pozitivních, které přes léčbu progredovaly, se průměrná hodnota AEF zvýšila, zatímco u uzlin původně PET negativních, které následně progredovaly, se snížila. Tento vývoj je dle našich výsledků způsobený tím, že u uzlin, které byly již od počátku metastaticky infiltrované a dále progredují, vzrostlo množství jodu v uzlině v arteriální fázi, zatímco ve venózní fázi množství jodu kleslo. Naproti tomu v uzlinách, které byly na počátku sledování bez známek metastatické infiltrace, a v průběhu léčby progredovaly, došlo k nárůstu množství jodu jak v arteriální fázi, tak i ve venózní fázi vyšetření.

Problematika patofyziologických procesů a následujících změn v cirkulaci při metastatické infiltraci lymfatických uzlin zatím není zcela objasněná a ukazuje se, že je specifická i podle histologického typu primární léze [Aki 2014]. Například nedávná studie S. Yazdani et al. uvádí, že stupeň maturace novotvořených krevních cév je menší ve vnitřních prostorách spinocelulárního karcinomu než v adenokarcinomu a teoreticky by tak měla být koncentrace jodu při kontrastním CT vyšetření vyšší u adenokarcinomů než spinocelulárních karcinomů [Yazdani 2013]. Bez ohledu na histologický typ primárního nádoru lze obecně říci, že atenuace lymfatických uzlin závisí na koncentraci kontrastní látky nejen v intravaskulárním kompartmentu, což odpovídá časně arteriální fázi, ale také v extravaskulárním extracelulárním kompartmentu, který je zodpovědný za enhancement v pozdní – venózní fázi a měl by tudíž být redukován v případě metastatické infiltrace [Miles 2006]. Jak také ukazují předchozí zkušenosti, je pozdní postkontrastní fáze vhodnější pro posuzování atenuace jodu [Baxa 2014, Tawfik 2014]. I naše studie potvrdila, že změny ve vývoji lymfadenopatie se odráží především ve venózní fázi vyšetření.

Možné vysvětlení našich výsledků je takové, že u dlouhodoběji metastaticky infiltrovaných uzlin, které nereagují na léčbu a dále progredují, je extravaskulární kompartment hustěji infiltrovaný maligními buňkami než u uzlin, u kterých došlo k metastatické infiltraci v nedávné době, a kde hustota maligních buněk v



extravaskulárním kompartmentu ještě není taková. Množství jodu, schopného se dostat do tohoto prostoru, je tudíž vyšší u nově vzniklých metastáz lymfatických uzlin než u těch dlouhodobě infiltrovaných. Dalším důležitým faktorem ovlivňujícím rozložení jodu v extravaskulárním prostoru je permeabilita kapilár pro kontrastní látku, která by měla být vyšší u rychle a nedokonale vyzrálých novotvořených neoplastických kapilár [Yazdani 2013]. Což je také možná příčina vzniklého rozdílu v chování nově vzniklých a stávajících uzlinových metastáz.

Dalším výstupem naší studie je korelace mezi hodnotou AEF a odpovědí na léčbu. Doposud není k dispozici práce, která by posuzovala význam vícefázového DE CT s kalkulací AEF pro hodnocení lymfatických uzlin. Také hodnota AEF je jistě závislá na variabilitě cirkulačních fází, byla však prokázána silná korelace s perfuzními parametry. Dle našich výsledků je zřejmé, že u uzlinových metastáz s pozitivní léčebnou odpovědí se hodnota AEF v průměru snižuje, zatímco u uzlinových metastáz resistantních k léčbě se hodnota AEF v průměru zvyšuje. Výsledky tak potvrzují vztah, který byl již popisován v několika předchozích studiích, a přispívají k názoru, že dvoufázové DE-CT vyšetření s kvantifikací jodu v časně a pozdní fázi postkontrastního vyšetření je perspektivní metoda pro funkční hodnocení léčebné odpovědi lymfatických uzlin. Jednoznačně odlišný vývoj AEF byl prokázán také při použití hranice (10 mm) používané při hodnocení v rámci RECIST. Tato skutečnost svědčí pro potenciální praktický význam při hodnocení efektu terapie, zejména když dochází k minimálním změnám velikosti příčného rozměru lymfatických uzlin, které však mohou znamenat zásadní význam v hodnocení odpovědi na terapii.

Studie má několik limitací, které je třeba zmínit. Především se jednalo o pacienty s různými histologickými typy NSCLC v rozdílných stádiích onemocnění. Limitací je také fakt, že mezi FDG-PET/CT a prvním DE-CT proběhly první série chemoterapie, kdy jistě již došlo ke změně vaskularizace i metabolické aktivity sledovaných lymfatických uzlin. Zohlednit je také třeba to, že dvě po sobě následující DE-CT vyšetření byla provedena v různých časových intervalech jak mezi sebou, tak v návaznosti na PET/CT a v neposlední řadě i možnost artefaktů při měření *iodine density* u uzlin velmi drobných či například nekroticky změněných.

## **16.2 Význam posuzování vaskularizace primárních NSCLC při stagingu a průběhu léčby NSCLC**

### **16.2.1 Úvod**

Cílem studie bylo ověřit význam dvoufázového DE-CT se stanovením obsahu jodu při posuzování odpovědi nemalobuněčných plicních karcinomů na cílenou (biologickou) terapii.

### **16.2.2 Soubor a design studie**

V rámci rutinního diagnostického a terapeutického algoritmu byla provedena prospektivní studie 31 pacientů s NSCLC, které byly na základě selhání standardní chemoterapie (progrese podle kritéria RECIST 1.1) označeny jako anti-EGFR terapie (erlotinib). Pacienti před zahájením léčby anti-EGFR a během krátkého intervalu během léčby podstoupili dvoufázové CT vyšetření s duální energií záření. Pacienti dostávali erlotinib ve standardní dávce (150 mg / den) a pokračovali až do progrese onemocnění podle RECIST 1.1. Pacienti se standardními kontraindikacemi podávání kontrastních látek (renální nedostatečnost a anamnéza závažné alergické reakce) byli vyloučeni ze studie. Přes všechna provedená vyšetření byla součástí standardního diagnostického algoritmu, studie byla schválena místním etickým výborem a pacienti podepsali informovaný souhlas.

### **16.2.3 Metodika DE-CT a analýza dat**

Metodika DE-CT vyšetření a analýza získaných dat byla totožná s metodikou popsanou v kapitole 15. 3 a 15.4 na str. 52, 53.

#### 16.2.4 Výsledky

Všechna vyšetření byla součástí rutinního diagnostického algoritmu a byla použita při rozhodování o nástupu nebo přerušení cílené léčby anti-EGFR. Kvalita všech CT vyšetření umožňuje analýzu pomocí softwarového prototypu. Do studie bylo zařazeno celkem 31 pacientů (20 mužů a 11 žen) s NSCLC (17 adenokarcinomů, 10 karcinomů dlaždicových buněk a 4 další). Po minimálním sledování (43 týdnů) bylo 14 pacientů naživu a 10 bez progresu onemocnění. Úplná základní charakteristika je shrnuta v tabulce 7. Celková průměrná hodnota DLP (produkt s délkou dávky) byla 157,6 mGy x cm (119,2 - 210,6) a průměrná účinná dávka byla 2,7 mSv (2,0 - 3,6).

