

Není ct jako CT

Zkratky mají v medicíně a vědě zvláštní schopnost vytvářet iluzi jednoduchosti, které ovšem nezainteresované osoby málokdy rozumí. Dvě písmena. Stejný zápis, rozdílný význam. V onkologii dnes paralelně používáme hned několik „ct“ – CT jako počítačovou tomografii, ct jako cycle threshold v metodě real-time PCR nebo ctDNA jako cirkulující nádorovou DNA. Každé z nich může reprezentovat jinou vrstvu reality nádoru. A každé má své možnosti i své limity.

CT vyšetření je archetypem radiologicko-morfologické medicíny. Ukazuje nádor tak, jak se projevuje v prostoru – jeho velikost, lokalizaci, vztah k okolí. Je základem diagnostiky, stagingu, hodnocení odpovědi i sledování progresu. Jeho limit je zřejmý: detekuje nemoc až ve chvíli, kdy dosáhla určité hmotnosti, objemu a strukturální organizace. Mikroskopická reziduální nemoc zůstává mimo jeho rozlišovací schopnost. I když s novými přístupy a učením se AI modelů se limit detekce nádoru z obrazu, zdá se, posouvá.

CtDNA naproti tomu představuje posun k biologii nádoru. Nejde o zachycení obrazu, ale o střípek, fragment celkového stavu – genetickou informaci uvolněnou z nádorových buněk do cirkulace. Prakticky je analyzována z periferní krve, přesněji z plazmy, nikoli ze séra, aby se minimalizovalo uvolnění genomové DNA z leukocytů během koagulace. Po dvoustupňové centrifugaci je izolována celková cirkulující volná DNA (cfDNA; v kontextu prenatální diagnostiky je ovšem synonymem pro cirkulující fetální DNA), jejíž nádorová složka tvoří často jen malý zlomek.

Zásadní je právě toto rozlišení: ctDNA není synonymem pro cfDNA. CfDNA pochází převážně z fyziologicky odumírajících buněk, zejména hematopoetických. CtDNA představuje tu část, která nese nádorově specifické alterace – bodové mutace, inserce, delece, změny v počtu kopií či metylační vzorce. Identifikace ctDNA je vždy založena na detekci

konkrétní odchylky od referenčního genu nebo již známé individuální mutace pacienta.

Fragmentační profil poskytuje další vrstvu informace. CfDNA je typicky fragmentována v délce kolem 160–180 párů bazí (bp), což odpovídá nukleosomální jednotce. CtDNA bývá často kratší, s vyšším zastoupením fragmentů pod 150 bp, i když rozdíl není absolutní. Analýza délkového spektra tak může obohatit diskriminaci nádorové složky, ale sama o sobě ji nedefinuje.

Kvantifikace ctDNA je možná několika způsoby – absolutně (kopie na ml plazmy) nebo relativně jako variant allele frequency (VAF), tzn. podíl mutované alely v celkové cfDNA. V obou případech však vstupujeme do oblasti extrémně nízkých koncentrací a s tím spojených komplikací. U pacientů s minimální reziduální nemocí může jít o jednotky molekul v ml plazmy.

Analýzou ctDNA, např. sekvenací nové generace (NGS) nebo droplet digitální PCR (ddPCR), můžeme nahlédnout do mutačního profilu, klonální dynamiky i vzniku rezistence. Potenciál je zřejmý: časnější detekce relapsu, monitorace účinnosti léčby, možnost zachytit molekulární změny dříve, než se projeví morfologicky. Tekutá biopsie slibuje méně invazivní, opakovatelný a dynamický pohled na nádor.

Jenže právě zde končí „bombastická“ pozitiva a začíná polemika.

První otázkou je biologická variabilita. Ne všechny nádory uvolňují ctDNA ve stejné míře. Množství cirkulující nádorové DNA závisí na typu a biologii nádoru, na jeho vaskularizaci, lokalizaci, nádorové zátěži a na individuální kondici imunitního systému každého z nás. Nízká hladina ctDNA nemusí znamenat absenci nemoci – může odrážet pouze nízké uvolňování nebo výsledek pod limitem detekce metody. Negativní výsledek neznamena automaticky synonymum negativní reality.

Druhým limitem je analytická citlivost a standardizace. Ct jako cycle thre-

shold (při metodě real-time PCR) je připomínkou, že každý molekulární výsledek je závislý na technickém nastavení metody, hloubce sekvenace, bioinformatickém zpracování i na cut-off hodnotách, standardech a interních kontrolách. Různé platformy mohou poskytovat odlišné výsledky. Bez důsledné, široce uznávané standardizace a validace se vyšetření ctDNA může stát spíše technologickým než klinickým parametrem.

Třetí oblastí je interpretace. Detekce mutace v ctDNA nemusí nutně znamenat klinicky relevantní progresi. Klonální hematopoéza může vést k falešně pozitivním nálezům. Nízkofrekvenční varianty mohou představovat biologický šum bez bezprostředního terapeutického dopadu. Otázka nezní jen „je mutace přítomna?“, ale „má tato informace měnit klinické rozhodnutí?“. Je v současném bodě poznání etické sdělit pacientovi, že pravděpodobně dochází k relapsu onemocnění, s vědomím, že nelze nijak lege artis zasáhnout? Jak by s takovou informací pacient naložil? Co to udělá s jeho psychickým stavem?

A konečně je zde problém klinické utility. Schopnost detekovat molekulární relaps dříve než CT (či PET/CT) neznamená automaticky zlepšení celkového přežití. Pokud časnější záchyt není spojen s účinnou intervencí, která je součástí standardizovaných léčebných protokolů, zůstává jeho přínos diskutabilní. Otázkou rovněž je, v jakém rozsahu by měly být tyto moderní postupy hrazeny z veřejného pojištění? Molekulární předstih totiž může být biologicky fascinující, ale klinicky neutrální.

Rozdíl mezi CT a ctDNA tak není jen rozdílem technologie. Je rozdílem mezi zobrazením důsledku či aktuálního stavu a detekcí dynamiky procesu. CT odpovídá na otázku „kde a jak velký?“. CtDNA může poskytnout informaci o tom, „jaký klon a jaká dynamika?“. Jedna metoda pracuje s hmotou, druhá s informací. Jedna je robustní a stan-

standardizovaná, druhá stále prochází fází „módního boomu“ a metodologického zrání.

Není ct jako CT. A určitě by nemělo být. Zobrazovací metody zůstávají základním pilířem klinického rozhodování. CtDNA přináší jemnější, molekulární rozlišení, které může zásadně obohatit personalizaci léčby, pokud

bude interpretováno s vědomím svých limitů.

Budoucnost klinické onkologie určitě nespočívá v nahrazení jednoho CT druhým. Spočívá v jejich integraci. Morfologický obraz bez molekulární informace je dnes neúplný. Molekulární vzor bez klinického kontextu může být zavádějící až poškozující.

Dvě písmena zásadně nestačí. Rozhodující není zkratka, ale způsob, jak s ní zacházíme. Obrazně můžeme říci, že někdy se zkratkami k cíli nedostaneme a musíme minimálně zohlednit původní cestu.

*RNDr. Ing. Ondřej Bonczek, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno*