

*Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni*



Autoreferát dizertační práce

*Hodnocení účinků léčby jaterních nádorů pomocí
zobrazovacích metod*

**Imaging methods in the evaluation of the effects
of liver tumours therapy**

MUDr. Jaroslav Ludvík

Plzeň 2018

Dizertační práce byla vypracována v rámci doktorského kombinovaného studijního programu na Klinice zobrazovacích metod LF UK v Plzni

Uchazeč: MUDr. Jaroslav Ludvík
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN v Plzni
alej Svobody 80
306 40 Plzeň

Školitel: prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN v Plzni
alej Svobody 80
306 40 Plzeň

Oponenti: Doc. MUDr. Marek Mechl, Ph.D., Klinika radiologie a NM
FN Bohunice

Prim. MUDr. Leoš Ungermann, Ph.D., Radiologické oddělení
nemocnice Pardubice

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba dizertační práce před komisí pro obhajobu dizertačních prací studijního programu Radiologie a zobrazovací metody se koná dne 24. 9. 2018 v 10:00.

Místo obhajoby: Seminární místnost Kliniky zobrazovacích metod, FN Plzeň

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

prof. MUDr. Boris Kreuzberg, CSc.

předseda komise pro obhajobu dizertačních prací studijního programu
Radiologie a zobrazovací metody

Obsah

SOUHRN	4
SUMMARY	6
1 Úvod do problematiky.....	8
2 Vlastní studie.....	10
2.1 STUDIE I	10
2.1.1 Cíl studie I	11
2.1.2 Materiál a metodika	11
2.1.3 Výsledky.....	12
2.2 STUDIE II	15
2.2.1 Cíl studie II	16
2.2.2 Materiál a metodika	16
2.2.3 Výsledky.....	18
3 Diskuze.....	20
4 Závěry	25
5 Literatura.....	26
6 Seznam publikací	30

SOUHRN

Úvod. Resekce části jater při nádorovém postižení se dosud pokládá za jedinou potenciálně kurativní léčbu. Limitací je často malý předpokládaný zbytek jater (angl. zkratka FLRV) po resekci s rizikem jaterního selhání. Portální embolizace jater (PVE) často nevede k dostatečnému nárůstu FLRV. PVE spolu s následným podáním hematopoetických kmenových buněk (HSC) do kontralaterálního laloku jater může způsobit rychlejší a větší nárůst FLRV. CT volumetrie jater umožňuje posouzení růstu FLRV a bezpečnosti resekce. Pomocí automatické CT volumetrie lze také zjistit rozsah jaterních segmentů, objem nádorů a modelovat cévní řečiště. Cílem 1. prospektivní studie bylo ověření účinku podaných HSC na růst jaterní tkáně. Byl také porovnán účinek HSC ze dvou odlišných zdrojů – z periferní krve a kostní dřeně. Ve 2. retrospektivní studii byla testována automatická CT volumetrie se srovnáním trvání a přesnosti měření oproti doposud více používané manuální metodě.

Materiál a metody. V 1. studii podstoupili pacienti ve skupině I (n = 20) PVE pravého laloku jater a aplikaci HSC do kontralaterálního laloku. V kontrolní skupině II (n = 20) byla provedena pouze PVE. Pomocí manuální CT volumetrie (Syngo Volume, Siemens Healthineers, Forchheim, Německo) byl srovnáván nárůst FLRV po 3 týdnech u obou skupin. U skupiny I byla také studován účinek HSC z periferní krve (n = 10) a z kostní dřeně (n = 10). Ve 2. studii byl rozšířen soubor z 1. studie (n = 66) o další pacienty po PVE pravého laloku jater. Byla provedena analýza objemu celých jater a FLRV pomocí manuální a automatické (Syngo.via, Siemens Healthineers, Forchheim, Německo) CT volumetrie se zaznamenáním získaných objemů a časů měření. Měření prováděl jeden radiolog s dlouholetou zkušeností v oboru a druhý méně zkušený v předatestační přípravě. Byla hodnocena interpersonální shoda.

Výsledky. V 1. studii byl prokázán statisticky významně vyšší (p = 0,015) nárůst FLRV u skupiny I (PVE + HSC) oproti skupině II (PVE). Statisticky signifikantně vyšší byl ve skupině I (PVE + HSC) zjištěn nárůst FLRV při podání HSC z periferní krve oproti HSC z kostní dřeně (p = 0,009). Ve 2. studii byl prokázán statisticky významně kratší čas analýzy pomocí

automatické CT volumetrie oproti manuální metodě ($p = 0,0001$). Získané jaterní objemy se při obou způsobech měření významně nelišily ($p = 0,909$ pro celkový objem jater a $p = 0,175$ pro FLRV). Mezi oběma radiology byla zjištěna vysoká míra shody v délce trvání měření i v hodnotě získaných objemů jater.

Závěry. Aplikace PVE s HSC způsobuje větší nárůst FLRV oproti samotné PVE. To umožňuje snížení rizika jaterního selhání po resekci. Výhodnější je použití HSC z periferní krve, které vyvolávají větší nárůst FLRV oproti HSC z kostní dřevě. Automatická CT volumetrie dovoluje stejně přesné, ale rychlejší měření oproti manuální CT volumetrii bez významné závislosti na zkušenosti vyšetřujícího.

SUMMARY

Objectives. Liver resection is the only potential curative therapy of liver tumours today. Small future liver remnant volume (FLRV) after the resection is a limitation with the risk of hepatic failure. The increase of FLRV after portal vein embolization (PVE) is often inadequate. PVE with contralateral application of hematopoietic stem cells (HSC) can facilitate the regeneration of liver. CT liver volumetry enables to evaluate the increase of FLRV and the safety of liver resection. By automatic CT liver volumetry it is possible to determine the size of liver segments, the volume of the tumour and to make a 3D reconstruction of liver vessels. The aim of the first prospective study was to verify the effect of HSC on the liver growth. The impact of both HSC derived from peripheral blood and from bone marrow was compared. The second, retrospective study aimed to evaluate the accuracy and the speed of the automatic CT liver volumetry in comparison to manual CT volumetry.

Material and methods. 20 patients (the group I) underwent PVE with the contralateral application of HSC in the 1st study. In the control group II (n = 20) was performed PVE only. By the manual CT volumetry (Syngo Volume, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany) was assessed the growth of FLRV. The analysis of the effect of HSC derived from peripheral blood (n = 10) and from bone marrow (n = 10) was compared in the group I. The aggregate from 1st study was extended by 26 patients, who underwent PVE only. The analysis of the total liver volume and FLRV was performed by both the manual and the automatic (Syngo.via, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany) CT volumetry. Times of the measurements and liver volumes were evaluated. Both automatic and manual volumetry was performed by two different experienced radiologists. The interpersonal agreement was studied.

Results. Statistically significant higher increase of FLRV was found after the application PVE with HSC (the group I) in comparison to PVE only (the group II) in the 1st study ($p = 0,015$). Significantly higher increase of FLRV was observed by using HSC from peripheral blood compared to HSC

from bone marrow in the group I ($p = 0,009$). Statistically significant faster analysis by the automatic CT volumetry compared to the manual volumetry was discovered in the 2nd study ($p = 0,0001$). No statistically significant different value of detected liver volumes were found by manual and automatic method ($p = 0,909$ for total liver volume and $p = 0,175$ for FLRV). High inter - rater agreement was found in aquired times and volumes.

Conclusion. PVE with HSC facilitates higher increase of FLRV in comparison to PVE only. This is a promise for reducing the risk of hepatic failure after the resection. Using HSC from peripheral blood seems to be the advantage. The automatic CT volumetry is faster with the same accuracy compared to the manual method. No impact of the duration of radiologist's experience was found.

