

VŠB - Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

**Znalostní systém pro podporu rozhodování
v problematice výběru vhodné terapie**
**Knowledge-based Decision Support System
in the Problems of Selecting Appropriate
Therapy**

2015

Hana Švidrnichová

VŠB - Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

Zadání diplomové práce

Student: **Bc. Hana Švidrnochová**

Studijní program: N2649 Elektrotechnika

Studijní obor: 3901T009 Biomedicínské inženýrství

Téma: **Znalostní systém pro podporu rozhodování v problematice výběru
vhodné terapie**
**Knowledge-based Decision Support System in the Problems of Selecting
Appropriate Therapy**

Jazyk vypracování: čeština

Zásady pro vypracování:

Návrh fuzzy orientovaného expertního systému pro podporu rozhodování o typu terapeutické procedury vybrané choroby.

Body zadání:

1. Přehled terapeutických metod a postupů při léčení vybrané choroby.
2. Expertní systém jako vhodný nástroj umělé inteligence pro podporu rozhodování při řešení problémů.
3. Návrh jazykového pravidlového fuzzy orientovaného modelu rozhodovací procedury.
4. Implementace báze znalostí ve vývojovém programovém prostředí LFLC (Linguistic Fuzzy Logic Controller).
5. Simulační odladění modelu.
6. Simulační ověření správnosti funkce expertního systému.
7. Zhodnocení výsledků a závěr.

Seznam doporučené odborné literatury:

- [1] SILER, William a James J. BUCKLEY. *Fuzzy Expert Systems and Fuzzy Reasoning. Theory and Applications*. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2005. ISBN 0-471-38859-9.
- [2] NOVÁK, V., I. PERFILIEVA a J. MOČKOŘ. *Mathematical Principles of Fuzzy Logic*. Kluwer, Boston, 1999, XIII, 320 p. ISBN 0-7923-8595-0/978-0792385950.
- [3] VÁVRA, Petr. *Laparoskopické radiofrekvenčně asistované resekce jater*. 1. vydání. Banská Bystrica: Marko BB spol., 2013. 200 s. ISBN 978-80-968076-7-3.
- [4] ZHANG, Y., C. YANG, S. WANG et al. LiverAtlas: a unique integrated knowledge database for systems-level research of liver and hepatic disease. *Liver International*. September 2013, vol.33, no.8, p.1239-48. ISSN 1478-3231.
- [5] Firemní literatura NCCN Guidelines. Dostupné z: <http://www.nccn.org>.

Formální náležitosti a rozsah diplomové práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Jana Nowaková**

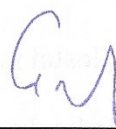
Konzultant diplomové práce: MUDr. Petr Vávra, Ph.D.

Datum zadání: 01.09.2014

Datum odevzdání: 07.05.2015



doc. Ing. Jiří Koziorek, Ph.D.
vedoucí katedry



prof. RNDr. Václav Snášel, CSc.
děkan fakulty

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně.
Uvedla jsem všechny literární prameny a publikace, ze kterých jsem čerpala.

V Ostravě, dne 7. 5. 2015

Hana Švidrochová
.....
Hana Švidrochová

Poděkování

Touto cestou bych chtěla vyjádřit poděkování vedoucí mé diplomové práce Ing. Janě Nowakové za odborné vedení, cenné rady a inspiraci při návrhu expertního systému. Také bych chtěla poděkovat MUDr. Petru Vávrovi, Ph.D. za uvedení do problematiky léčby kolorektálního karcinomu a MUDr. Petře Twardzikové za poskytnutí odborných znalostí a čas věnovaný konzultacím.

Abstrakt

Cílem této diplomové práce bylo vytvořit návrh fuzzy orientovaného znalostního systému pro podporu rozhodování v problematice výběru vhodné terapie u pacientů postižených karcinomem tračníku. Navržený systém reflektuje postupy léčby na Onkologické klinice ve Fakultní nemocnici Ostrava. Práce je rozdělena do několika částí, které zahrnují specifika karcinomu tračníku, současný stav terapeutických metod a přehled faktorů ovlivňujících výběr léčebného postupu. V práci je také popsán expertní systém jako vhodný nástroj umělé inteligence pro podporu rozhodování při řešení problémů včetně popisu nezbytného matematického aparátu fuzzy logiky. Součástí je popis vytvořeného systému, jenž je složen z modelu rozhodovací procedury navrženém ve vývojovém prostředí LFLC a grafického uživatelského rozhraní vytvořeného v programu MATLAB.

Klíčová slova

Znalostní systém, podpora rozhodování, karcinom tračníku, fuzzy logika, LFLC

Abstract

The aim of this diploma thesis was to create a design of fuzzy-oriented knowledge-based decision support system in the problems of selecting appropriate therapy for patients suffering from colon cancer. The designed system reflects treatment procedures at the Clinic of Oncology in the University Hospital in Ostrava. The thesis is divided into several parts in which the specifics of colon cancer are described, the current state of the therapeutic methods and an overview of the factors influencing the selection of appropriate therapy. There is also described expert system as suitable artificial intelligence tool for decision-making support of solving problems including description of necessary mathematical tools of fuzzy logic. It also includes description of created system that consists of model for decision-making support designed in integrated development environment LFLC and the graphic user interface made in MATLAB.

Key words

Knowledge-based system, decision support, colon cancer, fuzzy logic, LFLC

Seznam použitých symbolů a zkratek

ALT	- alaninaminottransferáza
angl.	- anglicky
APN	- absolutní počet neutrofilů
AST	- aspartátaminottransferáza
CMP	- cévní mozková příhoda
CNF	- Conjunctive Normal Form
COG	- Center of Gravity
FNO	- Fakultní nemocnice Ostrava
GUI	- grafické uživatelské rozhraní
HR	- high risk
IM	- infarkt myokardu
KI	- Karnofského index
LFLC	- Linguistic Fuzzy Logic Controller
TNM	- klasifikace zhoubných novotvarů
\wedge	- symbol pro konjunkci
\vee	- symbol pro disjunkci
\neg	- symbol pro negaci
\cap	- symbol pro průnik
\cup	- symbol pro sjednocení

Obsah

1	Úvod.....	1
2	Karcinom tračníku	2
2.1	Tračník	2
2.2	Karcinom.....	3
3	Přehled terapeutických metod a postupů při léčbě karcinomu tračníku.....	5
3.1	Chirurgická léčba	5
3.1.1	Kolektomie.....	5
3.1.2	Lymfadenektomie	6
3.1.3	Metastázektomie	6
3.2	Ablace	7
3.2.1	Radiofrekvenční ablace.....	7
3.2.2	Radiofrekvenčně asistovaná resekce jater.....	7
3.2.3	Radiofrekvenčně asistované laparoskopické resekce jater.....	8
3.3	Radiační terapie.....	8
3.3.1	CyberKnife terapie	8
3.4	Chemoterapie	9
3.5	Cílená léčba.....	10
3.6	Dispenzarizace	11
4	Faktory ovlivňující výběr léčebného postupu	12
4.1	Posouzení rozsahu onemocnění dle klasifikace TNM	12
4.2	Karnofského index	14
4.3	Přidružená onemocnění	15
4.3.1	Chronická onemocnění ledvin.....	15
4.3.2	Chronická onemocnění jater.....	16
4.3.3	Cévní mozková příhoda	16
4.3.4	Infarkt myokardu.....	16
4.4	Výsledky laboratorních odběrů	17
4.5	Věk.....	17
5	Expertní systémy.....	18
5.1	Expertní systém jako nástroj umělé inteligence.....	18
5.2	Vágní uvažování ve skutečném světě.....	19
5.3	Teorie množin a fuzzy množin.....	19
5.4	IF-THEN pravidla	22

5.5	Uplatnění expertních systémů v oblasti medicíny.....	24
6	Návrh jazykového modelu rozhodovací procedury	25
6.1	Vstupní jazykové proměnné.....	26
6.2	Výstupní jazyková proměnná.....	34
6.2.1	Terapie 1.....	34
6.2.2	Terapie 2.....	35
6.2.3	Terapie 3.....	35
6.2.4	Terapie 4.....	36
6.2.5	Terapie 5.....	36
6.2.6	Terapie 6.....	37
6.2.7	Terapie 7.....	37
6.2.8	Terapie 8.....	38
6.2.9	Terapie 9.....	39
6.2.10	Terapie 10.....	39
6.3	Implementace báze znalostí	40
7	Uživatelské rozhraní a simulační odladění modelu	43
8	Simulační ověření správnosti funkce expertního systému	48
9	Závěr	51
	Použitá literatura	52
	Seznam příloh	54

1 Úvod

Výskyt zhoubných onemocnění má celosvětově vzrůstající trend. Karcinom tračnicku patří mezi jeden z nejčastějších nádorů u mužů i žen, přičemž Česká republika se v incidenci tohoto onemocnění řadí k předním místům. Léčba onkologických pacientů je značně složitá a obecně platí, že včasná diagnóza je základním předpokladem úspěšné léčby.

Cílem této diplomové práce je návrh a realizace znalostního systému pro podporu rozhodování v oblasti výběru vhodné terapie u nemocných postižených karcinomem tračnicku. Problematikou léčby tohoto maligního onemocnění se zabývají mnohé klinické studie, na jejichž podkladě jsou vypracovávána doporučení pro výběr vhodného postupu. Konkrétní postup však zůstává individuální a odvíjí se nejen od stavu pacienta, ale také od pracoviště, na kterém se léčba uskutečňuje. Vytvořený systém reflektuje rozhodovací postupy na Onkologické klinice ve Fakultní nemocnici Ostrava.

Ústřední částí znalostního systému je jazykový model rozhodovací procedury navržený ve vývojovém programovém prostředí LFLC (Linguistic Fuzzy Logic Controller). Jedná se o fuzzy model typu Mamdani tvořený šestnácti vstupními jazykovými proměnnými a jednou výstupní jazykovou proměnnou, která je složena z jazykových hodnot charakterizujících deset konkrétních typů terapie. Součástí modelu je báze znalostí obsahující devadesát čtyři pravidel, na jejichž základě dochází k rozhodovacímu procesu. Výsledkem rozhodovacího procesu jsou míry příslušnosti ke každé navržené terapii.

K modelu rozhodovací procedury je vytvořené grafické uživatelské rozhraní v programu MATLAB, které umožňuje snadné a intuitivní ovládání modelu bez nutnosti znát souvislosti s jeho návrhem v LFLC. Propojení obou programových prostředí je prostřednictvím softwaru Simulink opatřeným speciální knihovnou FGML (Fuzzy Graphic Modeling Library).

Teoretická část práce je věnována popisu karcinomu tračnicku z hlediska zařazení mezi nádorová onemocnění, přehledu současných terapeutických metod při léčbě této choroby a popisu faktorů ovlivňujících výběr léčebného postupu. Součástí je rovněž popis expertního systému jako vhodného nástroje umělé inteligence pro podporu rozhodování při řešení problémů včetně popisu nezbytného matematického aparátu.

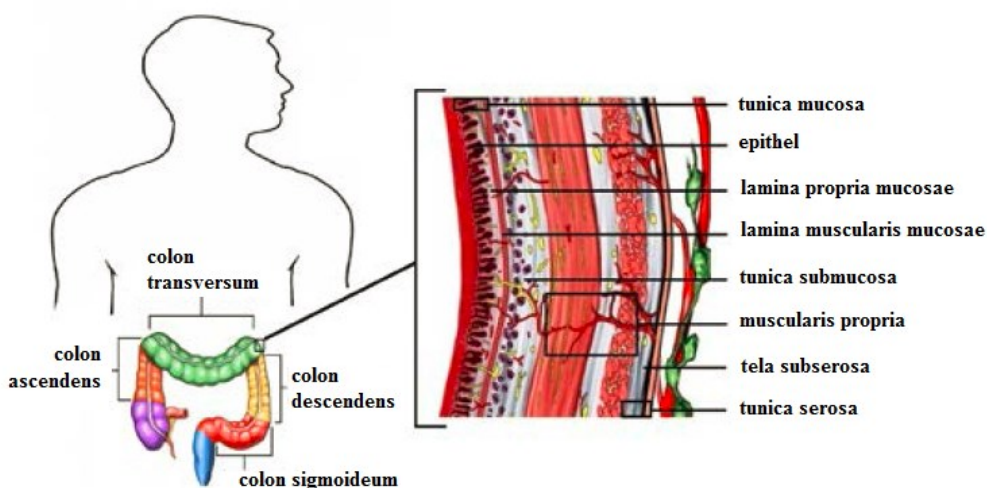
Praktická část práce se zabývá konkrétním návrhem jazykového pravidlového fuzzy orientovaného modelu rozhodovací procedury ve vývojovém programovém prostředí LFLC. Obsahuje definice jednotlivých vstupních jazykových proměnných, definici výstupní jazykové proměnné s popisem významů jednotlivých jazykových hodnot a soupis pravidel tvořících bázi znalostí. Dále obsahuje popis grafického uživatelské rozhraní vytvořeného v programu MATLAB. Nedílnou součástí je také odladění expertního systému a simulační ověření jeho správné funkce.

2 Karcinom tračnicku

2.1 Tračník

Úlohou zaživacího systému je zpracovat potravu tak, aby jí tělo bylo schopno využít. Poté, co je potrava spolknuta, prochází jícnem do žaludku, kde je rozmělněna z pevné formy na tekutou. Ze žaludku potrava vstupuje do tenkého střeva, kde dochází ke vstřebávání živin do krevního oběhu. Střevní obsah dále putuje do tlustého střeva, v němž dochází ke vstřebání vody a iontů. Díky absorpci vody je obsah formován ve stolici, která je následně odstraněna ven z těla [1], [2].

Tlusté střevo (*intestinum crassum*) je dlouhé 1,3 – 1,7 m, široké 4 - 7,5 cm a dělí se na slepé střevo, tračník a konečník. Slepé střevo (*caecum*) je nejširší část tlustého střeva uložená v pravé jámě kyčelní, která vybíhá v červovitý výběžek (*appendix veriformis*). Tračník (*colon*) je hlavní část tlustého střeva. Jeho části jsou: vzestupný tračník (*colon ascendens*) jdoucí od slepého střeva po pravé straně dutiny břišní vzhůru pod játra, příčný tračník (*colon transversum*) jdoucí napříč zprava nalevo pod játry a žaludkem ke slezině, a sestupný tračník (*colon descendens*), který jde dolů po levé straně dutiny břišní do levé jámy kyčelní, kde přechází v esovitou kličku (*colon sigmoideum*). Konečník (*rectum*) je poslední úsek tlustého střeva uložený v malé pánvi, který navenek vyúsťuje řitním otvorem (*anus*) [2].



Obr. 2.1: Části tlustého střeva a jednotlivé vrstvy jeho stěny [1].

Stěna tlustého střeva má čtyři hlavní vrstvy – sliznici, podslizniční vazivo, svalovinu a povrchovou vnější vrstvu. Sliznice (*tunica mucosa*) je vnitřní vrstva, která je v kontaktu s tráveninou. Je tvořena třemi částmi – epitel (*epithel*), slizniční vazivo (*lamina propria mucosae*) a vrstva hladké svaloviny (*lamina muscularis mucosae*). Epithel absorbuje vodu ze stolice a vytváří hlen (*mucus*), který napomáhá posunu stolice skrz tračník. Lamina propria mucosae je tenká vrstva pojivové tkáně a lamina muscularis mucosae je tenká vrstva hladké svaloviny. Obě vrstvy společně zajišťují posunlivost sliznice vůči dalším vrstvám [1], [2].

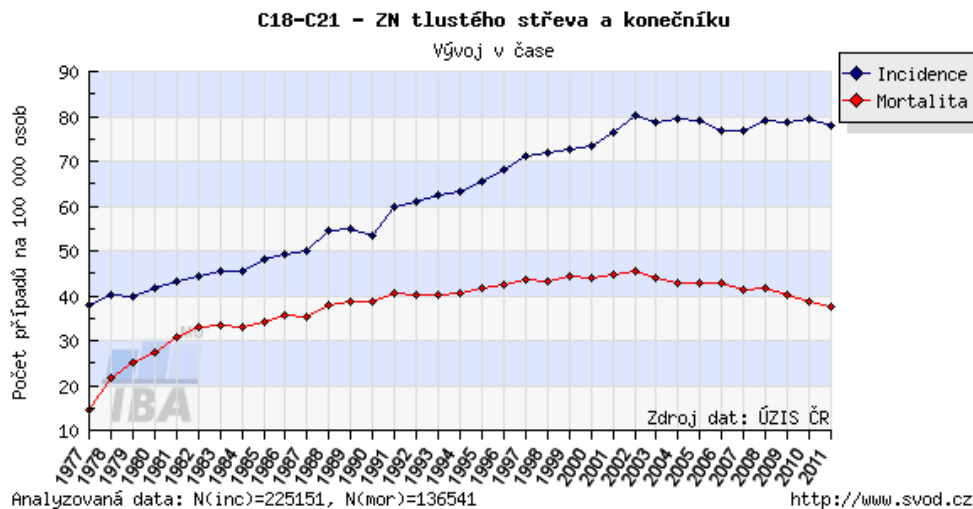
Podslizniční vazivo (*tunica submucosa*) je druhá vrstva tvořená kolagenním vazivem s bohatými sítěmi krevních a mízních cév a nervovou pletení (*plexus submucosus (Meissneri)*).

Další vrstvu stěny tlustého střeva tvoří svalovina (*tunica muscularis, muscularis propria*), která se skládá z cirkulárních a podélných svalových vláken, mezi nimiž je nervová pletěň (*plexus myentericus (Auerbachi)*). Vrstva ovlivňuje hybnost střeva a napomáhá pohybu stolice [1], [2].

Povrchová vnější vrstva se v úsecích peritoneální dutiny skládá ze serózy (*tunica serosa, visceral peritoneum*) a v úsecích mimo ní z adventicie (*tunica adventicia*). Tunica adventicia je vazivová tkáň, která váže kolon k ostatním strukturám. Tunica serosa je membrána obsahující tenkou vrstvu pojivové tkáně nazývanou subserosní vazivo (*tela subserosa*), jež je pokryta jednou řadou buněk vytvářejících tekutinu umožňující snadný pohyb kolonu vůči ostatním orgánům [1], [2].

2.2 Karcinom

Karcinom tračnicku a konečnicku (KRK, kolorektální karcinom) patří z hlediska výskytu k celosvětově nejfrekventovanějším nádorovým onemocněním. Výskyt je častější u mužů než u žen. V České republice představuje druhou nejčastější malignitu za nádory prsu u žen a nádory plic u mužů. Na Obr. 2.2 je graf zobrazující časový vývoj incidence a mortality pro zhoubné nádory tlustého střeva a konečnicku v celé populaci. V posledních třiceti letech výskyt tohoto onemocnění u nás výrazně vzrostl. Přibližně polovina případů je diagnostikována ve vyšších klinických stádiích [3], [4].



Obr. 2.2: Vývoj zhoubných nádorů tlustého střeva a konečnicku v čase [4].

U kolorektálního karcinomu lze rozlišit sporadické a familiární (hereditární) formy. Sporadické formy tvoří přibližně 80 % všech případů. Neznáme u nich bezprostřední příčinu vzniku, za rizikové faktory se však považují chronická zánětlivá onemocnění, nedostatek vlákniny v potravě nebo nadbytek tuků a glycidů. Na dědičném podkladě vzniká asi 20 % všech případů. K těmto se řadí i hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom) [5].

Přehled nejfrekventovanějších nádorů tlustého střeva shrnuje dle histogeneze a biologického chování Tab. 2.1. Nejčastěji se vyskytují nádory epitelové [3].

Tab. 2.1: Přehled primárních nádorů tlustého střeva [3].

Histogenetický typ nádoru	Nádory dle biologického chování		
	benigní	nejisté	maligní
epitelové	adenom	karcinoid	adenokarcinom, neuroendokrinní karcinom
neepitelové	lipom, hemangiom, neurinom, neurofibrom aj.	GIST (gastrointestinální stromální tumor)	maligní lymfomy, sarkomy

Kolorektální karcinom je maligní epitelový nádor, který se vyznačuje penetrací přes lamina muscularis mucosae do submukózy, popř. do ostatních částí stěny tlustého střeva. V oblasti rektosigmoidea se nachází zhruba 60 - 70 % karcinomů. 10 % je lokalizováno v dosahu palpujícího prstu při vyšetření per rectum. Z hlediska plánování terapie se karcinom tračnicku a karcinom rekta rozlišuje [3], [5].

Adenokarcinomy vznikají v buňkách, které jsou spojeny se žlázami a v případě karcinomu tračnicku vytváří mucus. Téměř většina nádorů tlustého střeva jsou adenokarcinomy. Onemocnění často začíná jako polyp. Jedná se o výrůstek buněk z epithelu povrchové vrstvy stěny tlustého střeva tunica mucosa. Ne všechny polypy jsou stejné šance, že se změní v rakovinné buňky, závisí na konkrétním typu [1].

Rakovinné buňky se nechovají jako normální buňky ve třech klíčových směrech. Zaprvé, změny v genech způsobí, že buňky začnou mnohem rychleji růst a déle žít. Normální buňky se reprodukuje pouze v případě, že jsou nové buňky potřebné, a pokud jsou staré či poškozené, tak zaniknou. Oproti tomu rakovinné buňky vytváří nové buňky, které nejsou potřebné, a staré či poškozené buňky nezanikají tak rychle. Po čase rakovinné buňky formují masu nazývanou primární tumor. Zadruhé, rakovinné buňky se odlišují od normálních buněk tím, že mohou vrůstat do okolní tkáně. Pokud není primární tumor léčen, je velká pravděpodobnost, že se rozroste hlouběji do stěny tlustého střeva. Takový karcinom je potom dále nazýván invazivní karcinom. Zatřetí, rakovinné buňky nemusí trvale zůstat na jednom místě, ale mohou se rozšířit do dalších částí těla. Tento proces se nazývá metastáze. Karcinom se může rozšířit skrz krevní nebo lymfatické cévy, které se nachází ve vrstvě stěny tlustého střeva tunica submucosa [1].

3 Přehled terapeutických metod a postupů při léčbě karcinomu tračníku

Základní a jedinou kurativní terapií při léčbě karcinomu tračníku je chirurgická léčba. Mezi další terapeutické metody a postupy patří ablační techniky, radiační terapie, chemoterapie a cílená neboli biologická léčba [1], [6].

3.1 Chirurgická léčba

Hlavním cílem chirurgické, tj. operační léčby, je odstranit veškerou nádorem postiženou tkáň. Chirurgickou léčbu u nádorových onemocnění lze rozdělit na kurativní a paliativní. Cílem kurativní chirurgické léčby je kompletní odstranění nádoru, přičemž u většiny nádorů je součástí výkonu odstranění spádových mízních uzlin. V případě přítomnosti metastáz nemá operace sama o sobě většinou kurativní účinek [5], [6].

Význam paliativní chirurgické léčby spočívá ve snížení celkové masy nádorových buněk a tím usnadnění účinnosti jiných léčebných metod. Týká se případů, kdy nelze primární nádor a případně jeho metastázy radikálně odstranit. Léčba je zaměřena především symptomaticky a na řešení komplikací. Příkladem může být založení umělého vývodu tlustého střeva (stomie) při nádorové obstrukci [5], [6].

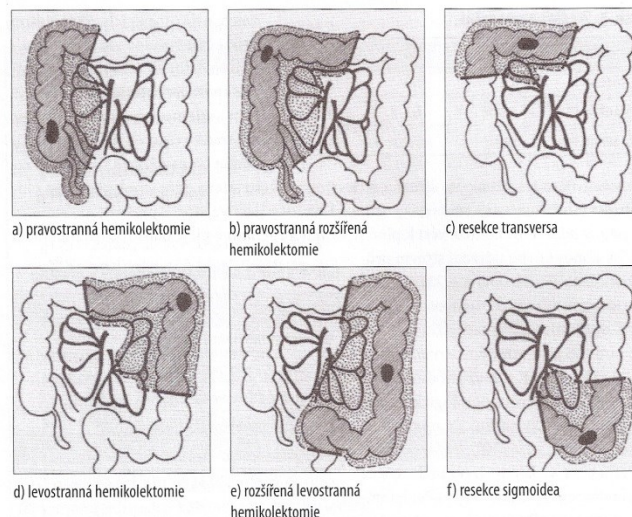
3.1.1 Kolektomie

Základem chirurgické léčby karcinomu tračníku je odstranění části tlustého střeva, která je nádorem postižena (kolektomie). Rozumíme tím resekci nádoru ve zdravé tkáni v dostatečné vzdálenosti od nádoru. Zbývající dva konce tračníku se sešijí a sesvorkují zpátky k sobě tak, aby byla udržena nebo obnovena střevní průchodnost. Součástí bývá zpravidla odstranění spádových mízních uzlin (lymfadenektomie). V závislosti na nálezu je možné současně s primární operací odstranit i synchronní metastázy a provést resekci sousedních orgánů [1], [6], [7].

Volba operace záleží na lokalizaci a rozsahu karcinomu. Podle lokalizace nádorového postižení jsou základními operačními výkony na tračníku pravostranná a levostranná hemikolektomie, resekce transversa a resekce sigmoidea (Obr. 3.1) [7].

Nejméně rozsáhlým operačním výkonem je radikální excize, proveditelná jen u časných nádorů (T1). Obzvláště velmi časně nádory lze v příznivém případě odstranit také endoskopickými technikami, mezi které se řadí endoskopická polypektomie. U pokročilejších nádorů tračníku (T2, T3) je základním operačním výkonem segmentární resekce s odstraněním úseku střeva s nádorem a s mezokolem v rozsahu spádové lymfatické oblasti. U více pokročilých nádorů (T4) jsou prováděny segmentární až multivisterální resekce, dle rozsahu postižení [7].