##### *hodnocení anatomické odpovědi*

Reakce nádoru na schválenou léčbu proti EGFR byla hodnocena na základě vybraných parametrů a rozdělena do skupin odpovědi a nereagujících nádorů: 16 vs. 15 (průřez max. 20%); 12 vs. 19 (průřez max. 0%); 16 vs 15 (objem 73%) a 12 vs. 19 (objem 0%). Kompletní výsledky hodnocení anatomické odpovědi jednotlivých skupin pacientů jsou uvedeny v tabulce 8

##### *hodnocení odezvy na terapii*

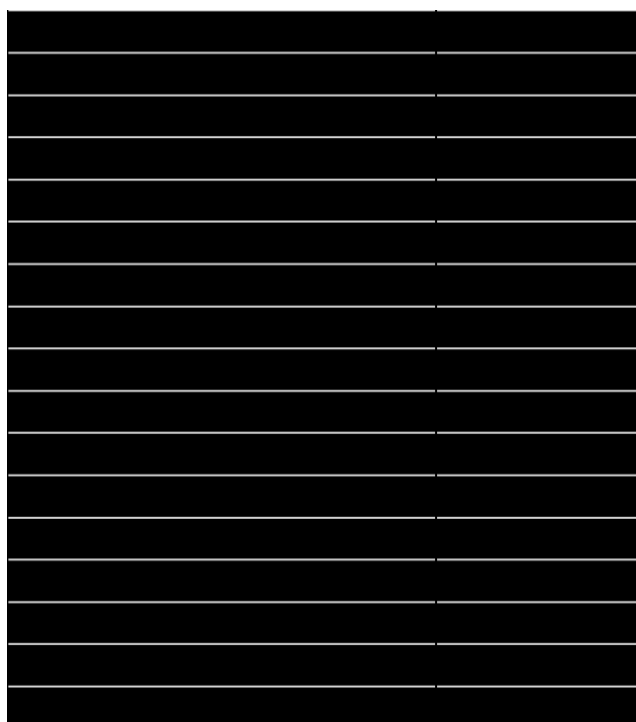
Statisticky významný pokles příjmu jodu byl prokázán u odpovídajících nádorů podle všech anatomických parametrů. Silný význam poklesu IU byl prokázán zejména při zvažování ve fázi žil, pozoroval se mírný význam v arteriální fázi. Pokud jde o jednotlivé parametry pro hodnocení anatomické odpovědi, statistická významnost byla nejsilnější při použití mezní hodnoty 73%. Statisticky významná změna IU nebyla prokázána u nereagujících nádorů.

V poměrové hodnotě AEF byl prokázán slabý statisticky významný nárůst nereagujících nádorů s použitím parametru objem 73%, zatímco při použití jiných parametrů anatomické odezvy zvýšení IU nebylo významné. U reakčních nádorů bylo pozorováno minimální snížení mediánu AEF před a po léčbě anti-EGFR. Kompletní výsledky jsou uvedeny v tabulce 9.

##### *hodnocení předpovědi odpovědi na terapii*

Hodnoty IU a AEF byly vyhodnoceny jako možné prediktory příznivého účinku terapie anti-EGFR (tabulka 9). Hodnoty absorpce jódu byly vyšší v reakčních nádorech, statistická významnost byla prokázána ve fázi žil. V případě AEF byl statisticky významný rozdíl hodnot před léčbou mezi respondenty a non-respondenty v parametru objem 73%. Byl prokázán statisticky významný rozdíl pouze při objemu parametru 73%, i když střední hodnota byla obecně vyšší u reakčních nádorů.

**Tabulka č. 7** Základní údaje



PFS – progression-free survivors (žijící pacienti bez progresse)

Tabulka č. 8 Hodnocení anatomické odpovědi

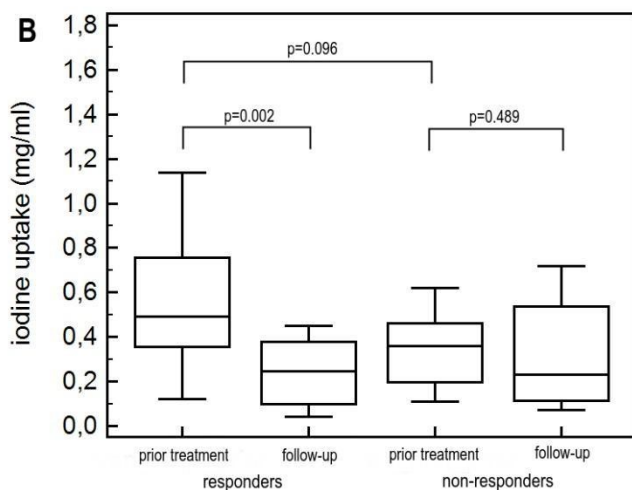
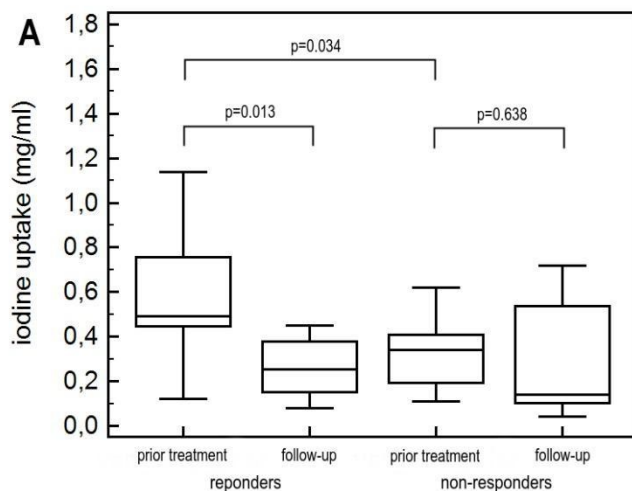

Tabulka č. 9 Hodnocení iodine uptake

		iodine uptake v arteriální fázi			iodine uptake ve venózní fázi			AEF		
		respondenti	non-respondenti	<i>p</i> hodnota	respondenti	non-respondenti	<i>p</i> hodnota	respondenti	non-respondenti	<i>p</i> hodnota
max. příčný rozměr (mm)	20% cut-off									
	- prior	0.11 (0.04-0.32)	0.11 (0.04-0.21)	0.522	0.49 (0.12-1.73)	0.34 (0.11-1.13)	0.034	0.24 (0.04-0.64)	0.36 (0.10-0.75)	0.029
	- post	0.06 (0.01-0.22)	0.10 (0.05-0.31)	0.091	0.26 (0.08-1.4)	0.14 (0.04-0.7)	0.944	0.23 (0.08-0.78)	0.58 (0.17-1.50)	0.023
	<i>p</i> hodnota	0.042	0.998		0.013	0.638		0.252	0.153	
průměrná procentuální změna (SD)	0% cut-off	- 10 % (±32 %)	- 7 % (±42 %)	0.469	- 48 % (±26 %)	-5% (±39 %)	0.048	5 % (±43 %)	59 % (±28 %)	0.043
	- prior	0.11 (0.04-0.32)	0.11 (0.04-0.21)	0.497	0.49 (0.12-1.14)	0.36 (0.11-1.73)	0.366	0.26 (0.04-0.64)	0.32 (0.07-0.75)	0.234
	- post	0.07 (0.02-0.22)	0.08 (0.05-0.31)	0.212	0.25 (0.08-1.40)	0.23 (0.04-0.72)	0.775	0.24 (0.08-0.67)	0.57 (0.13-1.5)	0.047
	<i>p</i> hodnota	0.049	0.610		0.016	0.123		0.519	0.066	
průměrná procentuální změna (SD)		2 % (±37 %)	11 % (±43 %)	0.543	- 41 % (±27 %)	-17 % (±39 %)	0.180	-7% (±44 %)	55 % (±30 %)	0.026
	objem (ml)	73% cut-off								
	- prior	0.12 (0.04-0.32)	0.11 (0.04-0.21)	0.299	0.49 (0.12-1.73)	0.36 (0.11-1.13)	0.096	0.27 (0.04-0.64)	0.32 (0.1-0.75)	0.218
- post	0.06 (0.02-0.22)	0.10 (0.05-0.31)	0.035	0.25 (0.04-1.4)	0.23 (0.07-0.72)	0.868	0.24 (0.08-1.5)	0.58 (0.17-1.14)	0.165	
<i>p</i> hodnota	0.013	0.762		0.002	0.489		0.597	0.042		
průměrná procentuální změna (SD)	0% cut-off	- 10 % (±33 %)	17 % (±43 %)	0.210	-47 % (±26 %)	-4% (±41 %)	0.044	- 5 % (±45 %)	69 % (±28 %)	0.019
	- prior	0.11 (0.04-0.32)	0.11 (0.04-0.21)	0.497	0.49 (0.12-1.14)	0.36 (0.11-1.73)	0.366	0.26 (0.04-0.64)	0.32 (0.07-0.75)	0.234
	- post	0.07 (0.02-0.22)	0.08 (0.05-0.31)	0.212	0.25 (0.08-1.40)	0.23 (0.04-0.72)	0.775	0.24 (0.08-0.67)	0.57 (0.13-1.50)	0.047
	<i>p</i> hodnota	0.049	0.610		0.016	0.123		0.519	0.067	
průměrná procentuální změna (SD)		2 % (±36 %)	9% (±40 %)	0.543	-41 % (±27 %)	-17% (±39 %)	0.187	-7 % (±43 %)	55 % (±32 %)	0.026

