

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Autoreferát disertační práce



## **Nové diagnostické metody v bronchologii**

*New diagnostic methods in bronchology*

**Prim. MUDr. Jiří Votruba**

Praha, 2016

## **Doktorské studijní programy v biomedicině**

*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky*

Obor: Zobrazovací metody v lékařství

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Daneš, CSc.

Školící pracoviště: Radiologická klinika VFN a 1. LF UK Praha

Školitel: prof. MUDr. Jan Daneš, CSc.

Školitel – konzultant: MUDr. Ing. Lukáš Lambert, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

## Obsah

1	Úvod.....	7
1.1	Epidemiologie plicní rakoviny .....	7
1.2	Základní informace o bronchologii .....	7
2	Nové techniky časně diagnostiky bronchogenního karcinomu .....	8
2.1	Termobronchoskopie .....	8
2.1.1	Úvod.....	8
2.1.2	Metodika .....	8
2.1.3	Výsledky .....	9
2.1.4	Diskuse.....	9
2.2	Spektroskopie v blízkém infračerveném pásmu (NIR) v jako vodičko pro biopsii v diagnostice periferních plicních tumorů.....	10
2.2.1	Úvod.....	10
2.2.2	Metodika .....	10
2.2.1	Výsledky .....	11
2.2.2	Diskuse.....	12
2.3	Další techniky časně diagnostiky bronchogenního karcinomu .....	13
2.3.1	Reflektanční spektroskopie.....	13
2.3.2	Fluorescenční bronchoskopie .....	14
3	Vyšetření dechového kondenzátu u pacientů s gastroezofageálním refluxem .....	14
3.1	Úvod .....	14
3.2	Metodika.....	15

3.3	Výsledky.....	15
3.4	Diskuse .....	16
4	Radiační zátěž a obrazová kvalita při HRCT plic.....	17
4.1	Úvod .....	17
4.2	Metodika.....	17
4.3	Výsledky.....	17
4.4	Diskuse .....	18
5	Závěry .....	20
6	Použitá literatura .....	22
	Seznam publikací doktoranda.....	24
6.1	Publikace <i>in extenso</i> , které jsou podkladem disertace.....	24
6.2	Publikace <i>in extenso</i> bez vztahu k tématu disertace .....	25

## Abstrakt

Tato práce se zabývá vývojem a optimalizací moderních metod umožňujících časnou diagnostiku plicní rakoviny a prekancerózních lézí s ohledem na jejich přínos a začlenění do rutinní klinické praxe.

V rámci práce jsme vyvinuli zařízení pro kontaktní měření endobronchiální teploty (termobronchoskopie) a v pilotní studii jsme prokázali statisticky významný rozdíl teploty na endoluminálním povrchu bronchu jak v oblasti nádoru, tak i nad nádorově infiltrovanými uzlinami v porovnání se zdravou sliznicí jak ipsilaterálně, tak i kontralaterálně. Dále jsme zkonstruovali zařízení pro spektroskopii bronchiální sliznice v blízkém infračerveném pásmu, identifikovali charakteristiky pro lokalizaci solitárního plicního uzle a prokázali, že použití tohoto systému zvyšuje počet pozitivních bioptických nálezů v porovnání s endobronchiálním ultrazvukem. V následující části popisujeme další techniky časné diagnostiky bronchogenního karcinomu, jako je endobronchiální ultrasonografie, optická koherenční tomografie, konfokální fluorescenční mikroendoskopie, reflektanční spektroskopie, autofluorescenční bronchoskopie, fluorescenční bronchoskopie a zobrazení v úzkém pásmu (narrow band imaging), a stručně uvádíme naše zkušenosti s některými z nich v rámci provedených pilotních projektů. V další části jsme ukázali, že koncentrace kyseliny octové ve vydechaném vzduchu je slibným biomarkerem k neinvazivní identifikaci pacientů se symptomatickým kyselým gastroezofageálním refluxem. Poslední část práce dokumentuje významné rozdíly v radiační zátěži při HRCT vyšetření plic na třech různých přístrojích v rámci jedné kliniky.

**Klíčová slova:** bronchogenní karcinom, bronchologie, bronchoskopie, spektroskopie, autofluorescence, gastroezofageální reflux, výpočetní tomografie

## **Abstract**

The aim of this work has been the development and optimization of methods for early diagnosis of lung cancer, their utility and integration into daily practice.

Firstly, we developed a device for measurement of endobronchial temperature (thermobronchoscopy) and found significant difference in endoluminal temperature above tumors and infiltrated lymph nodes compared to healthy regions. We further designed an appliance for near infrared spectroscopy of the bronchial mucosa and identified spectroscopic features useful for localization of solitary pulmonary nodule. The use of the appliance improved yield of endobronchial biopsy compared to endobronchial ultrasound. In the next part of the study, we describe further techniques for early diagnosis of lung cancer including endobronchial ultrasound, optical coherence tomography, confocal fluorescence microendoscopy, reflectance spectroscopy, autofluorescence bronchoscopy, fluorescence bronchoscopy, and narrow band imaging with concise introduction of our experience gained in several pilot projects. Next, we showed the utility of measurement of acetic acid in exhaled air as a promising biomarker for non-invasive identification of patients with symptomatic acid gastroesophageal reflux. Lastly, we demonstrated significant difference in radiation dose in HRCT of the lung among three CT scanners in a single institution.

**Keywords:** lung cancer, bronchology, bronchoscopy, spectroscopy, autofluorescence, gastroesophageal reflux, computed tomography

# 1 Úvod

## 1.1 Epidemiologie plicní rakoviny

Plicní rakovina reprezentuje stále 12,3% všech nových diagnostikovaných případů rakoviny a v roce 2014 bylo toto onemocnění zjištěno u asi 1 400 000 lidí celosvětově (1,2). Onemocnění má vyšší incidenci u mužů (i když incidence u žen v poslední době rovněž stoupá) a nejvyšší výskyt je zaznamenáván ve Východní Evropě, Severní Americe, Austrálii a Jižní Americe.

