

# Jste-li na pochybách, zeptejte se odborníka



## MARC BEISHON

Redaktor, editor a volný novinář zaměřující se na řadu tematických oblastí včetně nejširších aspektů terapie karcinomů

**Žádný patolog nemůže být odborníkem na každý typ karcinomu. Ale jak dokázal nedávný evropský průzkum, lze udělat mnoho pro výrazné zvýšení přesnosti diagnóz, a to zejména u vzácných typů rakoviny.**

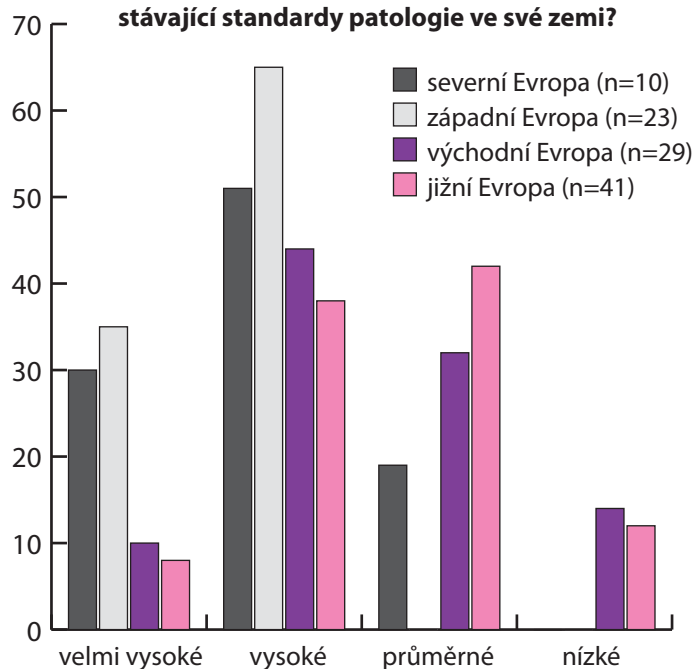
Nejkvalitnější léčba, založená na klinických doporučených postupech pečlivě přizpůsobených jednotlivým pacientům, se může mýjet účinkem, pokud patologická zpráva obsahuje chybnou diagnózu. Získání správného patologického nálezu je však stále obtížnější díky skutečnosti, že výzkum umožňuje identifikovat stále více a více nových molekulárních subtypů, z nichž mnohé mají významný vliv na výběr léčby. Je tomu tak zejména u vzácně se objevujících typů nádorových onemocnění, protože se s nimi většina patologiů setkává velmi málo na to, aby s jejich terapií měli zkušenosti.

Ve snaze o řešení zmíněného problému uskutečnila iniciativa *Rare Cancers Europe* spolu s *European Society of Pathology* minulý rok průzkum, jehož cílem bylo dozvědět se více o fungování onkologické patologie v Evropě a identifikovat příležitosti k jejímu zkvalitnění.

Odpovědi od 123 patologiů z 37 evropských zemí ukázaly, že až dvě třetiny z nich hodnotí existující patologický standard ve svých zemích jako vysoký nebo velmi vysoký, téměř polovina patologiů z východoevropských a jihoevropských zemí uvedla, že standard je průměrný nebo nízký. Průzkum též odhalil důvody k obavám z míry kvality zapojení patologiů do multidisciplinárních týmů a z velikosti podílu „atypických“ nebo „podezřelých“ nálezů zasílaných k získání druhého odborného názoru. Pozornost zaslouží též úroveň klinické zpětné vazby na patologické zprávy od klinických lékařů a účast lékařů na poradách pro zajištění kvality.

„Důsledky jsou na první pohled alarmující,“ říká Angelo Paolo Dei Tos, ředitel patologicko-anatomického oddělení Všeobecné nemocnice v italském Trevisu a člen mnoha skupin zaměřených na patologii měkkých tkání a kostí, jenž pomáhal s organizací průzkumu. „Je tomu tak

## Jak byste v mezinárodním měřítku hodnotili stávající standardy patologie ve své zemi?



Mezinárodní průzkum *Patologie u vzácných nádorů (2012)* byl společnou iniciativou *Rare Cancers Europe* a *European Society of Pathology*. Zjištění uvedena zde a v následných grafech jsou založena na 123 odpovědích z 37 evropských zemí.