AEF – arterial enhancement fraction, cut-off – mezní hodnota

**Grafy č. 1** Box-plots znázorňují iodine uptake před léčbou a po léčbě podle maximálního příčného rozměru s mezní hodnotou (cut-off) 20% (A) a objemu s mezní hodnotou (cut-off) 73% (B).

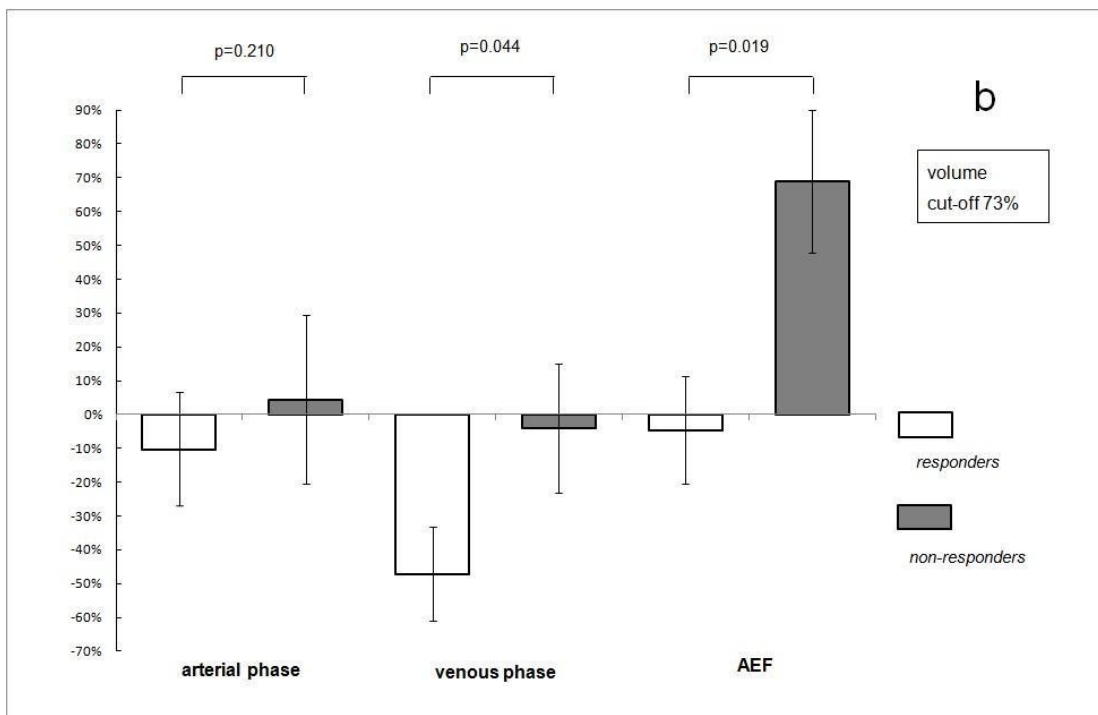
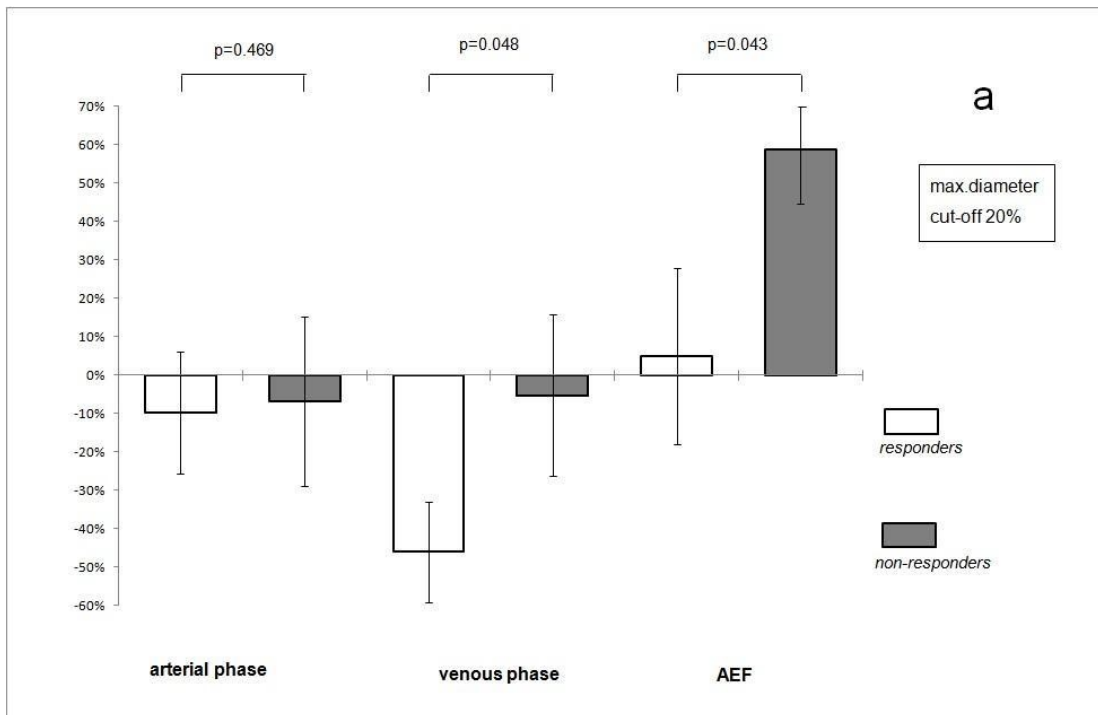
U skupiny pacientů s odpovědí na léčbu (respondentů) je patrný významný pokles iodine uptake.



Prior treatment – před léčbou, follow up – po léčbě

**Grafy č. 2** Sloupcové grafy znázorňují průměrnou procentuální změnu iodine uptake po anti-EGFR terapii podle maximálního příčného rozměru s mezní hodnotou (cut-off) 20% (a) a objemem s mezní hodnotou (cut-off) 73% (b)

Je patrný významný rozdíl AEF (arterial enhancement fraction) mezi pacienty odpovídajícími na léčbu (respondenty) a pacienty bez odpovědi (non-respondenty).



### 16.2.5 Diskuze

Limitovaná efektivita anatomického posouzení je dána odlišným působením nových typů terapie, kdy zejména časně po nasazení nemusí způsobené funkční změny odpovídat změně celkové velikosti tumoru. Zároveň při cílené terapii dochází k častému rozvoji intratumorálního krvácení a nekrotických změn, které mohou mít zásadní vliv nejen na hodnocení velikosti, ale také na běžné měření denzity, které je součástí některých nových typů kritérií [Kim YN 2012]. Špatné posouzení efektu cílené terapie může mít zásadní vliv na přežití pacienta. Z těchto důvodů je zejména v literatuře jednoznačná snaha o použití některé funkční zobrazovací metody. Stále však není objasněn vztah mezi posouzením perfuze a metabolické aktivity pomocí FDG-PET/CT, které se v případě NSCLC stále častěji využívá jak pro staging tak kontrolu efektu terapie [Sauter AW 2012]. Výsledky doposud provedených studií srovnávajících oba parametry jsou nejednoznačné a neprokázaly přesvědčivou korelaci perfuzních parametrů a hodnoty SUV, přesto je hodnocení vývoje metabolické aktivity nádorů jistě více odpovídající než hodnocení anatomické. Na druhou stranu mají obě metody své limity, což je důvodem hledání vhodnějších možností funkčního zobrazení. [Miles KA 2012, van Elmp W 2013].