V posledních letech je vyvíjeno značné úsilí, aby se časná diagnostika bronchogenního karcinomu zkvalitnila a zejména zrychlila. Pokud totiž onemocnění zachytíme v jeho pozdní fázi, jak je u nás, ale i ve světě zatím obvyklé, je pětiletá úmrtnost kolem 85%. V době diagnózy má totiž jen 20% pacientů lokalizovanou chorobu, zatímco 25% má již rozšíření do regionálních uzlin a 55% má vzdálené metastázy. Nicméně i v případě, kdy je nádor lokalizovaný (bez prorůstání, lymfadenopatie či metastáz) je pětileté přežití jen 30 - 40% (3). Pokud se však podaří zachytit onemocnění v časném stádiu (ideálně, když je nádor ohraničený jenom na sliznici průdušky), šance pacienta na dlouhodobé přežití se prudce zvyšuje a pětileté přežití může dosáhnout až osmdesáti procent (3,4).

## 1.2 Základní informace o bronchologii

Za historický mezník v dějinách bronchoskopie bývá tradičně uváděn rok 1897, kdy německý otorhinolaryngolog Gustav Killian provedl za pomoci laryngoskopu, rigidního esofagogoskopu, čili rigidní kovové trubky, a kleští extrakci vepřové kosti z pravého hlavního bronchu, čímž pacienta ušetřil tracheotomie. Technologický vývoj bronchologických metod zaznamenal většího rozmachu ale až v 70. letech minulého století. Pro srovnání moderních metod v bronchologii je nutné použít „zlatého standardu“, kterým je zpravidla histologická či cystologická verifikace event. i s genetickou analýzou endobronchiálně odebraného materiálu pomocí různých technik (aspirační cytologie, kartáčková „brush“ biopsie, klíšťová biopsie), které mají své limity (5,6). Nejvyšší výtěžnost u endobronchiálně patrných lézí má biopsie klíšťková (71-91%) (7).

## **2 Nové techniky časně diagnostiky bronchogenního karcinomu**

Výrazem trendů snažících se posouvat diagnostiku plicní rakoviny do časnějších stádií onemocnění jsou nové metody bronchologické diagnostiky. Jedná se zejména o autofluorescenční a fluorescenční bronchoskopii a endobronchiální ultrasonografii. Experimentálně se vyvíjejí metody takzvané optické biopsie, které jsou nejčastěji založené na spektroskopii – autofluorescenční spektroskopii a reflektanční spektroskopii. Systémy založené na optické koherenční tomografii jsou již součástí některých komerčně dostupných sestav.

### **2.1 Termobronchoskopie**

#### **2.1.1 Úvod**

Bylo prokázáno, že nádorová tkáň má oproti nenádorové vyšší teplotu. Užitečnost termovizního vyšetření byla studována v mamologii i dermatologii (8). Teplotní rozdíl mezi bronchiální sliznicí postiženou nádorem nebo v blízkosti infiltrované uzliny a zdravou sliznicí zatím nebyl dobře popsán. V případě, že by tomu tak bylo, bylo by možné touto metodou snáze určit i uzlinový staging bronchogenního karcinomu a cílit bioptické vyšetření.

Předpokládanými důvody, proč by mělo k lokálnímu zvýšení teploty bronchiální sliznice v blízkosti nádorové tkáně docházet, jsou: 1) normální povrch bronchiální sliznice je porušen v již nečasnějších stádiích plicní rakoviny, 2) plicní karcinomy jsou charakterizovány vysokým stupněm neoangiogeneze, 3) v nejbližším okolí nádorové tkáně je variabilní ohraničená zánětlivá reakce, která může rovněž způsobit změnu teploty tkáně. Na základě těchto úvah jsme vyslovili následující hypotézy:

1) Endobronchiálně rostoucí tumory mají oproti svému okolí vyšší teplotu.

2) V oblasti sliznice normálního vzhledu nad nádorovou tkání a v oblasti nad nádorově změněnou lymfatickou uzlinou je teplota vyšší, nežli je teplota okolí.

#### **2.1.2 Metodika**

Do studie bylo zahrnuto 17 pacientů s podezřením na bronchogenní karcinom z CT vyšetření, kteří byli indikováni k provedení bronchoskopie v celkové anestézii. Pro měření



povrchové teploty bronchiální sliznice jsme zvolili dotykové kontaktní měření pomocí odporového snímače teploty (ROSEMOUNT MR, Fischer-Rosemount Ltd., West Sussex, Velká Británie) s rozsahem měření 0°C až 100°C a přesností 0,1°C s časovou konstantou ustálení 30 s. V průběhu bronchoskopického vyšetření byla změřena teplota v průduškách, nejdříve na straně zdravé, dále v oblasti nádoru, mimo nádor a nad nádorově postiženou uzlinou identifikovanou na předchozím CT vyšetření. Pro porovnání měřených teplot jsme použili párový Studentův t-test. Hodnota  $p < 0,05$  byla považována za významnou.

### **2.1.3 Výsledky**

V místě nádoru byla průměrná teplota  $31,5 \pm 0,9^\circ\text{C}$ , nad infiltrovanou uzlinou  $31,3 \pm 0,7^\circ\text{C}$  v porovnání s místem mimo nádor, kde byla teplota  $30,7 \pm 0,9^\circ\text{C}$  ( $p = 0,004$  resp.  $p=0,008$ ). Rozdíl mezi teplotou nad nepostiženou sliznicí mezi ipsilaterální ( $30,7 \pm 0,9^\circ\text{C}$ ) a kontralaterální ( $30,5 \pm 0,8^\circ\text{C}$ ) stranou významný nebyl.

