

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko – technologická

Metody využívané pro detekci a diagnózu maligních nádorových onemocnění

Bakalářská práce

2023

Valerie Rozehnalová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2020/2021

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Valerie Rozehnalová**  
Osobní číslo: **C20366**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Metody využívané pro detekci a diagnózu maligních nádorových onemocnění**  
Téma práce anglicky: **Methods Used for Detection and Diagnosis of Malignant Cancers**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

1/ V první části popište klasické postupy používané v medicíně pro detekci a potvrzení maligních nádorových onemocnění.

2/ Vypracujte literární rešerši zaměřenou na popis nových moderních neinvazivních postupů založených na analýze tělních tekutin, které jsou pro detekci rakoviny v posledních letech také alternativně zvažovány. Popište výhody i nevýhody těchto postupů a pokuste se zhodnotit současnou situaci s ohledem na jejich uplatnění v klinické praxi.

Rozsah pracovní zprávy: **30 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

- American Cancer Society, <https://www.cancer.org>
- odborné články týkající se dané problematiky dostupné na WOS databázi

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Robert Jirásko, Ph.D.**  
Katedra analytické chemie  
Konzultant bakalářské práce: **prof. Ing. Michal Holčapek, Ph.D.**  
Katedra analytické chemie  
Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.** v.r.  
děkan

L.S.

**prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2021

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že bakalářskou práci na téma Metody využívané pro detekci a diagnózu maligních nádorových onemocnění jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30.6.2023

Valerie Rozehnalová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Chtěla bych mockrát poděkovat vedoucímu bakalářské práce panu Ing. Robertu Jiráskovi, Ph.D. za cenné rady, připomínky a obrovskou trpělivost během vedení mé bakalářské práce. Touto cestou bych též chtěla poděkovat své rodině a přátelům, kteří mě podpořili a byli mi velkou oporou při psaní.

## **ANOTACE:**

Tato práce shrnuje metody, které se využívají pro diagnostiku maligních onemocnění. V první řadě jsou vysvětleny obecné formulace týkající se tématu. Následně jsou uvedeny klasické medicínské postupy založené na zobrazovacích technikách, endoskopii a biopsii. Popsány jsou také screeningové programy čtyř závažných karcinomů, které jsou v České republice v rámci prevence spuštěny. Finálně jsou stručně diskutovány nové perspektivní minimálně invazivní metody založené převážně na analýze krve.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Rakovina, diagnostika a detekce, maligní nádor, neinvazivní, tělní tekutiny

## **TITLE**

Methods used for detection and diagnosis of malignant tumours

## **ANNOTATION**

This thesis summarizes the methods that are used for the diagnosis of malignant diseases. First, the general formulations related to the topic are explained. Subsequently, classical medical procedures based on imaging techniques, endoscopy and biopsy are presented. Screening programs of four serious cancers that are currently offered in the Czech Republic as part of prevention are also described. Finally, new perspective minimally invasive methods based mainly on blood analysis are briefly discussed.

## **KEYWORDS**

Cancer, diagnostics and detection, malignant tumor, non-invasive, body fluids

# 1 Obsah

2	Obecné formulace.....	13
2.1	Onkologie.....	13
2.2	Klasifikace nádorů .....	14
2.2.1	Stupeň diferencovanosti (Grading) .....	15
2.2.2	Rozsah nádoru (Staging) .....	15
3	Klasické medicínské postupy používané pro detekci a potvrzení maligních nádorových onemocnění:.....	17
3.1	Zobrazovací (radiologické) metody .....	17
3.1.1	Magnetická rezonance (MRI).....	17
3.1.2	Výpočetní tomografie (CT).....	18
3.1.3	Metody nukleární medicíny .....	19
3.1.4	Ultrazvukové vyšetření (sonografie).....	23
3.1.5	Mamografie .....	24
3.2	Endoskopické metody .....	25
3.2.1	Bronchoskopie.....	25
3.2.2	Kolonoskopie .....	25
3.2.3	Cystoskopie .....	26
3.2.4	Laparoskopie .....	26
3.2.5	Laryngoskopie.....	27
3.2.6	Thorakoskopie.....	27
3.2.7	Gastroskopie.....	28
3.3	Biopsie a cytologické metody .....	28
3.3.1	Biopsie .....	28
3.3.2	Cytologické metody .....	29
4	Screeningové programy maligních onemocnění v ČR.....	30
4.1	Screening kolorektálního karcinomu .....	30
4.2	Screening karcinomu prsu a děložního čípku. ....	31
4.3	Screening karcinomu plic.....	31
5	Přístupy pro detekci a screening maligních nádorových onemocnění založené na analýze tělních tekutin .....	32
5.1	Moderní přístupy založené na kombinaci biomarkerů a aplikaci statických metod .....	34
5.1.1	Včasná detekce rakoviny na základě lipidových profilů a pokročilé statistiky.....	34
5.1.2	IMMray® PanCan-d test – Pokročilá časná detekce rakoviny slinivky.....	35
5.1.3	Multi – rakovinový test včasné detekce Galleri® .....	36