Význam CT vyšetření pomocí duální energie (DE-CT) již byl opakovaně prokázán v různých klinických indikacích. Při posuzování tumorozních procesů je zásadní možnost kvantifikace obsahu jodu, která odpovídá míře prokrvení nádorové tkáně v určitém okamžiku, a tedy stupni vaskularizace. Oproti prostému stanovení denzity pomocí HU je eliminován vliv různé denzitní úrovně nádorové tkáně před podáním kontrastní látky a dále i zatížení intratumorálním krvácením. Tento parametr je označován jako *iodine related attenuation* (IRA), a při využití dedikovaného softwaru s možností segmentace je možné i jeho celo-objemové stanovení a také porovnání. Do současnosti bylo publikováno stále malé množství studií, které se zabývají významem DE-CT při posuzování efektu protinádorové terapie. Kim YN et al. prokázali přínos stanovení IRA u NSCLC, zejména s ohledem na 14% výskyt intratumorálního krvácení [Kim YN 2012]. Dále bylo publikováno jen několik studií zabývajících se využitím DE-CT v monitoraci efektu terapie jiných typů nádorů případně při experimentu, v obou případech byl potvrzen přínos DE-CT [Uhrig 2015, Knobloch 2014].



V naší studii jsme DE-CT prováděli ve dvou postkontrastních fázích a posuzovali kromě hodnot *iodine uptake* (IU; mg/ml) v jednotlivých fázích také poměrovou hodnotu AEF s předpokladem přesnější charakteristiky úrovně vaskularizace tumorozní tkáně. V případě primárních tumorů byl prokázán statisticky významný pokles IU u odpovídajících tumorů v případě všech použitých anatomických parametrů. Nejsilnější významnost vývoje IU byla prokázána ve venozní fázi. Tyto nálezy by měly odpovídat pozitivnímu efektu anti-EGFR terapie a zároveň potvrzují předchozí zkušenosti, že pozdní postkontrastní fáze je vhodnější pro hodnocení IRA. U neodpovídajících tumorů byl také prokázán pokles medianu IU, který však nebyl statisticky významný.

Při posouzení venozní fáze byl trend vývoje IU jednoznačný u odpovídajících tumorů, například v případě parametru *maximal diameter* s cut-off 20% (max\_20) byl pouze v jednom případě patrný vzestup IU. Naopak u neodpovídajících tumorů byl trend vývoje IU variabilní (vzestup v 8 případech a pokles v 7 případech), což by mohlo svědčit pro možný přínos této metodiky a další směr výzkumu.

Z hlediska porovnání s již publikovanými studiemi, Lind JS et al. obdobně jako u našeho souboru prokázal s použitím perfuzního CT a parametru *blood flow* výraznější pokles vaskularizace tumoru v případě anatomicky příznivé odpovědi na anti-EGFR terapii. Limitací použité techniky je však nejasná reprodukovatelnost celotumorozní kvantifikace perfuze [Lind JS 2010].

Hodnocení AEF, tedy poměru IU v arteriální a venozní fázi jsme již použili v naší předchozí studii, ve které jsme prokázali možný přínos dvoufázového DE-CT při posuzování lymfatických uzlin u NSCLC, kdy se podařilo prokázat možný přínos při posuzování efektu standardní chemoterapie opět s ohledem na změnu velikosti. V současné studii byla prokázána statisticky významná změna u neodpovídajících tumorů pouze při použití jednoho ze čtyř parametrů pro odpověď, přesto je patrná jasná tendence k růstu této hodnoty v případě špatné odpovědi na terapii. Posouzení či zobrazení této hodnoty je zmiňováno u posuzování jaterních lézí, zejména při detekci hepatocelulárního karcinomu. Z obecného hlediska tato hodnota kvalitativně zpřesňuje informaci o vaskularizaci a byla prokázána korelace s perfúzními parametry [Ng QS 2006]. Přestože ve většině studií je převážně použito stanovení IRA v pozdních postkontrastních fázích, tak lze předpokládat význam úrovně IRA v časně arteriální fázi což by odpovídalo tzv. *first-pass* kontrastní látky, tedy zejména

intravaskulární složce IRA. Naopak v pozdní fázi je IRA tvořena více extravaskulární přítomností kontrastní látky a vzestup poměru AEF by mohl svědčit pro progresi neoangiogeneze [Tawfik AM 2014].

Naše výsledky nepotvrdily jednoznačný přínos hodnocení AEF oproti IU v jednotlivých fázích, další studie budou nezbytné pro přesvědčivé posouzení významu. Případná provedení DE-CT pouze v jedné postkontrastní fázi by zejména hodnocení zjednodušila a zároveň by došlo k významné redukci radiační zátěží.

Kromě posouzení maximálního rozměru, který je velmi dobře aplikovatelný v praxi, existují i další možnosti anatomického hodnocení nádorových plicních procesů. V naší studii bylo použito také objemové posouzení s použitím cut-off hodnoty 73%, která přibližně odpovídá 20% hodnotě u maximálního rozměru. Při použití tohoto parametru byl nejvíce signifikantní pokles hodnot IU u odpovídajících tumorů. Posouzení vývoje objemu lze jistě považovat za přesnější metodu než maximální rozměr, nicméně jeho přesné objektivní stanovení je komplikovanější a v běžné praxi je nezbytný segmentační software, jehož spolehlivost je však ovlivněna řadou faktorů zejména v případě centrálních tumorů, přítomnosti atelektázy či infiltrace hrudní stěny a mediastina. Námi použitý prototyp byl schopen velmi kvalitní segmentace ve všech případech, je však třeba poznamenat, že jsme v našem souboru neměli tumor s navazující atelektázou.

### *predikce*

Možnost predikce efektu terapie by byla jistě velmi přínosná, nicméně jedná se o velmi komplikované téma, kdy se často zmiňuje vyšší tendence k dobré odpovědi na terapii u více vaskularizovaných tumorů. V našem souboru byly prokázány prakticky shodné hodnoty IU v arteriální fázi, ve venozní fázi byly hodnoty u následně odpovídajících tumorů vyšší, ale pouze v jednom případě byla prokázána střední statistická významnost.

Z hlediska klinické praxe je však jistě mnohem aktuálnější a přínosnější stanovení predikce na základě právě velmi časného hodnocení vývoje. Na experimentálních modelech byl prokazatelný efekt cílené terapie již velmi krátce po zahájení léčby [Knobloch G 2014]. Lind et al. prokázal staticky významně lepší klinický outcome v případě tumorů s vyšším poklesem než byl median jejich souboru [Lind JS 2010].

Vzhledem k limitované velikosti souboru a také ukončení terapie v případě progresu onemocnění při kontrole, jsme nemohli hodnocení outcome provést.

Provedená studie má několik limitací, které je třeba zmínit. Kromě relativně nízkého počtu subjektů a heterogenitě histologických typů, je důležitým ovlivňujícím faktorem předchozí chemoterapie. Tato léčba má jistě nepřímý vliv na perfuzní parametry v primárním tumoru, což limituje možnost srovnání jednotlivých tumorů mezi sebou, přestože se ve všech případech jednalo o progredující tumory, tedy se špatnou odpovědí na standardní terapii, která navíc nebyla stejného typu ani délky trvání a počtu cyklů. Jistě přínosnější by bylo ověřit tuto metodu při použití anti-EGFR jako primární léčby u osob s odpovídající genovou mutací. V naší studii jsme izolovaně posuzovali pouze primární tumory bez posouzení lymfatických uzlin či vzdálených metastáz. Jednoznačným přínosem by byla možnost porovnání stanovených hodnot IU s perfuzními parametry z dynamického CT vyšetření, což by však představovalo další zátěž pro pacienty.

### **16.3 Celkový závěr**

Přestože již bylo v minulosti prokázáno, že možnost predikce úspěšnosti léčby plicních karcinomů pouze pomocí stanovení velikosti je výrazně limitována, stále nebyl standardizován jiný postup, který by zohlednil také funkční či strukturální parametry nádorových procesů. Studie, které jsou popsány v této práci, se věnovaly možnosti hodnocení vývoje koncentrace jodu v nádorové tkáni, jak primárních tumorů, tak lymfatických uzlin.

Cíleně vytvořený skenovací protokol pomocí duální energie záření byl bez komplikací používán ve studiích prezentovaných v dizertační práci. Jeho používání nepředstavovalo omezení běžného provozu CT pracoviště a je nadále využíván s určitými úpravami v rutinní praxi na Klinice zobrazovacích metod.

Podle očekávání bylo prokázáno, že samotná arteriální postkontrastní fáze není určující z hlediska posouzení různých typů nádorů či uzlin, naopak ve venozní fázi lze již určité statisticky významné změny detekovat. Jako nejpřínosnější se však

ukázal parametr poměrného hodnocení obou fází ve formě AEF (arterial enhancement fraction).

Dvou-fázové DE CT vyšetření s přesnou kvantifikací postkontrastního nárůstu jódu představuje slibnou metodu pro hodnocení odpovědi mediastinálních lymfatických uzlin na chemoterapii s nutností dalšího ověření přínosu. Naše výsledky potvrdily odlišný vývoj hodnoty AEF u mediastinálních lymfatických uzlin (nemalobuněčný plicní karcinom) se špatnou a dobrou odpovědí na chemoterapii.

V případě studie kombinující více funkčních parametrů byl potvrzen možný potenciál kombinace stagingového FDG-PET/CT a dvoufázového DE-CT vyšetření pro hodnocení efektu terapie u metastatických lymfatických uzlin u pacientů s NSCLC. Byl potvrzen odlišný vývoj vaskularizace u primárně postižených a nepostižených lymfatických uzlin s ohledem na vývoj jejich velikosti. Pro potvrzení praktického významu budou nutné další studie s větším počtem pacientů.

U primárních NSCLC se podařilo prokázat, že DE-CT představuje relativně jednoduchou metodu, která by mohla být přínosná pro objektivní posouzení efektu cílené terapie u osob s NSCLC. S jejím využitím se podařilo prokázat pokles vaskularizace u primárních tumorů dobře reagujících na nasazenou anti-EGFR terapii po selhání standardní chemoterapie. Naopak nesignifikantní změny byly patrné u tumorů s nepříznivou odpovědí. Nepodařilo se přesvědčivě prokázat přínos provedení DE-CT ve dvou postkontrastních fázích.

Celkově lze konstatovat, že se podařilo prokázat možný přínos použití duální energie záření při CT vyšetření pacientů s NSCLC. K budoucím rutinnímu použití jsou nutné další studie a také zjednodušení způsobu kvantifikace parametrů jódu.

## 17 Citace

Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al. Baseline characteristics of participants in the Randomized National Lung Screening Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 1771–1779.

Aberle DR, Berg CD, Black WC et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology.* 2011; 258: 243–253.

Abrahámová J, Černovká M, Mužík J, Májek O, Pavlík T, Dušek L. Epidemiologie zhoubného novotvaru průdušky a plíce (C34) v ČR. *Remedia* 2009;19:451-455.

Adam Z, Vorlíček J, Fojtík Z, Šťourač P, Vašků V, Skorkovská Š. Systémové a paraneoplastické projevy maligních onemocnění *Postgraduální medicína* 2004; 6: 364–372.

Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA Jr. et al. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1285–1288.

Aki R, Amoh Y, Bouvet M, Katsuoka K, Hoffman RM. Color-coded fluorescence imaging of lymph-node metastasis, angiogenesis, and its drug-induced inhibition. *J Cell Biochem* 2014; 115: 457– 463.

Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, Dahmen G (2003) Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 290:3199–3206.

Apfaltrer P, Meyer M, Meier C, et al. Contrast-enhanced dual-energy CT of gastrointestinal stromal tumors: is iodine-related attenuation a potential indicator of tumor response? *Invest Radiol* 2012; 47(1): 65–70.

Asamura, H., Chansky, K., Crowley, J. et al. The IASLC Lung Cancer Staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015; 10: 1675–1684.

Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003; 44: 1200–1209.

Behzadi A, Ung Y, Lowe V, Deschamps C. The role of positron emission tomography in the management of non-small cell lung cancer. *Can J Surg*. 2009;52(3):235–242.

Berger MJ, Hubbel JH, Selzer SM, et al. XCOM: Photon Cross Section Database, NIST Standard Reference Database 8 (XGAM). <http://www.physicsnistgov/xcom>

Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 6–12.

Boussat S, Eddahibi S, Coste A, Fataccioli V, Gouge M, Housset B, Adnot S, Maitre B. Expression and regulation of vascular endothelial growth factor in human pulmonary epithelial cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2000;279:L371–L378.

Brader S, Eccles SA. Phosphoinositide 3-kinase signalling pathways in tumor progression, invasion and angiogenesis. *Tumori*. 2004;90:2–8.

Brooks RA, Di Chiro G. Beam hardening in X-ray reconstructive tomography *Phys Med Biol*, 21 (1976), pp. 390-398.

Burger C, Goerres G, Schoenes S, et al. PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 922–927.

Carlile A. and Edwards C. Poorly differentiated squamous carcinoma of the bronchus: a light and electron microscopic study. *J Clin Pathol*. 1986; 39: 284–292.

Colby TV, Koss MN and Travis WD. Tumors of the lower respiratory tract; Armed Forces Institute of Pathology fascicle, third series. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC; 1995.

Cuaron J, Dunphy M, Rimner A. Role of FDG-PET scans in staging, response assessment, and follow-up care for non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2013;2:208–208.

Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax*. 2007; 62: 248–252.

De Wever W, Ceysens S, Mortelmans L, et al. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol* 2007; 17: 23–32.

De Wever W, Coolen J, Verschakelen JA, Imaging techniques in lung cancer, *Breathe* 2011 7: 338-346.

De Wever W, Stroobants S, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in lung cancer imaging: history and technical aspects. *JBR-BTR* 2007; 90: 112–119.

De Wever W, Vandecaveye V, Lanciotti S, et al. Multidetector CT-generated virtual bronchoscopy: an illustrated review of the potential clinical indications. *Eur Respir J* 2004; 23: 776–782.

Decaussin M, Sartelet H, Robert C, Moro D, Claraz C, Brambilla C, Brambilla E. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors (VEGF-R1-Flt1 and VEGF-R2-Flk1/KDR) in non-small cell lung carcinomas (NSCLCs): correlation with angiogenesis and survival. *Journal of Pathology*. 1999;188:369–377.

Edell E, Lam S, Pass H et al. Detection and localization of intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma using fluorescence-reflectance bronchoscopy: an international, multicenter clinical trial. *J Thorac Oncol*. 2009; 4: 49–54.

Ferda J, Baxa J, Ferdová E, Kreuzberg B, CT s duální energií záření: Zobrazení muskuloskeletálního systému. *Ces Radiol* 2010; 64(1): 37–43.

Ferda J, Baxa J, Mírka H, Flohr T, Schmidt B, Bednářová A, Kreuzberg B. „Ventilačně-perfúzní“ zobrazení plic pomocí CT s duální energií záření. *Ces Radiol* 2008; 62(3): 277–284.

Ferda J, Flohr T, Kreuzberg B, Zobrazení tkání výpočetní tomografií s duální energií záření – první zkušenosti z klinického využití. *Ces Radiol* 2008; 62(1): 11–22.