### **2.1.4 Diskuse**

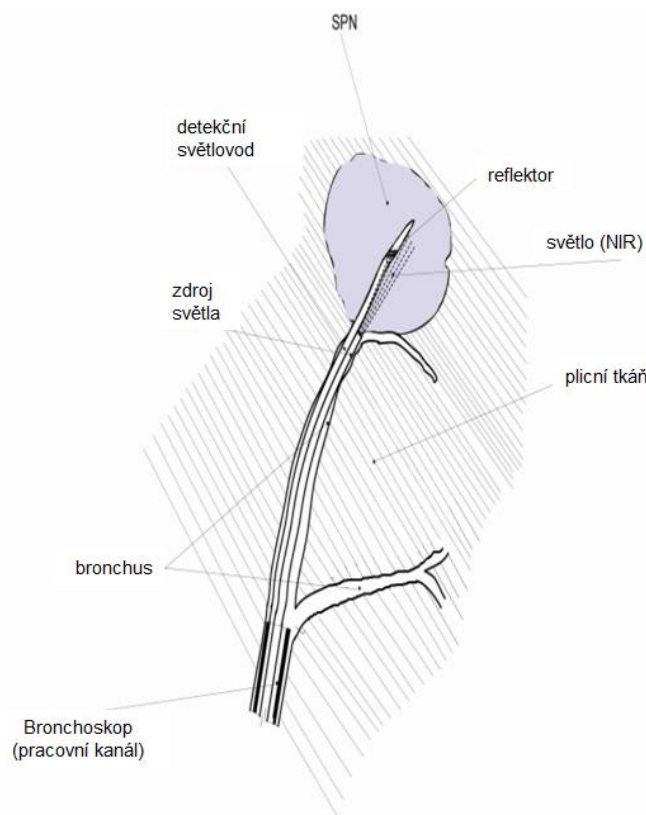
V této studii jsme na malém souboru pacientů prokázali statisticky významný rozdíl teplot mezi zdravou bronchiální sliznicí, nádorově změněnou sliznicí nebo sliznicí nad nádorově postiženou lymfatickou uzlinou měřené kontaktní metodou. Předpokládáme, že v klinické praxi se dají poznatky o lokálních změnách teploty v oblasti nádorově změněné sliznice a nad patologicky infiltrovanými uzlinami využít zejména k cílení transbronchiální bioipsie a k rychlejšímu a přesnějšímu vyhledávání patologických útvarů na sliznici s pomocí termografické mapy. To však bude vyžadovat použití miniaturní termokamery s plošným měřením teploty a jejím vykreslováním na obrazovce v reálném čase (9).

## 2.2 Spektroskopie v blízkém infračerveném pásmu (NIR) v jako vodítka pro biopsii v diagnostice periferních plicních tumorů

### 2.2.1 Úvod

Další metodou hodnocení optických vlastností tkáně je spektroskopie v blízkém infračerveném pásmu („near infra-red“, NIR). V zásadě se jedná o hodnocení propustnosti tkáně pro záření s vlnovými délkami na rozhraní viditelného a infračerveného záření, které je do určité míry schopno rozlišit nádorovou tkáň od normální tkáně (10).

Vzhledem k rostoucímu počtu CT vyšetření roste i počet pacientů s nálezem plicního uzle (často jako vedlejšího nálezu) a nutností bioptické verifikace nálezu (11). Lokalizaci plicního uzle pro jeho endobronchiální bioptickou verifikaci lze zpřesnit např. pomocí endobronchiální ultrasonografie (EBUS), elektromagnetické navigace a zcela recentně



Obrázek 1: Experimentální sestava pro NIR spektroskopii.

i virtuální bronchoskopické navigace. EBUS má v diagnostice periferních plicních uzlů menších než 2 cm úspěšnost dosahující jen 67% (12). V naší práci jsme se proto rozhodli ověřit, zda navigace pomocí NIR spektroskopie zvýší diagnostickou úspěšnost transbronchiální biopsie pod skiaskopickou kontrolou v porovnání s EBUS.

### 2.2.2 Metodika

Do studie bylo zahrnuto 210 pacientů s nálezem metabolicky aktivního plicního uzle velikosti 11 až 30mm dle PET-CT, kteří byli indikováni byli randomizováni v poměru 1:1 do dvou provedena pomocí skiaskopie a EBUS

a ve skupině B pomocí skiaskopie a NIR spektroskopie (Obrázek 1). Spektrální měření bylo

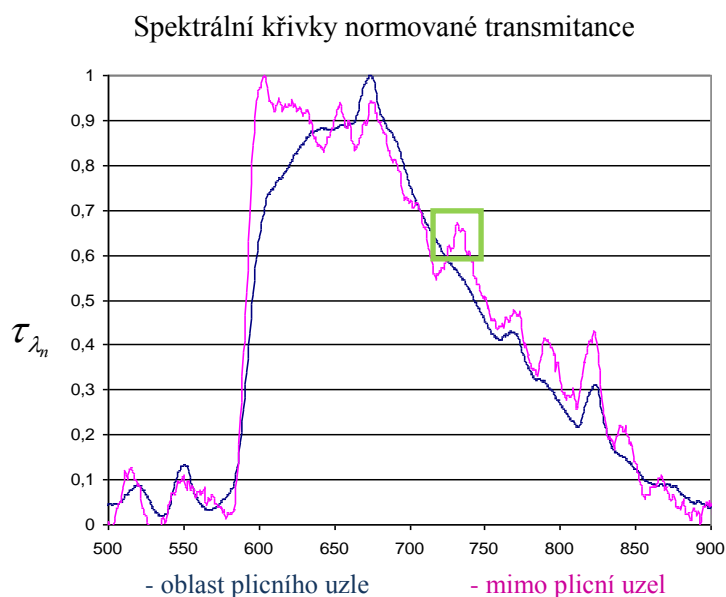
prováděno na spektroskopu AVANTES AVS – PC 2000 Plug – in spectrometer PC2E1260 Master (Avantes, Nizozemí).

Pro měření NIR záření penetrujícího tkáně jsme vyvinuli jednoduchou sondu. Zařízení se sestává ze dvou vláken o průměru 1 mm spojených v jednom svazku, oddělených izolací. Jedno z vláken je detektor, druhé vlákno je zdroj NIR záření. Vlákno zdrojové je o 1 cm delší, než vlákno indikátorové. Na konci zdrojového vlákna je pak zkosení 60 stupňů a titanové zrcátko ke směrování NIR záření směrem k detekční sondě. Detektorové vlákno je pak napojeno na NIR spektroskop a zdrojové vlákno na NIR zdroj.