1 Úvod do problematiky

Maligní nádory jater patří mezi nejčastější typ zhoubných onemocnění u člověka. Z primárních tumorů se jedná především o hepatocelulární karcinom (HCC). Nejvyšší výskyt primárních tumorů jater je dlouhodobě pozorován v oblasti subsaharské Afriky a jihovýchodní Asie. V Evropě a USA je incidence primárních tumorů nižší, ale trvale stoupá (Mittal et El-Serag, 2013). V rozvinutých zemích jsou častější sekundární jaterní nádory, které do jater metastazují nejvíce z tračníku. Kolorektální karcinom (KRCA) je 3. nejčastějším maligním nádorem ve světě (Ananthakrishnan et al., 2006, Ferlay et al., 2013). Jaterní nádory tak představují velký medicínský, ale i sociální a ekonomický problém, který vyžaduje komplexní přístup, a v jejich léčbě je nutná široká mezioborová spolupráce. Diagnóza zhoubného primárního či sekundárního tumoru jater v minulosti představovala téměř jistou infaustní prognózu. Situace je dnes příznivější. Došlo k rozvoji operační techniky a vzniku nových technologií nejen v chirurgii, ale také na poli intervenční radiologie. Vývoj moderní chemoterapie a cílených biologických přípravků paralelně zlepšuje konzervativní způsob léčby (Liu et al., 2015). Díky rozvoji výpočetní techniky se současně značně rozšířily možnosti zobrazovacích metod s časnější a spolehlivější diagnostikou již počátečních stádií jaterních nádorů. Při plánování chirurgické resekcí léčby se v rámci předoperačního vyšetření již standardně provádí stanovení objemu jater pomocí CT či MR volumetrie. Nyní se hledají další možnosti zdokonalení zobrazovacích a chirurgických přístupů pro zvýšení úspěšnosti léčby jaterních nádorů. Velkou výzvou je zejména otázka dalšího zlepšení metod jaterní volumetrie a posílení regenerace jater z důvodů snížení rizika jaterní insuficience po jaterních resekcích. Předložená dizertační práce by měla alespoň částečně přispět k řešení uvedené problematiky.

Jaterní segmentace představuje základní makroskopické anatomicko-funkční dělení jater. Pohled na segmentární rozdělení jater dnes není jednotný. Podobně jako u segmentárního rozdělení plic, jeden jaterní segment není

tvoreň anatomicky ohraničenou strukturou, a proto se postupně vytvářely různé pohledy na jaterní dělení se vznikem různých segmentačních přístupů. Přesto jsou celosvětově aktuálně prováděné chirurgické výkony na játrech podobné a významně se neliší (Akgul et al., 2014). V České republice i v Evropě se tradičně nejvíce používá klasické *rozdělení jater dle Couinauda na 8 segmentů*

V poslední době je velká pozornost věnována studiu procesu regenerace jater. Játra jsou jediným viscerálním orgánem, který se vyznačuje velkým potenciálem regenerovat. Východiskem pro proces regenerace jater jsou jednak dospělé hepatocyty opětovně vstupující do buněčného cyklu, jednak hepatální kmenové/ progenitorové buňky (HSPCs) (Verhulst et al., 2015). Druhá z uvedených možností převažuje u závažnějších jaterních poškození a u člověka je považována za hlavní mechanismus procesu regenerace jater. Dle některých autorů přispívají hematopoetické buňky k produkci hepatocytů minimálně, jsou ale důležitým zdrojem buněk Kupfferových a endotelových (Fausto, 2004). Aplikace CD133+ hematopoetických kmenových buněk získaných z kostní dřeni byla doporučena a klinicky použita k podpoře regenerace jater před plánovanou rozšířenou pravostrannou hepatektomií (Schulte am Esch et al., 2005, Schulte am Esch et al., 2012). Proces regenerace jater je regulován vzájemnou součinností mezi různými buňkami jaterního kompartmentu prostřednictvím cytokinů, mitogenů a několika růstových faktorů a různých signálních drah.

Měření objemu jater (jaterní volumetrie) se stalo nedílnou součástí předoperačního i pooperačního hodnocení. Jeho cílem je posoudit celkový i potenciální zbytkový objem jater, což je důležité zejména při volbě správného léčebného postupu. V současnosti se při zhodnocení FLRV i objemu celých jater před resekci nejvíce uplatňuje CT volumetrie (Gotra et al., 2017).

V současné době existuje několik způsobů analýzy získaných dat, které se liší různou mírou a možností vstupu uživatele do procesu segmentace jaterní tkáně. Existují buď 100 % manuální aplikace, jejichž součástí jsou rozmanité pomůcky pro usnadnění a akceleraci měření. Dosud bylo „zlatým standardem“ v klinické praxi *manuální hodnocení* jaterní segmentace (Cai et al., 2016, D'Onofrio et al., 2014, Noschinski et al., 2015). Jde o zdoluhavou metodu, která začíná být postupně nahrazována

semiautomatickými a plně automatickými postupy. Jsou k dispozici různé typy softwaru *semiautomatické analýzy* s odlišnými možnostmi počátečního označení jater či demarkace mimojaterních prostorů. Konečně poslední možností je *automatická analýza* dat s jen omezenou nebo nulovou možností ovlivnění finálního výsledku uživatelem.

2 Vlastní studie

Jak je patrné z předcházejícího teoretického přehledu, je problematika primárních i sekundárních nádorů jater s mnoha diagnostickými a terapeutickými přístupy nesmírně široká. Zejména léčba metastáz kolorektálního karcinomu, na níž stále více participují radiologové, je aktuální výzvou k intenzivnímu studiu a ke zlepšování dalších diagnostických a terapeutických možností. Na Klinice zobrazovacích metod FN v Plzni jsme do tohoto výzkumu široce zapojeni jako součást multidisciplinárního týmu. V rámci postgraduálního studia jsem provedl dvě studie týkající se metastáz kolorektálního karcinomu v játrech, jejichž výsledky jsou prezentovány v této dizertační práci. I když se obě studie dotýkají stejné širší problematiky, sledovaly poněkud odlišné cíle, a proto jsou uvedeny odděleně.

2.1 STUDIE I

Tato studie je zaměřena na možnost zvýšení resekability nádorů jater, která závisí na funkční kapacitě jater a budoucím zbytkovém objemu jater. Chirurgická léčba zahrnující radikální resekci postižené části jater je stále skutečně jedinou metodou s potenciálně kurativním efektem (Akgul et al., 2014, Leporrier et al., 2006). Bohužel, jaterní metastázy nemohou být primárně chirurgicky odstraněny až u 80 % pacientů (Adam et al., 2009).

Hlavní příčinou neresekability hepatálních metastáz je insuficientní FLRV. Na základě publikovaných zkušeností až u 1/3 pacientů po PVE nedojde k dostatečnému zvýšení FLRV (Třeška et al., 2013). Z těchto důvodů je velmi potřebné hledat nové cesty k progresivnímu nárůstu FLRV před resekcí jater. Několik dřívějších laboratorních a klinických studií poukázalo na významný vliv autologních hematopoetických kmenových buněk na zvýšení efektu PVE pro přírůstek jaterní tkáně (Canepa et al., 2013, Liška et al., 2009, Schulte am Esch et al., 2012). Role kmenových buněk při podpoře regenerace jater by mohla být velkým příslibem.

2.1.1 Cíl studie I

Prezentovaná studie sledovala dva cíle:

1. Stanovení možnosti ovlivnění předoperačního vývoje FLRV prostřednictvím aplikace hematopoetických kmenových buněk provedené společně s embolizací portální žíly u pacientů s jaterními metastázami.
2. Studium efektu hematopoetických kmenových buněk odvozených ze dvou různých zdrojů (kostní dřev x periferní krev) na vývoj FLRV.