Nádory na tlustém střevě se v současnosti operují konvenčně z laparotomie, laparoskopicky, z rukou asistované laparoskopie a roboticky [7].



Obr. 3.1: Schéma rozsahu resekce tlustého střeva podle lokalizace [7].

3.1.2 Lymfadenektomie

S růstem nádoru hlouběji do stěny tlustého střeva se zvyšuje pravděpodobnost jeho rozšíření do regionálních mízních uzlin. Jejich odstranění (lymfadenektomie) patří proto mezi základní principy chirurgické léčby. Lymfadenektomie je standardně prováděna společně s chirurgickým odstraněním primárního tumoru. Rozsah resekce vyplývá z cévního zásobení a spádových lymfatických uzlin. V případě karcinomu tračníku je doporučováno odstranění alespoň dvanácti regionálních mízních uzlin. Zároveň by měly být odstraněny všechny abnormálně vypadající uzliny [1], [6], [7].

Odstranění lymfatických uzlin postižených nádorem je označováno jako selektivní neboli terapeutická disekce. Při kurativní operaci je odstraňováno lymfatické povodí nádoru, přestože v době operace nemusí být postižení uzlin nádorem zjevné. Tato disekce lymfatických uzlin je označovaná jako profylaktická neboli elektivní. Odstranění spádových mízních v jednom bloku s primárním nádorem má zabránit místnímu rozsevu nádorových buněk. Dodržení tohoto principu je předpokladem pro minimalizaci nebezpečí vzniku lokální recidivy nádoru. Odstranění všech postižených uzlin toto riziko zmenšuje. Postižení lymfatických uzlin je kritériem pro indikaci adjuvantní léčby [6], [7].

3.1.3 Metastázektomie

Závažnější stádia nádoru tlustého střeva souvisí s jeho rozšířením do dalších částí těla skrz krevní nebo lymfatický systém a vytvořením metastáz. Karcinom tračníku nejčastěji metastázuje do jater nebo plic. Metastázy jsou z postiženého orgánu odstraňovány chirurgickým výkonem označovaným jako metastázektomie [1], [7].

Synchronními metastázemi jsou nazývány ty, které se v organismu vyskytují již v době operace primárního nádoru. Metachronní metastáze jsou ty, které se objeví v různém časovém odstupu od primární resekce nádoru. Čím vyšší počet metastáz se u nemocného vyskytuje, tím menší je prognostická šance na dlouhodobé přežití. Bez radikální chirurgické léčby je šance na přežití velmi nízká. V době detekce primárního tumoru má asi 15 – 25 % nemocných

operovaných pro kolorektální karcinom synchronní metastázy v játrech. U 50 – 60 % nemocných se vyvine sekundární metastatické postižení jater. U čtvrtiny těchto nemocných je jaterní parenchym jediným metastázami postiženým místem. Metastázy jater proto představují u nemocných s kolorektálním karcinomem hlavní příčinu úmrtí [3], [8].

3.2 Ablace

Alternativou resekční léčby mohou být lokálně destruuující metody. Tyto techniky představují terapeutickou možnost pro pacienty, kteří nejsou vhodnými kandidáty k chirurgickému odstranění metastáz. Lokální ablativní metody umožňují ničit malé nádorové ložiska s minimálním poškozením okolní tkáně [1], [8].

Ablace může být prováděna více způsoby. Může se jednat o metody chemické ablace (ethanol, kyselina octová) nebo metody destrukce tumoru pomocí tepla či chladu (kryoterapie, laser, ablace pomocí radiofrekvenční energie). Nejrozšířenější ablativní metodou je radiofrekvenční ablace [8].

3.2.1 Radiofrekvenční ablace

Metoda radiofrekvenční ablace (RFA) je zaměřena na schopnost termického poškození tkáně prostřednictvím vysokofrekvenčního střídavého proudu. Vysokofrekvenční proud způsobuje v tkáni kmitání elektricky nabitých molekul okolo měničícího se náboje elektrody a tím způsobuje teplo. Při teplotách 60 – 105°C, kterých je při ablaci dosahováno, dochází k destrukci buněčné struktury, denuraci proteinů a to vede nakonec ke smrti buňky. K destrukci nádorových ložisek se používá energie 50 - 250 W a frekvence proudu 460 - 480 kHz [8].

Radiofrekvenční ablací je možné provádět cestou perkutánní, cestou laparoskopické chirurgie nebo otevřené chirurgie. Perkutánní RFA je indikovaná u pacientů s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu, kteří nejsou vhodní k chirurgické léčbě. Perkutánní RFA je obvykle prováděna pomocí navigace prostřednictvím CT nebo USG, díky které je elektroda správně umístěna přímo do patologického ložiska a zároveň je tak možné kontrolovat terapeutický efekt výkonu. Radiofrekvenční ablace uskutečňovaná cestou otevřené chirurgie je prováděna v případě, že je zvažován kombinovaný resekční a ablační výkon. Výhodou otevřené chirurgie je, že elektroda může být umístěna i do míst, která nejsou přístupná perkutánně. Radiofrekvenční ablace pod laparoskopickou kontrolou je miniinvazivní technika, jejíž součástí je peroperační sonografie umožňující před samotnou aplikací elektrod identifikovat nádorová ložiska, případně diagnostikovat ložiska nová [8].

3.2.2 Radiofrekvenčně asistovaná resekce jater

Z principů ablačních metod vychází radiofrekvenčně asistovaná resekce jater, při které je radiofrekvenční energie využita pro resekci jaterních lézí. Metoda je založena na faktu, že vytvoření koagulační nekrózy normální jaterní tkáně je časově velmi rychlé (40 sekund) ve srovnání s koagulací stejného množství nádorové tkáně (20 minut). Tímto způsobem je vytvářeno místo resekční linie, které bývá ve vzdálenosti minimálně 1 cm od tumorózní tkáně [8].

Technika radiofrekvenčně asistované resekce spočívá nejprve v lokalizaci ložiska pomocí palpáce a sonografie. Na povrchu jater je následně pomocí elektrokoagulace označena resekční linie, na jejíž místo je opakovaně aplikována radiofrekvenční sonda, čímž vzniká zóna koagulační nekrózy. Pomocí skalpelu nebo nůžek je poté provedena transekce jaterního parenchymu [8], [6].

Použití této metody dovoluje provést jaterní resekční výkony v co možná nejmenším rozsahu a s minimálními krevními ztrátami. Metoda tak šetří jaterní tkáň pacienta a výsledkem je případná možnost opakovaného použití při rozvoji metachronních metastáz [8].

3.2.3 Radiofrekvenčně asistované laparoskopické resekce jater

Při léčbě jaterních metastáz je možné využít spojení radiofrekvenčně asistované resekce a laparoskopického přístupu. V této kombinaci zůstávají veškeré přednosti miniinvazivní techniky – vyhnutí se laparotomii, menší pooperační bolestivost, snížení množství komplikací v operační ráně, zkrácení délky hospitalizace [8].

Kombinace použití radiofrekvenční energie a manuálně asistované laparoskopické chirurgie navíc umožňuje chirurgovi použít vlastní nedominantní ruku pro taktilní palpaci v dutině břišní a pro zajištění lepší manipulace s játry. Chirurgova ruka zároveň chrání ostatní struktury dutiny břišní před poškozením při aplikaci radiofrekvenční ablace [8].

Technika asistované resekce spočívá v provedení 6 – 7 cm pravostranné incise pro umístění chirurgovy ruky. Pomocí palpující ruky a laparoskopické peroperační sonografie je lokalizována jaterní metastáze. Pomocí elektrokoagulace je na povrchu jater vyznačena resekční linie ve vzdálenosti minimálně 1 cm od nádoru. Radiofrekvenční sonda je poté opakovaně aplikovaná do sousedství koagulované plochy za účelem dosažení ablace a jaterní parenchym je následně diskován pomocí laparoskopických nůžek [8].

3.3 Radiační terapie

Radiační terapie využívá k destrukci tumorózní tkáně ionizujícího záření. Při léčbě karcinomu tračníku se však příliš neuplatňuje. Využívána je především metoda CyberKnife terapie k léčbě metastáz u pacientů nevhodných pro chirurgickou resekci [1], [8].

3.3.1 CyberKnife terapie

CyberKnife je robotický ozařovač pro stereotaktickou ablativní radioterapii. Přístroj umožňuje dodat do cílového objemu v jedné frakci velmi vysokou dávku záření, za současného chránění okolní tkáně. Léčba je neinvazivní a umožňuje ozáření několika nádorových ložisek najednou [8].

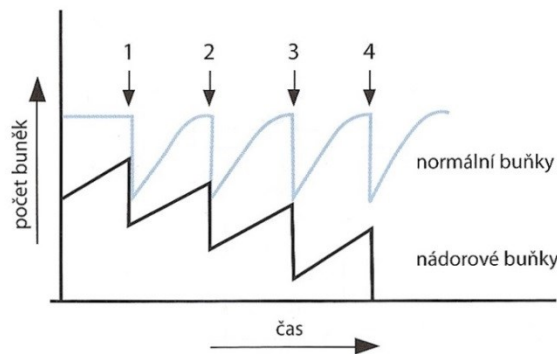
Základní část tvoří robotické rameno nesoucí lineární urychlovač. Obdobné rameno nese ozařovací lůžko pacienta a umožňuje upravování jeho polohy. Součástí celého ozařovacího systému jsou 2 diagnostické rentgenky zavěšené u stropu ozařovny, které pořizují snímky pacienta v oblasti tumoru. Tyto snímky jsou okamžitě porovnávány se snímky vygenerovanými z plánovacího CT vyšetření, přičemž na jejich základě je upravována poloha ramen. Pro přesný výpočet orientace ložiska jsou ještě před vytvořením ozařovacího plánu vpraveny do měkkých

tkání pacienta zlatá zrna sloužící jako kontrastní markery. Systém pak během léčby na rentgenových snímcích zaměřuje tato zlatá zrna [8].

Další důležitou součástí je sledování dýchacích pohybů pacienta u ložisek, jejichž polohu tyto pohyby ovlivňují. Na začátku léčby je vytvořen tzv. korelační model dýchacího cyklu. V různých fázích dýchacího cyklu jsou pořizovány rentgenové snímky a je zaznamenávána poloha tumoru. Přístroj tak předpovídá polohu nádorového ložiska a během ozařování pohyb přístroje kopíruje pohyb nádoru v těle [8].

3.4 Chemoterapie

Chemoterapie spočívá v podávání látek s cytotoxickými účinky (cytostatika), které inhibují buněčné dělení. Jejich účinek je neselektivní. Chemoterapie proto probíhá v léčebných cyklech. Podáváním cytostatik dochází k redukci proliferujících buněk nádorových i proliferujících buněk normálních tkání. Během léčebné přestávky se zotavují obě buněčné populace, přičemž nádorová populace má kratší generační čas a doplňuje se pomaleji. To znamená, že v době, kdy je normální buněčná populace zcela doplněna, nedosahuje nádorová populace výchozí četnosti. S každým dalším cyklem je celkový počet nádorových buněk snížen. Grafické znázornění tohoto principu je uvedeno na [5].



Obr. 3.2: Grafické znázornění principů cyklické chemoterapie [5].

Mechanismy, kterými je u léčiv dosaženo cytostatického účinku, jsou značně různorodé. Některé destruuji buňky tím, že ničí jejich DNA nebo tím, že narušují proces vytváření DNA, jiné interferují s částmi buněk, které jsou potřebné ke vzniku buněk nových [5].

Příkladem může být vytvoření pevné vazby mezi cytostatikem a molekulou DNA. Tento mechanismus je označován jako alkylace a jeho důsledkem je denaturace DNA a neschopnost replikace. Podobným mechanismem je interkalace (vmezeření), při níž je mezi cytostatikem a DNA vytvořena nekovalentní vazba způsobující inhibici replikace a transkripce. Normální funkce DNA může být narušena též blokadou topoizomeráz, která umožní vznik zlomů majících na buňku letální účinek. Některá cytostatika mají radiomimetický účinek a způsobují rozštěpení molekuly DNA. Antimetabolický účinek představuje inhibici klíčových enzymů metabolismu, jež vede k poruše biosyntézy nukleových kyselin. Další možností je alterace mikrotubulárního proteinu, která má za následek abnormální průběh mitózy a její blokádu [5].

Podáním chemoterapie nedojde ke zničení kompletně všech nádorových buněk. V jednotlivých cyklech dochází pouze ke snížení jejich absolutního počtu. Populace o počtu nižším než 10^9 je označovaná jako tzv. zbytková populace a nelze ji současnými laboratorními

metodami spolehlivě určit. Při poklesu počtu nádorových buněk na 10^4 - 10^5 se již uplatňují imunologické mechanismy organismu [5].

Cytostatická léčba je často indikována ve formě kombinované terapie, při níž je vzhledem k rozdílným mechanismům účinku jednotlivých léčiv podáváno několik cytostatik současně. Jedním ze základních preparátů používaných při léčbě karcinomu tračníku je 5-fluorouracil, jenž se svým účinkem řadí mezi antimetabolity. Jeho účinnost zvyšuje leukovorin, pročež se kombinují. Mezi další používaná cytostatika patří kapecitabin, oxaliplatina a irinotekan (přípravek Canri v monoterapii) [1], [5], [7], [9].

Většina chemoterapeutik je podávána intravenózně s bolusovým nebo infuzním režimem. Pouze kapecitabin je užíván ve formě tabletky (přípravek Xeloda). Přehled názvů léčebných schémat a jejich složení je uveden v Tab. 3.1 [1], [10].

Tab. 3.1: Přehled léčebných schémat a jejich složení.

Název	Složení
FOLFOX	oxaliplatina, leukovorin, 5-fluorouracil
FOLFIRI	irinotekan, leukovorin, 5-fluorouracil
FUFA	5-fluorouracil, leukovorin
XELOX	oxaliplatina, kapecitabin
XELIRI	irinotekan, kapecitabin

Jedná-li se o chemoterapii, která navazuje na použití jiných metod (v případě karcinomu tračníku na chirurgickou léčbu), je označována jako adjuvantní chemoterapie. Jejím cílem je likvidovat zbytkovou nádorovou populaci. Předchází-li chemoterapie primární léčebné metodě, je označována jako neoadjuvantní chemoterapie. Podání cytostatik před chirurgickým výkonem může například usnadnit operabilitu nádoru [5].

3.5 Cílená léčba

Cílená léčba, označovaná též jako biologická léčba, představuje moderní protinádorové preparáty s lépe definovanými účinky na molekulární úrovni, které odpovídají současnému biologickému poznání. Pojem biologická léčba původně reflektoval skutečnost, že se jednalo o biopreparáty, tedy o složité produkty organismu proteinové povahy. V současnosti je však většina preparátů tvořena syntetickými látkami. U těchto léčiv je zdůrazňován především jejich selektivní účinek na buněčnou funkci či signální dráhu a proto je vhodnější používání označení cílená léčba [5], [6].

Zjednodušeně lze říci, že konvenční chemoterapie inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu nádorových buněk nespecificky, kdežto cílená terapeutika působí poměrně specificky na konkrétní signální proteiny či signální dráhy [5].

Při biologické terapii karcinomu tračníku je používáno pět základních léčiv - bevacizumab, cetuximab, panitumumab, regorafenib a ziv-aflibercept. Souvislost mezi jejich chemickým a výrobním názvem shrnuje Tab. 3.2. Některé z těchto přípravků jsou používány v samostatném podání, jiné v kombinaci s konvenční chemoterapií, díky níž lze dosáhnout podstatně lepších výsledků. Limitací kombinování více druhů preparátů je v praxi extrémní nárůst ceny léčby, který neumožňuje jejich rutinní aplikace [1], [6].

Tab. 3.2: Léčiva používané při biologické terapii [1].

Chemický název	Výrobní název
Bevacizumab	Avastin
Cetuximab	Erbitux
Panitumumab	Vectibix
Regorafenib	Stivarga
Ziv-aflibercept	Zaltrap

Jedním z mechanismů působení cílené léčby je inhibice angiogeneze, čili novotvorby cév, která má pro růst nádoru zásadní význam. K omezení angiogeneze existuje několik způsobů. Jako nejúčinnější se jeví blokáda vaskulárního endoteliálního růstového faktoru VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Tato molekula se váže k buňkám, které formují krevní řečiště [1], [6].

Na VEGF je zacílen bevacizumab. VEGF si myslí, že bevacizumab je povrchový receptor a naváže se na něj. Tím je znemožněno jeho navázání na látky tělu vlastní. Rakovinné buňky tak nejsou zásobovány krví, která je pro jejich život esenciální. Bevacizumab je vždy podáván v kombinaci s chemoterapií. Na endoteliální růstový faktor je zacílen také ziv-aflibercept. Je označován jako VEGF-trap, neboť uvězní VEGF do pasti tak, že je neschopný navázat se na skutečný receptor. Rakovinné buňky poté, obdobně jako v případě bevacizumabu, nejsou zásobovány krví, kterou potřebují ke svému růstu. Ziv-aflibercept je podáván vždy v kombinaci s chemoterapií. Jiným způsobem omezení angiogeneze je blokáda receptorové kinázy pro VEGF prostřednictvím preparátu regorafenib [1], [6].

Dalším mechanismem působení cílené terapie je inhibice receptorů pro růstové faktory. U karcinomu tračnicku je účinná látka proti receptoru pro epidermální růstový faktor EGF (*epidermal growth factor*) cetuximab nebo panitumumab. Účinnost cetuximabu a panitumumabu podmiňuje nemutovaný stav (wild type) onkogenů RAS (KRAS, NRAS). Pro oba preparáty platí, že mohou být podávány samostatně i bez chemoterapie [1], [6], [10].

Cetuximab se váže na povrchový receptor EGFR (*epidermal growth factor receptor*), protein ve vnější membráně buněk. Cetuximab zapadne do vnější strany buňky jako klíč do zámku. To zastaví růst buňky a současně přiláká buňky imunitního systému, které pomůžou rakovinné buňky ničit. Panitumumab je obdobně jako cetuximab zacílen na EGFR a přilákání buněk imunitního systému [1], [6].

3.6 Dispenzarizace

Dispenzarizace nemocných s karcinomem tračnicku znamená pro pacienta jeho dlouhodobé sledování po ukončení chirurgické a adjuvantní terapie s cílem zachytit případnou recidivu nebo progresi nádorového onemocnění. Až 80 % všech recidiv je diagnostikováno v průběhu prvních dvou let po operaci [7].

V rámci dispenzarizace se provádí fyzikální vyšetření, stanovení hladiny nádorových markerů CEA a CA19-9, CT plic, břicha a pánve a kolonoskopie. Časové intervaly, ve kterých se sledování provádí, a konkrétní typ vyšetření se odvíjí od patologického stádia nádorového onemocnění [10].

Konkrétní dispenzární schémata doporučené Českou onkologickou společností České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně jsou uvedeny v Příloze A.

4 Faktory ovlivňující výběr léčebného postupu

4.1 Posouzení rozsahu onemocnění dle klasifikace TNM

V České republice se pro posouzení rozsahu onemocnění (staging) používá klasifikace TNM, která do značné míry určuje nejen prognózu onemocnění, ale i výběr léčebných prostředků. Klasifikace byla vyvinuta za pomoci American Joint committee on Cancer (AJCC) a Union Internationale Contre le Cancer (UICC) [3], [5].

Třídění podle systému TNM je založeno na stanovení stupně penetrace nádoru stěvnou (*T – tumor*), stupni postižení regionálních mízních uzlin (*N – noduli*) a přítomnosti či nepřítomnosti vzdálených metastáz (*M – metastases*). Kritéria, dle kterých je karcinom tračnicku zařazen a příslušné kategorie, jsou uvedeny v Tab. 4.1 [3], [5].

Rozsah onemocnění je dán přiřazením číslce k jednotlivým písmenům T, N a M, popř. přiřazením dalšího písmene k bližší specifikaci (např. T4a nebo N1b). Pokud primární nádor, regionální mízní uzliny nebo vzdálené metastázy nelze hodnotit, přidává se písmeno X (TX, NX, MX). Může se také vyskytnout označení T0, které vyjadřuje nepřítomnost primárního tumoru [1], [11].

Tab. 4.1: TNM klasifikace karcinomu tračnicku [1], [11].

Primární tumor (T)	
Tis	karcinom in situ; tumor neprorostl za vrstvu mucosa
T1	tumor prorostl do vrstvy submucosa
T2	tumor prorostl vrstvu muscularis propria
T3	tumor prorůstá na vrstvu serosa nebo adventicia
T4a	tumor prorostl vrstvu serosa (visceral peritoneum)
T4b	tumor postihuje sousední orgány či struktury
Postižení regionálních mízních uzlin (N)	
N0	nádor se nerozšířil do regionálních mízních uzlin
N1a	nádor se rozšířil do 1 regionální mízní uzliny
N1b	nádor se rozšířil do 2 až 3 regionálních mízních uzlin
N1c	nádor se nevyskytuje v regionálních mízních uzlinách, ale vyskytují se ložiska v tukové tkáni uvnitř či vně stěny kolonu
N2a	nádor se rozšířil do 4 až 6 regionálních mízních uzlin
N2b	nádor se rozšířil do 7 a více regionálních mízních uzlin
Vzdálené metastázy (M)	
M0	vzdálené metastázy se nevyskytují
M1a	nádor se rozšířil do jednoho orgánu
M1b	nádor se rozšířil do více než jednoho orgánu nebo na parietal peritoneum

Pro každou lokalizaci se určuje klasifikace klinická (označovaná TNM, popř. cTNM) a patologická (označovaná pTNM). Klinická klasifikace se stanovuje na základě nálezů získaných před léčbou (klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody, biopsie aj.) a je důležitá

z hlediska hodnocení a výběru léčby. Jednou stanovená kategorizace se v průběhu téhož onemocnění v lékařské dokumentaci nesmí měnit [3], [11].

Patologická klasifikace se stanovuje z dat získaných po resekci primárního nádoru nebo biopsii a doplňuje data získaná před chirurgickým výkonem. Její význam je v přesnějším odhadu prognózy a konečných výsledků [11].

Tab. 4.2: Vzájemná korelace nejčastěji používaných klasifikací [1], [3].

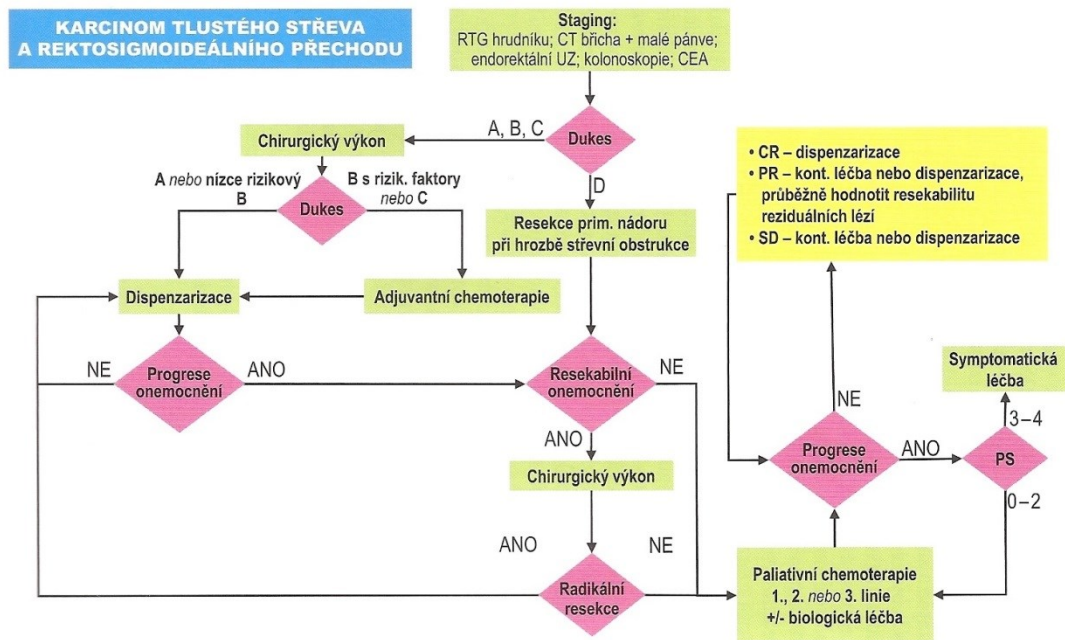
Stadium	TNM klasifikace	Dukes
0	Tis N0 M0	-
I	T1 N0 M0 T2 N0 M0	A
IIA	T3 N0 M0	B
IIB	T4a N0 M0	
IIC	T4b N0 M0	
IIIA	T1-2 N1 M0 T1 N2a M0	C
IIIB	T3-4a N1 M0 T2-3 N2a M0 T1-2 N2b M0	
IIIC	T4a N2a M0 T3-4a N2b M0 T4b N1-2 M0	
IVA	jakékoli T jakékoli N M1a	
IVB	jakékoli T jakékoli N M1b	D

Kromě TNM klasifikace existuje několik dalších stagingových systémů. Jedním z nejrozšířenějších systémů je Dukesova klasifikace rozdělující nádory dle stupně postižení na stadium A (tumor neprorůstá muscularis propria), B (tumor prorůstá muscularis propria), C (postižení regionálních lymfatických uzlin) a D (přítomnost vzdálených metastáz). Vzájemnou korelaci nejčastěji používaných klasifikací uvádí Tab. 4.2 [3].