Zdroj: Mezinárodní průzkum *Patologie u vzácných nádorů (2012)* <http://tinyurl.com/cancerpathologysurvey>

zejména, když jsou posuzovány společně se zjištěními dřívější studie, publikované minulý rok v časopise „*Annals of Oncology*“ (23:2442–49), která srovnávala počáteční diagnózu sarkomu s odbornými posudky ve třech evropských regionech a ukázala, že až 40 % diagnóz je nepřesných,“ dodává. Další studie ukázaly, že rozpory ve výši okolo 30% existují pravděpodobně ve většině evropských zemí. „Zdá se, že se toto procento během let příliš nezměnilo,“ říká Dei Tos. Se zapálením pro věc však zdůrazňuje, že odpověď spočívá spíše než v obviňování v konstruktivním usilování zdravotnických systémů o nápravu.

## Druhý názor

„Patologové vědí, že když vidíte vzácný nádor, máte dvě možnosti – buď požádáte o druhý názor, nebo ne,“ říká Dei Tos. „Ve Spojených státech je téměř standardní postup vyžádat si druhý názor, a to zejména v soukromé praxi, protože takový krok je obvykle hrazen z pojištění a je zde snaha zabránit soudním sporům v případě chyb. Ve většině Evropy je však rozhodnutí většinou závislé na dobré vůli patologa. Povinný systém druhého názoru zatím mají pouze Francie a Švédsko.“

Ve studii časopisu *Annals of Oncology* byly histologické údaje pacientů se sarkomem ze dvou regionů ve Francii a jednoho v Itálii



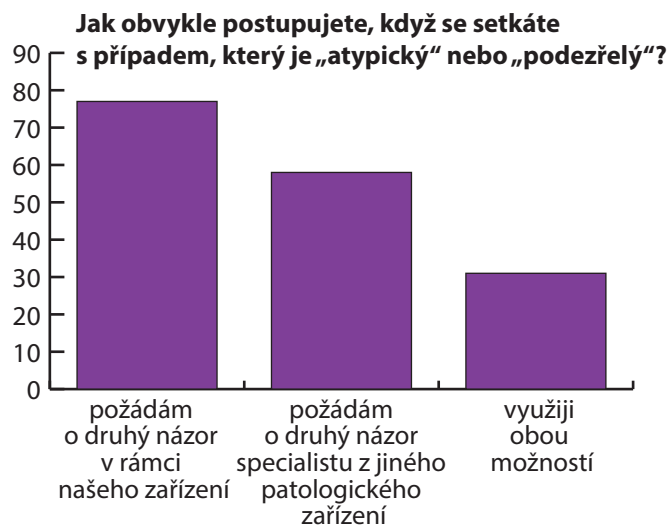
## „Složitost a vzácnost těchto nádorů může vést k tomu, že stanovení diagnózy mimo specializovaná centra bude téměř nemožné.“

po dobu dvou let zasílány regionálním či národním odborníkům pro získání druhého názoru. Šlo o pokračování studie provedené v jedné oblasti Francie, která ukázala, že „pouze u 54 % pacientů zahrnutých do studie byla zjištěna plná shoda mezi primární diagnózou a druhým názorem“. Klíčovým bodem této studie je, že údaje byly zasílány odborníkům na sarkom – druhý názor je možné samozřejmě získat i ve stejném zařízení nebo v jiné laboratoři či zařízení, jež nemusejí

mít dostatečné odborné znalosti. Autoři studie opět zdůrazňují, že jakékoli rozpory nejsou považovány za chyby nebo „nesprávnou diagnózu“, ale za „přiznanou potřebnost asistence“.