2.1.2 Materiál a metodika

Studované soubory

Do prospektivní studie, která byla provedena v letech 2009 - 2015, byli zahrnuti pacienti s primárně neresekovatelnými metastázami kolorektálního karcinomu, kteří byly indikováni pro PVE. Ve studii byly sledovány 2 skupiny pacientů. Skupinu I (PVE/HSC) tvořili pacienti, kteří podstoupili PVE a poté aplikaci hematopoetických kmenových buněk. Do skupiny II (PVE) byli zařazeni pacienti, kteří podstoupili pouze PVE. Základní CT volumetrie jater byla uskutečněna průměrně 26 dní před radiointervenčním zákrokem (PVE). Následně během období 3 týdnů po PVE resp. PVE/HSC bylo provedeno CT vyšetření, přičemž průměrný interval mezi PVE a posledním kontrolním CT před operací jater byl 23 dnů. Pokud byl nárůst FLRV dostatečný, byla u pacientů podle rozhodnutí chirurga indikována pravostranná nebo rozšířená pravostranná hepatektomie.

PVE a aplikace kmenových buněk

Na základě literárních údajů a dřívějších experimentů byla použita aplikace HSC po druhostranné PVE ve snaze zvýšit růst jaterní tkáně u pacientů s insuficientním FLRV (Liška et al., 2009, Třeška et al., 2013). Prvním stupněm celého procesu byla embolizace portální žíly pravého jaterního laloku. V průběhu jednoho nebo dvou dnů po PVE byly podány HSCs endovaskulárním katetrem do levé větve portální žíly přes otevřený přístup přes ileokolickou žílu v pravém hypogastriu. Hematopoetické kmenové buňky byly získány dvojím způsobem: z periferní krve a z kostní dřeně. Separaci HSC z periferní krve předcházela mobilizace subkutánním podáním růstového faktoru granulopoézy G-CSF (filgrastim, Neupogen, Amgen Europe BV, Breda, Nizozemí). Jeden den před podáním HSC byla provedena leukaferéza prostřednictvím dialyzačního katetru ve femorální žíle. Další metodou získání HSC byl přímý odběr kostní dřeně z pánevní kosti a následná centrifugace (Legend XT, ThermoScientific, Milford, Massachusetts, USA) přímo na sále. Tato možnost získání HSC je méně časově náročná, protože odběr a podání HSC probíhají během téže operace a celkové anestezie.

CT vyšetření a stanovení FLRV

Základní CT vyšetření (volumetrie) pro stanovení celkového objemu jater a úrovně FLRV byly provedeny před PVE. Virtuální resekční linie byla určena ve zdravém jaterním parenchymu mimo okraje nádoru. ZA 3 týdny po provedení PVE/HSC byly monitorovány změny ve FLRV, v celkovém objemu jater a ve velikosti a počtu nádorových ložisek prostřednictvím CT volumetrie s manuální segmentací (Syngo Volume, Siemens Healthineers, Forchheim, Německo). Všechna měření byla prováděna naslepo neatestovaným radiologem. Jiný erudovaný radiolog provedl kontrolní analýzu. Interpersonální souhlas a ostatní získaná data byla analyzována statisticky.

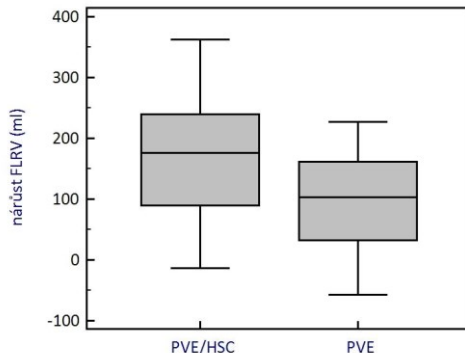
2.1.3 Výsledky

Skupinu I tvořilo celkem 20 pacientů (17 mužů a 3 ženy, průměrný věk 62,9 let, věkové rozpětí 50 - 75 let), kteří obdrželi PVE a hematopoetické

kmenové buňky (HSC). Kontrolní skupina II zahrnovala 20 pacientů (15 mužů, 5 žen, průměrný věk 63,5 let, rozpětí 37-79 let), kteří se podrobili PVE bez podání HSC, přičemž byla použita stejná indikační kritéria jako u první skupiny. Průměr vstupního objemu FLRV byl u skupiny I 509 ml (30,9 % objemu celých jater) a u skupiny II 510 ml (27,3 %). Po 3 týdnech měl finální FLRV u skupiny I objem 682,2 ml (41,1 %) a 609 ml (35,5 %) u skupiny II. Nárůst FLRV byl průměrně 173,2 ml (tj. 42,1 %, medián 176,5 ml) ve skupině I během 3 - 4 týdnů po provedení PVE společně s podáním HSC, zatímco pouze 98,9 ml (tj. 23,7 %, medián 103,5) během stejného období po samotné PVE ve skupině II. Průměrný denní přírůstek FLRV byl 7,6 ml ve skupině I a 4,1 ml ve skupině II. V obou sledovaných skupinách byly prokázány statisticky významné rozdíly v celkovém a také v denním růstu FLRV ($p = 0,015$ a $p = 0,007$), (Obrázek 1, Tabulka 1).

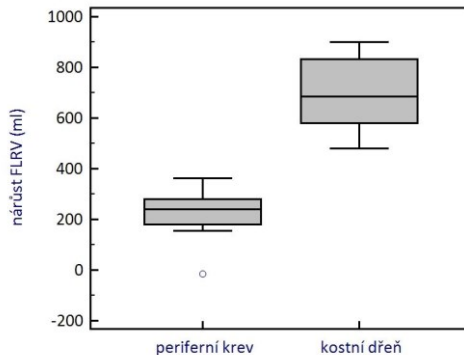
Tabulka 1 - Vývoj FLRV v obou souborech, průměrné hodnoty se směrodatnou odchylkou, v závorce mediánové hodnoty

	skupina I (PVE + HSC)	skupina II (PVE)	p hodnoty
vstupní FLRV (ml)	509 ± 149,6 (medián = 548,5)	510,2 ± 199,8 (medián = 491,5)	0,841
vstupní FLRV (%)	30,9 ± 7,0 (medián = 30,7)	27,3 ± 7 (medián = 28,6)	—
výsledný FLRV (ml)	682,2 ± 139,3 (medián = 680,0)	609,1 ± 198,9 (medián = 589,5)	0,201
výsledný FLRV (%)	41,1 ± 5,6 (medián = 33,2)	35,5 ± 10,3 (medián = 35,7)	—
denní nárůst FLRV (ml)	7,6 ± 4,4 (medián = 7,8)	4,1 ± 3,5 (medián = 3,6)	0,007
celkový nárůst FLRV (ml)	173,2 ± 102,1 (medián = 176,5)	98,9 ± 77,6 (medián = 103,5)	0,015



Obrázek 1 – Krabicový graf srovnávající nárůst FLRV u obou skupin

Vstupní celkový objem jater (TLV) byl u skupiny I 1640 ml a konečný 1669,2 ml při průměrném nárůstu objemu o 29,2 ml (medián = 41,0) a u skupiny II se vstupním TLV 1889,6 ml a s konečným TLV 1771,8 ml s průměrnou redukcí o 117 ml (medián = 86,5). U skupiny I byl průměrný vstupní objem potenciálně resekovatelného pravého laloku 1131 ml (medián = 1148) se zmenšením na 987 ml (medián = 971,5) při průměrné redukcí o 144 ml (medián = 151). U skupiny II byl vstupní objem pravého laloku 1379,4 ml (medián = 1350) se zmenšením na 1162,8 ml (medián = 1103,5) při průměrné redukcí o 216,7 ml (medián = 173,5). Ve skupině I, která obdržela kmenové buňky, bylo zmenšení pravého laloku menší, ale statisticky nevýznamné oproti druhé skupině ($p = 0,347$). Statisticky signifikantně vyšší přírůstek celkového FLRV byl nalezen v podskupině pacientů skupiny I s HSC získaných z periferní krve ($226,7 \pm 105,7$ ml, $n = 10$) ve srovnání s podskupinou pacientů s HSC pocházejících z kostní dřeně ($119,7 \pm 67$ ml, $n = 10$), ($p = 0,009$), (Obrázek 2).