Staging je hlavní faktor, na základě kterého je vybírán léčebný postup. V případě stadia Dukes' A, B, C pacient podstupuje v první fázi léčby chirurgický výkon, kterým je odstraněn primární nádor. U pacientů stadia Dukes' C nebo B s rizikovými faktory je následně zahájena adjuvantní chemoterapie. Mezi rizikové faktory (tzv. *high risk skupina*) patří: neznámé resekční okraje, obstrukce, perforace střeva nádorem, špatná diferenciacie nádoru, mucinózní složka, nedostatečný počet vyšetřených lymfatických uzlin, lymfatická a/nebo vaskulární a/nebo perineuronální invaze. Po dokončení adjuvantní chemoterapie nebo v případě stadia Duke's A nebo B bez rizikových faktorů je pacient dispenzarizován, tj. sledován s cílem zachytit případnou recidivu nebo progresi nádorového onemocnění [10], [12].

U stadia Dukes' D pacient nepodstupuje automaticky resekci primárního nádoru. Léčebný postup je pro každého jednotlivce individuální, přičemž záleží na stanoveném cíli léčby – konverze (dosažení operability), potlačení symptomů rychle progredujícího onemocnění či paliativní přístup u pomalu progredujícího onemocnění. Rovněž záleží na stavu pacienta a jeho únosnosti k léčbě vzhledem k věku a komorbiditám a jeho preferencím. Obvykle je pacientům stadia Dukes' D podávána paliativní chemoterapie, přičemž chemoterapie může být

kombinovaná s biologickou léčbou. Resekce primárního nádoru se často provádí pouze v případě hrozící střevní obstrukce nebo akutního krvácení [12].



Obr. 4.1: Léčebný algoritmus [12].

Rozhodnutí o vhodném postupu léčby probíhá v rámci multioborového týmu zahrnujícího chirurgy, onkology a další. Jak v České republice, tak ve světě neexistuje jednotný postup, který by se dal aplikovat na všechny onkologické pacienty s danou chorobou. Existují různá doporučení zahrnující aktuální poznatky z mnohých klinických studií. Možné kombinace chemoterapeutických a bio-chemoterapeutických léčiv doporučených Českou onkologickou společností České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně jsou uvedeny v tzv. Modré knize [10]. Konkrétní sekvence sekvence režimů chemoterapie a bio-chemoterapie používaných na pracovišti Onkologické kliniky ve Fakultní nemocnici Ostrava jsou uvedeny v Protokolu léčby karcinomu kolon [13].

4.2 Karnofského index

Karnofského index KI (též KPS, z angl. *Karnofsky Performance Status Scale*) je jednotné hledisko pro hodnocení celkového stavu tělesného výkonosti. Karnofského index se používá pro srovnání účinnosti různých terapií a u onkologických pacientů se na jeho základě posuzuje, zda jim může být podána chemoterapie, popř. bio-chemoterapie [10], [14], [15].

Index se udává v procentech na škále od 0 do 100. Plnou fyzickou aktivitu bez omezení vyjadřuje index 100 %. Pacient je bez obtíží a bez známek nemoci. Je schopen normálních aktivit, přičemž není nutná žádná zvláštní péče. Čím vyšší je Karnofského index, tím lepší je celkový stav fyzické aktivity nemocného. Mrtvý pacient je vyjádřen indexem 0 % [13].

Tab. 4.3: Hodnocení stavu tělesné výkonnosti podle Karnofského indexu [14].

Karnofského index (%)	
100	Schopen normálních aktivit, není nutná zvláštní péče. Normální, bez obtíží, bez známek nemoci
90	Schopen normálních aktivit, mírné známky nebo příznaky nemoci
80	Normální aktivita za zvýšeného úsilí, známky nebo příznaky nemoci
70	Neschopen práce, schopen normálního života doma a postarat se o většinu osobních věcí, potřebná pomoc různého rozsahu. Pečuje o sebe, neschopen normálních aktivit ani práce
60	Postará se o většinu svých potřeb, občas potřebuje pomoc
50	Nutná významná pomoc, častá zdravotnická péče
40	Neschopen péče o sebe nutná institucionální péče nebo hospitalizace, onemocnění se může rychle zhoršovat. Neschopný, nutná specializovaná péče a pomoc
30	Těžce neschopný, je indikována hospitalizace, smrt bezprostředně nehrozí
20	Velmi nemocný, hospitalizace nutná, nezbytná aktivní podpůrná léčba
10	Umírající
0	Mrtvý

4.3 Přidružená onemocnění

Se stoupajícím věkem se u pacientů obvykle diagnostikuje několik chorob současně. Jednu primární, hlavní chorobu mohou doprovázet další přidružená onemocnění. Z hlediska výběru vhodné terapie u pacientů s karcinomem tračnicku je nejvýznamnější přítomnost chronického onemocnění ledvin (např. chronická renální insuficience) nebo jater (např. těžká hepatitida). Dále je významná cévní mozková příhoda, která proběhla v období 6 měsíců před zahájením léčby nebo infarkt myokardu rovněž proběhlý v období 6 měsíců před zahájením léčby [5].

4.3.1 Chronická onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin se dle doporučení NKF (*National Kidney Foundation*) klasifikuje do 5 stadií. První stupeň odpovídá normální glomerulární filtraci ($> 1,5 \text{ ml/s}$) se současnými známkami poškození ledvin. Druhý stupeň odpovídá mírnému snížení glomerulární filtrace ($1,0 - 1,49 \text{ ml/s}$), třetí stupeň středně těžkému snížení ($0,5 - 0,99 \text{ ml/s}$) a čtvrtý stupeň těžkému snížení glomerulární filtrace ($0,25 - 0,49 \text{ ml/s}$). Pátý stupeň znamená chronické selhání ledvin, u kterého je glomerulární filtrace pod hranicí $0,25 \text{ ml/s}$ a je nutná léčba dialýzou nebo transplantací. Sníženou funkci ledvin spojenou se stadiem 2-4 lze označit jako chronickou renální insuficienci [5], [16].

Pokles celkové glomerulární filtrace je klinickým projevem postupného zániku funkčních nefronů, který z dlouhodobějšího hlediska vede k dalšímu poškození glomerulů a tubulů až k jejich konečné skleróze. Dalším klinickým projevem postupného zániku nefronů je při laboratorním vyšetření vzestup koncentrace kreatininu v séru [5].

4.3.2 Chronická onemocnění jater

Chronické hepatitidy jsou choroby charakterizované přítomností zánětlivých a nekrotických změn v játrech, které probíhají déle než 6 měsíců. Nejčastější příčinou jsou virové infekce, zejména hepatitidy B a C. U autoimunních forem jsou příčinou změny imunitních reakcí, kdy se zdá, že nemocný ztratil imunologickou toleranci k vlastním hepatocytům [5].

Při laboratorním vyšetření je častým projevem chronického onemocnění jater zvýšení aktivity sérových aminotransferáz, především ALT. Pokud je zvýšení do trojnásobku normálních hodnot, jedná se o lehkou formu, do desetinásobku o střední formu a u zvýšení nad desetinásobek normálních hodnot se hovoří o těžké formě [5].

4.3.3 Cévní mozková příhoda

Cévní mozková příhoda (CMP) je neurologické onemocnění, jehož příčinou je nejčastěji tepenný uzávěr (mozková ischemie, 80 % případů), krvácení do mozkové tkáně (15 % případů) nebo krvácení mezi mozkové obaly (cca 5 % případů). Méně častou příčinou je postižení žilního systému [17].

Mozkové neurony jsou významně závislé na dostatečném přívodu kyslíku a glukózy, který zajišťuje nepřerušovaný konstantní průtok krve mozkem. Mozek spotřebuje během jednoho dne 17 litrů kyslíku a 120 g glukózy. Hodnota krevního průtoku je závislá především na krevním tlaku a stupni cévní rezistence. Za normálních okolností jsou mozkové tepny schopny tlumit kolísání krevního průtoku v různých fázích srdeční činnosti a udržet ho tak konstantní bez ohledu na kolísání tlaku v systémovém oběhu. Mozková perfuze musí současně velmi rychle reagovat na metabolické nároky jednotlivých částí mozku [17].

Optimální funkci neuronů zajišťuje krevní průtok mezi 50-60 ml/100g/min. mozkové tkáně. Při poklesu pod hodnotu 20 ml/100 g/min. dochází ke klinické manifestaci ischemické léze. Dojde-li k včasné obnově krevního zásobení, jsou neurony schopné plné funkční restituce. Pokles pod 10 ml/100 g/min. většinou znamená naprosté selhání regulačních mechanismů s následným rozvojem mozkového infarktu [17].

Prakticky ihned po přerušení mozkové perfuze dochází k rozvoji edému v důsledku porušení homeostázy vody a elektrolytů v mozkové tkáni. Nejčastější změnou je porucha oxidoredukčních dějů. Následkem toho klesá parciální tlak kyslíku a stoupá parciální tlak oxidu uhličitého, klesá množství ATP, dochází k acidóze a dalším dějům podílejícím se na destrukci mozkové tkáně. V konečné fázi dochází k degradaci lipidů a uvolnění volných kyslíkových radikálů s cytotoxickým účinkem a následným zánikem mozkových buněk [17].

4.3.4 Infarkt myokardu

Záznam o infarktu myokardu (IM) a době od jeho proběhnutí představuje v anamnéze důležitý údaj. IM je charakterizován nekrózou části myokardu, přičemž postižen může být kterýkoli srdeční oddíl. Nejčastější příčinou je uzávěr ateroskleroticky změněné věnčité tepny trombem, jehož důsledkem je nedostatečný přísun kyslíku do srdce [5].

Nejčastěji se vyskytuje infarkt levé komory, který je zároveň klinicky nejzávažnější. Nekrotický myokard je nahrazen vazivem neschopným kontrakce (jizvou). Je-li nahrazena jen

část svalových buněk, může se stěna v místě nekrózy v omezené míře stahovat. Je-li nahrazena všechna svalová hmota jizvou, stěna se nestahuje [5].

4.4 Výsledky laboratorních odběrů

Výsledky krevního obrazu a základní biochemie jsou poměrně významné ukazatele procesů probíhajících v lidském organismu. U onkologických pacientů mohou výsledky laboratorních odběrů výrazně ovlivnit výběr vhodného léčebného postupu. Mezi nejdůležitější z nich patří absolutní počet neutrofilů, trombocyty, kreatinin, ALT a AST. Pacientům, jejichž výsledky se od normálních hodnot výrazně liší, nemusí být podána chemoterapie, popř. biochemoterapie (na rozdíl od pacientů se stejným klinickým stádiem nádorového onemocnění ale příznivějšími výsledky laboratorních odběrů).

Neutrofilní granulocyty (neutrofilny) jsou bílé krvinky, které jsou zodpovědné za nespecifickou imunitu. Tyto buňky nejsou specializované na zneškodňování určitých mikrobu nebo cizorodých látek, ale bez výběru bojují proti všemu cizímu. Při zvýšení absolutního počtu neutrofilů nad $10 \times 10^9/l$ nastává neutrofilie (neutrofilní granulocytóza), jejíž příčinou může být akutní infekce, akutní hemolýza, záněty, zhoubné nádory a další [18].

Krevní destičky (trombocyty) jsou krevní elementy, které se uplatňují při zástavě krvácení. Jsou přímým účastníkem primární hemostázy, která zahrnuje interakci destiček s poraněnou cévní stěnou a vede k vytvoření k tzv. primární hemostatické zátky. Trombocyty rovněž zasahují do sekundární hemostázy a zabezpečují pevnost krevní sraženiny. Normální počet trombocytů je udáván v rozmezí $150 - 450 \times 10^9/l$. Nedostatečný počet krevních destiček vede k poruše hemostatického mechanismu, jehož klinickou manifestací je krvácení. Zvýšený počet je spojen s rizikem trombózy [18].

Ukazatelem správné funkce ledvin je vylučování kreatininu, které je považováno za míru glomerulární filtrace. Kreatinin výrazně stoupá u chronického selhání ledvin. U akutních stavů a u funkčního selhání bývá kreatinin zvýšen jen mírně [19].

AST (aspartátaminotransferáza) a ALT (alaninaminotransferáza) jsou buněčné enzymy, které vykonávají svojí funkci v místě svého vzniku, tedy intracelulárně. Při poškození buněk se z nich tyto enzymy uvolňují a dostávají se do krevního oběhu. Zvýšená aktivita AST a ALT poukazuje na možnou přítomnost poškození jater [19].

4.5 Věk

Věk je významný faktor související s častějším výskytem nejrůznějších onemocnění a váže se k celé řadě ukazatelů fyzického stavu člověka. Především u pacientů vyšších věkových skupin platí, že mají více komplikací daného onemocnění, častěji se u nich vyskytuje více onemocnění současně a také mohou rozdílně reagovat na léčbu. Vyšší věk s sebou také nese vyšší rizika operačního výkonu a dalších forem léčby, proto je nutné tuto skutečnost zohlednit při léčebném postupu [5], [20].

5 Expertní systémy

5.1 Expertní systém jako nástroj umělé inteligence

Expertní systém je specializovaný počítačový program, který simuluje rozhodovací činnost člověka, experta v daném oboru, při řešení složitých úloh s cílem dosáhnout rozhodnutí stejné kvality. Kvalita rozhodnutí je u člověka dána komplexem jeho mentálních schopností, tj. jeho lidskou inteligencí. Má-li být rozhodovací činnost počítačového systému stejné kvality, musí vykazovat vlastnosti inteligence umělé [21].

Umělá inteligence je vědní disciplína, jejímž předmětem zájmu jsou postupy a algoritmy, které vedou k napodobení projevů inteligentního chování člověka. Samotný pojem inteligence nebyl u člověka nikdy přesně vymezen. Stejně tak neexistuje jediná exaktní definice umělé inteligence. Přesto vzniklo několik pokusů o její definici, mezi které patří např. Richova definice, dle které se umělá inteligence zabývá tím, jak počítačově řešit úlohy, které prozatím lépe zvládají lidé [21].

Existuje několik různých přístupů, jak takové programy vytvořit. Nejběžnější jsou pravidlové systémy, které k reprezentaci uvažovacího procesu experta využívají IF-THEN pravidel. U těchto systémů je vyžadováno, aby expertovy znalosti a vzorce myšlení byly explicitně specifikovány. Systém obvykle vyvíjí dvě osoby (nebo skupina) – expert v daném oboru, který ví jak daný problém řešit, ale není seznámen s potřebnými počítačovými technologiemi a znalostní inženýr, který naopak rozumí počítačovým technologiím, ale nemá dostatečné znalosti dané problematiky [22].

Nabytí těchto znalostí a sepsání vhodných pravidel je označováno jako fáze získávání znalostí. Poté, co je systém napsán, musí být provedeno ladění kvůli přesnosti použitím množiny dat zahrnujících všechny vstupy systému a správné výstupy korespondující s těmito vstupními hodnotami. Po odladění musí být provedena validace systému k zajištění, že pro různá vstupní data budou produkovány správné výstupy [22].

Pravidlové systémy mají dvě hlavní výhody. Jelikož je expertovo uvažování explicitně stanoveno, víme, jak o daném problému uvažuje. A dále většinu pravidel lze napsat v jazyce, kterému může expert přímo porozumět a tím je komunikace mezi znalostním inženýrem a expertem výrazně usnadněna [22].

Architektura expertního systému vychází ze základní struktury, která je vždy tvořena bází znalostí a interferenčním mechanismem. Další rysy jeho architektury jsou však odvozeny od konkrétního typu systému [21].

Interferenční mechanismus obsahuje algoritmy schopné řešit problémy na základě zadaných faktů pomocí manipulace se znalostmi z báze znalostí. Mechanismus může být založen na interferenčním pravidle pro odvozování nových poznatků z existujících znalostí (např. Mamdaniho interferenční mechanismus) [23].

Báze znalostí obsahuje explicitně vyjádřené znalosti experta v daném oboru. V pravidlových expertních systémech má báze znalostí charakter souboru IF-THEN pravidel. Konkrétní vstupní data jsou dosazována do obecně formulovaných pravidel báze znalostí. Soubor údajů vztahujících se k danému případu tvoří bázi dat. Informace o konkrétním postupu, jímž bylo dosaženo závěru, poskytuje vysvětlovací mechanismus [21].

5.2 Vágní uvažování ve skutečném světě

Ve skutečném životě obvykle neuvažujeme o problémech tak, jako konvenční počítače; neustále se vypořádáváme s nejistotami, nejednoznačnostmi a rozpory. Často uvažujeme intuitivně. Například při parkování auta nepoužíváme instrukce typu: „pootoč kola o $19^{\circ}25,32''$ a popojed' o 368,1256 mm dozadu“. Potřebujeme znát jen určitou míru přesnosti a stačí nám pokyny ve smyslu „pootoč mírně doleva a popojed' o malý kousek dozadu“ [22], [24].

Pravidlové expertní systémy jsou postaveny na principech výrokové logiky. V klasické logice je pravdivostní hodnota výroku buď 0 (výrok je nepravdivý) anebo 1 (výrok je pravdivý). Ve fuzzy logice může pravdivostní hodnota výroku nabývat nejen 0 nebo 1, ale také jakékoliv jiné hodnoty mezi nimi. Je těžké určit, zda výrok „Jan je starý“ je jednoznačně pravdivý nebo nepravdivý, pokud je Janovi 60 let. V určitém ohledu může být Jan ve věku šedesáti let viděn jako starý a mít tak v některých institucích výhody seniorů, avšak z hlediska České správy sociálního zabezpečení nemusí být dostatečně starý na odchod do penze. Proto je opodstatněné brát v úvahu pravdivostní hodnoty výroků v intervalu $[0, 1]$ a ne pouze 0 nebo 1. Pojmová neurčitost, tedy vágnost je nejčastěji formalizována pomocí aparátu fuzzy množinové teorie [22].

5.3 Teorie množin a fuzzy množin

Množinové operace průnik a sjednocení může být zavedeno pomocí výrokových operací konjunkce (\wedge) a disjunkce (\vee). Mějme dvě množiny A a B , které jsou podmnožiny univerzální množiny X (univerza). Průnik (\cap) a sjednocení (\cup) lze vyjádřit jako [25]:

$$A \cap B = \{x: (x \in A) \wedge (x \in B)\}, \quad (1)$$

$$A \cup B = \{x: (x \in A) \vee (x \in B)\}. \quad (2)$$

Doplňek množiny A , značíme \bar{A} , je podmnožina všech prvků univerza, které do ní nepatří [25]:

$$\bar{A} = \{x: x \in X, x \notin A\}. \quad (3)$$

Všechny množinové operace lze zavést pomocí inkluze $A \subseteq B$, tj. vlastnosti „býti podmnožinou“ a z ní odvozených operací maxima a minima souboru množin [25]:

$$A \cap B = \max \{C \subseteq X: C \subseteq A, C \subseteq B\}, \quad (4)$$

$$A \cup B = \min \{C \subseteq X: A \subseteq C, B \subseteq C\}, \quad (5)$$

$$\bar{A} = \max \{C \subseteq X: C \cap A = \emptyset\} = \min \{C \subseteq X: C \cup A = X\}. \quad (6)$$

Klasickou množinu A , která není fuzzy (nazývanou ostrá množina) lze popsat její charakteristickou funkcí [25] $\mu_A: X \rightarrow \{0, 1\}$,

$$\mu_A(x) = \begin{cases} 1 & \text{pro } x \in A \\ 0 & \text{pro } x \notin A. \end{cases} \quad (7)$$

Množinové operace lze pomocí charakteristické funkce vyjádřit následovně:

$$\mu_{A \cap B}(x) = \mu_A(x) \wedge \mu_B(x) = \min \{ \mu_A(x), \mu_B(x) \}, \quad (8)$$

$$\mu_{A \cup B}(x) = \mu_A(x) \vee \mu_B(x) = \max \{ \mu_A(x), \mu_B(x) \}, \quad (9)$$

$$\mu_{\bar{A}}(x) = 1 - \mu_A(x) = \neg \mu_A(x), \quad (10)$$

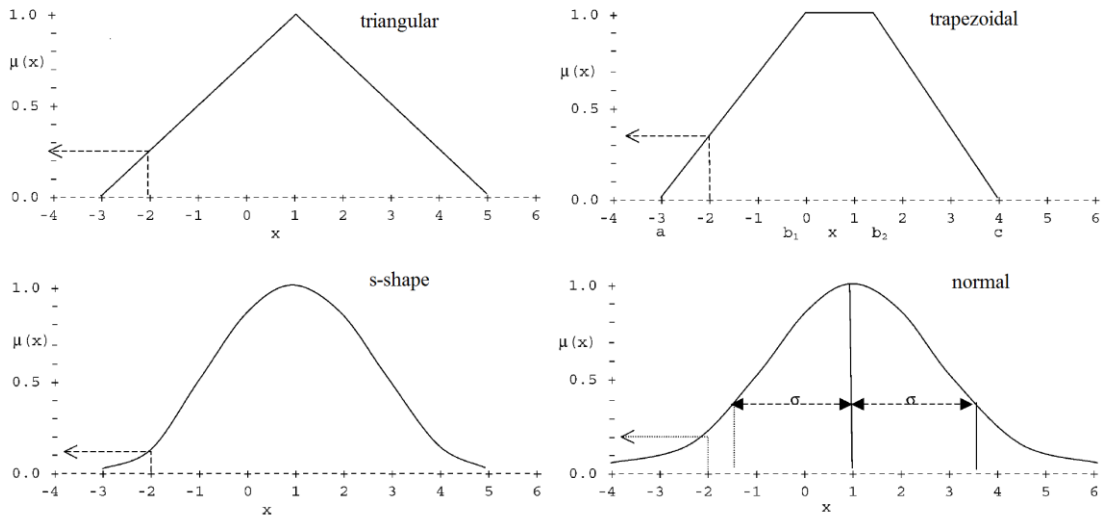
kde \neg značí logickou negaci [25].

Charakteristickou funkci lze zobecnit na funkci nabývající více pravdivostních hodnot; hodnoty v intervalu $\langle 0, 1 \rangle$. Fuzzy podmnožinou A univerza X (stručně fuzzy množina) se rozumí objekt popsáný funkcí příslušnosti $\mu_A: X \rightarrow \langle 0, 1 \rangle$. Hodnota $\mu_A(x) \in \langle 0, 1 \rangle$ je míra příslušnosti prvku x k fuzzy množině A a říká, do jaké míry je prvek $x \in X$ prvkem fuzzy množiny A [25].

Funkce příslušnosti lichoběžníkové fuzzy množiny je dána následujícím vztahem, kde body a, b_1, b_2, c , představují body zlomu aproximační přímky [22].

$$\mu_A(x) = \begin{cases} \frac{x-a}{b_1-a} & \text{pro } a < x < b_1 \\ \frac{x-c}{b_2-c} & \text{pro } b_2 < x < c \\ 1 & \text{pro } b_1 \leq x \leq b_2 \\ 0 & \text{pro } a \geq x \geq c \end{cases} \quad (11)$$

Fuzzy množinu definovanou na univerzu $X = \mathbb{R}$ můžeme popsat její funkcí příslušnosti a vyjádřit grafem. Takové množiny, jejíž prvky jsou reálná čísla, jsou nazývána fuzzy čísla. Mohou mít různý tvar, nejčastěji trojúhelníkový (angl. *triangular*), tvar s-křivky (angl. *s-shape*), normální (angl. *normal*) a lichoběžníkový (angl. *trapezoidal*) [22].



Obr. 5.1: Různé tvary fuzzy množin [22].

Fuzzy množinu popisuje nosič (angl. *support*) označující část s nenulovou mírou příslušnosti [25]:

$$\text{Supp}(A) = \{ x \in X: \mu_A(x) > 0 \}, \quad (12)$$

a jádro (angl. *core*) označující část s mírou příslušnosti rovné jedné [25]:

$$\text{core}(A) = \{x \in X: \mu_A(x) = 1\}. \quad (13)$$

Pro operace s fuzzy množinami platí analogie s operacemi s klasickými množinami. Základem jsou rovněž operace s pravdivostními hodnotami, avšak v intervalu $(0, 1)$. Na fuzzy množinách A a B jsou definovány fuzzy logické operace průnik $A \cap B$, sjednocení $A \cup B$ a doplněk \bar{A} pomocí fuzzy konjunkce (\wedge), fuzzy disjunkce (\vee) a fuzzy negace (\neg) [25]:

$$\mu_{A \cap B}(x) = \mu_A(x) \wedge \mu_B(x) = \min \{\mu_A(x), \mu_B(x)\}, \quad (14)$$

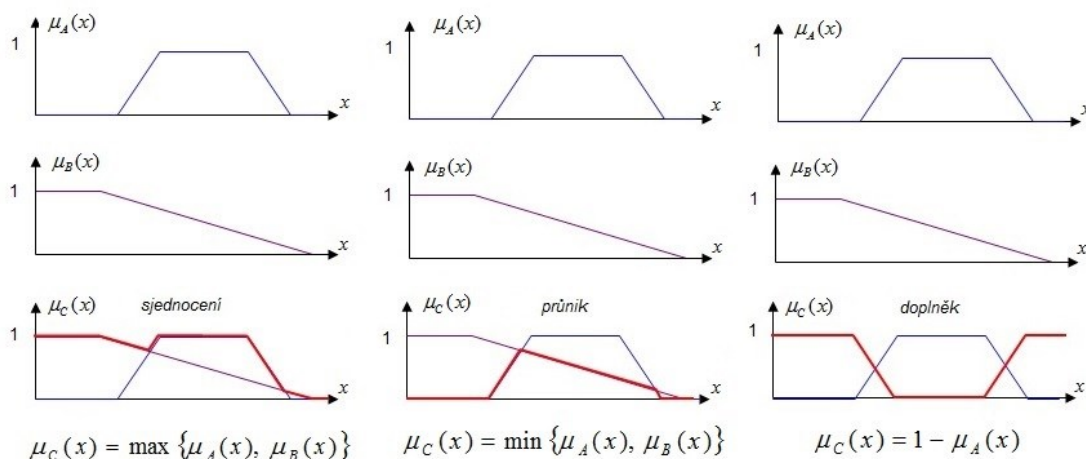
$$\mu_{A \cup B}(x) = \mu_A(x) \vee \mu_B(x) = \max \{\mu_A(x), \mu_B(x)\}, \quad (15)$$

$$\mu_{\bar{A}}(x) = \neg \mu_A(x) = 1 - \mu_A(x). \quad (16)$$

Oproti klasické logice, ve které je význam všech logických operací jednoznačný, fuzzy logické operace mohou být interpretovány několika možnými způsoby. Množina možných fuzzy interpretací disjunkce tvoří skupinu fuzzy logických funkcí zvaných funkce t-konormy (z angl. *triangular conorm*), množina možných fuzzy interpretací konjunkce tvoří skupinu funkcí zvaných t-normy (z angl. *triangular norm*) a množina možných fuzzy interpretací negací je nazývána Sugenyovy negace [25], [26].