Pro porovnání obou metod (NIR a EBUS) stran úspěšnosti transbronchiální biopsie jsme použili  $\chi^2$  test. Poměry transmitance při vybraných vlnových délkách jsme porovnali pomocí Mann-Whitney U testu.

### 2.2.1 Výsledky

Měření v oblasti normálního plicního parenchymu na různých místech ukázalo charakteristické maximum na vlnové délce 735 nm, které nebylo přítomno při měřeních v oblasti periferních uzlů (Obrázek 2).



Obrázek 2: Spektrální křivky normované transmitance ( $\tau$ ) v oblasti solitárního plicního uzle (modrá) a v normální oblasti (červená). Zelený čtverec označuje maximum na 735 nm, které je charakteristické pro normální plicní tkáň.

V patologické tkáni měla všechna spektra pevný poměr transmitance na vlnových délkách 773 a 823 nm. Tyto charakteristiky spektra (přítomnost maxima na 735 nm a poměr standardizovaných hodnot transmittance) rozlišovaly pozitivní nebo negativní nález.

Histologie pomocí obou lokalizačních metod byla výtěžná u 156 pacientů. Rozdíl v úspěšnosti provedení transbronchiální biopsie při použití NIR (77%) a EBUS (71%) dosahoval statistické významnosti ( $p=0,034$ ,

Tabulka 1).

Tabulka 1: Srovnání výtěžnosti NIR a EBUS v kombinaci se skiaskopií při provádění transbronchiální biopsie

Metoda	Počet lézí	Pozitivní histologie	Negativní histologie	Úspěšnost (%)
skia + NIR	106	82	24	77
skia + EBUS	104	74	30	71

NIR: spektroskopie v blízkém infračerveném pásmu (near-infrared spectroscopy), EBUS: endobronchiální ultrazvuk

### 2.2.2 Diskuse

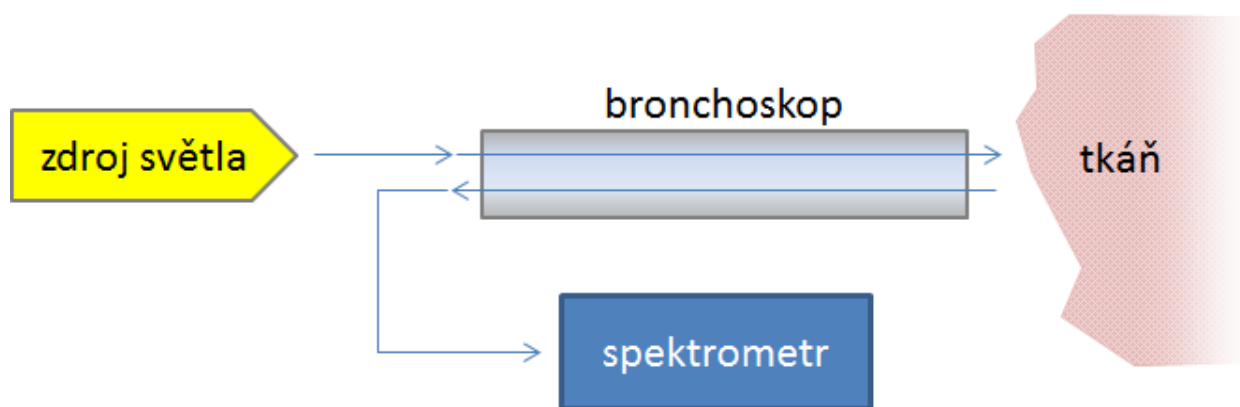
V naší studii jsme ukázali, že NIR spektroskopie je vhodná pro lokalizaci místa k provedení transbronchiální biopsie s tím, že zvyšuje její výtěžnost oproti použití EBUS. Jednoduché zařízení, které jsme zkonstruovali, či jeho modifikace, by se dalo snadno začlenit do vyšetřovacích algoritmů transbronchiálních biopsií. Metoda je nyní patentována a hledáme strategického partnera pro její rozšíření do klinické praxe.

Hlavní výhodou námi navrženého systému jsou nízké pořizovací náklady v porovnání s endobronchiálním ultrazvukem a možnost jeho miniaturizace do jednorázového instrumentu, protože systém vyžaduje pouze dva světlovodné vodiče. Hlavní nevýhodou NIR spektroskopie systému je fakt, že lze měřit pouze jedno místo, se kterým je sonda v kontaktu, podobně jako tomu je u endobronchiálního ultrazvuku (13).

## 2.3 Další techniky časně diagnostiky bronchogenního karcinomu

### 2.3.1 Reflektanční spektroskopie

Reflektanční spektroskopii se naše centrum zabývá již od roku 2006 ve spolupráci s Ústavem fotoniky a elektroniky AV ČR. Společným úsilím jsme vyvinuli diagnostický systém reflektanční spektroskopie pro *in vivo* vyšetřování tkáně bílým světlem (Obrázek 3), pomocí kterého jsme porovnávali spektrální křivky v pásmu bílého světla pro šest kategorií stavu tkáně: I - zdravá tkáň, II - lehčí zánět, III - těžší zánět nebo dysplázie, IV - epidermoidní karcinom, V - malobuněčný karcinom, VI - adenokarcinom.



Obrázek 3: Schématické znázornění diagnostického systému reflektanční spektroskopie při *in vivo* vyšetřování tkáně bílým světlem.

V pilotním projektu jsme pro třídění nálezů dle závažnosti onemocnění v nádorové sekvenci identifikovali dva významné body při vlnové délce 604 nm a 472 nm, kde byly rozdíly nejvýraznější. Ve studiu změn spektrálních křivek naše skupina pokračuje tak, aby na dostatečném vzorku pacientů bylo možné jejich statistické zpracování a bližší odhad charakteru vyšetřované tkáně a kalkulace nejistoty stanovené diagnózy. Dalším krokem pak je zjednodušení analýzy pro hodnocení pouze těchto významných bodů a vývoj indikačního systému s akustickou a vizuální signalizací, který by byl komerčně dostupný (14).