Ferda J, Mírka H, Baxa J, Malán A, *Základy zobrazovacích metod*. Galén 2015



Ferda J, Novák M, Mírka H. Multidetektorová CT-angiografie krkavic. *Ces Radiol* 2007; 61: 409–420.

Flohr TG, Schaller S, Stierstorfer K, et al. Multi-detector row CT systems and image-reconstruction techniques. *Radiology* 2005; 235: 756–773.

Funai K, Yokose T, Ishii G et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27: 978–984.

Ginsberg RJ. Lung Cancer. BC Decker Hamilton, London, 2002: 175.

Goo HW, Yang DH, Hong SJ, et al. Xenon ventilation CT using dual-source and dual-energy technique in children with bronchiolitis obliterans: correlation of xenon and CT density values with pulmonary function test results. *Pediatr Radiol*. 2010;40:1490–1497.

Goo HW, Yang DH, Kim N, Park SI, Kim DK, Kim EA. Collateral ventilation to congenital hyperlucent lung lesions assessed on xenon-enhanced dynamic dual-energy CT: an initial experience. *Korean J Radiol*. 2011;12:25–33.

Graser A, Johnson TR, Bader M, et al. Dual energy CT characterization of urinary calculi: initial in vitro and clinical experience. *Invest Radiol* 2008; 43(2): 112–119.

Grgic A, Yuksel Y, , Groschel A, Schafers HJ, Sybrecht GW, Kirsch CM, et al. Risk stratification of solitary pulmonary nodules by means of PET using (18)F-fluorodeoxyglucose and SUV quantification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1087–94.

Guedj N, Couvelard A, Arcangeli G, Dubois S, Thabut G, Leseche G, Fournier M, Degott C, Groussard O. Angiogenesis and extracellular matrix remodelling in

bronchioloalveolar carcinomas: distinctive patterns in mucinous and non-mucinous tumours. *Histopathology*. 2004;44:251–256.

Han SC, Chung YE, Lee YH *et al*. Metal artifact reduction software used with abdominopelvic dual-energy CT of patients with metal hip prostheses: assessment of image quality and clinical feasibility *AJR Am J Roentgenol*, 203 (2014), pp. 788-795

Hansen M. Paraneoplastic syndromes and tumor markers for small-cell and non-small-cell lungcancer. *Curr Opin Oncol* 1990; 2: 345–351.

Henzler T, Shi J, Jafarov H, Schoenberg SO, Manegold Ch, Fink Ch, Schmid-Bindert G. Functional CT imaging techniques for the assessment of angiogenesis in lung cancer. Submitted Dec 31, 2011. Accepted for publication Jan 06, 2012.

Higashino T, Ohno Y, Takenaka D, et al. Thin-section multiplanar reformats from multidetector-row CT data: utility for assessment of regional tumor extent in non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol* 2005; 56: 48–55.

Hironori Shimamoto, Shingo Iwano, et al. Evaluation of locoregional invasiveness of small-sized non-small cell lung cancers by enhanced dual-energy computed tomography. *Cancer Imaging* 2016; 10: 10.1186/s40644-016-0077-1.

Ho LM et al. Dual energy versus single energy MDCT: measurement of radiation dose using adult abdominal imaging protocols. *Acad Radiol* 2009;16(11):1400-1407.

Chae EJ, Song JW, Krauss B, et al. Dual-energy computed tomography characterization of solitary pulmonary nodules. *JThorac Imaging* 2010; 25: 301-310.

Chae EJ, Song JW, Seo JB, Krauss B, Jang YM, Song KS. Clinical utility of dual-energy CT in the evaluation of solitary pulmonary nodules: initial experience. *Radiology* 2008; 249:671-681.

Chao F, Zhang H. PET/CT in the Staging of the Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:783739–783739.

Ilias K, Torpy D, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4955–4962.

Im JH, Fu W, Wang H, Bhatia SK, Hammer DA, Kowalska MA, Muschel RJ. Coagulation facilitates tumor cell spreading in the pulmonary vasculature during early metastatic colony formation. *Cancer Research.* 2004;64:8613–8619.

Ishida T, Kaneko S, Yokoyama H et al. Adenosquamous carcinoma of the lung. Clinicopathologic and immunohistochemical features. *Am J Clin Pathol.* 1992; 97: 678–685.

Ishizumi T, McWilliams A, MacAulay C et al. Natural history of bronchial preinvasive lesions. *Cancer Metastasis Rev.* 2010; 29: 5–14.

Iwano S, Ito R, Umakoshi H, Ito S, Naganawa S. Evaluation of lung cancer by enhanced dual-energy CT: association between three-dimensional iodine concentration and tumour differentiation. [Br J Radiol.](#) November 2015; 88(1055): 20150224. Published online 2015 Sep 30.

Iwano S, Ito S, Tsuchiya K, Kato K, Naganawa S. What causes false-negative PET findings for solid-type lung cancer? *Lung Cancer* 2013; 79: 132–6.

Iwano S, Kishimoto M, Ito S, Kato K, Ito R, Naganawa S. Prediction of pathologic prognostic factors in patients with lung adenocarcinomas: comparison of thin-section computed tomography and positron emission tomography/computed tomography. *Cancer Imaging* 2014; 14: 3.

Jiang T, Zhu AX, Sahani DV. Established and novel imaging biomarkers for assessing response to therapy in hepatocellular carcinoma, *J Hepatol* 2013; 17: 169–177.

Johnson TRC, Krauss B, Sedlmair M, et al. Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *Eur Radiol* 2007; 17: 1510–1517.

Jones T. The imaging science of positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 807–813.

Kalra MK, Maher MM, D'Souza R, et al. Multidetector computed tomography technology: current status and emerging developments. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28 Suppl. 1:S2–S6.

Kawashiri S, Tanaka A, Noguchi N, Hase T, Nakaya H, Ohara T, Kato K, Yamamoto E. Significance of stromal desmoplasia and myofibroblast appearance at the invasive front in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head and Neck*. 2009;31:1346–1353.

Kerl JM et al. Dose levels at coronary CT angiography – a comparison of dual energy-, dual source- and 16-slice CT. *Eur Radiol* 2011;21:530-537.

Kim YN, Lee HY, Lee KS et al (2012) Dual-energy CT in patients treated with anti-angiogenic agents for non-small cell lung cancer: new method of monitoring tumor response? *Korean J Radiol* 13: 702–710

Kishimoto M, Iwano S, Ito S, Kato K, Ito R, Naganawa S. Prognostic evaluations of small size lung cancers by 18F-FDG PET/CT and thin-section CT. *Lung Cancer* 2014; 86: 180–4.

Knobloch G, Jost G, Huppertz A, Hamm B, Pietsch H (2014) Dual energy computed tomography for the assessment of early treatment effects of regorafenib in a preclinical tumor model: comparison with dynamic contrast-enhanced CT and conventional contrast-enhanced single-energy CT. *Eur Radiol* 24:1896–1905

Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1622–1635.

Koo CW, Baliff JP, Torigian DA et al. Spectrum of pulmonary neuroendocrine cell proliferation: diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia, tumorlet, and carcinoids. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195: 661–668.

Košťálová M. Myeloidní supresorové buňky v kontextu nádorového mikroprostředí, Myeloid – Derived Suppressor Cell in the Context of Tumor Microenvironment, Bakalářská práce, Vedoucí práce: RNDr. Milada Šírová, Ph.D. Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i. Praha, 2014.

Krug LM, Pietanza MC, Kris, MG et al. Small cell and other neuroendocrine tumors of the lung. in: V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg (Eds.) DeVita, Hellman and Rosenberg's cancer, principles and practice of oncology. 9th edition. Wolters Kluwer; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2011: 848–870.

Lantuejoul S, Salameire D, Salon C et al. Pulmonary preneoplasia—sequential molecular carcinogenetic events. *Histopathology.* 2009; 54: 43–54.