Obrázek 2 – Krabicový graf srovnávající celkový nárůst FLRV po podání kmenových buněk původem z periferní krve a kostní dřeně

Byl prokázán též signifikantní nárůst celkového objemu jaterních metastáz u většiny pacientů obou skupin ($n=18$ (90 %) ve skupině I; $n=15$ (75 %) ve skupině II) během monitorovaného období, přičemž vzestup byl průměrně 41,5 ml ve skupině I ve srovnání s 62,5 ml ve druhé skupině. Avšak mezi skupinami pacientů nebyly prokázány žádné signifikantní rozdíly ani v celkovém ($p=0,588$), ani v denním ($p = 0,550$) nárůstu jaterních metastáz. Korelace výsledků měření mezi oběma vyšetřujícími dosáhla vysoké hladiny konkordance s hladinou vážené kappy 0,921.

2.2 STUDIE II

Zásadní úlohu v hodnocení FLRV má jeho měření pomocí CT eventuálně MR volumetrie (D'Onofrio et al., 2014). V současnosti nejdostupnější a nejpoužívanější je analýza objemu jater pomocí CT volumetrie, při které je možné posuzovat nejen FLRV, objem celého orgánu a resekované části jater, ale také počet a celkový objem metastáz, objem a uspořádání jednotlivých jaterních segmentů a umístění virtuální resekcí jaterní linie s možností vytvoření prostorového modelu cévního řečiště jater (Lodewick et al., 2016).

2.2.1 Cíl studie II

Tato studie si klade za cíl porovnání výsledků měření objemu jater prostřednictvím manuální a automatické CT volumetrie z hlediska různých sledovaných parametrů, jako je časová náročnost, přesnost a interpersonálních rozdílů v závislosti na délce odborné praxe a zkušenostech obou hodnotitelů s možností závěry implementovat do klinické praxe i využít při srovnávání výsledků různých studií.

1. Srovnat rychlost a přesnost měření automatické a manuální CT volumetrie jater.
2. Porovnání výsledků CT volumetrických měření oběma metodami prováděných dvěma různě zkušenými radiology.

2.2.2 Materiál a metodika

Studovaný soubor

Do souboru bylo náhodně vybráno celkem 66 onkologických pacientů (51 mužů, 15 žen, průměrný věk 62 let, rozptyl 33 - 79 let) s vícečetnými metastázami v játrech. Ve všech případech šlo o sekundární postižení jater kolorektálním karcinomem. Tito pacienti v letech 2006 - 2015 podstoupili embolizaci pravé větve portální žíly. Dvaceti pacientům z celkového počtu 66 osob v souboru byly kromě embolizace pravé větve portální žíly také aplikovány kmenové hematopoetické buňky původem z kostní dřeně či periferní krve do kontralaterálního laloku jater přes levou větev portální žíly.

CT volumetrie

Retrospektivně jsme provedli analýzu objemu celých jater a FLRV metodou CT volumetrie. Všechna data byla získána multidetektorovým CT přístrojem (Siemens Healthineers, Forchheim, Německo). Pro zjištění sledovaných objemů jater byly využity speciální softwarové aplikace umožňující buď *manuální* nebo *automatické měření objemů* jater. Manuální technika (Syngo Volume, Siemens Healthineers, Forchheim, Německo) spočívala v obkreslení povrchu jater v každém řezu zvlášť s použitím převážně 5 mm řezů. Automatická CT volumetrie byla prováděna s použitím submilimetrových i širších (zejména 5 mm) řezů. Během naší retrospektivní

studie byla pro automatickou analýzu používána aplikace Liver Analysis v portálu Syngo.via (Siemens Healthineers, Forchheim, Německo). V obou případech (manuálním i automatickým) byla použita data ze vstupního CT vyšetření (tzv. baseline CT), které bylo provedeno před portální embolizací a sloužilo zároveň jako základní hodnota pro srovnávání růstu jaterních objemů během následujících kontrolních CT vyšetření před jaterní resekcí a po ní. Patologické léze byly započteny do celkového objemu jater, stejně jako hlavní větve jaterních a segmentárních portálních žil. Vynechány byly struktury jaterního hilu, kmen, hlavní větve portální žíly a hepatální segment dolní duté žíly. Měření jater prováděli nezávisle na sobě a naslepo dva lékaři - radiologové, jeden v předatestační přípravě s dosud neukončenou specializací v oboru Radiologie a zobrazovací metody a druhý atestovaný s téměř 15 letou zkušeností v oboru. Výsledky z automatické CT volumetrie od obou vyšetřujících lékařů byly u každého pacienta zpřůměrovány a porovnány s průměrnými výsledky z manuální CT volumetrie, které byly považovány jako referenční. Případné chyby v obkreslení jater při použití programu pro automatickou analýzu s přetažením kontury jater extrahepatálně nebo naopak vynecháním části jaterního objemu nebyly upravovány a bez korekce byla data zahrnuta do celkové statistiky. Tímto způsobem bylo zjištěno, jak aplikace pracuje bez sekundárního ovlivnění uživatelem, které je samozřejmě možné v dalších krocích.

Statistické hodnocení

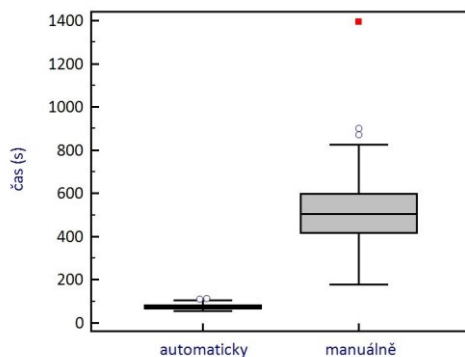
Následně bylo statisticky provedeno srovnání automatického výpočtu objemu s výsledky získanými manuální metodou, která byla v tomto případě považována za "zlatý" standard. Byly porovnány výsledky měření objemu celých jater a zejména FLRV z manuální a automatické volumetrie a také rozdíly získaných hodnot mezi oběma radiology s posouzením interpersonální variability. Dále byl zaznamenán a poté porovnán čas měření mezi oběma metodami a oběma vyšetřujícími. Při analýze automatickou metodou byly měřeny a porovnány výsledné objemy jak ze silnějších 5 mm řezů, tak ze submilimetrových izotropních dat. Získané výsledky byly analyzovány a statisticky zpracovány pomocí prediktivního analytického systému IBM SPSS (verze 22.0) a MedCalc (verze 12.7.8). Metodami

deskriptivní statistiky s použitím neparametrického Mann-Whitney testu byla vypočtena statistická data. Úroveň statistické významnosti byla zvolena na standardní hladině s p-hodnotou 0,05.

2.2.3 Výsledky

Časová charakteristika manuální a automatické metody

Byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi průměrně delší dobou potřebnou k měření objemu jater manuálně (průměr: 563 vteřin, rozptyl: 146 - 1058, SD = 136) a kratším časem analýzy automatickou metodou (průměr: 75 vteřin, rozptyl: 54 - 114, SD = 13, $p < 0,0001$) bez prokázané významné závislosti na zkušenosti uživatele ($p = 0,612$), (Obrázek 3).