### **2.3.2 Fluorescenční bronchoskopie**

Fluorescenční bronchoskopie využívá k diagnostice porfyriny, či jejich prekursory. Hydrochlorid-5-animolevulové kyseliny (ALA), prekuzor přirozených porfyrinů, je po inkorporaci do buněk metabolizována na protoporfyrin IX, který se akumuluje v rychle rostoucích tkáních v 17x vyšší koncentraci, než v tkáních normálních. Oblasti časných nádorových změn (carcinoma in situ, mini-invazivní karcinom) fotosenzibilizované tkáně pak po osvětlení modrým světlem (vlnová délka = 420 nm) vydávají jasně červené fluorescenční světlo.

Do naší studie proveditelnosti bylo zahrnuto 40 pacientů, u kterých byla indikována diagnostická bronchoskopie z důvodu podezření na bronchogenní karcinom. Inhalátorem pak bylo podáno celkově 1 g ALA ve 2 ml pufrovaného ½ Rigerova roztoku 60 min před bronchoskopickým výkonem. Zkonstruované monitorační zařízení se sestávalo z dvou světlovodných katetrů, z nichž jeden byl zdrojový a jeden indikační, který byl připojen k detektoru záření v oblasti 550-600 nm. Hodnocen byl počet diskrepantních nálezů v bílém světle a s pomocí indukované fluorescenční bronchoskopie – tedy v jakém počtu případů přináší fluorescenční bronchoskopie aditivní informaci.

Výsledky, které nebyly publikovány vzhledem k dohodě o prioritním právu publikace pro zastřešující firmu, nebyly konzistentní. U některých pacientů se neprojevovala fluorescence ani při jasně přítomném tumoru v bronchiálních cestách, u jiných byla metoda naopak přínosná, pravděpodobně z důvodu nerovnoměrné distribuce farmaka v bronchiálním stromu. Ve výzkumu však nebylo dále pokračováno kvůli odchodu firmy, který výzkum zastřešovala.

## **3 Vyšetření dechového kondenzátu u pacientů s gastroezofageálním refluxem**

### **3.1 Úvod**

Snaha o rozšíření nabídky neinvazivních diagnostických metod v bronchologii vedla k výzkumnému úsilí využít vyšetření vydechovaného vzduchu a vyšetření krve a plazmy pomocí proteomiky a genomiky, které jsou zatím ve výzkumném stádiu a pro jejich využití

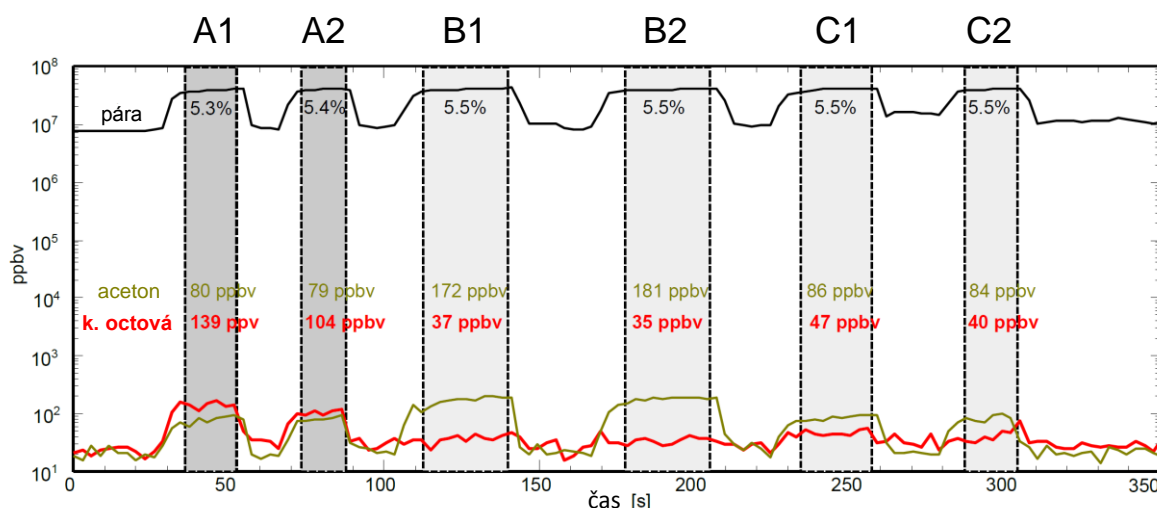
nejsou dostupná validní data (15,16). Vyšetření dechového kondenzátu je velmi jednoduché a pacienta nezatěžuje. Základy práce s přístrojem na jímání kondenzátu vydechovaného vzduchu jsme získali již v roce 2013 u pacientů s podezřením na gastroezofageální reflux a v následující studii jsme porovnali koncentrace kyseliny octové ve vydechovaném vzduchu pacientů s a bez gastroezofageálního refluxu.

### **3.2 Metodika**

Do studie bylo zařazeno 22 pacientů s prokázanou refluxní chorobou jícnu a 24 zdravých dobrovolníků (kontrolní skupina). Každý účastník byl požádán, aby provedl minimálně dva výdechy do jednorázového náustku (Micor Medical, Kent, Velká Británie). Samotnou analýzu vydechovaného vzduchu jsme provedli pomocí analyzátoru SIFT-MS (Profile 3, Instrument Science Ltd., Crewe, Velká Británie), jak bylo popsáno dříve (17,18). Průměrné koncentrace vydechované kyseliny octové byly stanoveny v end-expiriu, byla-li koncentrace vodních par alespoň 5%. Ke statistickému zhodnocení výsledků jsme použili Mannův-Whitneyův U test. Hodnota  $p < 0,05$  byla považována za významnou.

### **3.3 Výsledky**

Záznam změn koncentrace vodní páry, acetonu a kyseliny octové v reálném čase během výdechu je zobrazen na obrázku (Obrázek 4). Střední hodnota koncentrace kyseliny octové ve vydechovaném vzduchu byla u kontrolní skupiny 48 ppbv a u pacientů s gastroezofageální refluxní chorobou 85 ppbv ( $p < 0,0001$ ).



Obrázek 4: Koncentrace vodní páry, acetonu a kyseliny octové ve vydechaném vzduchu (osa y) u pacienta s gastroezofageálním refluxem (A1-A2) a dvou pacientů z kontrolní skupiny (B1-B2 a C1-C2).