Lee HY, Jeong JY, Lee KS, Yi CA, Kim BT, Kang H, et al. Histopathology of lung adenocarcinoma based on new IASLC/ATS/ERS classification: prognostic

stratification with functional and metabolic imaging biomarkers. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38: 905–13.

Lestra T, Mulé S, Millet I, Carsin-Vu A, Taourel P, Hoeffel C. Applications of dual energy computed tomography in abdominal imaging. *Diagnostic and Interventional Imaging*. Volume 97, Issue 6, June 2016, 593-603.

Li L, Chao QG, Ping LZ, Xue C, Xia ZY, Qian D, Shi-ang H. The prevalence of FOXP3+ regulatory T-cells in peripheral blood of patients with NSCLC. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2009;24:357–367.

Li X, Meng X, Ye Z. Iodine quantification to characterize primary lesions, metastatic and non-metastatic lymph nodes in lung cancers by dual energy computed tomography: An initial experience. *Eur J Radiol* 2016; 85: 1219–1223.

Lin MI, Yu J, Murata T, Sessa WC. Caveolin-1-deficient mice have increased tumor microvascular permeability, angiogenesis, and growth. *Cancer Research*. 2007;67:2849–2856.

Lind JS, Meijerink MR, Dingemans AM et al (2010) Dynamic contrast-enhanced CT in patients treated with sorafenib and erlotinib for non-small cell lung cancer: a new method of monitoring treatment? *Eur Radiol* 20:2890–2898

List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lungcancer. *J ClinOncol* 1986; 4: 1191–1198.

Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, Kerkvliet N, Morris VL, Chambers AF, Groom AC. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *American Journal of Pathology*. 1998;153:865–873.

Matoba M, Tonami H, Kondou T, et al. Lung carcinoma: diffusion-weighted mr imaging—preliminary evaluation with apparent diffusion coefficient. *Radiology* 2007; 243: 570–577.

Merrick DT, Haney J, Petrunich S, Sugita M, Miller YE, Keith RL, Kennedy TC, Franklin WA. Overexpression of vascular endothelial growth factor and its receptors in bronchial dysplasia demonstrated by quantitative RT-PCR analysis. *Lung Cancer*. 2005;48:31–45.

Miles KA, Lee TY, Goh V et al (2012) Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol* 22:1430– 1441

Miller, R.R. Bronchioloalveolar cell adenomas. *Am J Surg Pathol*. 1990; 14: 904–912.

Mori M, Chiba R and Takahashi T. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung and its differentiation from adenocarcinoma. Characterization of atypical cells by morphometry and multivariate cluster analysis. *Cancer*. 1993; 72: 2331–2340.

Muller NL. Computed tomography and magnetic resonance imaging: past, present and future. *Eur Respir J* 2002; 19 Suppl. 35:3s–12s.

Nakstad B, Lyberg T. Immunohistochemical localization of coagulation, fibrinolytic and antifibrinolytic markers in adenocarcinoma of the lung. *Apmis*. 1991;99:981–988.

Naunheim KS, Taylor JR, Skosey C et al. Adenosquamous lung carcinoma: clinical characteristics, treatment, and prognosis. *Ann Thorac Surg*. 1987; 44: 462–466.

Ng QS, Goh V, Fichte H et al (2006) Lung Cancer perfusion at multi-detector row CT: reproducibility of whole tumor quantitative measurements. *Radiology* 239:547–553

Niethammer AG, Xiang R, Becker JC, Wodrich H, Pertl U, Karsten G, Eliceiri BP, Reisfeld RA. A DNA vaccine against VEGF receptor 2 prevents effective angiogenesis and inhibits tumor growth. *Nature Medicine*. 2002;8:1369–1375.

Noguchi M, Shimosato Y. The development and progression of adenocarcinoma of the lung. *Cancer Treatment and Research*. 1995;72:131–142.

Pauwels EK, McCready VR, Stoot JH, et al. The mechanism of accumulation of tumour-localising radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 277–305.

Peloschek P, Sailer J, Weber M, et al. Pulmonary nodules: sensitivity of maximum intensity projection versus that of volume rendering of 3D multidetector CT data. *Radiology* 2007; 243: 561–569.

Pešek M, et al. Bronchogenní karcinom. Galén, Praha, 2002: 235.

Pfannenber C, Aschoff P, Schanz S, Eschmann SM, Plathow C, Eigentler TK, Garbe C, Brechtel K, Vonthein R, Bares R, Claussen CD, Schlemmer HP (2007) Prospective comparison of <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer* 43:557–564

Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 2002; 97: 72-81.

Primak AN, Fletcher JG, Vrtiska TJ, et al. Noninvasive Differentiation of Uric Acid versus Non-Uric Acid Kidney Stones Using Dual-Energy CT. *Acad Radiol* 2007; 14(12): 1441–1447.



Ptáček J. Problematika určování SUV z PET/CT obrazů (při použití 18F-FDG)  
[http://www.csfm.cz/userfiles/file/Aktuality/Prednasky\\_Konference\\_2010/SUV\\_PVE\\_Jeseniky\\_2010.pdf](http://www.csfm.cz/userfiles/file/Aktuality/Prednasky_Konference_2010/SUV_PVE_Jeseniky_2010.pdf)

Rankin S. PET/CT for staging and monitoring non small cell lung cancer. *Cancer Imaging*. 2008;8(A):S27–S31.

Ritter JH. Pulmonary atypical adenomatous hyperplasia. A histologic lesion in search of usable criteria and clinical significance. *Am J Clin Pathol*. 1999; 111: 587–589.

Rogalla P, Ruckert JC, Schmidt B, et al. [Virtual bronchoscopy.]. *Radiologe* 2001; 41: 261–268.

Rowland LP. Paraneoplastic syndromes. In: Rowland LP. *Merritt's Neurology*, 10th ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2000: 893–896.

Sauter AW, Winterstein S, Spira D et al (2012) Multifunctional profiling of non-small cell lung cancer using 18F-FDG PET/CT and volume perfusion CT. *J Nucl Med* 53:521–529

Shreve P, Faasse T. Role of Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Pulmonary Neoplasms. *Radiol Clin North Am*. 2013;51(5):767–779.

Shuman WP, Green DE, Busey JM *et al*. Dual-energy liver CT: effect of monochromatic imaging on lesion detection, conspicuity, and contrast-to-noise ratio of hypervascular lesions on late arterial phase *AJR Am J Roentgenol*, 203 (2014), pp. 601-606.

Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, Heinemann V, Bauerfeind I, Reiser MF, Schoenberg SO (2008) Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer

patients using whole-body MRI at 1.5 and 3 T compared to FDG-PET-CT. *Eur J Radiol* 65(1):47–58

Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, Stahl R, Tiling R, Becker CR, Reiser MF, Baur-Melnyk A (2007) Screening for bone metastases: whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. *Eur Radiol* 17:939–949

Skříčková J, Kadlec B. Příznaky a rizika karcinomu plic. *Medicína praxi* 2014; 11(1): 30–33.

Skříčková J, Kolek V, a kol. Základy moderní pneumoonkologie. Maxdorf, Praha 2012: 490.

Skříčková J. Nádory plic a pľdušek – Karcinom plic (287– 302), Kolek V, Kašák V, Vašáková M. et al *Pneumologie*, 1 vydání, Maxdorf, Brno 2011: 552.

Sridhar KS, Raub WA Jr., Duncan RC et al. The increasing recognition of adenosquamous lung carcinoma (1977-1986). *Am J Clin Oncol*. 1992; 15: 356–362.

Sun X, Shao X, Chen H. The value of energy spectral CT in the differential diagnosis between benign and malignant soft tissue masses of the musculoskeletal system. *Eur J Radiol* 2015; 84(6): 1105– 1108.

Suzuki K, Sun R, Origuchi M, Kanehira M, Takahata T, Itoh J, Umezawa A, Kijima H, Fukuda S, Saijo Y. Mesenchymal stromal cells promote tumor growth through the enhancement of neovascularization. *Molecular Medicine*. 2011;17:579–587.