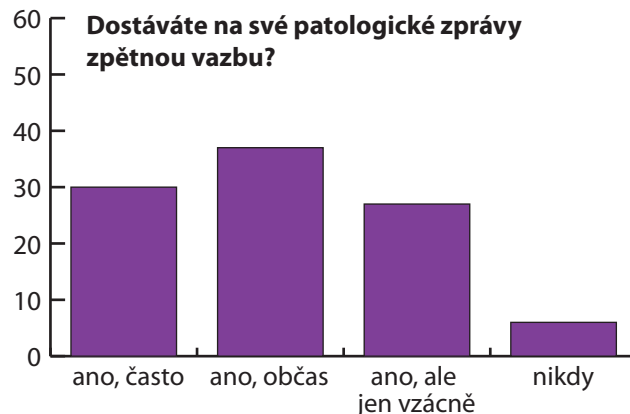
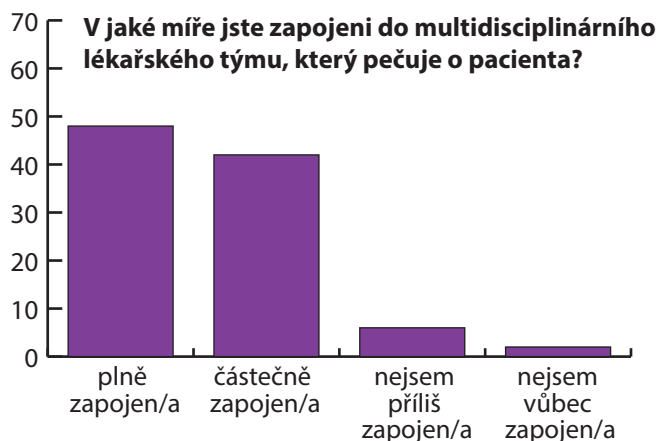
Podrobné výsledky ze studie provedené ve třech regionech ukazují, že plné shody mezi první diagnózou a expertním druhým názorem bylo dosaženo v 56% případů (celkem 824), částečné shody ve 35% (stejná diagnóza nádoru jako takového, ale různý stupeň nebo histologický subtyp) a naprosté neshody bylo dosaženo v 8% případů (včetně toho, zda je nádor ve skutečnosti benigní spíše než maligní).

Jak Dei Tos zdůrazňuje, hlavním problémem u sarkomu je, že počet identifikovaných subtypů se během uplynulé dekády rapidně zvýšil. „V současné době známe až 90 histologických subtypů, které vypadají různě, a stanovení správné diagnózy může vyžadovat oporu v sofistikované imunohistochemii a molekulární genetice. Avšak složitost spolu s řídkým výskytem mnoha z těchto nádorů – většina patologů se s nimi řadu let vůbec neseťká – může způsobit, že jejich diagnostikování mimo specializovaná centra bude téměř nemožné.“



### Morfologie před molekulární patologií

„Dobrá patologie začíná vyšetřením nádorových preparátů pod mikroskopem,“ říká Dei Tos, „a nikoli rychlým provedením komplikovaných testů.“ V této fázi jsou odborné znalosti kritickým bodem. „Když vložíme v našem centru preparát pod mikroskop, stanovíme si v duchu diferenciální diagnózu na základě morfologie buněk – podle



jejich tvaru a velikosti. Teprve poté používáme imunohistochemické nebo molekulární testy, abychom potvrdili nebo vyloučili další věci. Naši patologové se každý den setkávají se vzácnými onemocněními, která ostatní nemusejí nikdy vidět – jsou tedy pro nás běžná, ale naše odborné znalosti a zkušenosti jsou díky tomu poměrně jedinečné, zvláště proto, že někteří z nás mají velmi podrobné znalosti o konkrétních subtypech.“

„Vzácné sarkomy mohou často napodobovat karcinomy a lymfomy,“ dodává, „a atributy, jako je nekróza a mitotická aktivita mohou vypadat