Jelikož lze disjunkci, konjunkci a negaci interpretovat pomocí libovolné funkce t-konormy, t-normy a Sugenyovy negace, tak při jejich kombinacích existuje celá řada možností interpretace implikace. Jednou z nejpoužívanějších je například Mamdaniho implikace [26]:

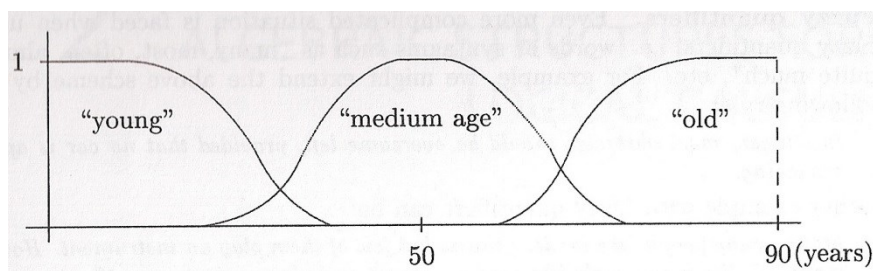
$$\mu(x, y) = \min \{\mu_A(x), \mu_B(y)\}. \quad (17)$$



Obr. 5.2: Grafické znázornění fuzzy množinových operací [27].

Fuzzy množiny v určitém univerzu lze reprezentovat prostřednictvím jejich významů jako lingvistické (jazykové) proměnné, jejichž hodnotami jsou slova. Příkladem může být jazyková

proměnná „věk“ (angl. *age*) uvedená na Obr. 5.3, která nabývá jazykových hodnot „mladý“ (angl. *young*), „střední věk“ (angl. *medium age*) a „starý“ (angl. *old*) [23], [28].



Obr. 5.3: Příklad jazykové proměnné a jejich jazykových hodnot [28].

Jazyková proměnná je obecně definovaná jako uspořádaná pětice [23]:

$$\chi = (P, T, U, G, M), \quad (18)$$

kde P je jméno jazykové proměnné, T je množina jazykových hodnot, kterých může P nabývat, U je univerzum, G je syntaktické pravidlo, pomocí kterého jsou generovány prvky T a M je sémantické pravidlo, které přiřazuje každé jazykové hodnotě její význam ve formě fuzzy množiny s univerzem U [23].

5.4 IF-THEN pravidla

Pravidla typu IF-THEN (z angl. JESTLIŽE-PAK) jsou základem činnosti všech algoritmů. Jejich použití v pravidlových expertních systémech je od analogických pravidel známých z konvenčních programovacích jazyků jako je např. C++ odlišné v použití výrazů přirozeného jazyka. Další odlišností je, že pravidla jsou vykonávána kdykoli data splňují tzv. antecedent, bez ohledu na sekvenci, ve které se pravidla objevují v programu [22].

Struktura pravidla je následující [22]:

IF (*fuzzy výrok*) THEN (*fuzzy výrok*)

Část pravidla za IF je nazývána antecedent (podmínka); část pravidla za THEN konsekvent (důsledek). Antecedent je fuzzy logický výrok, který může být tvořen kombinací několika dílčích výroků propojených fuzzy logickými spojkami. Fuzzy logické spojky jsou reprezentovány jednotlivými fuzzy logickými operacemi. Spojka AND (z angl. A) má charakter konjunkce (průniku), spojka OR (z angl. NEBO) má charakter disjunkce (sjednocení) a spojka NOT má charakter negace (doplňku). Fuzzy logická spojka THEN (z angl. PAK) má charakter implikace. Použitý konkrétní způsob interpretace fuzzy logických spojek v pravidlovém fuzzy modelu určuje způsob jeho chování a tím i velikost vyvozené závislé proměnné [21], [23].

Na základě pravidel probíhá úsudek, tzv. interferenční proces. Existuje několik typů fuzzy modelů pracujících s IF-THEN pravidly. V kontextu této diplomové práce je významný model typu Mamdani, pro který lze metodiku výpočtu hodnoty výstupní veličiny ilustrovat jazykovým modelem se vstupními jazykovými proměnnými x_1 a x_2 a výstupní proměnnou y , kde všechny proměnné mají dvě jazykové hodnoty MALÝ (M) a VELKÝ (V). Stanovení tvaru výsledné

fuzzy množiny výstupní proměnné y při dosažení konkrétních hodnot vstupních proměnných x_1^* a x_2^* pro dvě pravidla graficky reprezentuje Obr. 5.4 [26].

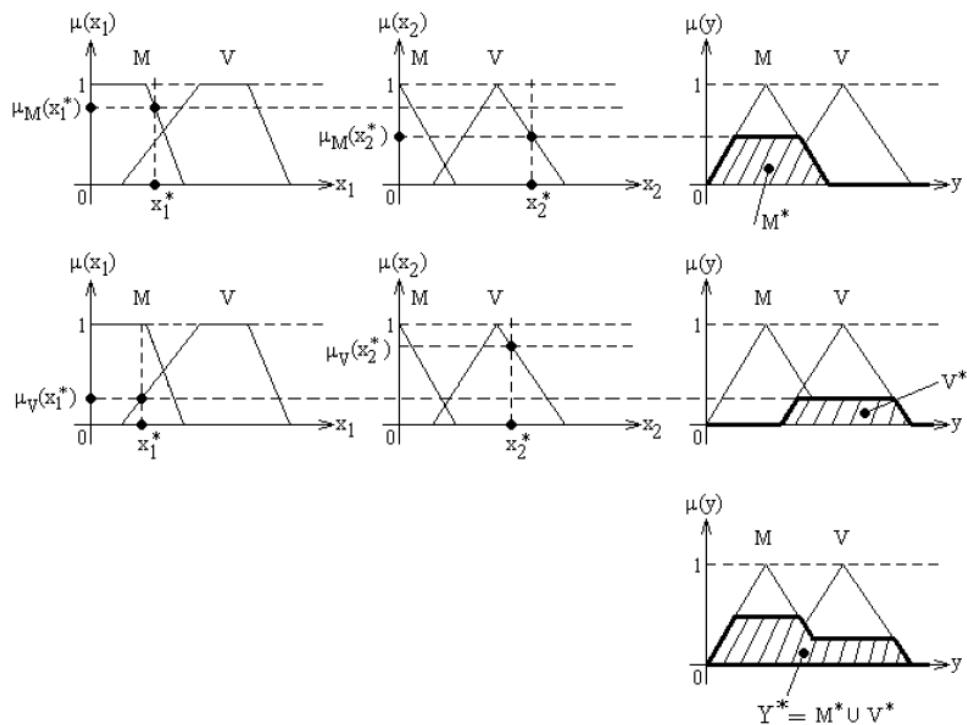
$$\begin{aligned} & \text{IF } (x_1 \text{ is } \textit{MALÝ}) \text{ AND } (x_2 \text{ is } \textit{VELKÝ}) \text{ THEN } (y \text{ is } \textit{MALÝ}) \\ & \text{IF } (x_1 \text{ is } \textit{VELKÝ}) \text{ AND } (x_2 \text{ is } \textit{VELKÝ}) \text{ THEN } (y \text{ is } \textit{VELKÝ}) \end{aligned}$$

Nejprve se zjistí tvar výstupní fuzzy množiny pro první pravidlo M^* – zjistí se velikost míry příslušnosti hodnot x_1^* a x_2^* k fuzzy množinám, které jsou v daném pravidle aktuální a podle menší z nich se ořeže aktuální jazyková hodnota výstupní proměnné. Stejným postupem se zjistí tvar výstupní fuzzy množiny pro druhé pravidlo V^* . Výsledná výstupní fuzzy množina Y^* se získá sjednocením výstupních fuzzy množin pro všechna pravidla [26].

Výsledkem tohoto konkrétního příkladu je fuzzy množina Y^* , kterou lze jazykově interpretovat jako „spíše MALÝ“. Pro získání výstupu ve formě čísla se provádí tzv. defuzzifikace [26].

Existuje několik metod defuzzifikace, které různým způsobem nahrazují jazykovou interpretaci fuzzy množiny jedinou numerickou hodnotou. Nejčastěji používanou je metoda těžiště COG, popř. COA (z angl. *Center of Gravity*, popř. *Center of Area*), která určuje souřadnici těžiště plochy výsledné fuzzy množiny [21].

Model typu Mamdani je označován také jako model typu CCD (z angl. *Conjunction-Conjunction-Disjunction*). Označení vyjadřuje skutečnost, že dílčí fuzzy výroky antecedentů jsou v pravidlech spojeny fuzzy logickou spojkou AND (konjunkcí interpretovanou jako minimum), antecedenty jsou s konsekventy spojeny spojkou THEN (implikací interpretovanou jako minimum) a jednotlivá pravidla jsou spojena fuzzy logickým operátorem OR (disjunkcí interpretovanou jako maximum) [21].



Obr. 5.4: Mamdaniho interferenční mechanismus [26].

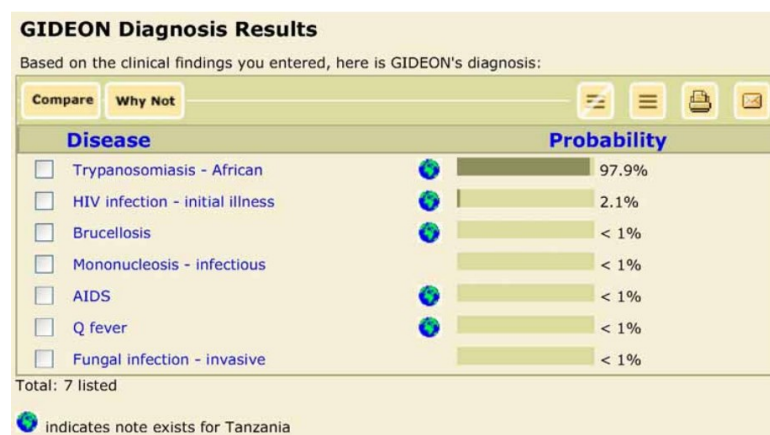
5.5 Uplatnění expertních systémů v oblasti medicíny

Podle charakteru řešených úloh se expertní systémy dělí na plánovací a diagnostické. Plánovací expertní systémy jsou určeny k řešení úloh, u kterých je znám počáteční stav objektu a cíl řešení, přičemž systém má nalézt posloupnost kroků, kterou lze cíle dosáhnout. Úlohou diagnostických expertních systémů je určit, která z předem stanovených hypotéz nejlépe koresponduje s aktuálními daty. Typickým použitím je v tomto případě např. lékařský diagnostický systém pro určení druhu pacientovy choroby [21].

Expertní systémy nachází uplatnění v mnoha oborech. Nejčtenější aplikace se vyskytují v oblasti medicíny, výroby a ekonomie [29].

Jedním z nejslavnějších expertních systémů se stal MYCIN. Tento systém na základě rozboru krevních vzorků diagnostikoval infekční onemocnění a doporučoval léčbu vhodnými antibiotiky. Podle zdravotního stavu pacienta, zdravotní historie a výsledků laboratorních testů stanovil systém diagnózu a pak na základě výšky a váhy pacienta a případných alergií doporučil vhodný lék včetně dávkování. MYCIN se stal vzorem pro řadu dalších expertních systémů (např. české systémy EQUANT nebo SAK). Ze systému MYCIN vznikl postupným odstraněním znalostí první prázdný expertní systém EMYCIN, který byl použitelný i pro jiné aplikace. Příkladem mohou být systémy PUFF pro interpretaci výsledků plicního vyšetření spirometrem nebo ONCOCIN pro chemoterapii při rakovině. Expertní systémy nachází uplatnění také při výuce adeptů z dané oblasti. Systém INTERNIST byl specializován pro obor vnitřního lékařství a jeho výuková verze CADUCEUS se uplatňovala při výuce studentů medicíny [29].

V posledních letech lze pozorovat velký nárůst vývoje medicínských expertních systémů. Nynější dostupné systémy jsou dostatečně vyspělé pro zavedení do lékařské praxe. Příkladem je systém GIDEON, který generuje diagnózy obtížně identifikovatelných infekčních onemocnění u pacientů s cestovní historií [30], [31].



Obr. 5.5. Příklad diagnostických výsledků u systému GIDEON [30].

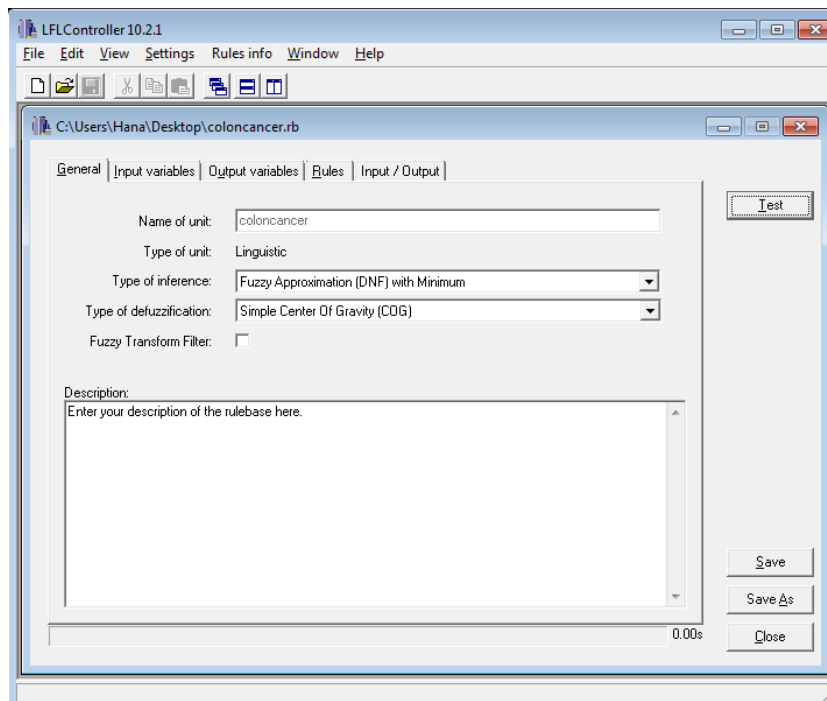
V současnosti se v České republice zabývají expertními systémy různá pracoviště. Na Ostravské univerzitě v Ústavu pro výzkum a aplikace fuzzy modelování byl vyvinut jazykově orientovaný fuzzy logický regulátor LFLC (Linguistic Fuzzy Logic Controller). Jedná se o softwarový systém, který umožňuje sestavovat a testovat fuzzy modely zaměřené na řízení a rozhodování [24].

6 Návrh jazykového modelu rozhodovací procedury

Navržený znalostní systém je zaměřen na podporu rozhodování při výběru vhodné terapie u pacientů postižených karcinomem tračnicku. Je vytvořen na základě odborných konzultací s MUDr. Petrou Twardzikovou z Onkologické kliniky ve Fakultní nemocnici Ostrava a reflektuje léčebné postupy na tomto pracovišti.

Stěžejní část expertního systému tvoří jazykový pravidlový model rozhodovací procedury *coloncancer.rb* navržený ve vývojovém programovém prostředí LFLC (Linguistic Fuzzy Logic Controller), verzi LFLController 10.2.1.

Model je tvořen šestnácti vstupními jazykovými proměnnými *tumor*, *noduli*, *metastases*, *HR*, *RAS*, *KI*, *APN*, *trombocyty*, *kreatinin*, *ALT*, *AST*, *vek*, *IM*, *CMP*, *jatra*, *ledviny* a výstupní jazykovou proměnnou *terapie*, která je složena z deseti jazykových hodnot *terapie1* až *terapie10*.



Obr. 6.1: LFLController 10.2.1.

Systém představuje model typu Mamdani. Číselné vstupy systému jsou fuzzifikovány a po interferenci s IF-THEN pravidly dochází k procesu defuzzifikace, jehož výstupem je číslo charakterizující jazykovou interpretaci výsledné fuzzy množiny.

Vývojové programové prostředí LFLC, ve kterém je systém navržen, umožňuje získat míry příslušnosti k jednotlivým jazykovým hodnotám výstupní proměnné. Výsledkem rozhodovací procedury systému jsou tak čísla od nuly do jedné, které o každé konkrétní terapii vypovídají, do jaké míry je pro dané nastavení vstupních hodnot vhodná.

Na Obr. 6.1 jsou uvedeny obecné charakteristiky navrženého modelu:

- Název modelu – coloncancer
- Typ modelu – Jazykový
- Typ interference – Fuzzy aproximace (CNF) s minimem
- Typ defuzzifikace – Jednoduchá metoda těžiště (COG)

6.1 Vstupní jazykové proměnné

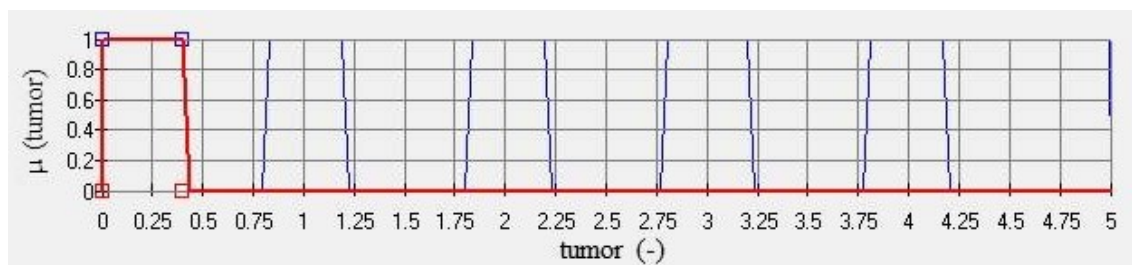
Model rozhodovací procedury se skládá z šestnácti vstupních jazykových proměnných. Jazykové hodnoty všech proměnných jsou definovány body a , b_1 , b_2 , c . Jazykové hodnoty proměnných *KI*, *APN*, *trombocyty*, *kreatinin*, *ALT*, *AST* a *vek* mají charakter fuzzy množin – mají lichoběžníkový tvar. Jazykové hodnoty proměnných *tumor*, *noduli*, *metastases*, *HR*, *RAS*, *IM*, *CMP*, *jatra*, *ledviny* mají charakter ostrých množin – mají obdélníkový tvar. Takový návrh je vhodný z toho důvodu, že se jedná převážně o přesně vymezené kategorie, které se navzájem neprolínají.

Ke každé vstupní jazykové proměnné je přidána jazyková hodnota *null*, která je rovna jedné na celém intervalu, na kterém je proměnná definovaná. Tato jazyková hodnota má význam při implementaci báze znalostí kde vyjadřuje, že daná jazyková proměnná není zahrnuta v rozhodovacím IF-THEN pravidle.

Jazyková proměnná *tumor* popisuje stupeň penetrace nádoru střešní stěnou. Je definovaná na intervalu $(0,5)$ a je složena z jazykových hodnot *Tis*, *T1*, *T2*, *T3*, *T4* a *null*. Název jazykových hodnot významově odpovídá jednotlivým kategoriím TNM klasifikace uvedeným v Tab. 4.1

Tab. 6.1: Definování jazykových hodnot proměnné tumor.

tumor	a	b ₁	b ₂	c
Tis	0	0	0,4	0,4
T1	0,8	0,8	1,2	1,2
T2	1,8	1,8	2,2	2,2
T3	2,9	2,9	3,2	3,2
T4	3,8	3,8	4,2	4,2
null	0	0	5	5

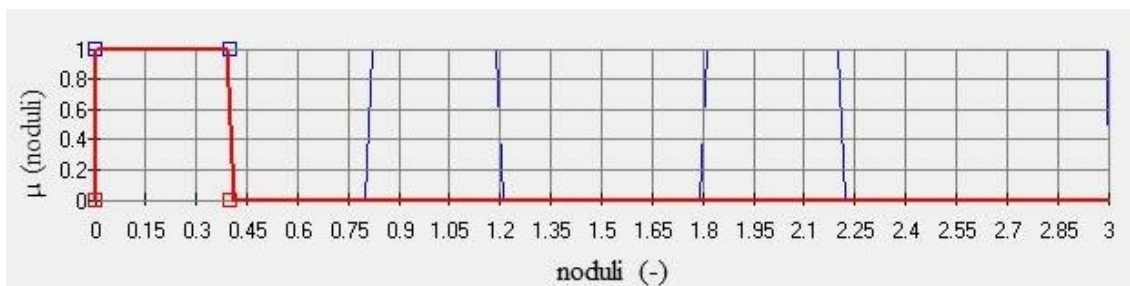


Obr. 6.2: Jazykové hodnoty proměnné tumor (v pořadí viz Tab. 6.1).

Jazyková proměnná *noduli* charakterizuje stupeň postižení regionálních mízních uzlin. Je definovaná na intervalu $(0,3)$ a obsahuje jazykové hodnoty *N0*, *N1*, *N2* a *null*, jejichž význam koresponduje s popisem kategorií TNM klasifikace karcinomu tračnicku (Tab. 4.1).

Tab. 6.2: Definování jazykových hodnot proměnné noduli.

noduli	a	b ₁	b ₂	c
N0	0	0	0,4	0,4
N1	0,8	0,8	1,2	1,2
N2	1,8	1,8	2,2	2,2
null	0	0	3	3

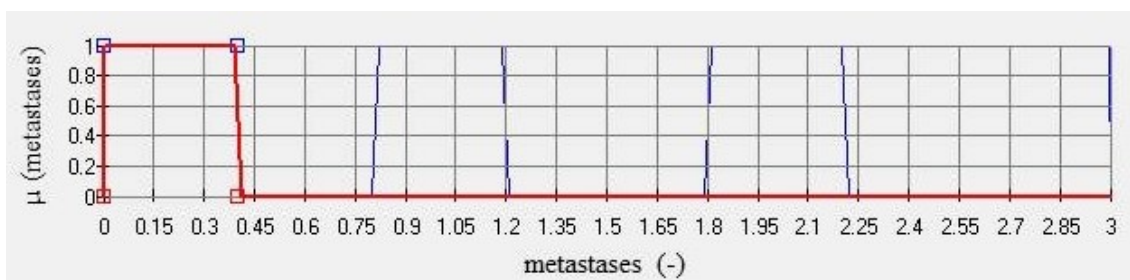


Obr. 6.3: Jazykové hodnoty proměnné noduli (v pořadí viz Tab. 6.2).

Vstupní jazyková proměnná *metastases* má význam přítomnosti či nepřítomnosti vzdálených metastáz, popř. jejich počtu. Proměnná je definovaná na intervalu $\langle 0,3 \rangle$ a je složena z jazykových hodnot *M0*, *M1a*, *M1b* a *null*. *M0* má význam nepřítomnosti vzdálených metastáz, *M1a* znamená, že se nádor rozšířil do jednoho orgánu, *M1b* do více orgánů nebo na peritoneum (Tab. 4.1).

Tab. 6.3: Definování jazykových hodnot proměnné metastases.

metastases	a	b ₁	b ₂	c
M0	0	0	0,4	0,4
M1a	0,8	0,8	1,2	1,2
M1b	1,8	1,8	2,2	2,2
null	0	0	3	3

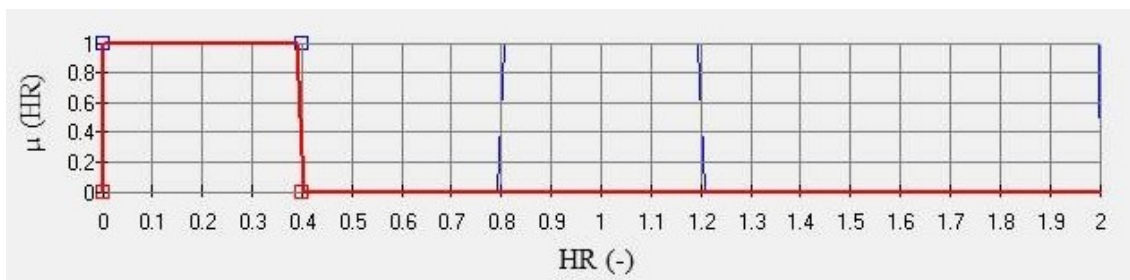


Obr. 6.4: Jazykové hodnoty proměnné metastases (v pořadí viz Tab. 6.3).

Vstupní jazyková proměnná *HR* je definovaná na intervalu $\langle 0,2 \rangle$ a nabývá jazykových hodnot *HR_ne*, *HR_ano* a *null*. *HR* je zkratkou pro tzv. High Risk skupinu – skupinu s rizikovými faktory popsány v kapitole 4.1. Pacient do této skupiny buď patří (*HR_ano*), nepatří (*HR_ne*) anebo příslušnost k High Risk skupině nemá v rozhodovacím procesu význam (*null*).

Tab. 6.4: Definování jazykových hodnot proměnné HR.