Receiver operating characteristics (ROC) křivka ukázala plochu pod křivkou AUC = 0,805 a hodnotu koncentrace kyseliny octové 66 ppbv při maximálním Youdenovu indexu (0,65).

### 3.4 Diskuse

Výsledky provedené studie ukazují, že koncentrace kyseliny octové ve vydechaném vzduchu je vhodný biomarker k rozlišení zdravých kontrol od pacientů s gastroezofageální refluxní chorobou. Předchozí studie ukázaly přítomnost kyseliny octové ve vydechaném vzduchu zdravých jedinců a v menším množství i u pacientů s karcinomem plic (17).

Rozdělení koncentrace acetátu (plynné složky) a kyseliny octové (tekuté složky) v roztoku je do značné míry určeno pH roztoku. Lze proto předpokládat, že zvýšení koncentrace acetátu může být u pacientů s gastroezofageální refluxní chorobou podmíněno lokálním snížením pH v dýchacích cestách.

Hlavní výhodou stanovení acetátu ve vydechaném vzduchu je neinvazivnost vyšetření a také to, že hodnotí vliv kyselého gastroezofageálního refluxu na dýchací cesty. Řada pacientů s gastroezofageální refluxní chorobou nemá kašel a naopak část pacientů s kyselým refluxem může mít normální endoskopický nález na sliznici jícnu.



## 4 Radiační zátěž a obrazová kvalita při HRCT plic

### 4.1 Úvod

Vyšetření plic s vysokým rozlišením (HRCT) patří po skiagrafickém snímku hrudníku k základním vyšetřovacím metodám i v bronchologii. Průměrná radiační zátěž z HRCT plic se mezi jednotlivými pracovišti vyšší až 13 násobně a v průměru je kolem 4 mSv (19). Vyšetření nezřídka podstupují mladí pacienti a to opakovaně (např. u plicní sarkoidózy). V této studii jsme se proto rozhodli porovnat radiační zátěž a obrazovou kvalitu HRCT vyšetření plic mezi třemi CT přístroji na Radiodiagnostické klinice VFN a 1. LF UK.

### 4.2 Metodika

Z každého ze tří pracovišť bylo náhodně vybráno po padesáti pacientech, kteří podstoupili HRCT plic. Vyšetření byla provedena na následujících třech přístrojích: 16-řadý přístroj Somatom Emotion 16 (Siemens, Forchheim, Německo; SE), 64-řadý přístroj Somatom Definition AS (Siemens, Forchheim, Německo; SD), a 256-řadý přístroj Brilliance iCT (Philips Healthcare, Best, Nizozemí; iCT).

Obrazovou kvalitu jsme hodnotili jak v HRCT tak i mediastinální rekonstrukci na čtyřstupňové Likertově škále (1 = nedignostické, 2 = horší kvalita, 3 = průměrná kvalita, 4 = nadprůměrná kvalita). Obrazový šum byl měřen jako směrodatná odchylka denzity v trachee v úrovni horní hrudní apertury, nad karinou, v levé síni a v oblouku aorty. Pro odhad radiační zátěž jsme použili dávkový lineární produkt (DLP) a konverzní koeficient  $0,0145 \text{ mSv} \cdot \text{mGy}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  (20).

Statistické porování jsme provedli v programu GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla, USA) pomocí ANOVA s Bonferroni post hoc testy. Hodnotu  $p < 0,05$  jsme považovali za významnou.

### 4.3 Výsledky

Radiační zátěž při vyšetření byla u iCT  $1,8 \pm 0,6 \text{ mSv}$ , u SD  $4,6 \pm 1,7 \text{ mSv}$  a u SE  $3,5 \pm 1,0 \text{ mSv}$  ( $p < 0,0001$ ). Navzdory tomu, objektivní i subjektivní hodnocení obrazové kvality v mediastinální a HRCT rekonstrukci, které jsou graficky znázorněny na obrázku (Obrázek 5)

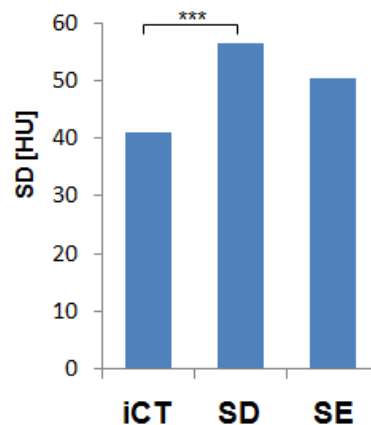
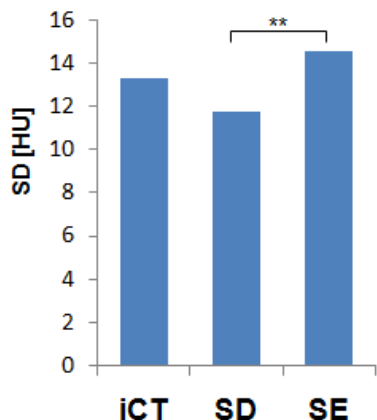
ukázalo pouze minimální rozdíly mezi SD a iCT při objektivním hodnocení parenchymu a dokonce vyšší obrazový šum u SD, u kterého byla radiační zátěž nejvyšší. Rozdíly obrazové kvality mezi SE a iCT nebyly významné (21).

#### 4.4 Diskuse

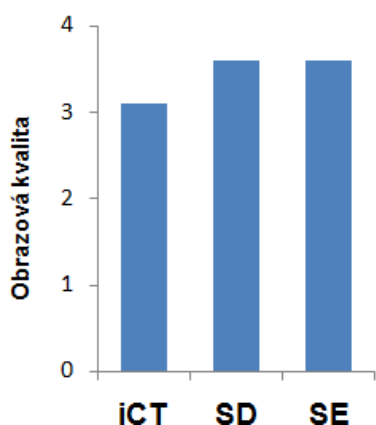
Hlavním zjištěním této práce bylo, že rozdíl v radiační zátěži při stejném vyšetření na různých přístrojích v rámci jedné kliniky může být až 2,6 násobný při zachování obrazové kvality. Radiační zátěž u iCT se svou hodnotou blížila radiační zátěži, kterou uváděly multicentrické studie zaměřené pouze na detekci plicních uzlů (22,23).