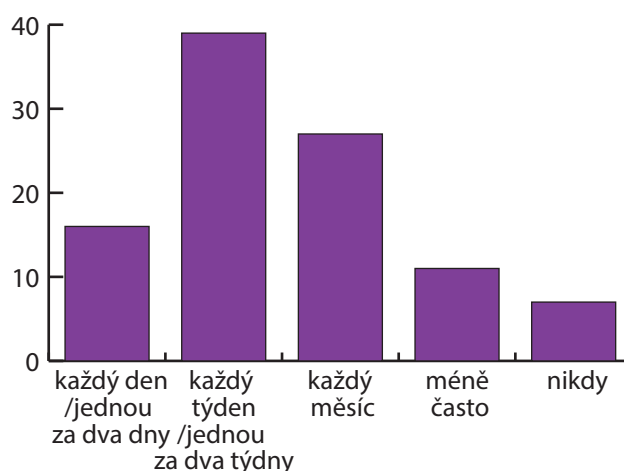
maligně, ale maligní být nemusí, zatímco léze, které vypadají indolentně a benigně, mohou ve skutečnosti představovat vysoce agresivní nádory.“ Zkoumání exprese látek, jako je cytokeratin, rovněž může vést k zaměně sarkomů za jiné typy nádorů, které je též exprimují.

V článku věnovaném patologii a genetice, publikovaném v časopisu *Annals of Surgical Oncology* (2010), Dei Tos uvedl: „I za přítomnosti nejmodernějších molekulárních technik by přesné morfoloické posouzení mělo být hlavní částí diagnostiky... ze dvou jednoduchých důvodů: žádná charakteristická genetická aberace není přítomna ve 100% případech určitého nádoru... a stejná genetická aberace může být přítomna ve vzájemně nesouvisejících nádorech.“

„Onkologové začínají věřit, že molekulární patologie je zlatý standard – ale já jim říkám, že často vidím dokonalý molekulární test provedený u špatného nádoru. Genetika ale může být velmi cenná, když je založena na správné morfologii.“

Důsledky nesprávného diagnostikování typu sarkomu nebo nerozeznání, že jde o sarkom, významně nabývají na závažnosti díky výraznému nárůstu možností léčby, které jsou k dispozici. „Není tomu tak dávno, kdy byly možnosti omezeny hlavně na chirurgický zákrok, případně radioterapii a standardní chemoterapie měla u všech typů

### Jak často se účastníte porad zaměřených na zajišťování kvality, abyste si byli jisti diagnózou?



**„Mnohokrát vidím dokonalý molekulární test provedený na nesprávném nádoru“**

## „Není tomu tak proto, že by nešlo o dobré pathology – je to způsobeno nedostatkem každodenních zkušeností s těmito vzácnými subtypy“

sarkomů pouze omezený účinek,” říká Dei Tos. Nyní se dramaticky otevřel molekulární a cytotoxický terén pro cílení na subtypy a bylo dokázáno, že například angiosarkom, o němž se Dei Tos obzvláště zajímá, reaguje na chemoterapii látkami, jako jsou taxany, a na antiangiogenní přípravky, zatímco jiné subtypy reagují na jiné léky, včetně cílené terapie přípravky, jako je imatinib (Glivec).

Ve studii tří regionů, třebaže v ní existovala velká míra nepřesnosti, byla zásadně chybná diagnóza mající přímý vliv na péči o pacienty stanovena v méně než 10% případů a souvisela hlavně se stupněm a typem. Zejména stupeň by mohl určit, zda bude aplikována adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapie. „Ale není ani neobvyklé,” dodává Dei Tos, „aby byl nádor, jako je například GIST (gastrointestinální stromální tumor, typ sarkomu), chybně diagnostikován jako leiomyosarkom (který vypadá podobně).“ Pacienti se tak mohou minout s příležitostí na „ohromující“ úspěch, jež imatinib může přinést u GIST (stejně tak pacientům, jimž je chybně diagnostikován GIST, může být předepsán imatinib na nádor, pro který by byla přínosná pouze klasická cytotoxická léčba). „Bohužel existují pacienti s chybnou diagnózou, kteří byli nesprávně léčeni řadu let,” říká.