HR	a	b ₁	b ₂	c
HR_ne	0	0	0,4	0,4
HR_ano	0,8	0,8	1,2	1,2
null	0	0	2	2

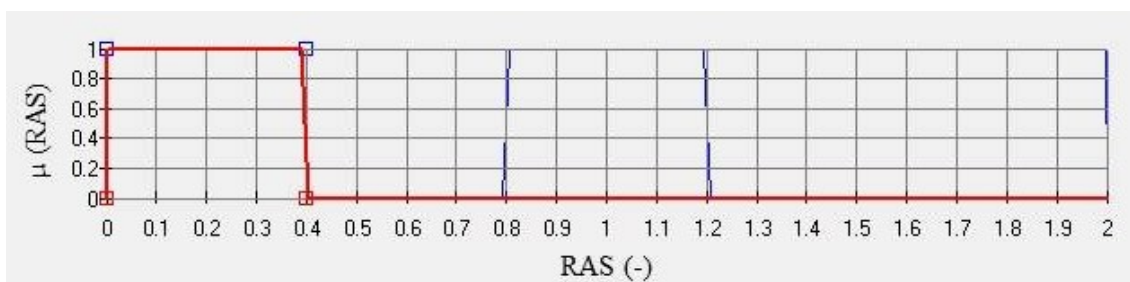


Obr. 6.5: Jazykové hodnoty proměnné HR (v pořadí viz Tab. 6.4).

Vstupní jazyková proměnná *RAS* je definovaná na intervalu $\langle 0,2 \rangle$ a je složena z jazykových hodnot *RAS_wt*, *RAS_mut* a *null*. Tato proměnná charakterizuje mutační stav onkogenů rodiny RAS (KRAS, NRAS). *RAS_wt* popisuje nemutovaný stav (wild type) a *RAS_mut* představuje mutovaný stav.

Tab. 6.5: Definování jazykových hodnot proměnné RAS.

RAS	a	b ₁	b ₂	c
RAS_wt	0	0	0,4	0,4
RAS_mut	0,8	0,8	1,2	1,2
null	0	0	2	2

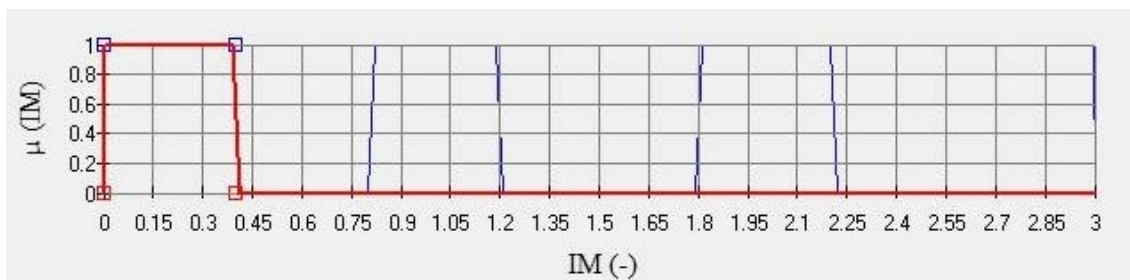


Obr. 6.6: Jazykové hodnoty proměnné RAS (v pořadí viz Tab. 6.5).

Jazyková proměnná *IM* reprezentuje infarkt myokardu, který proběhl v době 6 měsíců před plánovaným zahájením léčby (bio)chemoterapií. Tato proměnná je definovaná na intervalu $\langle 0,3 \rangle$ a obsahuje jazykové hodnoty *IM_ne*, *IM_ano*, *IM_frakce* a *null*. Význam jazykových hodnot *IM_ne* a *IM_ano* je jednoznačně dán jejich názvem. *IM_frakce* vyjadřuje stav, kdy je ejekční frakce levé srdeční komory pod 50 %.

Tab. 6.6: Definování jazykových hodnot proměnné IM.

IM	a	b ₁	b ₂	c
IM_ne	0	0	0,4	0,4
IM_ano	0,8	0,8	1,2	1,2
IM_frakce	1,8	1,8	2,2	2,2
null	0	0	3	3



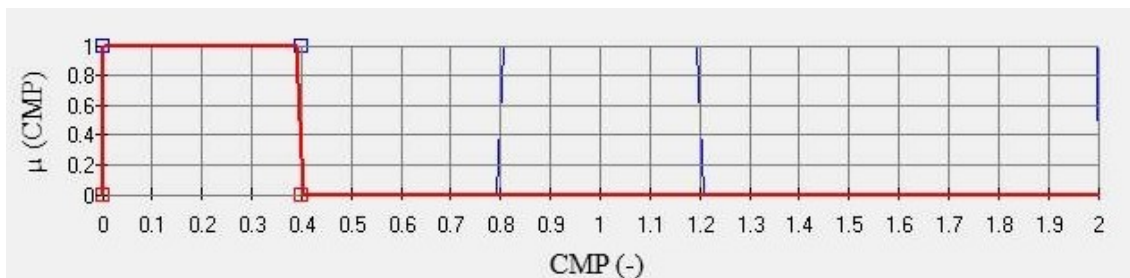
Obr. 6.7: Jazykové hodnoty proměnné IM (v pořadí viz Tab. 6.6).

Následující jazykové proměnné *CMP*, *jatra* a *ledviny* si jsou svým návrhem velmi podobné. Jazykové hodnoty těchto proměnných charakterizují přítomnost či nepřítomnost daného onemocnění.

Vstupní jazyková proměnná *CMP* reprezentuje cévní mozkovou příhodu, která proběhla v době 6 měsíců před plánovaným zahájením léčby (bio)chemoterapií. Je definovaná na intervalu $\langle 0,2 \rangle$ a obsahuje jazykové hodnoty *CMP_ne*, *CMP_ano* a *null*. Význam hodnot *CMP_ne* a *CMP_ano* je popsán jejich názvem.

Tab. 6.7: Definování jazykových hodnot proměnné CMP.

CMP	a	b ₁	b ₂	c
CMP_ne	0	0	0,4	0,4
CMP_ano	0,8	0,8	1,2	1,2
null	0	0	2	2



Obr. 6.8: Jazykové hodnoty proměnné CMP (v pořadí viz Tab. 6.7).

Vstupní jazykové proměnné *jatra* a *ledviny* určují přítomnost či nepřítomnost chronického onemocnění jater a ledvin. Obě proměnné jsou definované na intervalu $\langle 0,2 \rangle$. Jazyková proměnná *jatra* nabývá hodnot *jatra_ne*, *jatra_ano*, *null* a proměnná *ledviny* nabývá analogicky hodnot *ledviny_ne*, *ledviny_ano* a *null*. Nepřítomnost daného onemocnění vyjadřují hodnoty *jatra_ne* a *ledviny_ne*, přítomnost charakterizují jazykové hodnoty *jatra_ano* a *ledviny_ano*.

Tab. 6.8: Definování jazykových hodnot proměnné jatra.

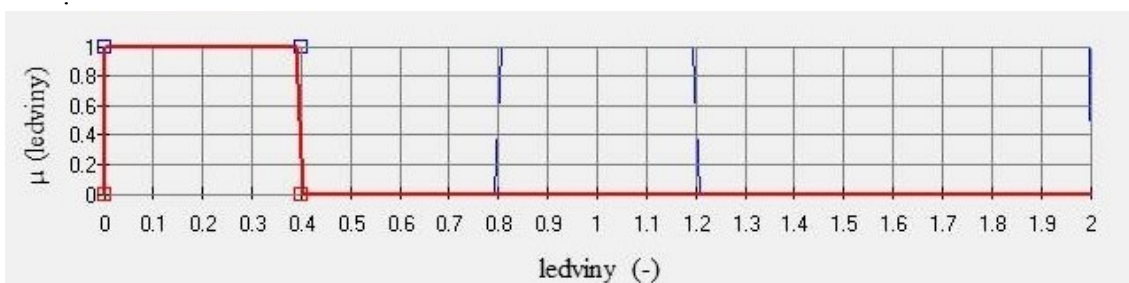
jatra	a	b ₁	b ₂	c
jatra_ne	0	0	0,4	0,4
jatra_ano	0,8	0,8	1,2	1,2
null	0	0	2	2



Obr. 6.9: Jazykové hodnoty proměnné jatra (v pořadí viz Tab. 6.8).

Tab. 6.9: Definování jazykových hodnot proměnné ledviny.

ledviny	a	b ₁	b ₂	c
ledviny_ne	0	0	0,4	0,4
ledviny_ano	0,8	0,8	1,2	1,2
null	0	0	2	2

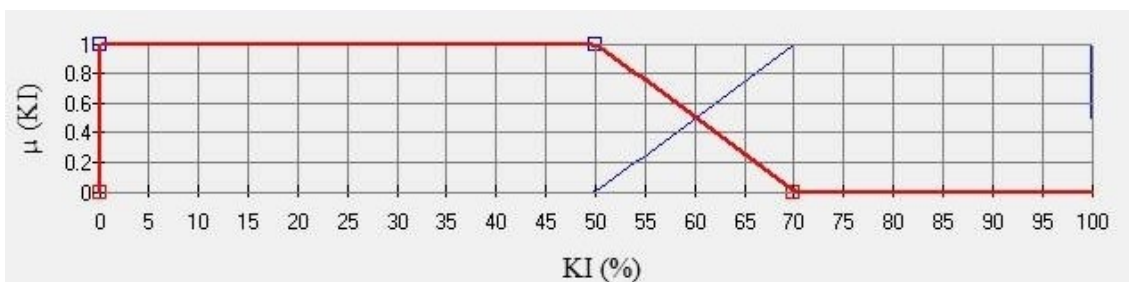


Obr. 6.10: Jazykové hodnoty proměnné ledviny (v pořadí viz Tab. 6.9).

Vstupní jazyková proměnná *KI* představuje Karnofského index hodnotící celkový stav tělesné výkonnosti pacienta. Je definovaná na intervalu $(0,100)$ a nabývá jazykových hodnot *KI_dobre*, *KI_spatne* a *null*. Tato proměnná je významná především v souvislosti s indikací chemoterapie, popř. biochemoterapie, kterou při nízkém Karnofského indexu nelze doporučit (*KI_spatne*). Pacienti s indexem 70 % a více jsou soběstační a schopní ambulantní léčby (*KI_dobre*).

Tab. 6.10: Definování jazykových hodnot proměnné KI.

KI	a	b ₁	b ₂	c
KI_spatne	0	0	50	70
KI_dobre	50	70	100	100
null	0	0	100	100



Obr. 6.11: Jazykové hodnoty proměnné KI (v pořadí viz Tab. 6.10).

Vstupní jazyková proměnná *APN* je definovaná na intervalu $\langle 0,10 \rangle$ a skládá se z jazykových hodnot *APN_spatne*, *APN_dobre* a *null*. *APN* je absolutní počet neutrofilů vyjádřený v tisících na jednotku. Aby pacientovi mohla být dána (bio)chemoterapie, měl by být absolutní počet neutrofilů nad 1,5 (*APN_dobre*). V opačném případě (bio)chemoterapie není doporučována (*APN_spatne*).

Tab. 6.11: Definování jazykových hodnot proměnné *APN*.

APN	a	b ₁	b ₂	c
APN_spatne	0	0	1,3	1,7
APN_dobre	1,3	1,7	10	10
null	0	0	10	10

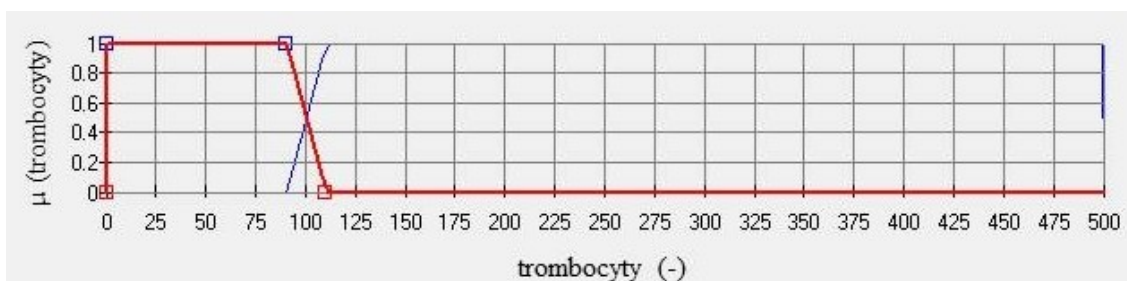


Obr. 6.12: Jazykové hodnoty proměnné *APN* (v pořadí viz Tab. 6.11).

Jazyková proměnná *trombocyty* vyjadřuje množství krevních destiček (v tisících na jednotku) zjištěné z výsledků laboratorních odběrů. Za minimální hranici lze označit 100, přičemž pacient s nižším počtem trombocytů by nejspíš (bio)chemoterapii nedostal. Tato proměnná je definovaná na intervalu $\langle 0,500 \rangle$ a nabývá jazykových hodnot *trombo_spatne*, *trombo_dobre* a *null*.

Tab. 6.12: Definování jazykových hodnot proměnné *trombocyty*.

trombocyty	a	b ₁	b ₂	c
trombo_spatne	0	0	90	110
trombo_dobre	90	110	500	500
null	0	0	500	500

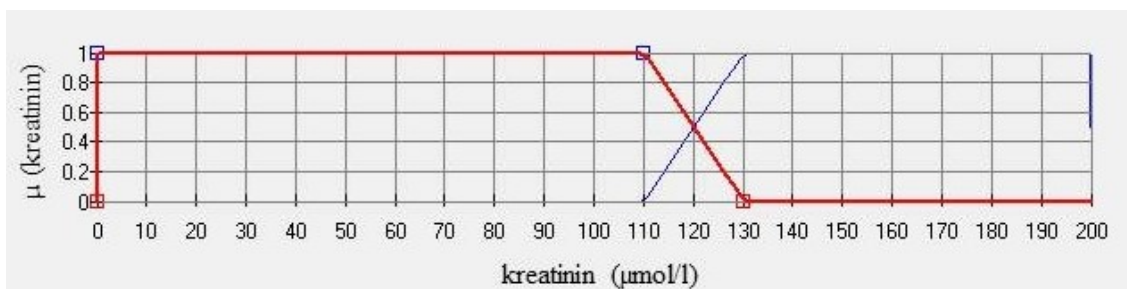


Obr. 6.13: Jazykové hodnoty proměnné *trombocyty* (v pořadí viz Tab. 6.12).

Vstupní jazyková proměnná *kreatinin* je definovaná na intervalu $\langle 0,200 \rangle$ a nabývá jazykových hodnot *kreatin_dobre*, *kreatin_spatne* a *null*. Vylučování kreatininu je ukazatelem správné funkce ledvin. Pacientům s kreatininem do 120 může být indikována (bio)chemoterapie (*kreatin_dobre*). Při vyšších hodnotách nedochází ke správné filtraci krve a pacientům (bio)chemoterapie není doporučena (*kreatin_spatne*).

Tab. 6.13: Definování jazykových hodnot proměnné kreatinin.

kreatinin	a	b ₁	b ₂	c
kreatin_dobre	0	0	110	130
kreatin_spatne	110	130	200	200
null	0	0	200	200

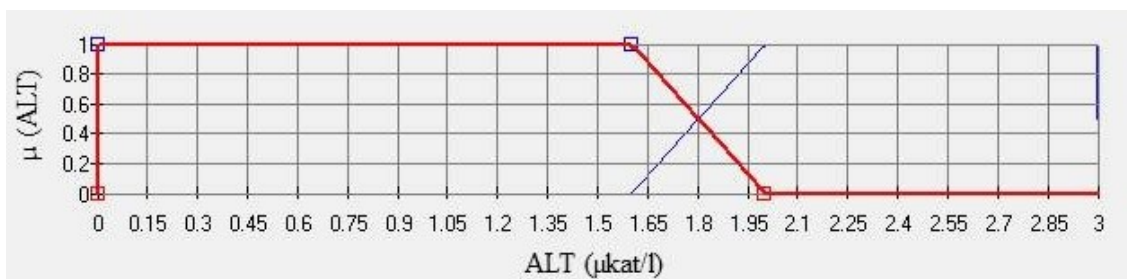


Obr. 6.14: Jazykové hodnoty proměnné kreatinin (v pořadí viz Tab. 6.13).

Vstupní jazykové proměnné *ALT* a *AST* představují nejdůležitější jaterní testy, které mají vliv na volbu onkologické léčby. Výsledky testů by neměly být vyšší než 2,5 násobek normy. Na pracovišti ve FNO je norma pro ALT (alaninamintransferáza) stanovena na 0,15 – 0,75 $\mu\text{kat/l}$ a norma pro AST (aspartátaminotransferáza) je stanovena na 0,15 – 0,85 $\mu\text{kat/l}$. Zvýšená aktivita ALT a AST poukazuje na možné poškození jater.

Tab. 6.14: Definování jazykových hodnot proměnné ALT.

ALT	a	b ₁	b ₂	c
ALT_dobre	0	0	1,5	2
ALT_spatne	1,6	1,6	3	3
null	0	0	3	3

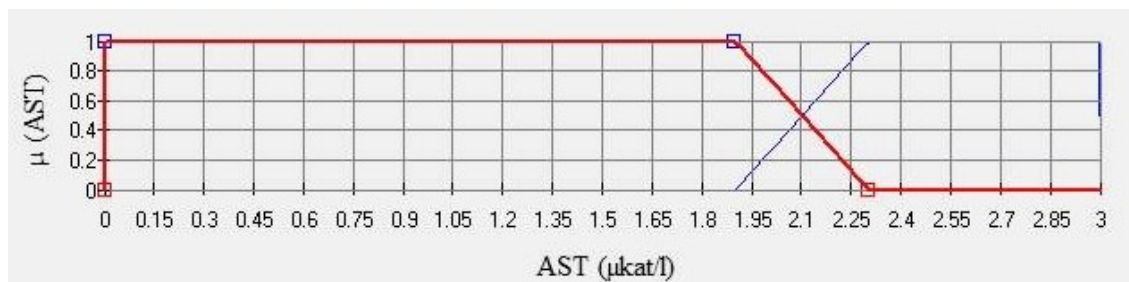


Obr. 6.15: Jazykové hodnoty proměnné ALT (v pořadí viz Tab. 6.14).

Jazyková proměnná *ALT* je definovaná na intervalu $\langle 0,3 \rangle$ a nabývá jazykových hodnot *ALT_dobre*, *ALT_spatne* a *null*. Jazyková proměnná *AST* je rovněž definovaná na intervalu $\langle 0,3 \rangle$ a nabývá jazykových hodnot *AST_dobre*, *AST_spatne* a *null*.

Tab. 6.15: Definování jazykových hodnot proměnné AST.

AST	a	b ₁	b ₂	c
AST_dobre	0	0	1,9	2,3
AST_spatne	1,9	2,3	3	3
null	0	0	3	3

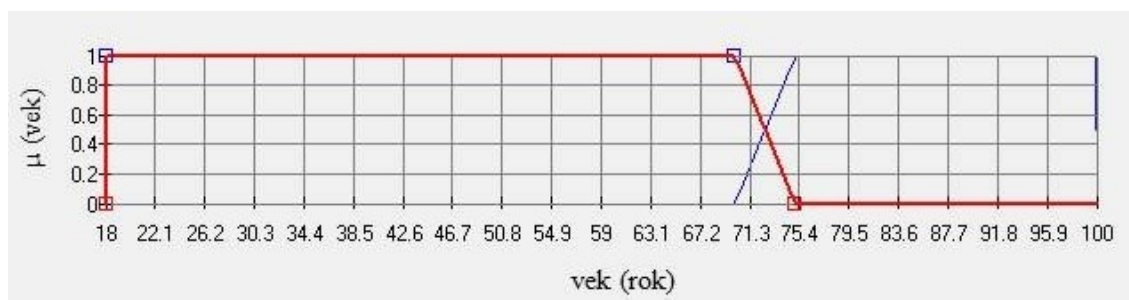


Obr. 6.16: Jazykové hodnoty proměnné AST (v pořadí viz Tab. 6.15).

Vstupní jazyková proměnná *vek* popisuje stáří pacienta. Je definovaná na intervalu $\langle 18, 100 \rangle$ a nabývá jazykových hodnot *mladsi*, *starsi* a *null*. U starších pacientů se obecně volí šetrnější léčba.

Tab. 6.16: Definování jazykových hodnot proměnné vek.

vek	a	b ₁	b ₂	c
mladsi	18	18	70	75
starsi	70	75	100	100
null	18	18	100	100



Obr. 6.17: Jazykové hodnoty proměnné vek (v pořadí viz Tab. 6.16).

6.2 Výstupní jazyková proměnná

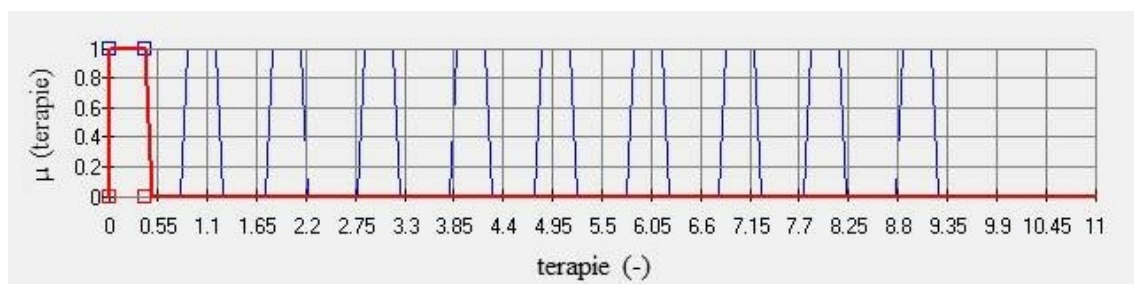
Výstupní jazyková proměnná *terapie* je definovaná na intervalu $\langle 0,11 \rangle$ a je složena z deseti jazykových hodnot: *terapie1*, *terapie2*, *terapie3*, *terapie4*, *terapie5*, *terapie6*, *terapie7*, *terapie8*, *terapie9* a *terapie10*. Hodnoty mají obdélníkový tvar a jsou definovány body a , b_1 , b_2 , c .

Návrh jednotlivých jazykových hodnot proměnné *terapie* je vytvořen na podkladě doporučení České onkologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně uvedených v Modré knize [10] Protokolu léčby karcinomu kolon [13] vytvořeného MUDr. Petrou Twardzikovou. Z Modré knihy jsou převzata dispenzární schémata, od doktorky Twardzikové konkrétní sekvence režimů chemoterapie a bio-chemoterapie.

Konkrétní význam jednotlivých jazykových hodnot je uveden v následujících podkapitolách.

Tab. 6.17: Definování jazykových hodnot výstupní proměnné terapie.

terapie	a	b ₁	b ₂	c
terapie1	0	0	0,4	0,4
terapie2	0,8	0,8	1,2	1,2
terapie3	1,8	1,8	2,2	2,2
terapie4	2,9	2,9	3,2	3,2
terapie5	3,8	3,8	4,2	4,2
terapie6	4,8	4,8	5,2	5,2
terapie7	5,8	5,8	6,2	6,2
terapie8	6,8	6,8	7,2	7,2
terapie9	7,8	7,8	8,2	8,2
terapie10	8,8	8,8	9,2	9,2



Obr. 6.18: Jazykové hodnoty proměnné terapie (v pořadí viz Tab. 6.17).