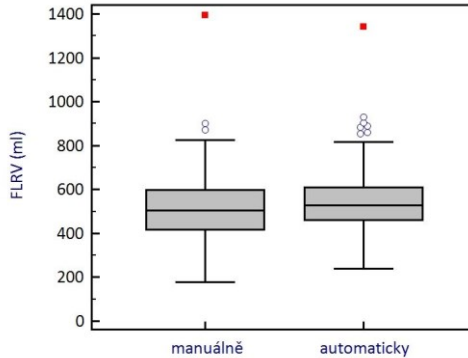
Obrázek 3 – Krabicový graf se srovnáním délky trvání automatické a manuální CT volumetrie jater

Hodnocení objemu jater manuální a automatickou metodou

U většiny pacientů ($n = 57$, 86,4 %) z celkového počtu sledovaných osob byly při automatické volumetrii numericky i vizuálně zjištěny chybně nakreslené okraje jater, které navýšily nebo snížily celkový virtuální objem jater o více než 10 ml oproti průměrným výsledkům z manuálního měření. Celkově u 24 (36,4 %) pacientů byly hodnoty objemu jater při automatické volumetrii vyšší oproti manuálnímu měření, u 42 případů byly hodnoty

nižší. Nejčastější, zároveň ale nejméně významnou chybou, mírně nadhodnocující celkový objem jater ($n = 12$, 18,2 %), bylo zahrnutí části nebo celého hepatálního úseku vena cava inferior do celkového objemu jater. Z toho dva takové chybné případy byly pozorovány u analýzy nativního CT vyšetření, při kterém podobné denzity žíly a jaterního parenchymu prakticky znemožňují softwaru spolehlivě odlišit různé tkáně na základě rozdílného intervalu denzit. Dále bylo zaznamenáno chybné virtuální překročení skutečného povrchu jater ($n = 7$, 10,6 %) do objemu části srdce. Nejvýraznější “přetažení” jater pak bylo zjištěno kaudálně pod pravým jaterním lalokem s prominencí chybně naměřeného objemu do horní poloviny pravé ledviny ($n = 5$, 7,5 %). U chybných automatických analýz, které způsobily naopak redukci objemu jater oproti manuální segmentaci, došlo k různě velkému nesprávnému zmenšení celkového objemu jater ($n = 42$, 63,6 %). Průměrná záporná i pozitivní odchylka všech automatických analýz celých jater od manuálních výsledků byla 57,5 ml (medián 32,5, rozptyl: 0 - 423 ml), Dále byly při srovnání výsledků automatické analýzy za použití tenkých submilimetrových a 5 mm řezů zjištěny srovnatelné výsledky ($p = 0,564$) s mediánem rozdílu 31,5 ml, kdy ve všech případech byly vyšší naměřené objemy při použití tenkých vrstev.

Při srovnání měření celkového objemu jater (TLV) automatickou a manuální volumometrií se výsledky významně nelišily ($p = 0,909$). Při manuální metodě byl průměrný TLV 1772 ml (medián = 1719,5 ml) a při automatické způsobu měření 1759,3 ml (medián = 1706,5 ml). Bez statistické významnosti jsou také výsledky měření FLRV oběma metodami ($p = 0,195$) – manuálně byl průměr FLRV 519,4 ml (medián = 504 ml) automaticky 556,8 ml (medián = 526,5 ml). Průměrný rozdíl FLRV při obou metodách byl 68,5 ml (medián = 66,1 ml), (Obrázek 4).



Obrázek 4 - Krabicový graf se srovnáním výsledných objemů FLRV manuální i automatickou CT volumetrie

Porovnání hodnot získaných oběma hodnotiteli

Při hodnocení délky provádění volumetrie a objemů naměřených FLRV a TLV automaticky i manuálně nebyly u obou hodnotících radiologů zjištěny statisticky významné rozdíly. To svědčí pro nezávislost kvality výsledků na odborné zkušenosti vyšetřujícího.

3 Diskuze

Snížená funkce jater po jejich zmenšení při resekčních chirurgických výkonech může vést k jaterní insuficienci s vysokým rizikem fatálních důsledků pro organismus (Červinková. In: Ehrmann, Hůlek a kol., 2010). Je proto nezbytná snaha o minimalizaci komplikací již před chirurgickou léčbou. Z těchto důvodů je důležité u pacientů s primární či sekundární malignitou jater, kteří jsou kandidáty k jaterní resekci, před operací zjistit hodnotu předpokládaného zbytkového objemu jater po výkonu. Jako hlavní

prediktivní faktor mortality a morbiditity po jaterní resekci se kromě funkční kapacity jednoznačně ukázal právě objem ponechaného jaterního parenchymu po resekci (dále FLRV) postižených částí jater. Úspěch velké jaterní resekce předpokládá kvalitní regeneraci jater. Ta je určena již před operací několika nezávislými faktory, z nichž nejdůležitější jsou věk, pohlaví, BMI, předchozí chemoterapie a překvapivě také počet krevních destiček v cirkulaci (Pagano et Gruttadauria, 2014). Při stanovování objemu jater včetně FLRV se významně uplatňují zobrazovací metody. Zásadní úlohu v hodnocení FLRV má jeho měření pomocí CT, eventuálně MR volumetrie (D'Onofrio et al., 2014). V současnosti nejdostupnější a nejpoužívanější je analýza objemu jater pomocí CT volumetrie, při které je možné posuzovat nejen FLRV, objem celého orgánu a resekované části jater, ale také počet a celkový objem metastáz, objem a uspořádání jednotlivých jaterních segmentů a umístění virtuální resekční jaterní linie s možností vytvoření prostorového modelu cévního řečiště jater. V prezentovaných studiích jsme se zabývali dvěma tématy, která mají souvislost s léčbou a diagnostikou jaterních nádorů použitím zobrazovacích metod. První studované téma se týkalo problematiky augmentace jaterní tkáně před rozsáhlou resekci metastazujícího kolorektálního karcinomu. V našich zeměpisných šířkách je zásadně rozdílná kvalita jaterního parenchymu při postižení hepatocelulárním karcinomem od kvality jaterní tkáně při metastatickém rozsevu. U nás a v celé střední Evropě totiž primární karcinom jater z drtivé většiny vzniká na podkladě předchozí cirhózy, která se nejčastěji rozvíjí při toxickém (tj. převážně alkoholickém) nebo méně často posthepatitickém poškození (Sanyal et al., 2010). Tato onemocnění jater pak negativně ovlivňují regeneraci. Naopak jen výjimečně vzniká primární tumor 'de novo' ve zdravém či minimálně poškozeném jaterním parenchymu. Metastázy jater se naopak objevují zpravidla ve zdravém parenchymu jater.

V druhé studii jsme se zaměřili na neméně důležitou diagnostiku jaterních objemů s cílem stanovit celý objem jater, FLRV a rychlost měření dvěma různými metodami CT volumetrie, manuální a automatickou. Záměrem bylo vyhodnotit na rozšířeném souboru ze studie I, která metoda je vhodnější pro klinickou praxi.

HSC v regeneraci jater

Jednou z možností pro rychlejší dosažení dostatečného nárůstu FLRV je další stimulace regeneračního procesu v játrech. Pouze částečně je dnes známý přesný mechanismus efektu transplantovaných hematopoetických kmenových buněk na regeneraci poškozené jaterní tkáně. Tyto buňky vykazují diferenciační plasticitu, která jim umožňuje vyvíjet se do různých typů buněk. Dosud není shoda v otázce vzájemného vztahu mezi hepatocyty, oválnými buňkami a HSC, které pravděpodobně podporují regeneraci jater prostřednictvím aktivace oválných buněk (Fausto et al., 2012, Michalopoulos, 2010). Předchozí experimentální studie poukázaly na dobrý efekt vpravení multipotentních mezenchymálních buněk do portální žíly opačného laloku jater po předchozí ligaci pravostranné větve portální žíly (Liška et al., 2009). Vedle autologních kmenových buněk separovaných z periferní krve po předchozí podkožní aplikaci G-CSF se též používají CD133+ kmenové buňky získané po centrifugaci z aspirátu kostní dřeně odebrané z crista iliaca posterior superior. Ve shodě s nepočtenou zahraniční literaturou jsme v naší studii zjistili pozitivní efekt autologních HSC na růst zbytkového objemu jater po resekci během 3 týdnů po aplikaci přes portální řečiště. V jiných studiích zabývajících se stejnou problematikou byl podáván vždy pouze jeden typ HSC, a to buď dřeňové (Furst et al., 2007, Schulte am Esch et al., 2012) nebo periferní (Canepa et al., 2013). Výsledky těchto autorů jsou ve shodě s našimi závěry. V literatuře jsme nenalezli zmínku o testování a srovnání efektu obou typů HSC, jak jsme to prováděli v naší studii.