Nesprávná diagnóza by mohla mít okamžité vážné důsledky. Jak poznamenává Han van Krieken, profesor patologie v Lékařském centru na Radboud University v Nijmegenu v Nizozemsku a předseda *European Society of Pathology*: „Obdobný případ se stal nedávno. Pacientovi byla doporučena amputace ruky na základě diagnózy sarkomu ve výzkumném centru, ale toto centrum mělo jen malé zkušenosti se sarkomem, a tedy i s patologií. Po posouzení se zjistilo, že jde o benigní lézi a že amputace nebyla samozřejmě nutná. Existují studie melanomu, lymfomu a sarkomů, které ukazují, že takové odborné znalosti jsou skutečně potřebné, ale vidáme to stále častěji i u jiných typů nádorů.“

### Zkvalitnění patologie u vzácných nádorů

Závěr, k němuž Dei Tos došel, je, že by ve všech zemích měly být zavedeny silné systémy druhého názoru, které by napomohly při stanovování správné diagnózy u vzácných nádorů. Vezmeme-li v úvahu, že je pravděpodobné, že jen několik zemí skutečně zavede takové povinné systémy, má italský expert pocit, že nejlepší cestou vpřed je další získávání důkazů a vzdělávání v této problematice. „Jistě, onkologové v naší síti pro vzácné nádory v Itálii chtějí druhý názor, protože přezkoumání může změnit jejich praxi a také ji mění,” říká.

Podle průzkumu iniciativy *Rare Cancer Europe* patologové sami cítí potřebu lepšího zaškolení a vzdělávání; spolu s lepší integrací patologů do multidisciplinárních týmů se jednalo o nejčastěji citované doporučení.

Ale jak Dei Tos říká, zaškolení není náhradou za důkladnou znalost: „Máme pathology, kteří k nám přicházejí, aby získali zkušenosti, a mohou zde strávit dva

nebo tři měsíce, ale když se vrátí na své pracoviště, za půl roku, když nám pošlou vzorky, je jasné, že začínají ztrácet jistotu, protože se prostě nese setkávají s dostatečným počtem případů. Není tomu tak proto, že by nešlo o dobré pathology – je to problém, který je dán nedostatkem každodenních zkušeností s těmito vzácnými subtypy.“

Van Krieken dodává, že ačkoli jsou školení a výuka k dispozici, prostě není možné, aby jednotliví patologové zvládali celou oblast nádorových onemocnění, a proto je zvláště důležité, aby těsně spolupracovali s týmem zajišťujícím léčbu. „Díky tomu je nedostatečná multidisciplinární spolupráce uvedena v průzkumu zvláště znepokojivá,” říká. To však platí za předpokladu, že tento průzkum skutečně odráží realitu (počet respondentů nebyl příliš vysoký). Van Kriekenovým přáním je, aby *European Society of Pathology* kladla větší důraz na multidisciplinární práci. „V tomto okamžiku nemá [*European Society of Pathology*] žádný jiný postup, než je poskytování vysoce kvalitních školení, spolupráce s takovými organizacemi, jako je ESMO, EORTC a ECCO, a poskytování programů pro zajištění kvality molekulárních testů, které nejsou speciálně zaměřeny na vzácné nádory.“ (Viz též Testování testujících (Testing the Testers, *Cancer World*, listopad – prosinec 2013.)

Mezitím Dei Tos a jeho tým poskytují druhé názory v Trevisu na neformální bázi. Teprve v nedávné době italská vláda přidělila určité finanční zdroje na takovou práci prostřednictvím italské národní sítě pro vzácné nádory (nazývá se Rete Tumori Rari a sama oznámila nesoulad týkající se léčby u více než jedné třetiny případů sarkomu revidovaných pathology, kteří jsou členy sítě). „Avšak již od počátku jsem se rozhodl poskytovat druhé názory bezplatně – je důležité, aby nebyly považovány za způsob výdělku, protože si myslím, že by to vedlo k vytvoření nespravedlivého systému, do něhož se přístup koupí za peníze. V Evropě je většina systémů zdravotnictví veřejná a tyto systémy by se měly snažit financovat řádný systém druhých názorů, o nějž by se opírala specializovaná centra.“

Článek byl publikován v *CancerWorld*, číslo květen-červen 2013