6.2.1 Terapie 1

Jazyková hodnota *terapie1* představuje chirurgickou léčbu (lokální excize nebo polypektomie do zdravé tkáně) bez indikace adjuvantní chemoterapie. Dispenzarizace zahrnuje:

- Fyzikální vyšetření
 - první dva roky: interval vyšetření 3 měsíce
 - další tři roky: interval vyšetření 6 měsíců
- Zobrazovací metody
 - je-li klinicky indikováno

- Kolonoskopie
 - první kolonoskopie do jednoho roku od resekce, nebo do 6 měsíců, pokud nebyla předoperačně
 - druhá kolonoskopie ve 3. roce od resekce, pokud byla 1. kolonoskopie negativní, v opačném případě 1 x ročně
 - třetí a další kolonoskopie v 5. roce od resekce, pokud byla 2. kolonoskopie negativní, a dále každých 5 let, v opačných případech 1 x ročně

6.2.2 Terapie 2

Jazyková hodnota *terapie2* představuje chirurgickou léčbu (široká excize s anastomózou) bez indikace adjuvantní chemoterapie. Dispenzarizace zahrnuje:

- Fyzikální vyšetření
 - první dva roky: interval vyšetření 3 měsíce
 - další tři roky: interval vyšetření 6 měsíců
- Zobrazovací metody
 - je-li klinicky indikováno
- Kolonoskopie
 - první kolonoskopie do jednoho roku od resekce, nebo do 6 měsíců, pokud nebyla předoperačně
 - druhá kolonoskopie ve 3. roce od resekce, pokud byla 1. kolonoskopie negativní, v opačném případě 1 x ročně
 - třetí a další kolonoskopie v 5. roce od resekce, pokud byla 2. kolonoskopie negativní, a dále každých 5 let, v opačných případech 1 x ročně

6.2.3 Terapie 3

Jazyková hodnota *terapie3* představuje chirurgickou léčbu (široká excize s anastomózou) bez indikace adjuvantní terapie. Dispenzarizace zahrnuje:

- Fyzikální vyšetření
 - první dva roky: interval vyšetření 3 měsíce
 - další tři roky: interval vyšetření 6 měsíců
- Nádorové markery CEA a CA 19-9
 - první dva roky: interval odběrů 3 měsíce
 - další tři roky: interval odběrů 6 měsíců
- Zobrazovací metody
 - je-li klinicky indikováno
- Kolonoskopie
 - první kolonoskopie do jednoho roku od resekce, nebo do 6 měsíců, pokud nebyla předoperačně
 - druhá kolonoskopie ve 3. roce od resekce, pokud byla 1. kolonoskopie negativní, v opačném případě 1 x ročně
 - třetí a další kolonoskopie v 5. roce od resekce, pokud byla 2. kolonoskopie negativní, a dále každých 5 let, v opačných případech 1 x ročně

6.2.4 Terapie 4

Jazyková hodnota *terapie4* představuje chirurgickou léčbu (široká excize s anastomózou) a adjuvantní chemoterapii po dobu 6 měsíců (5-fluorouracil/leukovorin nebo kapecitabin). Dispenzarizace zahrnuje:

- Fyzikální vyšetření
 - první dva roky: interval vyšetření 3 měsíce
 - další tři roky: interval vyšetření 6 měsíců
- Nádorové markery CEA a CA 19-9
 - první dva roky: interval odběrů 3 měsíce
 - další tři roky: interval odběrů 6 měsíců
- Zobrazovací metody: CT plic, břicha a pánve
 - první tři roky: 1 x ročně a nebo je-li klinicky indikováno
 - další 2 roky: je-li klinicky indikováno
- Kolonoskopie
 - první kolonoskopie do jednoho roku od resekce, nebo do 6 měsíců, pokud nebyla předoperačně
 - druhá kolonoskopie ve 3. roce od resekce, pokud byla 1. kolonoskopie negativní, v opačném případě 1 x ročně
 - třetí a další kolonoskopie v 5. roce od resekce, pokud byla 2. kolonoskopie negativní, a dále každých 5 let, v opačných případech 1 x ročně

6.2.5 Terapie 5

Jazyková hodnota *terapie5* představuje chirurgickou léčbu (široká excize s anastomózou) a adjuvantní chemoterapii po dobu 6 měsíců (XELOX nebo FUFA nebo kapecitabin). Dispenzarizace zahrnuje:

- Fyzikální vyšetření
 - první dva roky: interval vyšetření 3 měsíce
 - další tři roky: interval vyšetření 6 měsíců
- Nádorové markery CEA a CA 19-9
 - první dva roky: interval odběrů 3 měsíce
 - další tři roky: interval odběrů 6 měsíců
- Zobrazovací metody: CT plic, břicha a pánve
 - první tři roky: 1 x ročně a nebo je-li klinicky indikováno
 - další 2 roky: je-li klinicky indikováno
- Kolonoskopie
 - první kolonoskopie do jednoho roku od resekce, nebo do 6 měsíců, pokud nebyla předoperačně
 - druhá kolonoskopie ve 3. roce od resekce, pokud byla 1. kolonoskopie negativní, v opačném případě 1 x ročně
 - třetí a další kolonoskopie v 5. roce od resekce, pokud byla 2. kolonoskopie negativní, a dále každých 5 let, v opačných případech 1 x ročně

6.2.6 Terapie 6

U *terapie6* se léčebný postup volí s ohledem na kurativní či paliativní cíl léčby. Možnosti ke zvážení:

- Primární kolektomie s resekci metastáz.
- Neoadjuvantní bio-chemoterapi 2-3 měsíce s následnou kolektomií a resekci metastáz.
- Provedení kolektomie s následnou (bio)chemoterapií a resekci metastáz.
- Systémová bio-chemoterapie a pravidelná reevaluace 2-3 měsíce se znovuzvážením resektability metastáz. Resekce primárního nádoru pouze při hrozící obstrukci či akutním krvácení.

Konkrétní sekvence (bio)chemoterapeutických léčiv pro 1. - 3. linii léčby je uvedena v Tab. 6.18.

Tab. 6.18: Konkrétní sekvence (bio)chemoterapie u terapie6.

1. linie	2. linie	3. linie
XELOX + Avastin	XELIRI, Canri mono	regorafenib
Xeloda + Avastin	Canri mono (XELIRI)	regorafenib
FUFA + Avastin	Canri mono (XELIRI)	regorafenib
XELIRI + Avastin	XELOX	regorafenib
XELIRI (XELOX)	XELOX (XELIRI) + Avastin	regorafenib
XELIRI + Avastin	regorafenib	-
XELOX + Avastin	FOLFIRI + aflibercept	regorafenib

V případě, že pacient prodělal cévní mozkovou příhodu nebo infarkt myokardu 6 měsíců před zahájením léčby, nelze mu podat Avastin.

6.2.7 Terapie 7

U *terapie7* se léčebný postup volí s ohledem na kurativní či paliativní cíl léčby. Možnosti ke zvážení:

- Primární kolektomie s resekci metastáz.
- Neoadjuvantní bio-chemoterapi 2-3 měsíce s následnou kolektomií a resekci metastáz.
- Provedení kolektomie s následnou (bio)chemoterapií a resekci metastáz.
- Systémová bio-chemoterapie a pravidelná reevaluace 2-3 měsíce se znovuzvážením resektability metastáz. Resekce primárního nádoru pouze při hrozící obstrukci či akutním krvácení.

Konkrétní sekvence (bio)chemoterapeutických léčiv pro 1. - 4. linii léčby je uvedena v Tab. 6.19

Tab. 6.19: Konkrétní sekvence (bio)chemoterapie u terapie7.

1. linie	2. linie	3. linie	4. linie
FOLFOX + panitumumab	FOLFIRI (XELIRI) + Avastin	regorafenib	-
FOLFIRI + cetuximab	FOLFIRI (XELIRI) + Avastin	regorafenib	-
FOLFOX + cetuximab	FOLFIRI (XELIRI) + Avastin	regorafenib	-
XELOX + Avastin	Canri + cetuximab	regorafenib	-
XELOX + Avastin	FOLFOX + panitumumab	regorafenib	-
XELIRI (FOLFIRI) + Avastin	Canri + cetuximab	regorafenib	-
XELIRI, Canri, FOLFIRI	Canri + cetuximab	regorafenib	-
Xeloda (FUFA) + Avastin	Canri + cetuximab	regorafenib	-
XELOX (Xeloda) + Avastin	regorafenib	Canri + cetuximab	-
XELOX (Xeloda) + Avastin	Canri	panitumumab	regorafenib
XELOX (Xeloda) + Avastin	Canri	cetuximab	regorafenib
XELOX + Avastin	FOLFIRI + aflibercept	(Canri) + cetuximab	regorafenib
FOLFOX + panitumumab	FOLFIRI + aflibercept	regorafenib	-

V případě, že pacient prodělal cévní mozkovou příhodu nebo infarkt myokardu 6 měsíců před zahájením léčby, nelze mu podat Avastin.

6.2.8 Terapie 8

Jazyková hodnota *terapie8* představuje systémovou (bio)chemoterapii s pravidelnou reevaluací 2-3 měsíce. Resekce primárního nádoru se provádí pouze při hrozící obstrukci či akutním krvácení. Konkrétní sekvence (bio)chemoterapeutických léčiv používaných při této terapii je uvedena v Tab. 6.20.

Tab. 6.20: Konkrétní sekvence (bio)chemoterapie u terapie8.

1. linie	2. linie	3. linie
Xeloda + Avastin	irinotekan	(regorafenib)
FUFA + Avastin	irinotekan	(regorafenib)

V případě, že pacient prodělal cévní mozkovou příhodu nebo infarkt myokardu 6 měsíců před zahájením léčby, nelze mu podat Avastin.

6.2.9 Terapie 9

Jazyková hodnota *terapie9* představuje systémovou (bio)chemoterapii s pravidelnou reevaluací 2-3 měsíce. Resekce primárního nádoru se provádí pouze při hrozící obstrukci či akutním krvácení. Konkrétní sekvence (bio)chemoterapeutických léčiv používaných při této terapii je uvedena v Tab. 6.21.

Tab. 6.21: Konkrétní sekvence (bio)chemoterapie u terapie9.

1. linie	2. linie	3. linie
Xeloda + Avastin	cetuximab + irinotekan	regorafenib
Xeloda + Avastin	irinotekan	panitumumab
Xeloda + Avastin	irinotekan	cetuximab
FUFA + Avastin	cetuximab + irinotekan	regorafenib
FUFA + Avastin	irinotekan	cetuximab
FUFA + Avastin	irinotekan	panitumumab

V případě, že pacient prodělal cévní mozkovou příhodu nebo infarkt myokardu 6 měsíců před zahájením léčby, nelze mu podat Avastin.

6.2.10 Terapie 10

Jazyková hodnota *terapie10* představuje symptomatickou léčbu a nejlepší možnou podpůrnou léčbu/péči bez podání systémové chemoterapie, popř. bio-chemoterapie.

6.3 Implementace báze znalostí

Báze znalostí systému *coloncancer.rb* je složena ze souboru devadesáti čtyř IF-THEN pravidel. Antecedent je tvořen kombinací několika dílčích výroků propojených fuzzy logickou spojkou AND.

Pravidla jsou ve vývojovém programovém prostředí LFLC strukturovaná do tabulky. Postupně jsou vedle sebe ve sloupcích zapsané jazykové hodnoty jednotlivých vstupních jazykových proměnných *tumor*, *noduli*, *metastases*, *HR*, *RAS*, *KI*, *APN*, *trombocyty*, *kreatinin*, *ALT*, *AST*, *vek*, *IM*, *CMP*, *jatra*, *ledviny*. V posledním sloupci je zapsaná jazyková hodnota výstupní jazykové proměnné *terapie*, přičemž jednotlivá pravidla jsou řazena v řádcích pod sebou.

	tumor	noduli	metastases	HR	RAS	KI	APN	trombo	kreatin	ALT	AST	vek	IM	CMP	jatra	ledviny	terapie
9. <input checked="" type="checkbox"/>	T3	N0	M0	HR_ano	null	KI_dobre	APN_dobre	trombo_dobre	kreatin_dobre	ALT_dobre	AST_dobre	null	IM_ne	null	jatra_ne	ledviny_ne	terapie4
10. <input checked="" type="checkbox"/>	T3	N0	M0	HR_ano	null	KI_dobre	APN_dobre	trombo_dobre	kreatin_dobre	ALT_dobre	AST_dobre	null	IM_ano	null	jatra_ne	ledviny_ne	terapie4
11. <input checked="" type="checkbox"/>	T4	N0	M0	null	null	KI_dobre	APN_dobre	trombo_dobre	kreatin_dobre	ALT_dobre	AST_dobre	null	IM_ne	null	jatra_ne	ledviny_ne	terapie4
12. <input checked="" type="checkbox"/>	T4	N0	M0	null	null	KI_dobre	APN_dobre	trombo_dobre	kreatin_dobre	ALT_dobre	AST_dobre	null	IM_ano	null	jatra_ne	ledviny_ne	terapie4
13. <input checked="" type="checkbox"/>	null	N1	M0	null	null	KI_dobre	APN_dobre	trombo_dobre	kreatin_dobre	ALT_dobre	AST_dobre	null	IM_ne	null	jatra_ne	ledviny_ne	terapie5
14. <input checked="" type="checkbox"/>	null	N1	M0	null	null	KI_dobre	APN_dobre	trombo_dobre	kreatin_dobre	ALT_dobre	AST_dobre	null	IM_ano	null	jatra_ne	ledviny_ne	terapie5
15. <input checked="" type="checkbox"/>	null	N2	M0	null	null	KI_dobre	APN_dobre	trombo_dobre	kreatin_dobre	ALT_dobre	AST_dobre	null	IM_ne	null	jatra_ne	ledviny_ne	terapie5

Obr. 6.19: Implementace báze znalostí v LFLC.

Tabulkové uspořádání je přehledné při práci s velkým množstvím pravidel a koresponduje s tradičním zápisem. Například pro pravidlo č. 9 by tradiční zápis měl následující tvar:

IF (*tumor is T3*) AND (*noduli is N0*) AND (*metastases is M0*) AND (*HR is HR_ne*)
 AND (*RAS is null*) AND (*KI is KI_dobre*) AND (*APN is APN_dobre*) AND
 (*trombocyty is trombo_dobre*) AND (*kreatinin is kreatin_dobre*) AND
 (*ALT is ALT_dobre*) AND (*AST is AST_dobre*) AND (*vek is null*) AND (*IM is IM_ne*)
 AND (*CMP is null*) AND (*jatra is jatra_ne*) AND (*ledviny is ledviny_ne*)
 THEN (*terapie4*)

Kompletní seznam pravidel je uveden v tabulkách na Obr. 6.20 a Obr. 6.21. Pro rozhodnutí o výběru vhodné terapie je stěžejní TNM klasifikace. Pokud pacient s karcinomem tračnicku nemá postižené mízní uzliny a nemá metastázy (tzn. proměnná *noduli* je *N0* a *metastases* je *M0*), může mu být indikována *terapie1*, *terapie2*, *terapie3* nebo *terapie4*. *terapie5* je vyhrazena pro pacienty s postiženými mízními uzlinami bez současné přítomnosti metastáz (tzn. proměnná *noduli* je *N1* nebo *N2* a *metastases* je *M0*). Pokud jsou přítomny metastázy (tzn. proměnná *metastases* je *M1a* nebo *M1b*) může být indikována *terapie6*, *terapie7*, *terapie8* nebo *terapie9*.

Výběr jednotlivých typů terapií, které zahrnují chemoterapii, popř. chemoterapii v kombinaci s biologickou léčbou, je podmíněn příznivými výsledky laboratorních testů, tzn. vstupními jazykovými proměnnými *APN*, *trombocyty*, *kreatinin*, *ALT*, *AST* a stejně tak nepřítomnosti, resp. stupni závažnosti dalších onemocnění, tj. proměnnými *IM*, *CMP*, *jatra*, *ledviny*. V opačném případě je indikována *terapie10*. Vstupní jazykové proměnné *KI* a *vek* ovlivňují únosnost pacienta k dané terapii.

	tumor	nodulii	metastases	HR	RAS	KI	APN	trombocyty	kreatinin	ALT	AST	vek	IM	CMP	jatra	ledviny	terapie
66.	✓	null	null	M1b	null	null	null	null	null	ALT_spatne	null	null	null	null	null	null	terapie10
67.	✓	T3	N0	M0	HR_ano	null	null	null	null	null	AST_spatne	null	null	null	null	null	terapie10
68.	✓	T4	N0	M0	null	null	null	null	null	null	AST_spatne	null	null	null	null	null	terapie10
69.	✓	null	N1	null	null	null	null	null	null	null	AST_spatne	null	null	null	null	null	terapie10
70.	✓	null	N2	null	null	null	null	null	null	null	AST_spatne	null	null	null	null	null	terapie10
71.	✓	null	null	M1a	null	null	null	null	null	null	AST_spatne	null	null	null	null	null	terapie10
72.	✓	null	null	M1b	null	null	null	null	null	null	AST_spatne	null	null	null	null	null	terapie10
73.	✓	T3	N0	M0	HR_ano	null	null	null	null	null	null	null	null	null	jatra_ano	null	terapie10
74.	✓	T4	N0	M0	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	jatra_ano	null	terapie10
75.	✓	null	N1	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	jatra_ano	null	terapie10
76.	✓	null	N2	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	jatra_ano	null	terapie10
77.	✓	null	null	M1a	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	jatra_ano	null	terapie10
78.	✓	null	null	M1b	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	jatra_ano	null	terapie10
79.	✓	T3	N0	M0	HR_ano	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	ledviny_ano	terapie10
80.	✓	T4	N0	M0	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	ledviny_ano	terapie10
81.	✓	null	N1	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	ledviny_ano	terapie10
82.	✓	null	N2	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	ledviny_ano	terapie10
83.	✓	null	null	M1a	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	ledviny_ano	terapie10
84.	✓	null	null	M1b	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	null	ledviny_ano	terapie10
85.	✓	T3	N0	M0	HR_ano	null	null	null	null	null	null	null	IM_frakce	null	null	null	terapie10
86.	✓	T4	N0	M0	null	null	null	null	null	null	null	null	IM_frakce	null	null	null	terapie10
87.	✓	null	N1	null	null	null	null	null	null	null	null	null	IM_frakce	null	null	null	terapie10
88.	✓	null	N2	null	null	null	null	null	null	null	null	null	IM_frakce	null	null	null	terapie10
89.	✓	null	null	M1a	null	null	null	null	null	null	null	null	IM_frakce	null	null	null	terapie10
90.	✓	null	null	M1b	null	null	null	null	null	null	null	null	IM_frakce	null	null	null	terapie10
91.	✓	Tis	N0	M0	null	null	null	null	null	null	null	null	IM_frakce	null	null	null	terapie1
92.	✓	T1	N0	M0	null	null	null	null	null	null	null	null	IM_frakce	null	null	null	terapie2
93.	✓	T2	N0	M0	null	null	null	null	null	null	null	null	IM_frakce	null	null	null	terapie3
94.	✓	T3	N0	M0	HR_ne	null	null	null	null	null	null	null	IM_frakce	null	null	null	terapie3

Obr. 6.21: Baze znalostí – pravidla č. 66 - 94.

7 Uživatelské rozhraní a simulační odladění modelu

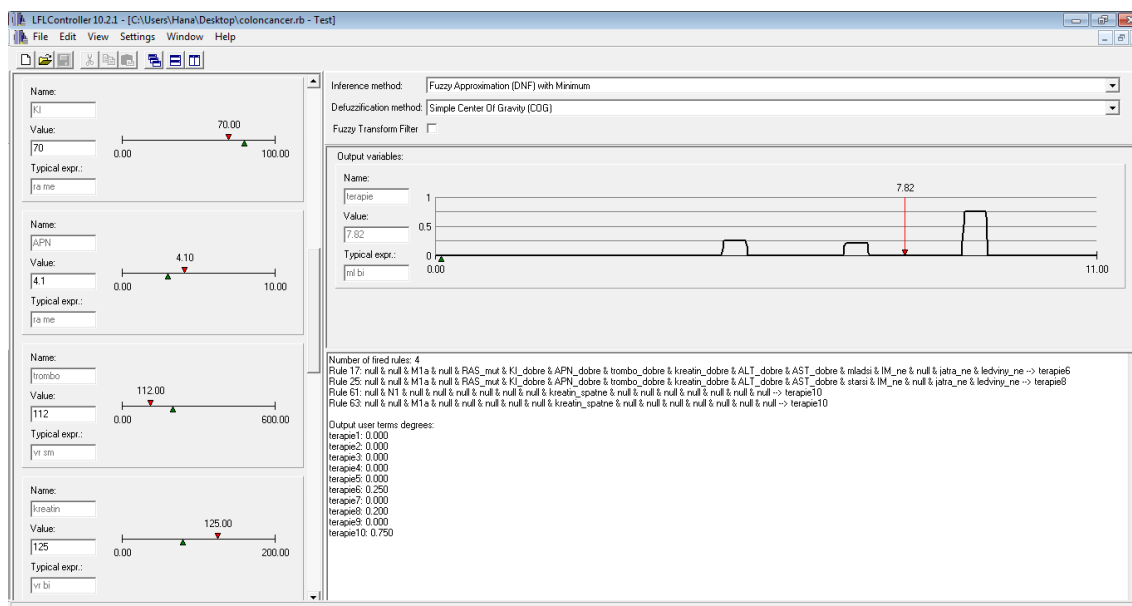
Na Obr. 7.1 je zobrazeno prostředí vývojového programu LFLC pro testování navrženého modelu. V levé části jsou nastaveny konkrétní hodnoty vstupních jazykových proměnných, v pravé části je zobrazen výsledek. Ke každé výstupní jazykové hodnotě *terapie1* až *terapie10* je přiřazena míra příslušnosti dle nastavené defuzzifikační a interferenční metody. Program rovněž informuje o tom, které pravidla jsou při daném nastavení vstupů aktuálně zahrnuty v rozhodovací proceduře.

V tomto uvedeném případě je zvolena interferenční metoda Fuzzy Approximation (DNF) with Minimum a defuzzifikační metoda Simple Center Of Gravity (COG). Vstupní jazykové proměnné jsou nastaveny na hodnoty uvedené v Tab. 7.1.

Tab. 7.1: Nastavení vstupních jazykových proměnných.

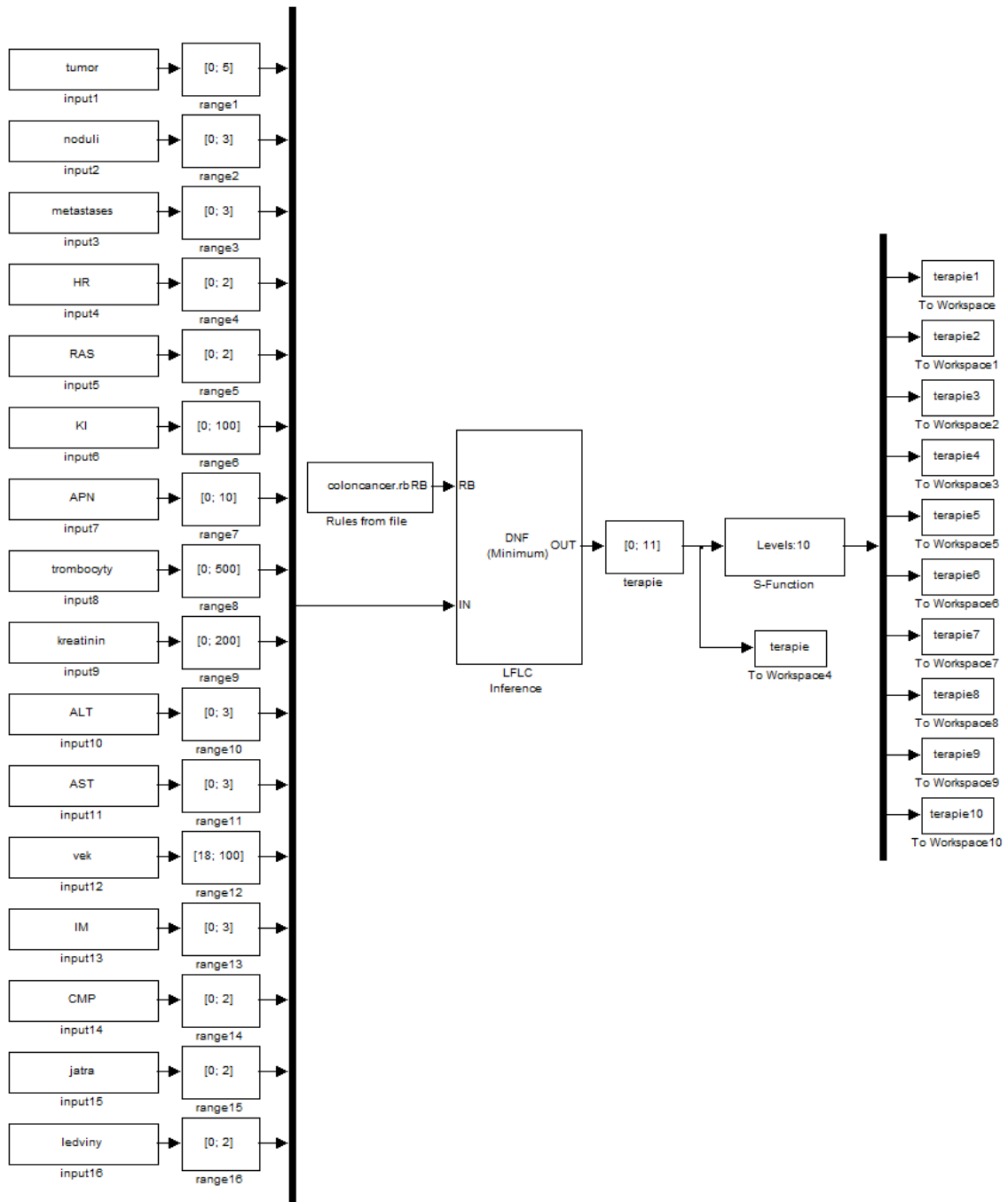
Proměnná	Hodnota	Význam	Proměnná	Hodnota	Význam
KI	70	Karnofského index 70 %	tumor	3	T3
vek	71	71 let	noduli	1	N1
HR	0	bez příslušnosti k High Risk skupině	metastases	1	M1a
RAS	1	mutovaný stav	APN	4.1	-
IM	0	bez proběhlého infarktu myokardu	trombocyty	112	-
CMP	0	bez cévní mozkové příhody	kreatinin	125	-
jatra	0	bez chronického onemocnění jater	ALT	0.57	-
ledviny	0	bez chronického onemocnění ledvin	AST	0.47	-

Míra příslušnosti k jazykovým hodnotám *terapie1*, *terapie2*, *terapie3*, *terapie4*, *terapie5*, *terapie7* a *terapie9* je nulová. Míra příslušnosti k jazykové hodnotě *terapie6* je 0,25, k jazykové hodnotě *terapie8* 0,2 a k jazykové hodnotě *terapie10* 0,75.



Obr. 7.1: Testování modelu v LFLC.

K jazykovému modelu *coloncancer.rb* navrženému ve vývojovém prostředí LFLC je vytvořeno grafické uživatelské rozhraní (GUI) v programu MATLAB. Propojení obou programových prostředí je zprostředkováno systémem Simulink opatřeným speciální knihovnou FGML (Fuzzy Graphic Modeling Library). Na Obr. 7.2 je uveden model propojení LFLC s programem MATLAB *coloncancer_model.mdl*.



Obr. 7.2: Propojení LFLC s programem MATLAB.

Bloky modelu *input* a *range* se týkají vstupních jazykových proměnných. Blok *input* koresponduje s jejich názvem a *range* určuje interval, na kterém jsou jednotlivé proměnné definované. Obdobně je blokem *terapie* určeno, na jakém intervalu je definovaná výstupní

jazyková proměnná. Prostřednictvím bloků *To Workspace* jsou do programu MATLAB uloženy míry příslušnosti k jednotlivým jazykovým hodnotám výstupní proměnné. *LFLC Interference* definuje použitou interferenční metodu a *Rules from file* propojuje bázi znalostí jazykového modelu s programem MATLAB.

Vytvořený systém nese název *Colon Cancer Expert System* a spouští se souborem *index_coloncancer.m*. Při práci přes grafické uživatelské rozhraní vytvořené v programu MATLAB je aktivován jazykový model *coloncancer.rb*.