Z ne zcela jasných důvodů jsme zjistili signifikantně vyšší přírůstek FLRV u pacientů, kteří obdrželi HSC obsažené v produktu separovaném z periferní krve na hematologickém oddělení. Tato skutečnost by mohla být způsobena dosud neznámým faktorem nebo skrytou specifickou vlastností HSC odvozených z periferní krve. Kmenové buňky z periferní krve jsou více variabilní s potenciálně vyšší schopností tvorby cytokinů a eventuálně i silnější vazby na receptory imunitních buněk v játrech i jiných orgánech. Nové vlastnosti získávají pravděpodobně periferní HSC během tzv. procesu mobilizace, při němž dochází složitějšími molekulárními mechanismy k jejich uvolňování z dřeně do periferní krve (Moore, 2013).

Jiná nejasná otázka se týká vztahu použitých kmenových buněk k progresi nádorového růstu. Vzestup celkového objemu metastáz po PVE s následným kontralaterálním podáním HSC byl nalezen téměř u všech pacientů. Avšak progresi metastáz nebyla statisticky významná ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů, u nichž byla provedena pouze PVE. Podíl jednotlivých faktorů (regenerace po PVE, vliv HSC) na nádorovou progresi není přesně znám, avšak velmi pravděpodobně k růstu nádorových buněk též podstatně přispívá arteriální odpověď (arterial buffer response), což je fenomén vyskytující se po PVE. Je charakterizován vzestupem arteriálního průtoku krve v játrech po částečném uzavření portálního řečiště (Lautt, 2007).

Volumetrické metody

Jak již bylo uvedeno v přehledu problematiky, uplatňuje se při předoperačním i pooperačním měření objemu jater CT nebo MR jaterní volumetrie (Gotra et al., 2017, Chartrand et al., 2017). Analýza se provádí manuálně (Perandini et al., 2011, Pupulim et al., 2018, Suzuki et al., 2011), semiautomaticky (Cai et al., 2016, Gotra et al., 2017, Noschinski et al., 2015, Zhou et al., 2010) nebo automaticky (Hu et al., 2016, Wang et al., 2016) a uživatel má tedy na tomto hodnocení různý podíl s odlišným stupněm interakce při segmentaci dle typu zvolené metody. V naší studii II bylo prokázáno výrazně rychlejší měření jaterních objemů pomocí automatické CT volumetrie. Ruční měření umožňuje precizní analýzu s dodržáním přesného ohraničení mezi jaterním okrajem a mimojaterních tkání, je však značně časově náročnější. Také starší i recentní zahraniční literatura srovnávající manuální, semiautomatickou a automatickou metodu měření ukazuje významnou korelaci získaných výsledků mezi všemi způsoby měření (Hermoye et al., 2005, Suzuki et al., 2011, Yang et al., 2018). Pozitivní je naše zjištění, že kvalitní a v praxi použitelné výsledky lze získat nejen od zkušeného uživatele, ale také od méně zkušeného radiologa s krátkou praxí v oboru a bez získané postgraduální specializace.

U zdravých jater je za dostatečný objem FLRV považován 25 % z celkového objemu jater, někteří autoři udávají tuto hodnotu 20 % a jiní až kolem 30 % (Abdalla et al., 2001, Pamecha et al., 2009). Schindl a kol. udávají jako kritickou hodnotu 26,6 %, pod kterou se významně zvyšuje riziko

pooperační jaterní insuficience (Schindl et al., 2005). U cirhózy či jinak poškozených jater (např. předchozí chemo či radioterapií) je za hraniční hodnotu objemu jater považován 40 % z celkového objemu. Mimo procentuální poměr FLRV k celým játrům, je také důležité absolutní číslo objemu jater, který zřejmě stejně dobře či lépe vyjadřuje funkční kapacitu (Furst et al., 2007).

U pacientů, kteří byli hodnoceni automatickou CT volumometrií, byly pro analýzu vyzkoušeny milimetrové či submilimetrové řezy (nejčastěji širší 0,75 mm) a rekonstruované širší, nejčastěji 5 mm vrstvy (v několika případech 2 - 4 mm vrstvy). Při použití širších vrstev dochází při CT volumometrii oproti segmentaci jater pomocí tenkých řezů přirozeně k mírnému podhodnocení skutečného objemu jaterního parenchymu. Správný objem jater tak více odpovídá analýze prostřednictvím tenkých dat. Rozdíly mezi výsledky se však podstatně neliší a nemají žádný klinický význam. Lze tedy vyloučit závislost v praxi použitelných výsledků na volbě standardně silných či tenkých vrstev při CT volumometrii jater. To je velmi důležité pro manuální volumometrii, při které se běžně používají široké řezy.

Mimo CT volumetrie existují ještě další v praxi méně využívané možnosti zobrazovacích metod analýzy objemu jater. MR volumetrie má srovnatelné výsledky s CT volumetrií (Gloger et al., 2010, Chartrand et al., 2017, Masoumi et al., 2012). Také data z magnetické rezonance jater lze zpracovávat pomocí manuálních, semiautomatických nebo automatických aplikací. Rovněž automatická MR volumetrie výrazně šetří čas oproti ručnímu měření.

Novým trendem v jaterní volumetrii je snaha o modelování mikrostruktury jater s mikrovaskularizací, které by dovolilo stanovit přesnou a hlavně skutečnou hranici jaterních segmentů, která většinou neodpovídá používaným klasifikačním schémátům. Pokud toto úsilí povede k pozitivním výsledkům, mohlo by být v budoucnosti možné určit u každého kandidáta resekce jater jeho ideální individuální resekční linii v játrech (Svobodová et al., 2015).

Spektrum jaterních lézí stejně jako současné možnosti diagnostiky a léčby jaterních nádorů je značně široké. Není v silách jedné osoby ani oboru pojmut komplexně celou problematiku. Nutný je multidisciplinární přístup

s účastí chirurga, gastroenterologa, onkologa a radiologa. Podobně jako v jiných odvětvích medicíny je vhodné v každém onkologickém centru vytváření jaterních týmů s pravidelným setkáváním v rámci jaterních vizit a indikačních seminářů. V ideálním případě by měl radiolog zastřešovat celý jaterní tým a koordinovat adekvátní péči o pacienta, zejména diagnostický proces, případně i léčbu.

4 Závěry

Tato práce potvrzuje velký význam hledání nových způsobů augmentace růstu jater před chirurgickou léčbou. Hematopoetické kmenové buňky jsou v této otázce velkým příslibem. U nádorů jater se v budoucnu jistě bude stále rozšiřovat počet pacientů, kteří budou schopni podstoupit bezpečnou a radikální resekci jater s nadějí na úplné vyléčení. Zároveň se jako pozitivní trend ukazuje vývoj nových výpočetních semiautomatických či již plně automatických aplikací v radiologické diagnostice. Jednou z nich je studovaná automatická CT volumetrie. V následující části jsou shrnuty závěry podle jednotlivých cílů obou studií v bodech.

Studie I

- Hematopoetické kmenové buňky spolu s PVE způsobují spolehlivější a větší nárůst FLRV oproti samotné PVE. Díky tomu je možné provést bezpečnou a radikální resekci u většího počtu pacientů s jaterním nádorem.
- Síla účinku hematopoetických kmenových buněk je závislá na zdroji, ze kterého pochází. HSC z periferní krve umožňují větší nárůst FLRV oproti kmenovým buňkám z kostní dřeně. Při využívání HSC je tak nutná pozornost při posouzení přínosu a rizika různých způsobů odběru s ohledem na účinek buněk podle místa původu.