Rozdíly však nejsou dány pouze technickými možnostmi přístrojů, ale optimalizací vyšetření a pravděpodobně i místními zvyklostmi. Standardní protokoly dodávané s CT přístrojem jsou z principu nastaveny tak, aby obrazová kvalita byla nadstandardní, lepší než je potřeba. Iterativní rekonstrukce, která vylepšuje kvalitu obrazu při zachování jeho rozlišení, byla dostupná na přístrojích iCT i SD, nicméně používaná pouze na prvním z nich.

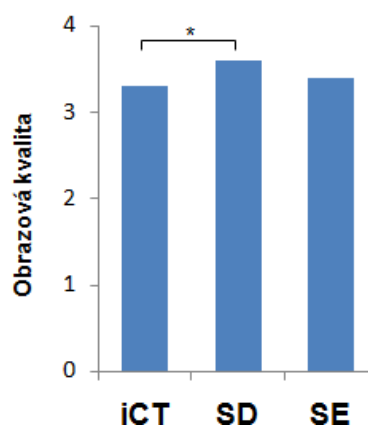
**Obr. kvalita - SD HU mediastinum Obr. kvalita - SD HU trachea**



**Obr. kvalita - mediastinum**



**Obr. kvalita - parenchym**



Obrázek 5: Objektivní (horní řada) a subjektivní (dolní řada) hodnocení obrazové kvality v mediastinální (levý sloupec) a HRCT rekonstrukci (pravý sloupec) (21).

Obrazy vytvořené pomocí iterativní rekonstrukce však mohou mít lehce pozměněnou texturu a působit tak „nepřirozeným“ dojmem, a proto jsou zpočátku subjektivně hodnoceny hůře, ačkoliv mají objektivně lepší parametry (24). V současné době však informace o rozdílech v radiační zátěži u srovnatelných vyšetření mezi jednotlivými pracovišti nejsou běžně dostupné tak, aby si pacient mohl informovaně vybrat.

## 5 Závěry

V předkládané práci se zabýváme moderními postupy a novými diagnostickými metodami v bronchologii a časné diagnostice bronchogenního karcinomu a prekancerózních lézí.

První část práce se zabývá hodnocením lokálních změn teploty na bronchiální sliznici pomocí termobronchoskopie. V prezentované pilotní studii jsme prokázali statisticky významný rozdíl teploty na endoluminálním povrchu bronchu jak v oblasti nádoru, tak i nad nádorově infiltrovanými uzlinami v porovnání se zdravou sliznicí jak ipsilaterálně tak i kontralaterálně měřené kontaktní metodou. Předpokládáme, že rozdíly teplot lze využít k usnadnění vyhledávání nádorových lézí bronchiálního stromu a oblastí nad patologicky infiltrovanými uzlinami ke snadnějšímu cílení bioptického vyšetření. Bude však nutné zdokonalit techniku měření, tak aby byla k dispozici za dostupnou cenou, měření bylo prováděno bezkontaktně s vytvářením barevné mapy superponované s nativním endobronchiálním obrazem.

V druhé části práce jsme zkonstruovali jednoduché zařízení pro spektroskopii bronchiální sliznice v blízkém infračerveném pásmu a identifikovali charakteristiky pro lokalizaci solitárního plicního uzle za účelem provedení jeho transbronchiální biopsie. Prokázali jsme, že použití tohoto systému a daných charakteristik zvyšuje počet pozitivních bioptických nálezů v porovnání s použitím endobronchiálního ultrazvuku. Jednoduché zařízení, které jsme zkonstruovali, či jeho modifikace by se dala snadno začlenit do vyšetřovacích algoritmů transbronchiálních biopsií.

V třetí části práce diskutujeme další techniky časné diagnostiky bronchogenního karcinomu, jako je endobronchiální ultrasonografie, optická koherenční tomografie, konfokální fluorescenční mikroendoskopie, reflektanční spektroskopie, autofluorescenční bronchoskopie, fluorescenční bronchoskopie a zobrazení v úzkém pásmu (narrow band imaging), a stručně uvádíme naše zkušenosti s některými z nich v rámci provedených pilotních projektů.

Ve čtvrté části práce jsme porovnali koncentrace kyseliny octové ve vydechaném vzduchu u pacientů s prokázaným gastroezofageální refluxní chorobou a u zdravých dobrovolníků. Výsledky této práce ukazují, že koncentrace kyseliny octové ve vydechaném

vzduchu je slibným biomarkerem k neinvazivní identifikaci pacientů se symptomatickým kyselým gastroezofageálním refluxem.

Poslední část práce se věnuje srovnání radiační zátěže a obrazové kvality při HRCT plic, které je nedílnou součástí metod používaných v bronchologii, mezi přístroji v rámci jednoho zdravotnického zařízení. Ukázali jsme, že rozdíl v radiační zátěži při stejném vyšetření na různých přístrojích v rámci jedné kliniky může být až 2,6 násobný při zachování obrazové kvality. U přístroje s nejnižší radiační zátěží se její úroveň blížila hodnotám, které uváděly multicentrické studie zaměřené pouze na detekci plicních uzlů. V současné době však informace o rozdílech v radiační zátěži u srovnatelných vyšetření mezi jednotlivými pracovišti nejsou běžně dostupné tak, aby si pacient mohl informovaně vybrat.