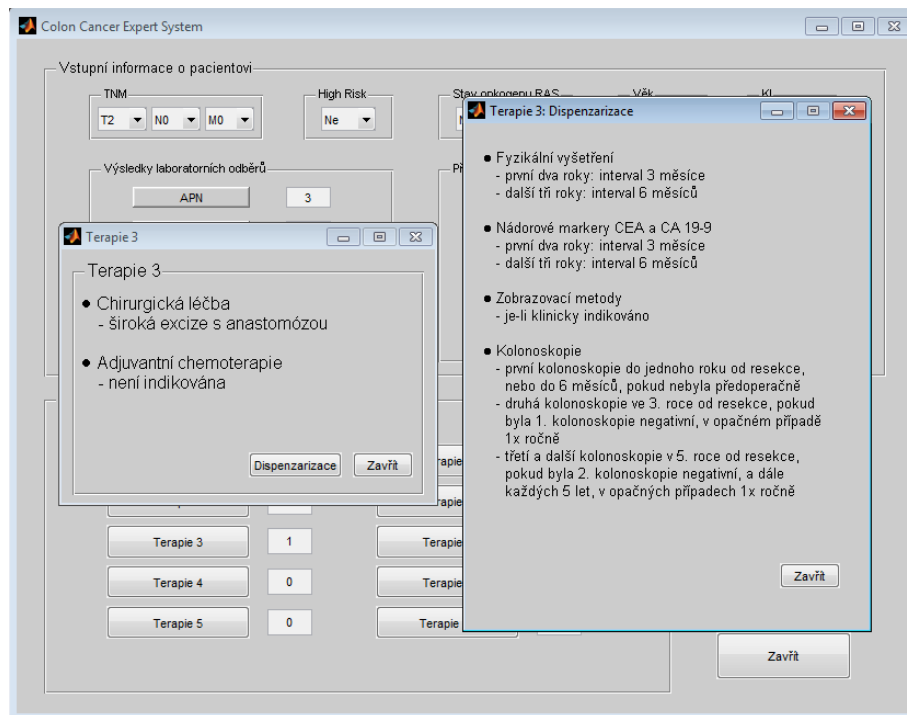
Uživatelské rozhraní umožňuje snadné a intuitivní ovládání. Uživatel do systému zadává konkrétní informace o pacientovi bez nutnosti znát souvislosti s návrhem systému v LFLC. U vstupních jazykových proměnných s jazykovými hodnotami charakteru ostrých množin uživatel nezadává čísla charakterizující danou kategorii, ale volí přímo název konkrétní kategorie prostřednictvím pop-up menu. Po zvolení vybrané kategorie dojde k automatickému nastavení příslušných hodnot. Například při volbě rozsahu nádorového onemocnění T3 N1 M1a dojde automaticky k nastavení vstupní jazykové proměnné *tumor* na hodnotu 3, *noduli* na hodnotu 1 a *metastases* na hodnotu 1.

Při nastavení stejných vstupních hodnot jako při testování modelu v prostředí LFLC jsou výstupem totožné výsledky. Vstupní informace o pacientovi uvedené na Obr. 7.3 odpovídají nastavení vstupních jazykových proměnných v Tab. 7.1. V obou případech je výsledná míra příslušnosti k jazykovým hodnotám *terapie1*, *terapie2*, *terapie3*, *terapie4*, *terapie5*, *terapie7* a *terapie9* nulová, míra příslušnosti k jazykové hodnotě *terapie6* je 0,25, k jazykové hodnotě *terapie8* 0,2 a k jazykové hodnotě *terapie10* 0,75.

Obr. 7.3: Grafické uživatelské rozhraní.

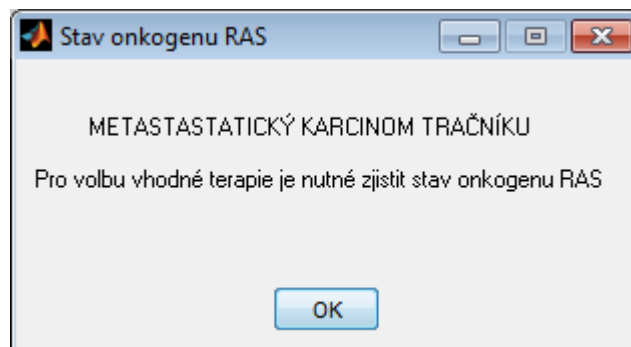
Významy jednotlivých terapií jsou uvedeny v samostatných oknech, které se zobrazí po stisknutí tlačítka s názvem příslušné terapie. Některé z nich dále odkazují na okno s popisem konkrétního léčebného režimu nebo na okno s konkrétním dispenzárním schématem.

Na Obr. 7.4 je uveden příklad popisu terapie 3. Kompletní obrazová dokumentace k celému systému je uvedena v příloze A.



Obr. 7.4: Terapie 3.

Volba Neznámý u stavu onkogenu RAS nemá svůj ekvivalent v podobě jazykové hodnoty vstupní jazykové proměnné RAS v navrženém jazykovém modelu. Programově tato volba odpovídá stejnému nastavení, jako volba Wild Type, tedy jazykové hodnotě *RAS_wt*. Stav onkogenu se u pacientů standardně nezjišťuje. Je potřeba ho znát pouze v případě, že dojde rozvoji metastáz. Pokud je do systému v rámci TNM klasifikace zadáno M1a nebo M1b a současně je nastaven stav onkogenu RAS na Neznámý, systém neumožňuje provést vyhodnocení. Po stisknutí tlačítka Vyhodnotit se otevře okno upozorňující na skutečnost, že se jedná o metastatický karcinom tračníku a pro volbu vhodné terapie je nutné zjistit stav onkogenu RAS.



Obr. 7.5: Okno upozorňující na nutnost zjištění stavu onkogenu RAS.

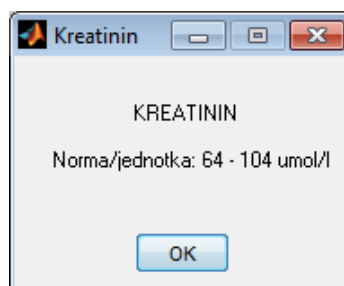
Další programové nastavení systému se týká přidružených onemocnění. V případě, že pacient prodělal infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu v časovém období 6 měsíců

před zahájením léčby, je u léčebných režimů zahrnujících biochemoterapii uvedena poznámka „Avastin nelze podat“.



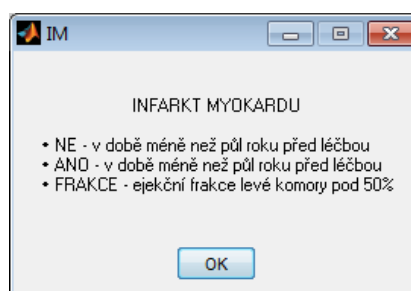
Obr. 7.6: Terapie 9 – Avastin nelze podat.

V hlavním grafickém okně je popis výsledků laboratorních odběrů APN, Trombocyty, Kreatinin, ALT a AST proveden formou tlačítek, po jejichž stisknutí se zobrazí okno informující o tom, v jakém rozmezí se pohybují normální hodnoty.



Obr. 7.7: Informační okno Kreatinin.

Popisy přidružených onemocnění mají rovněž charakter tlačítek. Po stisknutí tlačítka IM nebo CMP je zobrazeno informační okno s popisem významu příslušných voleb v pop-up menu hlavního okna grafického rozhraní.



Obr. 7.8: Informační okno IM.

8 Simulační ověření správnosti funkce expertního systému

Správná funkce expertního systému je ověřena prostřednictvím simulace s reálnými daty, tj. informacemi o průběhu terapie skutečných pacientů, kteří se léčili na Onkologické klinice ve Fakultní nemocnici Ostrava. Pro názornou ukázkou jsou zde uvedeni čtyři konkrétní pacienti. V Tab. 8.1 jsou napsané údaje o těchto pacientech ve formátu, ve kterém jsou zadávány do systému *Colon Cancer Exprt System* (GUI v programu MATLAB) nebo jazykového modelu *coloncancer.rb* (v programu LFLC). V Tab. 8.2 jsou uvedené výsledky simulačního ověření.

Tab. 8.1: Informace o pacientech pro ověření správné funkce systému.

Proměnná	Pacient 1		Pacient 2		Pacient 3		Pacient 4	
	MATLAB	LFLC	MATLAB	LFLC	MATLAB	LFLC	MATLAB	LFLC
tumor	T3	3	T3	3	T1	1	T3	3
noduli	N1	1	N1	1	N1	1	N1	1
metastases	M0	0	M1a	1	M0	1	M1a	1
APN	4,9	4,9	4,3	4,3	3,9	3,9	4,1	4,1
trombocyty	213	213	232	232	219	219	112	112
kreatinin	63	63	79	79	79	79	125	125
ALT	0,39	0,39	0,67	0,67	0,69	0,69	0,57	0,57
AST	0,28	0,28	0,45	0,45	0,43	0,43	0,47	0,47
KI	100%	100	90%	90	100%	100	70%	70
vek	29 let	29	42 let	42	51 let	51	74 let	71
HR	Ne	0	Ne	0	Ano	1	Ne	0
RAS	Wild Type	0	Mutovaný	1	Neznámý	0	Mutovaný	1
IM	Ne	0	Ne	0	Ne	0	Ne	0
CMP	Ne	0	Ne	0	Ne	0	Ne	0
jatra	Ne	0	Ne	0	Ne	0	Ne	0
ledviny	Ne	0	Ne	0	Ne	0	Ne	0

Tab. 8.2: Výsledky simulačního ověření správné funkce systému.

Pacient	Terapie 1	Terapie 2	Terapie 3	Terapie 4	Terapie 5
Pacient 1	0	0	0	0	1
Pacient 2	0	0	0	0	0
Pacient 3	0	0	0	0	1
Pacient 4	0	0	0	0	0
Pacient	Terapie 6	Terapie 7	Terapie 8	Terapie 9	Terapie 10
Pacient 1	0	0	0	0	0
Pacient 2	1	0	0	0	0
Pacient 3	0	0	0	0	0
Pacient 4	0,20	0	0,25	0	0,75

Výsledky simulačního ověření správné funkce systému, tj. míry příslušnosti k jednotlivým typům terapií, korespondují se skutečným postupem léčby u daných pacientů. Pacient 1 se

stádiem karcinomu tračniku T3 N1 M0 po chirurgické léčbě dostával chemoterapii v režimu XELOX po dobu šesti měsíců – terapie 5.

Colon Cancer Expert System

Vstupní informace o pacientovi

TNM: T3 N1 M0 | High Risk: Ne | Stav onkogenu RAS: Wild Type | Věk: 29 | K1: 100

Výsledky laboratorních odběrů

APN	4.9
Trombocyty	213
Kreatinin	63
ALT	0.39
AST	0.26

Přidružená onemocnění

Chronické onemocnění jater	Ne
Chronické onemocnění ledvin	Ne
Infarkt myokardu	Ne
Cévní mozková příhoda	Ne

Výběr terapie

Terapie 1	0	Terapie 6	0
Terapie 2	0	Terapie 7	0
Terapie 3	0	Terapie 8	0
Terapie 4	0	Terapie 9	0
Terapie 5	1	Terapie 10	0

Vyhodnotit
Algoritmus
Zavřít

Obr. 8.1: Simulační ověření funkce systému - pacient 1.

Pacientovi 2 s metastatickým karcinomem tračniku a mutovaným stavem onkogenu RAS byla v první linii léčby indikována biochemoterapie Xeloda + Avastin a v druhé linii léčby chemoterapie v režimu XELIRI – terapie 6.

Colon Cancer Expert System

Vstupní informace o pacientovi

TNM: T3 N1 M1a | High Risk: Ne | Stav onkogenu RAS: Mutovaný | Věk: 42 | K1: 90

Výsledky laboratorních odběrů

APN	4.3
Trombocyty	232
Kreatinin	79
ALT	0.67
AST	0.45

Přidružená onemocnění

Chronické onemocnění jater	Ne
Chronické onemocnění ledvin	Ne
Infarkt myokardu	Ne
Cévní mozková příhoda	Ne

Výběr terapie

Terapie 1	0	Terapie 6	1
Terapie 2	0	Terapie 7	0
Terapie 3	0	Terapie 8	0
Terapie 4	0	Terapie 9	0
Terapie 5	0	Terapie 10	0

Vyhodnotit
Algoritmus
Zavřít

Obr. 8.2: Simulační ověření funkce systému – pacient 2.

Pacient 3 se stádiem nádorového postižení T1 N1 M0 se řadil do skupiny s rizikovými faktory vzhledem k nedostatečnému počtu vyšetřených lymfatických uzlin. Po chirurgické léčbě mu byla indikována adjuvantní chemoterapie s kapecitabinem – terapie 5.

Colon Cancer Expert System

Vstupní informace o pacientovi

TNM: T1 N1 M0 | High Risk: Ano | Stav onkogenu RAS: Neznámý | Věk: 51 | K1: 100

Výsledky laboratorních odběrů

APN	3.9
Trombocyty	219
Kreatinin	79
ALT	0.69
AST	0.43

Přidružená onemocnění

Chronické onemocnění jater	Ne
Chronické onemocnění ledvin	Ne
Infarkt myokardu	Ne
Cévní mozková příhoda	Ne

Výběr terapie

Terapie 1	0	Terapie 6	0
Terapie 2	0	Terapie 7	0
Terapie 3	0	Terapie 8	0
Terapie 4	0	Terapie 9	0
Terapie 5	1	Terapie 10	0

Vyhodnotit | Algoritmus | Zavřít

Obr. 8.3: Simulační ověření funkce systému – pacient 3.

U pacienta 4 byla zvolena pouze symptomatická léčba vzhledem k rozsahu onemocnění, nepříznivým výsledkům laboratorních vyšetření a nízkému Karnofského indexu – terapie 10. V případě zlepšení stavu by v úvahu připadala chemoterapie +/- biologická léčba – terapie 6, popř. šetrnější forma léčby - terapie 8.

Colon Cancer Expert System

Vstupní informace o pacientovi

TNM: T3 N1 M1a | High Risk: Ne | Stav onkogenu RAS: Mutovaný | Věk: 74 | K1: 70

Výsledky laboratorních odběrů

APN	4.1
Trombocyty	112
Kreatinin	125
ALT	0.57
AST	0.47

Přidružená onemocnění

Chronické onemocnění jater	Ne
Chronické onemocnění ledvin	Ne
Infarkt myokardu	Ne
Cévní mozková příhoda	Ne

Výběr terapie

Terapie 1	0	Terapie 6	0.2
Terapie 2	0	Terapie 7	0
Terapie 3	0	Terapie 8	0.25
Terapie 4	0	Terapie 9	0
Terapie 5	0	Terapie 10	0.75

Vyhodnotit | Algoritmus | Zavřít

Obr. 8.4: Simulační ověření funkce systému – pacient 4.

9 Závěr

Ve své diplomové práci jsem se zabývala vytvořením znalostního systému pro podporu rozhodování v oblasti výběru vhodné terapie u pacientů postižených karcinomem tračnicku. Pro správný návrh systému bylo zapotřebí seznámit se s problematikou tohoto nádorového onemocnění a současnými terapeutickými metodami a postupy. K rozhodování o vhodné léčbě existují obecná doporučení založená na aktuálních poznatcích z mnoha klinických studií. Výběr konkrétního postupu však zůstává individuální a odvíjí se nejen od stavu pacienta, ale také od pracoviště, na kterém se léčba uskutečňuje. Vytvořený systém reflektuje rozhodovací postupy při výběru vhodné terapie na Onkologické klinice ve Fakultní nemocnici Ostrava.

Volba léčby se v první řadě odvíjí od posouzení rozsahu nádorového postižení dle klasifikace TNM charakterizující stupeň penetrace nádoru stěvnou, postižení mízních uzlin a přítomnost vzdálených metastáz. Dalšími důležitými faktory jsou výsledky laboratorních odběrů, zhodnocení tělesné výkonnosti pacienta, věk a přidružená onemocnění.

Stěžejní část znalostního systému tvoří jazykový pravidlový fuzzy orientovaný model rozhodovací procedury navržený ve vývojovém prostředí LFLC. Model je tvořen šestnácti vstupními jazykovými proměnnými a jednou výstupní jazykovou proměnnou, která je složena z jazykových hodnot charakterizujících deset konkrétních typů terapie. Všechny jazykové hodnoty jsou lichoběžníkového tvaru. Některé jazykové hodnoty mají z důvodu, že se jedná o přesně vymezené kategorie, které se navzájem vylučují, charakter ostrých množin, ostatní jazykové hodnoty jsou fuzzy množiny. Součástí modelu je báze znalostí obsahující devadesát čtyři pravidel, na jejichž základě dochází k rozhodovacímu procesu. Výsledkem jsou odpovídající míry příslušnosti ke každé navržené terapii nabývající hodnot od nuly do jedné.

K modelu rozhodovací procedury je vytvořené grafické uživatelské rozhraní v programu MATLAB. Rozhraní umožňuje snadné a intuitivní ovládání. Uživatel do systému zadává konkrétní informace o pacientovi bez nutnosti znát souvislosti s návrhem modelu v LFLC. Propojení obou programových prostředí je zprostředkováno softwarem Simulink opatřeným speciální knihovnou FGML (Fuzzy Graphic Modeling Library).

Vytvořený systém nachází uplatnění při výběru vhodné terapie pro pacienty postižené karcinomem tračnicku. Využití se nabízí také pro lékaře specializující se na léčbu onkologických pacientů s jiným druhem postižení, přičemž systém jim umožní vzhled do problematiky karcinomu tračnicku.

Další vývoj systému by mohl spočívat v návrhu vstupních jazykových proměnných, popř. v návrhu dalších jazykových hodnot stávajících proměnných, které sice nemají vliv na výběr konkrétního typu terapie, ale mají vliv např. na odložení začátku léčby. Příkladově nízká hladina kreatininu může souviset s delším hojením pooperační jizvy a následným odložením zahájení adjuvantní chemoterapie.

Použitá literatura

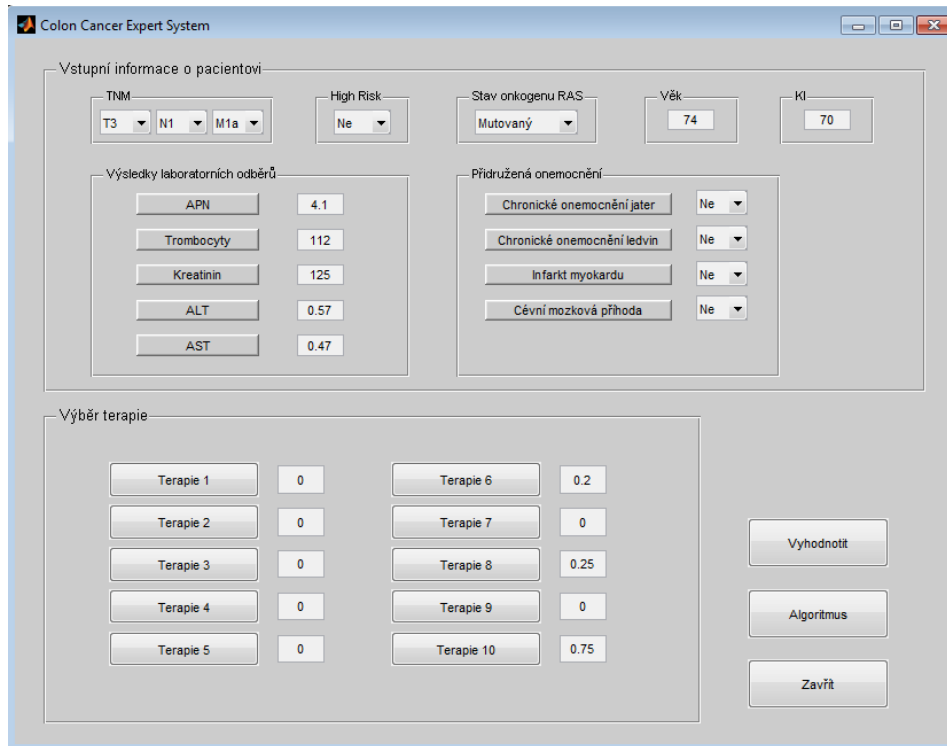
- [1] NCCN *Guidelines for Patients: Colon Cancer, Version 1.2014* [online]. 2014 [cit. 2015-01-19]. Dostupné z: <http://www.nccn.org/patients>
- [2] ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 2*. 2. dopl. vyd. Praha: Grada Publishing, 2002, 488 s. ISBN 80-247-0143-X.
- [3] HOLUBEC, Luboš et al. *Kolorektální karcinom: Současné možnosti diagnostiky a léčby*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004, 194 s. ISBN 80-247-0636-9.
- [4] *Systém pro vizualizaci onkologických dat* [online]. [cit. 2015-01-19]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/prehled.php>
- [5] KLENER, Pavel et al. *Vnitřní lékařství: Čtvrté, přepracované a doplněné vydání*. 4. vyd. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-705-9.
- [6] DUDA, Miloslav – ŽALOUDÍK, Jan. *Onkochirurgie I: Základní principy, teoretické základy onkochirurgie a výzkum*. 1. vyd. Praha: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, 2013. ISBN 978-80-87023-18-1.
- [7] ANTOŠ, František et al. *Koloproktologie II*. 1. vyd. Praha: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, 2013. ISBN 978-80-87023-14-3.
- [8] VÁVRA, Petr. *Laparoskopické radiofrekvenčně asistované resekce jater*. 1. vyd. Banská Bystrica: Marko BB spol., 2013, 200 s. ISBN 978-80-968076-7-3.
- [9] *Canri* [online]. [cit. 2015-04-16]. Dostupné z: <http://farmaceutika.info/canri>
- [10] *Modrá kniha České onkologické společnosti* [online]. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2015 [cit. 2015-04-30]. ISBN 978-80-86793-36-8. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/modra-kniha/13.pdf>
- [11] *TNM Klasifikace zhoubných novotvarů* [online]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010 [cit. 2015-01-19]. ISBN 978-80-904259-6-5. Dostupné z: www.uzis.cz/system/files/tnm-7.pdf
- [12] NOVOTNÝ, Jan - VÍTEK, Pavel. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2012, 531 s. ISBN 978-802-0426-635.
- [13] TWARDZIKOVÁ, Petra. *Protokol léčby karcinomu kolon*. Ostrava, 2014.
- [14] *Performance status (PS, ECOG PS, Karnofski, Karnofského index)* [online]. [cit. 2015-04-15]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/slovnicek/performance-status-ps-ecog-ps-karnofski-karnofskeho-index/>
- [15] *Karnofsky Performance Status Scale Definitions Rating (%) Criteria* [online]. [cit. 2015-04-15]. Dostupné z: <http://www.hospicepatients.org/karnofsky.html>

- [16] *Selhání ledvin chronické* [online]. [cit. 2015-04-16]. Dostupné z: http://medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&termId=3583
- [17] KAŇOVSKÝ, Petr et al. *Speciální neurologie*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2007. ISBN 978-80-244-1664-9.
- [18] SAKALOVÁ, Adriana et al. *Klinická hematologie*. Martin: Osveta, 2010, 295 s. ISBN 978-80-8063-324-0.
- [19] RACEK, Jaroslav et al. *Klinická biochemie*. 1. vyd. Praha: Galén, 1999, 317 s. ISBN 80-718-4971-5.
- [20] ADAMUS, Milan et al. *Základy anesteziologie, intenzivní medicíny a léčby bolesti*. 2. dopl. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2012, 262 s. ISBN 978-80-244-2996-0.
- [21] POKORNÝ, Miroslav. *Expertní systémy*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2012.
- [22] SILER, William – BUCKLEY, James. *Fuzzy Expert Systems and Fuzzy Reasoning*. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2005, 405 s. ISBN 04-713-8859-9.
- [23] DVOŘÁK, Jiří. *Expertní systémy* [online]. VUT v Brně, 2004 [cit. 2015-04-16]. Dostupné z: <http://www.uai.fme.vutbr.cz/~jdvorak/Opory/ExpertniSystemy.pdf>
- [24] NOVÁK, Vilém - KNYBL, Jaroslav. *Fuzzy modelování*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2005.
- [25] NAVARA, Mirko - OLŠÁK, Petr. *Základy fuzzy množin* [online]. ČVUT, 2002 [cit. 2015-04-16]. Dostupné z: <http://math.feld.cvut.cz/olsak/ftp/olsak/fuzzy/fuzzy.pdf>
- [26] POKORNÝ, Miroslav. *Aplikovaná umělá inteligence*. Ostrava: VŠB-TUO, 2005.
- [27] FARANA, Radim. *Jak inteligentní je pračka – fuzzy logika* [online]. [cit. 2015-04-16]. Dostupné z: www1.vsb.cz/ke/vyuka/u3v/FuzzyRizeni.ppt
- [28] NOVÁK, Vilém - PERFILIEVA, Irina - MOČKOŘ, Jiří. *Mathematical Principles of Fuzzy Logic*. Boston: Kluwer Academic, 1999, 320 s. ISBN 07-923-8595-0.
- [29] BERKA, Petr et al. *Expertní systémy* [online]. Vysoká škola ekonomická, 1998 [cit. 2015-04-16]. Dostupné z: <http://sorry.vse.cz/~berka/4IZ229/>
- [30] *Expertní systémy ve zdravotnictví* [online]. [cit. 2015-04-16]. Dostupné z: <http://gerstner.felk.cvut.cz/biolab/33LI/Slides/ExpertniSystemyvezdravotnictvi.pdf>
- [31] *GIDEON* [online]. [cit. 2015-04-16]. Dostupné z: <http://www.gideononline.com/>