Studie II

- Automatická CT volumometrie je rychlejší a srovnatelně přesná oproti manuální CT volumometrii. Významně šetří čas vyšetřujícího v rutinní praxi a usnadňuje analýzu jaterních nádorů, segmentů a cévního řečiště včetně určení polohy virtuální resekcční linie.
- Při automatické i manuální CT volumometrii nebyla prokázána závislost časů měření a výsledných objemů na zkušenosti vyšetřujícího.

5 Literatura

- ABDALLA, E. K., HICKS, M. E. & VAUTHEY, J. N. 2001. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg*, 88, 165-75.
- ADAM, R., WICHERTS, D. A., DE HAAS, R. J., CIACIO, O., LEVI, F., PAULE, B., DUCREUX, M., AZOULAY, D., BISMUTH, H. & CASTAING, D. 2009. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol*, 27, 1829-35.
- AKGUL, O., CETINKAYA, E., ERSOZ, S. & TEZ, M. 2014. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol*, 20, 6113-22.
- ANANTHAKRISHNAN, A., GOGINENI, V. & SAEIAN, K. 2006. Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin Intervent Radiol*, 23, 47-63.
- CAI, W., HE, B., FAN, Y., FANG, C. & JIA, F. 2016. Comparison of liver volumetry on contrast-enhanced CT images: one semiautomatic and two automatic approaches. *J Appl Clin Med Phys*, 17, 118-127.
- CANEPA, M. C., QUARETTI, P., PEROTTI, C., VERCELLI, A., RADEMACHER, J., PELOSO, A., BARBIERI, L., FRANCHI, E., BRIANI, L., GASPARI, A., BRUGNATELLI, S., PEDRAZZOLI, P., DIONIGI, P. & MAESTRI, M. 2013. Autologous CD133+ cells augment the effect of portal embolization. *Minerva Chir*, 68, 163-8.
- ČERVINKOVÁ, Z. 2010. Funkce jater. In: EHRMANN, J. & HŮLEK, P. (eds.) *Hepatologie*. Praha: Grada Publishing.
- D'ONOFRIO, M., DE ROBERTIS, R., DEMOZZI, E., CROSARA, S., CANESTRINI, S. & POZZI MUCELLI, R. 2014. Liver volumetry: Is imaging reliable? Personal experience and review of the literature. *World J Radiol*, 6, 62-71.

- FAUSTO, N. 2004. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology*, 39, 1477-87.
- FAUSTO, N., CAMPBELL, J. S. & RIEHLE, K. J. 2012. Liver regeneration. *J Hepatol*, 57, 692-4.
- FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., ERVIK, M., DIKSHIT, R., ESER, S., MATHERS, C., REBELO, M., PARKIN, D. M., FORMAN, D. & BRAY, F. 2013. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11*. [Online]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available: <http://globocan.iarc.fr> .
- FURST, G., SCHULTE AM ESCH, J., POLL, L. W., HOSCH, S. B., FRITZ, L. B., KLEIN, M., GODEHARDT, E., KRIEG, A., WECKER, B., STOLDT, V., STOCKSCHLADER, M., EISENBERGER, C. F., MODDER, U. & KNOEFEL, W. T. 2007. Portal vein embolization and autologous CD133+ bone marrow stem cells for liver regeneration: initial experience. *Radiology*, 243, 171-9.
- GLOGER, O., KUHN, J., STANSKI, A., VOLZKE, H. & PULS, R. 2010. A fully automatic three-step liver segmentation method on LDA-based probability maps for multiple contrast MR images. *Magn Reson Imaging*, 28, 882-97.
- GOTRA, A., SIVAKUMARAN, L., CHARTRAND, G., VU, K. N., VANDENBROUCKE-MENU, F., KAUFFMANN, C., KADOURY, S., GALLIX, B., DE GUISE, J. A. & TANG, A. 2017. Liver segmentation: indications, techniques and future directions. *Insights Imaging*, 8, 377-392.
- HERMOYE, L., LAAMARI-AZJAL, I., CAO, Z., ANNET, L., LERUT, J., DAWANT, B. M. & VAN BEERS, B. E. 2005. Liver segmentation in living liver transplant donors: comparison of semiautomatic and manual methods. *Radiology*, 234, 171-8.
- HU, P., WU, F., PENG, J., LIANG, P. & KONG, D. 2016. Automatic 3D liver segmentation based on deep learning and globally optimized surface evolution. *Phys Med Biol*, 61, 8676-8698.
- CHARTRAND, G., CRESSON, T., CHAV, R., GOTRA, A., TANG, A. & DE GUISE, J. A. 2017. Liver Segmentation on CT and MR Using Laplacian Mesh Optimization. *IEEE Trans Biomed Eng*, 64, 2110-2121.
- LAUTT, W. W. 2007. Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: Vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction. *Hepatol Res*, 37, 891-903.

- LEPORRIER, J., MAUREL, J., CHICHE, L., BARA, S., SEGOL, P. & LAUNOY, G. 2006. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*, 93, 465-74.
- LIŠKA, V., SLOWIK, P., EGGENHOFER, E., TŘEŠKA, V., RENNER, P., POPP, F. C., MIRKA, H., KOBR, J., SÝKORA, R., SCHLITT, H. J., HOLUBEC, L., CHLUMSKÁ, A., SKALICKÝ, T., MATĚJOVIČ, M. & DAHLKE, M. H. 2009. Intraportal injection of porcine multipotent mesenchymal stromal cells augments liver regeneration after portal vein embolization. *In Vivo*, 23, 229-35.
- LIU, C. Y., CHEN, K. F. & CHEN, P. J. 2015. Treatment of Liver Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 5, a021535.
- LODEWICK, T. M., ARNOLDUSSEN, C. W., LAHAYE, M. J., VAN MIERLO, K. M., NEUMANN, U. P., BEETS-TAN, R. G., DEJONG, C. H. & VAN DAM, R. M. 2016. Fast and accurate liver volumetry prior to hepatectomy. *HPB (Oxford)*, 18, 764-72.
- MASOUMI, H., BEHRAD, A., POURMINA, M. A. & ROOSTA, A. 2012. Automatic liver segmentation in MRI images using an iterative watershed algorithm and artificial neural network. *Biomedical Signal Processing and Control*, 7, 429-437.
- MICHALOPOULOS, G. K. 2010. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol*, 176, 2-13.
- MITTAL, S. & EL-SERAG, H. B. 2013. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol*, 47 Suppl, S2-6.
- MOORE, M. A. S. 2013. Hematopoietic Stem Cells. In: LANZA, R., LANGER, R. & VACANTI, J. P. (eds.) *Principles of Tissue Engineering*. Elsevier Science.
- NOSCHINSKI, L. E., MAIWALD, B., VOIGT, P., WILTBERGER, G., KAHN, T. & STUMPP, P. 2015. Validating New Software for Semiautomated Liver Volumetry--Better than Manual Measurement? *Rofo*, 187, 788-94.
- PAGANO, D. & GRUTTADAURIA, S. 2014. Impact of future remnant liver volume on post-hepatectomy regeneration in non-cirrhotic livers. *Front Surg*, 1, 10.
- PAMECHA, V., LEVENE, A., GRILLO, F., WOODWARD, N., DHILLON, A. & DAVIDSON, B. R. 2009. Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *Br J Cancer*, 100, 617-22.
- PERANDINI, S., FACCIOLI, N., INAMA, M. & POZZI MUCELLI, R. 2011. Freehand liver volumetry by using an electromagnetic pen tablet: accuracy, precision, and rapidity. *J Digit Imaging*, 24, 360-5.
- PUPULIM, L. F., RONOT, M., PARADIS, V., CHEMOUNY, S. & VILGRAIN, V. 2018. Volumetric measurement of hepatic tumors: Accuracy of manual