## 6 Použitá literatura

1. Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000;117:339–345.
2. Smith GD. Smoking and lung cancer: causality, Cornfield and an early observational meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2009;38:1169–1171.
3. Manser R, Lethaby A, Irving LB, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001991.
4. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, et al. Early Detection of Lung Cancer: Clinical Perspectives of Recent Advances in Biology and Radiology. *Clin Cancer Res* 2001;7:5–22.
5. Harrow EM, Abi-Saleh W, Blum J, et al. The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:601–607.
6. Zöchbauer-Müller S, Lam S, Toyooka S, et al. Aberrant methylation of multiple genes in the upper aerodigestive tract epithelium of heavy smokers. *Int J Cancer* 2003;107:612–616.
7. van der Drift MA, van der Wilt G-J, Thunnissen FBJM, et al. A prospective study of the timing and cost-effectiveness of bronchial washing during bronchoscopy for pulmonary malignant tumors. *Chest* 2005;128:394–400.
8. Ng EY-K. A review of thermography as promising non-invasive detection modality for breast tumor. *Int J Therm Sci* 2009;48:849–859.
9. Votruba J, Brůha T. Measurement of Endobronchial Temperature in the Diagnosis of... : *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology. J Bronchol Interv Pulmonol* 2005;12:6–8.
10. Holt D, Okusanya O, Judy R, et al. Intraoperative Near-Infrared Imaging Can Distinguish Cancer from Normal Tissue but Not Inflammation. *PLOS ONE* 2014;9:e103342.
11. Lambert L, Šimáková L, Kuchyňka P, et al. Extrakardiální nálezy u CT srdce. *Čes Radiol Časopis Radiol Spol Czech Radiol* 2014;68:191–194.

12. Prosch H, Studnicka M, Eisenhuber E, et al. [Opinion of the Austrian Society of Radiology and the Austrian Society of Pneumology]. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125:339–345.
13. Votruba J, Brůha T, Baláž T. Bronchoscopic Diagnosis of Solitary Pulmonary Nodules with the Use of NIR Spectroscopy. *Adv Chem Eng Sci* 2015;5:490.
14. Votruba J, Bruha T, Javorsky S, et al. Discriminating value of three bronchoscopic techniques-autofluorescence bronchoscopy, autofluorescence spectroscopy and narrow band imaging: C4-04. *J Thorac Oncol* 2007;2:S369–S370.
15. Spira A, Beane JE, Shah V, et al. Airway epithelial gene expression in the diagnostic evaluation of smokers with suspect lung cancer. *Nat Med* 2007;13:361–366.
16. Salaün M, Sesboüé R, Moreno-Swirc S, et al. Molecular predictive factors for progression of high-grade preinvasive bronchial lesions. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:880–886.
17. Pysanenko A, Španěl P, Smith D. Analysis of the isobaric compounds propanol, acetic acid and methyl formate in humid air and breath by selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS. *Int J Mass Spectrom* 2009;285:42–48.
18. Spanel P, Smith D. Advances in On-line Absolute Trace Gas Analysis by SIFT-MS. *Curr Anal Chem* 2013;9:525–539.
19. van der Molen AJ, Schilham A, Stoop P, et al. A national survey on radiation dose in CT in The Netherlands. *Insights Imaging* 2013;4:383–390.
20. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP* 2007;37:1–332.
21. Lambert L, Šimáková L, Lambertová A, et al. Srovnání radiační zátěže a obrazové kvality při HRCT vyšetření plic mezi přístroji na jednom pracovišti. *Čes Radiol Časopis Radiol Spol Czech Radiol* 2015;69:187–193.
22. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409.
23. Oudkerk M, Heuvelmans MA. Screening for lung cancer by imaging: the Nelson study. *JBR-BTR Organe Société R Belge Radiol SRBR Orgaan Van K Belg Ver Voor Radiol KBVR* 2013;96:163–166.

24. Pickhardt PJ, Lubner MG, Kim DH, et al. Abdominal CT with model-based iterative reconstruction (MBIR): initial results of a prospective trial comparing ultralow-dose with standard-dose imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:1266–1274.

## **7 Seznam publikací doktoranda**

### **7.1 Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace**

#### **a) s impact factorem**

Dryahina K, Pospíšilová V, Sovová K, Shestivska V, Kubišta J, Spesyvyi A, Pehal F, Turzíkova J, Votruba J, Spaněl P. Exhaled breath concentrations of acetic acid vapour in gastro-esophageal reflux disease. *J Breath Res* 2014;8:37109. IF 4,631

Votruba J, Zavadil J, Kostka F, Javorsky S, Klintova E, Bruha T. Investigation of Bronchial Tissue by Autofluorescence Spectroscopy. *The Mediterranean Journal of Electronics and Communications*. 2008, 4, 61-65. IF 0,109

Votruba J, Tomas B, Teodor B. Bronchoscopic Diagnosis of Solitary Pulmonary Nodules with the Use of NIR Spectroscopy. *Advances in Chemical Engineering and Science*, 5, 490-498. IF 0,92

Votruba J, Zemanová P, Lambert L, Michalkova Vesela M. The Role of Airway and Endobronchial Ultrasound in Perioperative Medicine. *BioMed Research International*. 2015:54626. doi:10.1155/2015/754626. IF 2,134

Lambert L, Banerjee R, Votruba J, El-Lababidi N, Zeman J. Ultra-low-dose CT Imaging of the Thorax: Decreasing the Radiation Dose by One Order of Magnitude. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2016, epub ahead of print. IF 0,808



### **b) bez IF**

Votruba J, Brůha T. Measurement of endobronchial temperature in the diagnosis of lung cancer. J Bronchol. 2005;12:6-8.

Votruba J, Šťastný B. Autofluorescenční bronchoskopie. Endoskopie. 2000; 9:23-25.

Votruba J, Javorský S., Stádník B. Spektrální autofluorescenční endoskopie bronchiálních Neoplázií. Endoskopie. 2006;15:76-78.

Lambert L, Šimáková L, Lambertová A, Matras P, Votruba J, Hořejší J. Srovnání radiační zátěže a obrazové kvality při HRCT vyšetření plic mezi přístroji na jednom pracovišti. Ces Radiol. 2015;69:187 -193.

## **7.2 Publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace**

### **a) s IF**

Lukáš J, Votruba J, Paska J, Cernohorský S, Lukáš D, Machoň V. Laryngotracheal stenosis in critically ill patients. Acta Oto-Laryngologica. 2011;131:91–95. IF 1,099

### **b) bez IF**

Beneš J, Votruba J. The contribution of computed tomography in assessment of pulmonary emphysema in patients with chronic obstructive lung disease Ces Radiol. 2014;68:219 – 222.