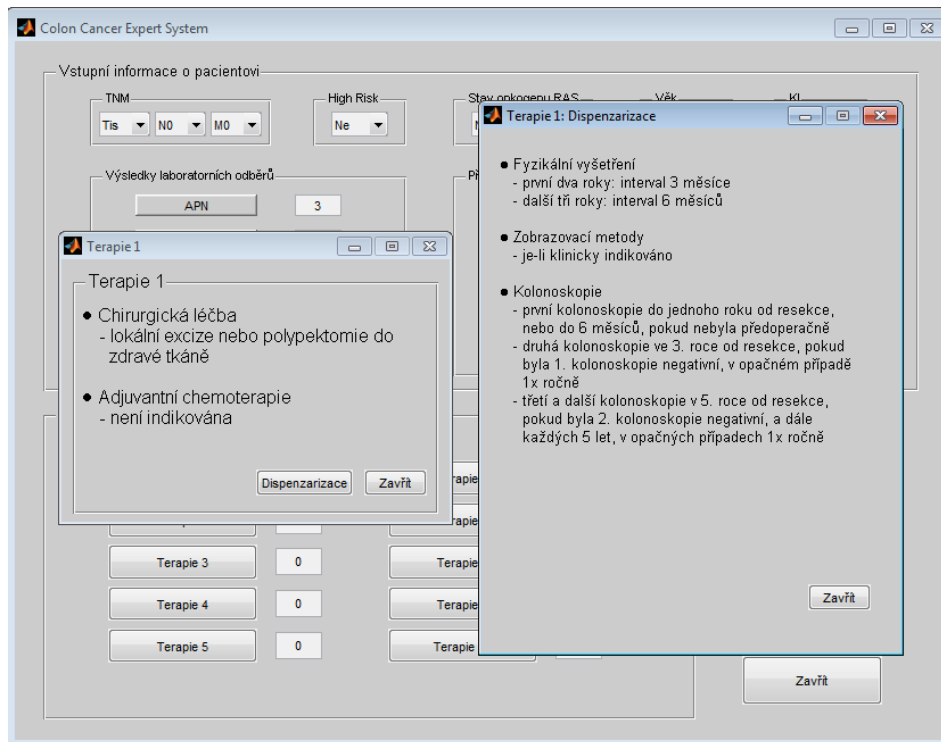
Seznam příloh

Příloha A	Obrazová dokumentace znalostního systému
Příloha na CD	Znalostní systém – Colon Cancer Expert System

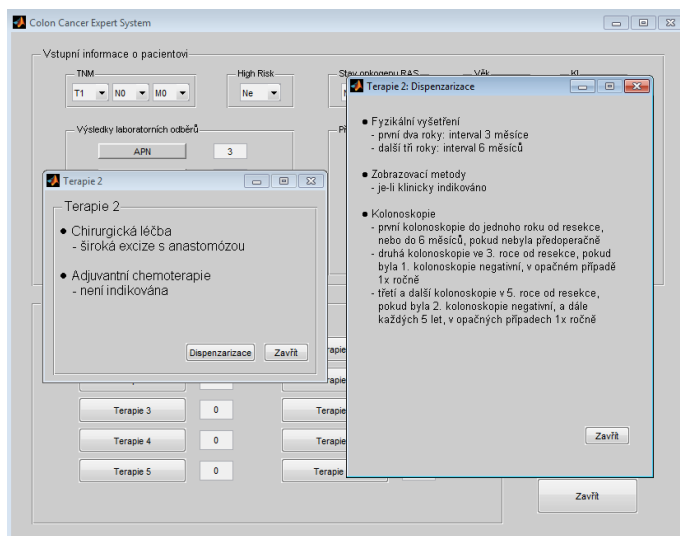
Příloha A **Obrazová dokumentace znalostního systému**



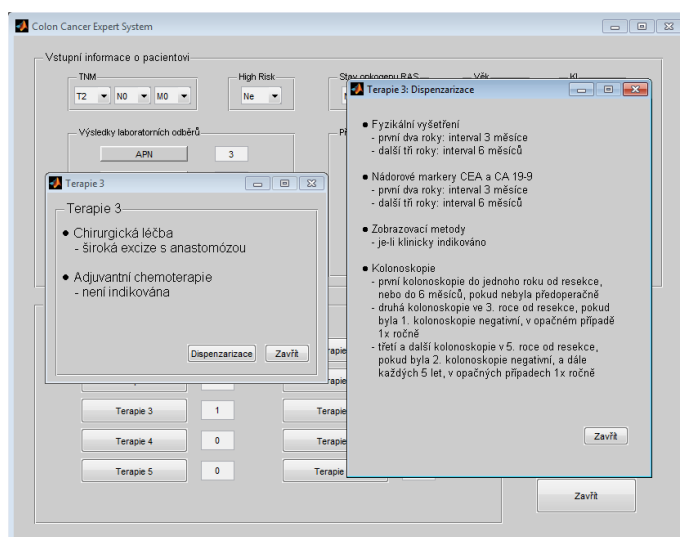
Obr. A.1: Colon Cancer Expert System.



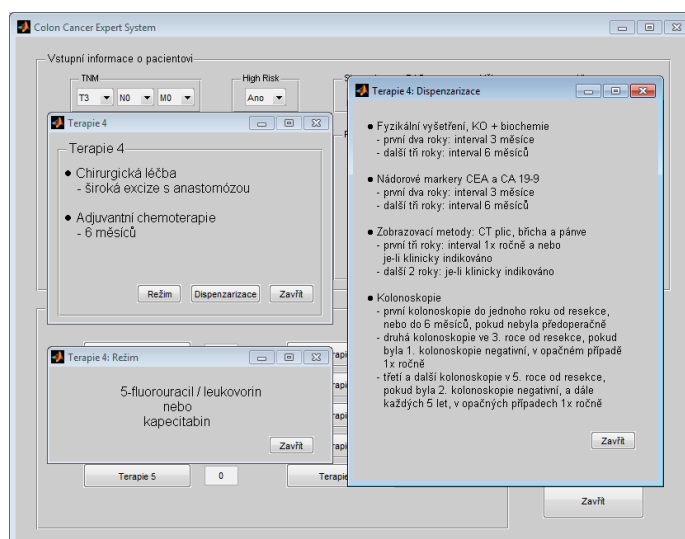
Obr. A.2: Náhled - Terapie 1.



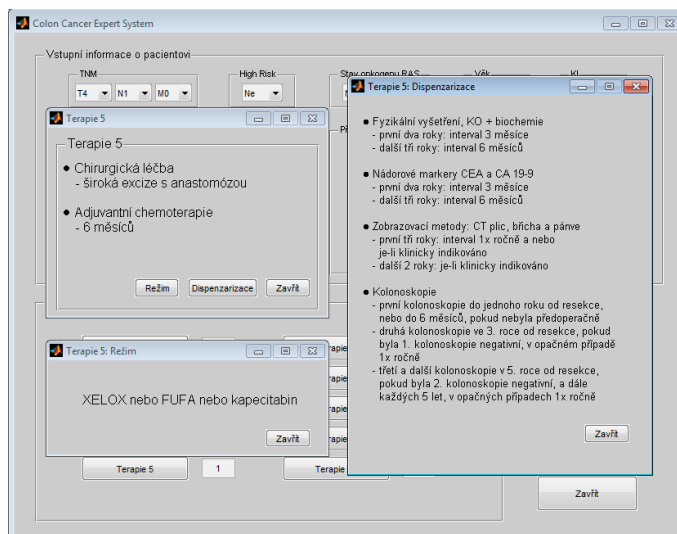
Obr. A.3: Náhled - Terapie 2.



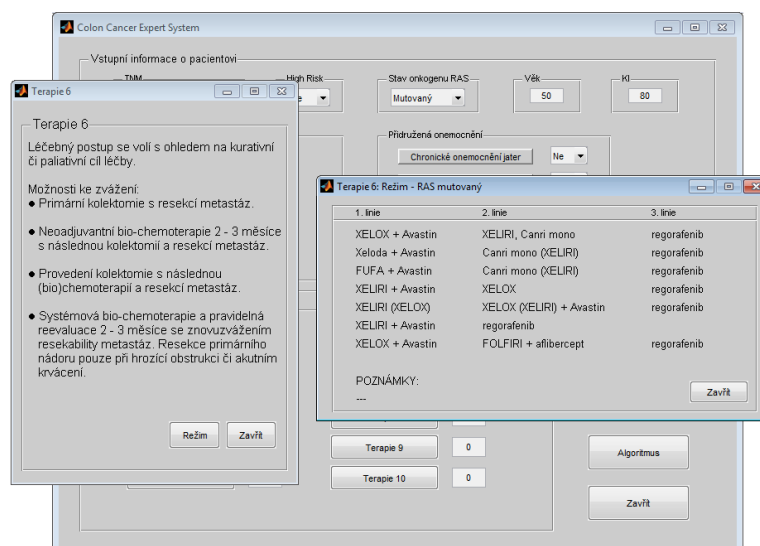
Obr. A.4: Náhled - Terapie 3.



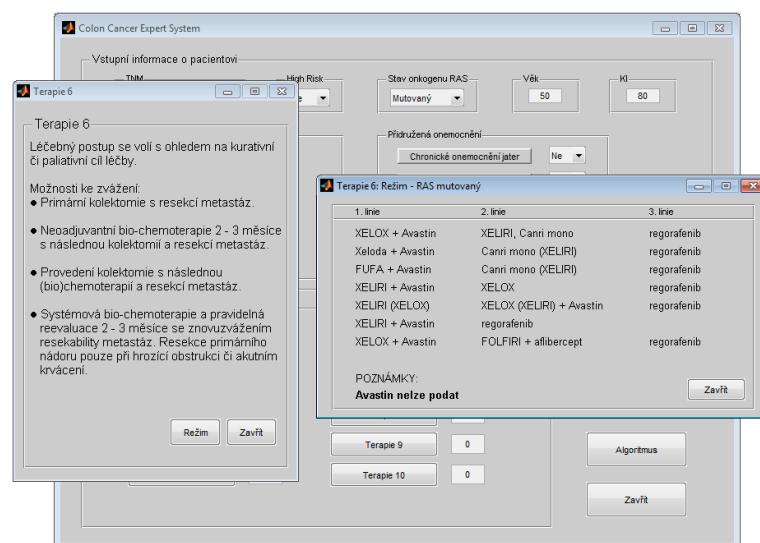
Obr. A.5: Náhled - Terapie 4.



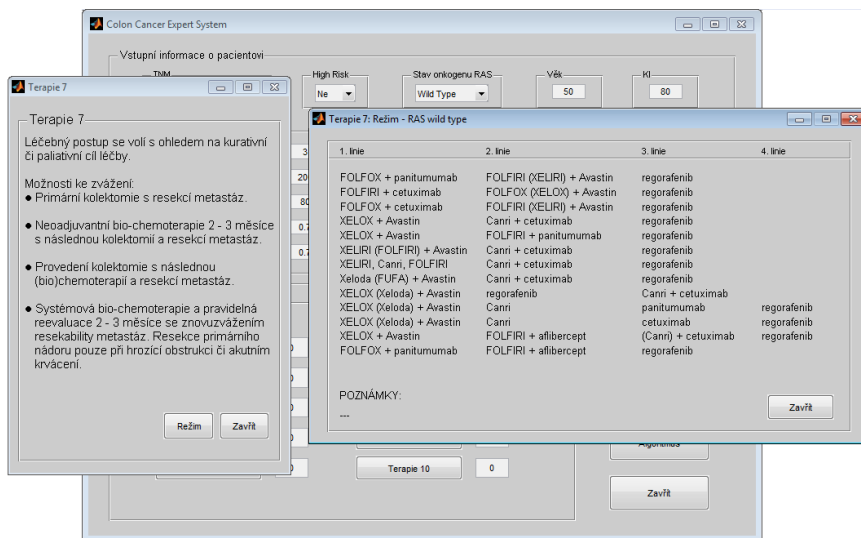
Obr. A.6: Náhled - Terapie 5.



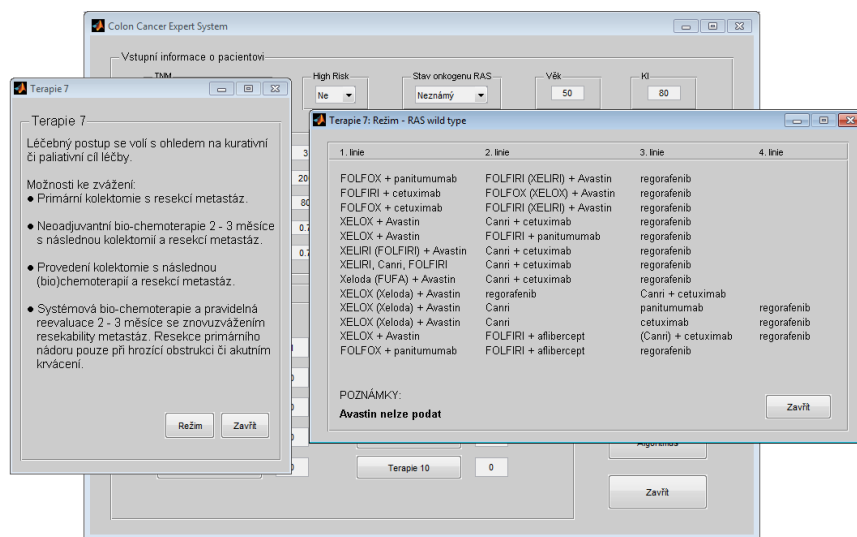
Obr. A.7: Náhled - Terapie 6.



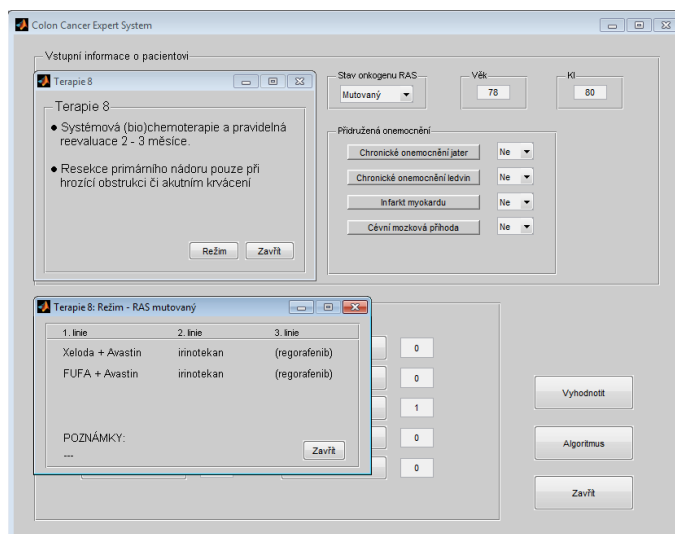
Obr. A.8: Náhled - Terapie 6 – Avastin nelze podat.



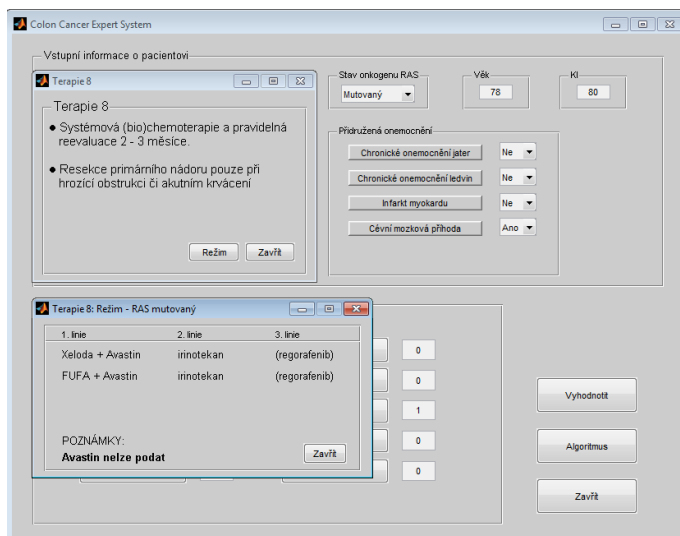
Obr. A.9: Náhled - Terapie 7.



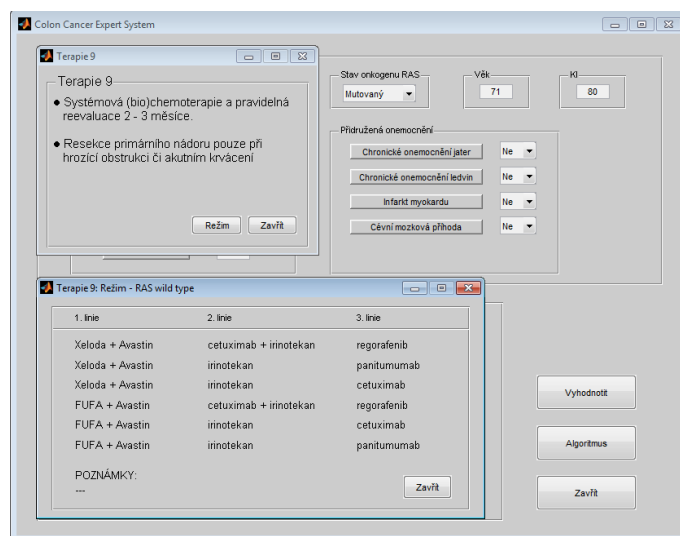
Obr. A.10: Náhled - Terapie 7 – Avastin nelze podat.



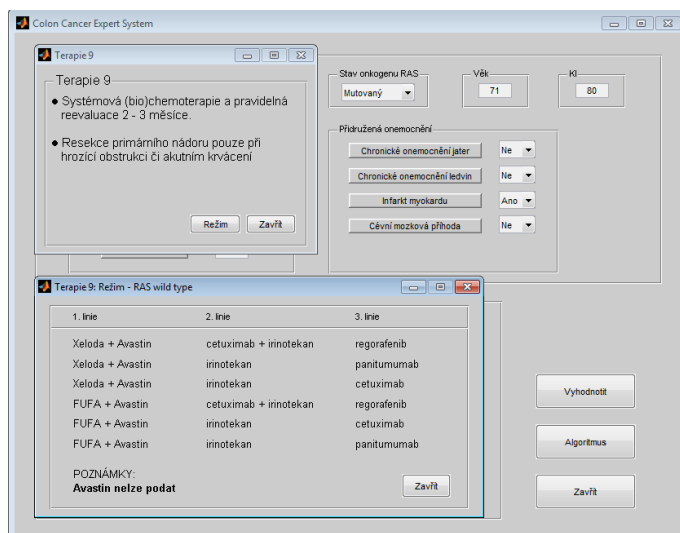
Obr. A.11: Náhled - Terapie 8.



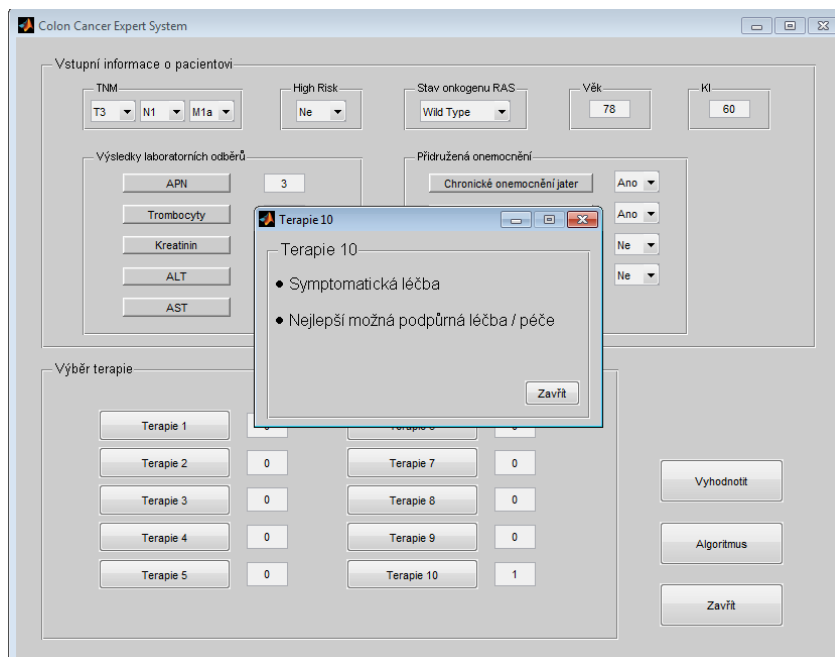
Obr. A.12: Náhled - Terapie 8 – Avastin nelze podat.



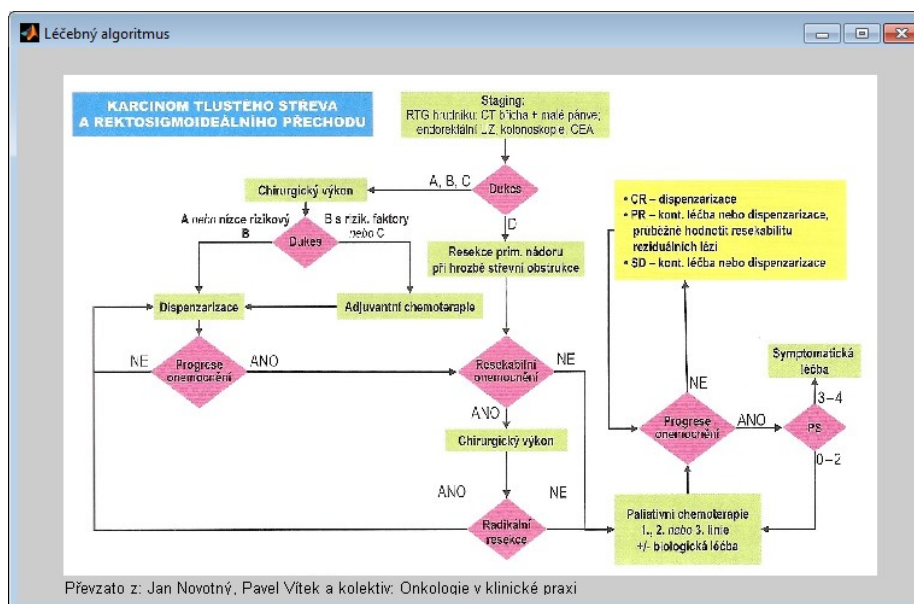
Obr. A.13: Náhled - Terapie 9.



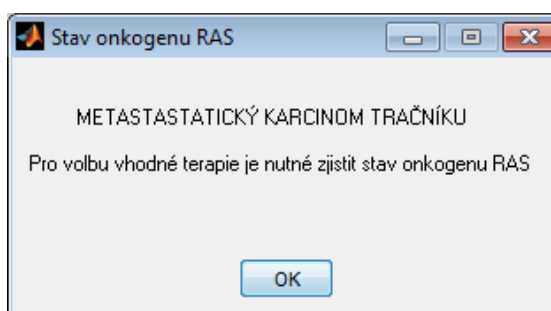
Obr. A.14: Náhled - Terapie 9 – Avastin nelze podat.



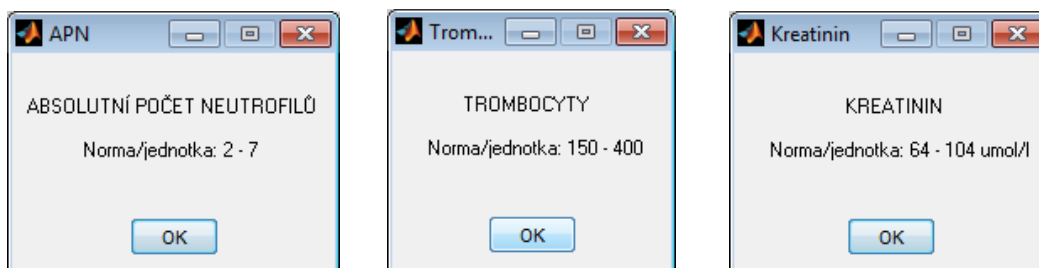
Obr. A.15: Náhled - Terapie 10.



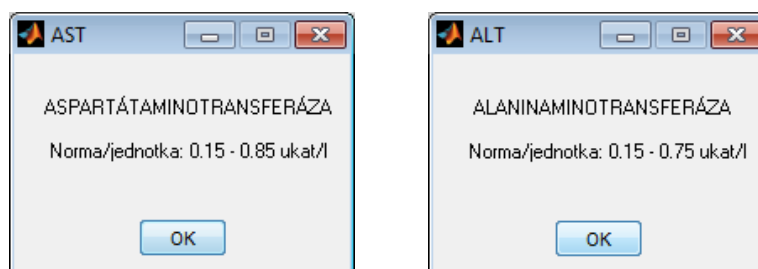
Obr. A.16: Léčebný algoritmus.



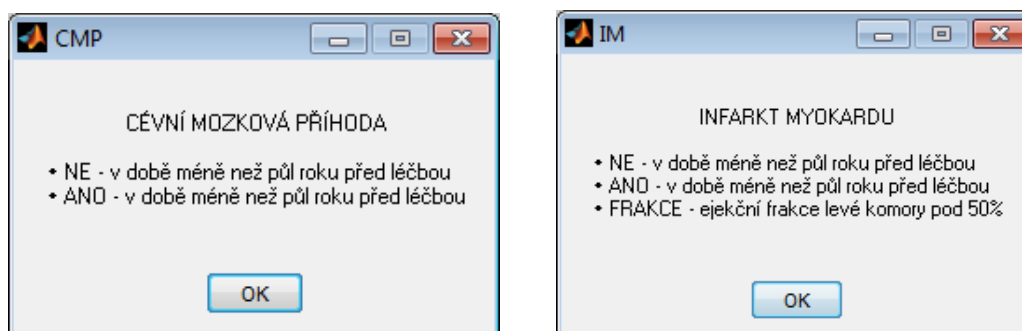
Obr. A.17: Informační okno Stav onkogeny RAS.



Obr. A.18: Informační okna APN, Trombocyty a Kreatinin.



Obr. A.19: Informační okna AST a ALT.



Obr. A.20: Informační okna CMP a IM.