- contouring using CT with volumetric pathology as the reference method. *Diagn Interv Imaging*, 99, 83-89.
- SANYAL, A. J., YOON, S. K. & LENCIONI, R. 2010. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist*, 15 Suppl 4, 14-22.
- SCHINDL, M. J., REDHEAD, D. N., FEARON, K. C., GARDEN, O. J., WIGMORE, S. J., EDINBURGH LIVER, S. & TRANSPLANTATION EXPERIMENTAL RESEARCH, G. 2005. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*, 54, 289-96.
- SCHULTE AM ESCH, J., KNOEFEL, W. T., KLEIN, M., GHODSIZAD, A., FUERST, G., POLL, L. W., PIECHACZEK, C., BURCHARDT, E. R., FEIFEL, N., STOLDT, V., STOCKSCHLADER, M., STOECKLEIN, N., TUSTAS, R. Y., EISENBERGER, C. F., PEIPER, M., HAUSSINGER, D. & HOSCH, S. B. 2005. Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration. *Stem Cells*, 23, 463-70.
- SCHULTE AM ESCH, J., SCHMELZLE, M., FURST, G., ROBSON, S. C., KRIEG, A., DUHME, C., TUSTAS, R. Y., ALEXANDER, A., KLEIN, H. M., TOPP, S. A., BODE, J. G., HAUSSINGER, D., EISENBERGER, C. F. & KNOEFEL, W. T. 2012. Infusion of CD133+ bone marrow-derived stem cells after selective portal vein embolization enhances functional hepatic reserves after extended right hepatectomy: a retrospective single-center study. *Ann Surg*, 255, 79-85.
- SUZUKI, K., EPSTEIN, M. L., KOHLBRENNER, R., GARG, S., HORI, M., OTO, A. & BARON, R. L. 2011. Quantitative radiology: automated CT liver volumetry compared with interactive volumetry and manual volumetry. *AJR Am J Roentgenol*, 197, W706-12.
- SVOBODOVÁ, M., JIŘÍK, M., VČELÁK, P., LUKEŠ, V., RYBA, T., HOŠEK, P., BAJCUROVÁ, K., LUDVÍK, J., MÍRKA, H., TONAR, Z., TŘEŠKA, V. & LIŠKA, V. 2015. Software LISA – virtuální resekcce jater pro urychlení a usnadnění předoperačního plánování. *Rozhl Chir*, 94, 485-490.
- TŘEŠKA, V., SKALICKÝ, T., SUTNAR, A., LIŠKA, V., FICHTL, J., KINKOROVÁ, J., VACHTOVÁ, M. & NARŠANSKÁ, A. 2013. Prognostic importance of some clinical and therapeutic factors for the effect of portal vein embolization in patients with primarily inoperable colorectal liver metastases. *Arch Med Sci*, 9, 47-54.
- VERHULST, S., BEST, J., VAN GRUNSVEN, L. A. & DOLLE, L. 2015. Advances in hepatic stem/progenitor cell biology. *Excli j*, 14, 33-47.

- WANG, J., CHENG, Y., GUO, C., WANG, Y. & TAMURA, S. 2016. Shape-intensity prior level set combining probabilistic atlas and probability map constrains for automatic liver segmentation from abdominal CT images. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 11, 817-26.
- YANG, X., YANG, J. D., LEE, S., HWANG, H. P., AHN, S., YU, H. C. & YOU, H. 2018. Estimation of Standard Liver Volume Using CT Volume, Body Composition, and Abdominal Geometry Measurements. *Yonsei Med J*, 59, 546-553.
- ZHOU, J. Y., WONG, D. W., DING, F., VENKATESH, S. K., TIAN, Q., QI, Y. Y., XIONG, W., LIU, J. J. & LEOW, W. K. 2010. Liver tumour segmentation using contrast-enhanced multi-detector CT data: performance benchmarking of three semiautomated methods. *Eur Radiol*, 20, 1738-48.

6 Seznam publikací

Kapitoly v monografii:

- Ferda J, Kreuzberg B, Ferdová E, Baxa J, Vondráková A, Tupý R, Kastner J, Mírka H, Malán A, **Ludvík J**. *Inovativní zobrazovací metody*. Praha: Galén, [2015]. ISBN 978-80-7492-186-5.

Články v odborných časopisech s IF (impact factor)

- **Ludvík J**, Duras P, Třeška V, Matoušková T, Brůha J, Fichtl H, 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. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2017, 40(5). ISSN 0174-1551.(IF – 2,191)

- Baxa J, Matouskova T, **Ludvík J**, et al. Single-source Dual-energy CT as a Part of 18 F-FDG PET/CT: Direct Comparison of Iodine-related and Metabolic Parameters in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Research*. 2018, **38**(7), 4131-4137. ISSN 0250-7005. (IF – 1,937)
- Hromádka M, Seidlerova J, Suchý D, Rajdl D, Lhotský J, **Ludvík J**, Rokyta J, Baxa J. Myocardial fibrosis detected by magnetic resonance in systemic sclerosis patients – Relationship with biochemical and echocardiography parameters. *International Journal of Cardiology*. 2017, 249, 448-453. ISSN 01675273. (IF – 6,189)
- Kalfert D, Ludvikova M, Topolcan O, Celakovsky P, Kucera R, Windrichova J, **Ludvík J**, Skalova K, Kulda V, Pesta M, Plzak J. Serum Levels of IGF-1 and IGFBP-3 in Relation to Clinical and Pathobiological Aspects of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Anticancer Research*. 2017, 37(6). ISSN 02507005. (IF – 1,937)

Články v odborných recenzovaných časopisech bez IF

- Svobodová M, Jiřík M, Včelák P, Lukeš V, Ryba T, Hošek P, Bajcurová K, **Ludvík J**, Mírka H, Tonar Z, Třeška V, Liška V. 2015. Software LISA – virtuální resekce jater pro urychlení a usnadnění předoperačního plánování. *Rozhl Chir*, 94, 485-490. ISSN: 0035-9351
- **Ludvík J**, Baxa J, Ferda J, Mírka H, Třeška V. Segmentace jater u pacientů s jaterními nádory, využití CT volumetrie před resekcí léčbou. *Ces Radiol* – zasláno k publikaci, v recenzním řízení.

Přednášky

- Evropský radiologický kongres, 4. - 8.3. 2015 Vídeň. Future liver remnant volume estimation after portal vein embolization and contralateral application of stem cells.

- Plzeňský lednový den, 23.1. 2014 Šafránkův pavilon. Vývoj objemu jater po portální embolizaci a kontralaterální aplikaci kmenových buněk.
- Plzeňské dny zobrazovacích metod, 22. a 23.4. 2016 Darovanský dvůr. Cévní zásobení a segmentární anatomie jater, využití při volumometrii.
- 55. Studentská vědecká konference LFP UK. 22.4. 2015 Plzeň, Šafránkův pavilon. Hodnocení FLRV po portální embolizaci a kontralaterální aplikaci kmenových buněk.
- 15. Plzeňský den, 5.11.2016. Plzeňský Prazdroj, konferenční centrum Secese. Cévní zásobení a segmentární anatomie jater, využití při volumetrii.
- Lékařský seminář KZM LF UK a FN Plzeň, 23.6. 2014. Korelace radiodiagnostických nálezů s nálezy patologicko – anatomickými.
- Lékařský seminář KZM LF UK a FN Plzeň, 22.6. 2016. Zajímavé a poučné nálezy v neuroradiologické diagnostice.
- Imaging visions, 15. a 16.5. 2013 Darovanský dvůr. Bolesti hlavy u mladé ženy – kazuistika.
- Imaging visions, 14. a 15.5.2014 Darovanský dvůr. Závažná příčina bolestí epigastria – kazuistika.