Takamori S, Noguchi M, Morinaga S et al. Clinicopathologic characteristics of adenosquamous carcinoma of the lung. *Cancer*. 1991; 67: 649–654.

Talač R, Žaloudík J, Pačovský Z et al. Neovaskularizace u solidních nádorů. *Klin Onkol* 1995; 6: 165–167.

Tawfik AM, Razek AA, Kerl JM, Nour-Eldin NE, Bauer R, Vogl TJ (2014) Comparison of dual-energy CT-derived iodine content and iodine overlay of normal, inflammatory and metastatic squamous cell carcinoma cervical lymph nodes. *Eur Radiol* 24:574–580

Thieme SF, Hoegl S, Nikolaou K, et al. Pulmonary ventilation and perfusion imaging with dual-energy CT. *Eur Radiol*. 2010;20:2882–2889.

Thomas C et al. Dual-enhanced CT for the characterization of urinary calculi: in vitro and in vivo evaluation of a low-dose scanning protocol. *Eur Radiol* 2009;19:1553-1559.

Tomashefski JF Jr., Connors AF Jr., Rosenthal ES et al. Peripheral vs central squamous cell carcinoma of the lung. A comparison of clinical features, histopathology, and survival. *Arch Pathol Lab Med*. 1990; 114: 468–474.

Török L. Kožní projevy při chorobách vnitřních orgánů. J. A. BarthVerlag Heidelberg Leipzig a ČLS J. E. Purkyně Praha 1998: 228.

Travis WD, Asamura H, Bankier AA et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11: 1204–1223.

Travis WD, Brambilla E, Burke A, Marx A and Nicholson A. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France; 2015.

Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK et al. Pathology and genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC, Lyon (France); 2004.

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 244–285.

Travis WD, Colby TV, Corrin B and In collaboration with L.H. Sobin and pathologists from 14 countries. Histological Typing of Lung and Pleural Tumors. 3rd edition. Springer, Berlin; 1999.

Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 1991; 15: 529–553.

Travis WD. Sarcomatoid neoplasms of the lung and pleura. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134: 1645–1658.

Uhrig M, Simons D, Ganten MK, HasselJ C, Schlemmer HP (2015) Histogram analysis of iodine maps from dual energy computed tomography for monitoring targeted therapy of melanoma patients. *Future Oncol* 11:591–606

van Elmpt W, Das M, Hüllner M et al (2013) Characterization of tumor heterogeneity using dynamic contrast enhanced CT and FDG-PET in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 109: 65–70

Weng SY, Tsuchiya E, Kasuga T et al. Incidence of atypical bronchioloalveolar cell hyperplasia of the lung: relation to histological subtypes of lung cancer. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992; 420: 463–471.

Westphal FL, Lima LC, Lima-Netto JC, Tavares Mde A, Gil Fde S. Lung cancer and schwannoma--the pitfalls of positron emission tomography. *J Bras Pneumol*. 2014;40(3):319–321.

Xiang R, Luo Y, Niethammer AG, Reisfeld RA. Oral DNA vaccines target the tumor vasculature and microenvironment and suppress tumor growth and metastasis. *Immunology Reviews*. 2008;222:117–128.

Xu L, Xu W, Jiang Z, Zhang F, Chu Y, Xiong S. Depletion of CD4(+)CD25(high) regulatory T cells from tumor infiltrating lymphocytes predominantly induces Th1 type immune response *in vivo* which inhibits tumor growth in adoptive immunotherapy. *Cancer Biology and Therapy*. 2009;8:66–72.

Yazdani S, Miki Y, Tamaki K, et al. Proliferation and maturation of intratumoral blood vessels in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol* 2013; 44: 1586–1596.

Yen L, You XL, Al Moustafa AE, Batist G, Hynes NE, Mader S, Meloche S, Alaoui-Jamali MA. Heregulin selectively upregulates vascular endothelial growth factor secretion in cancer cells and stimulates angiogenesis. *Oncogene*. 2000;19:3460–3469.

Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol*. 2011; 24: 653–664.

Yuan Y, Zhang Y, Lang N, Li J, Yuan H. Differentiating malignant vertebral tumours from non-malignancies with CT spectral imaging: a preliminary study. *Eur Radiol* 2015; 25: 2945–2950.

Zatloukal P, Petruželka L. *Karcinom plic*. Praha: Grada; 2001.

Zhang LJ, Wang ZJ, Lu L, Chen B, Lu GM. Feasibility of gadolinium-enhanced dual energy CT pulmonary angiography: a pilot study in rabbits. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27:1069–1080.

Zhanq LJ, Yanq GF, Wu SY, Xu J, Lu GM, Schoepf UJ. Dual-energy CT imaging of thoracic malignancies [Cancer Imaging](#). 2013 : 81–91. Published online 2013 Mar 6.

## 18 Zkratky

ACTH	adrenokortikotropní hormon
AEF	arterial enhancement fraction
ED	extensive disease
EGFR	epidermálního růstový faktor
FGF	fibroblast growth factor
HIF1 $\alpha$	Hypoxia-inducible factor 1-alpha)
HU	Hounsfield unit
IGF	insuline-like growth factor)
IRA	iodine related attenuation
IU	iodine uptake
LD	limited disease
LN	lymph nodes (lymfatické uzliny)
MDSCs	myeloidní supresorové buňky
MPR	multiplanárních rekonstrukce
MIP	maximum intensity projection
NSCLC	non-small cell lung cancer (nemalobuněčný karcinom)
PDGF	plateled derived growth factor)
PFS	progression-free survivors (žijící pacienti bez progrese)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SUV	standardized uptake value)
SCLC	small cell lung cancer (malobuněčný karcinom)
TGF- $\alpha$	transforming growth factor alfa)
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor alfa
TTF-1	thyroid transcription factor 1
VEGF	vaskulární endoteliální růstové faktory

## 19 Publikační činnost

### Publikace v časopisech s impakt faktorem

1. Baxa J, Vondráková A, **Matoušková T**, Růžičková O, Schmidt B, Flohr T, Sedlmair M, Ferda J. Dual-phase dual-energy CT in patients with lung cancer: assessment of the additional value of iodine quantification in lymph node therapy response. *Eur Radiol* (2014) 24: 1981.
2. Baxa J, **Matoušková T**, Krákorová G, Schmidt B, Flohr T, Sedlmair M, Bejček J, Ferda J. Dual-Phase Dual-Energy CT in Patients Treated with Erlotinib for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Possible Benefits of Iodine Quantification in Response Assessment. *Eur Radiol* (2016) 26: 2828.
3. Ludvík J, Duras P, Třeška V, **Matoušková T**, Brůha J, Fichtl J, Lysák D, Ferda J, Baxa J. Portal Vein Embolization with Contralateral Application of Stem Cells Facilitates Increase of Future Liver Remnant Volume in Patients with Liver Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2017) 40: 690.
4. Baxa J, **Matoušková T**, Ludvík J, Sedlmair M, Flohr T, Schmidt B, Bejček J, Pešek M, Ferda J. Single-source Dual-energy CT as a Part of 18F-FDG PET/CT: Direct Comparison of Iodine-related and Metabolic Parameters in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Research* July 2018 vol. 38 no. 7 4131-4137



### **Publikace v recenzovaných časopisech bez impakt faktoru**

1. **Matoušková T**, Baxa J, Ludvík J, Ferda J. CT s duální energií záření u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem, hodnocení přítomnosti infiltrace lymfatických uzlin a sledování vývoje v závislosti na léčbě chemoterapií. Ces Radiol 2016; 70(4): 235–241
2. Šedivý J, Baxa J, Hromádka M, **Matoušková T**, Rokyta R, Ferda J. Komplexní přístup ke sledování pacientů po akutní myokarditidě s využitím magnetické rezonance – předběžné výsledky. Ces Radiol 2014; 68(4): 311–317