5.1.4	Neinvazivní testování vydechovaného vzduchu .....	38
6	Závěr.....	39
7	Reference .....	40



## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

OBRÁZEK 1	MAGNETICKÁ REZONANCE.....	18
OBRÁZEK 2	VÝPOČETNÍ TOMOGRAFIE (CT).....	19
OBRÁZEK 3	VZHLED SNÍMKŮ ZOBRAZOVACÍCH METOD .....	22
OBRÁZEK 4	MAMOGRAF .....	24
OBRÁZEK 5	TECHNOLOGIE IMMRAY <sup>®</sup> MICROARRAY.....	35
OBRÁZEK 6	SCHÉMA KREVNÍHO TESTU .....	36
TABULKA 1	STUPEŇ DIFERENCOVANOSTI.....	15
TABULKA 2	SYSTÉM TNM – T (TUMOR).....	15
TABULKA 3	SYSTÉM TNM – N (NODUS) .....	16
TABULKA 4	SYSTÉM TNM – M (METASTÁZE).....	16
TABULKA 5	STÁDIA S ROZDÍLNOU PROGNÓZOU .....	16
TABULKA 6	PŘEHLED NĚKTERÝCH TUMOR MARKERŮ .....	33

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

TNM	Tumor, Nodus, Metastáze (Tumour, Nodus, Metastasis)
pTNM	Postoperační, patologická klasifikace (Pathological classification)
yTNM	Postterapeutická klasifikace (Posttherapeutic classification)
rTNM	Klasifikace recidivy (Recurrence classification)
CT	Počítačová tomografie (Computed tomography)
MRI	Magnetická rezonance (Magnetic resonance imaging)
PET	Pozitronová emisní tomografie (Positron emission tomography)
SPECT	Jednofotonová emisní výpočetní tomografie (Single photon emission computer tomography)
MUGA	Radionuklidová ventrikulografie (Multigated acquisition)
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
EBUS	Endobronchiálního ultrazvuku (Endobronchial ultrasound)
TBNA	Aspirace transbronchiální jehlou (Transbronchial needle aspiration)
TURBT	Transuretrální resekce nádoru močového měchýře (Transurethral resection of a bladder tumor)
VAST	Video asistovaná hrudní chirurgie (Video-assisted thoracic surgery)
GIT	Gastrointestinální trakt (Gastrointestinal tract)
DNA	Deoxyribonukleová kyselina (Deoxyribonucleic acid)
ctDNA	Cirkulující bezbuněčná nádorová DNA (Circulating tumor DNA)
PDAC	Pankreatický duktální adenokarcinom (Pancreatic ductal adenocarcinoma)
scFv	Jednořetězcový variabilní fragment (single – variable fragment)
SIFT-MS	Hmotnostní spektrometrie v proudové trubici s vybranými ionty (Mass spectrometry in a flow tube with selected ions)
VOC	Těkavé organické sloučeniny (Volatile organic compounds)

VFAs

Těkavé mastné kyseliny (Volatile fatty acids)

ROC

Provozní charakteristika přijímače (Receiver Operating Characteristic)

## ÚVOD

Druhou nejčastější příčinou úmrtnosti v České republice jsou maligní nádorová onemocnění, která tvoří 25–30 % všech úmrtí. Ze statistických dat vyplývá, že každý 3. obyvatel ČR v průběhu svého života onemocní rakovinou [1]. Počet nových případů zhoubných nádorů v naší zemi dlouhodobě roste, což je do jisté míry způsobeno i vývojem diagnostických postupů. Nejčastější nově diagnostikovaným zhoubným onemocněním jsou kožní nádory (např. bazaliomy). S rostoucím průměrným věkem je hlavním rizikovým faktorem zhoubné bujení a stárnutí populace, které má rovněž částečnou souvislost s rostoucím počtem hlášených případů. Vyšší výskyt fyzikálních a chemických karcinogenů může být mimo jiné způsobeno i znečištěním životního prostředí a změnou životního cyklu.

Nejúčinnější formou ochrany před vznikem onemocnění je právě prevence a včasná diagnostika, které doprovází odstranění rizikových faktorů ze životního stylu, a rovněž změna života k aktivnímu posilování zdraví. V poslední době již došlo ke zdokonalení diagnostických metod, jenž charakterizují/vizualizují zhoubné nádory mnohem efektivněji. Mimo to také došlo ke zlepšení celkové kvality lékařské péče, jenž doprovází prodlužování lidského života, díky čemuž dochází k vyššímu riziku nádorového onemocnění.

## 2 Obecné formulace

Nádorové onemocnění neboli rakovina se může vyvinout kdekoliv v těle. Začíná tím, že buňky vyrůstají mimo kontrolu a vytlačují buňky normální. Tím je zatěžován organismus od normální funkce. Rakovina je onemocnění genetického původu. Genetické změny mohou nastat během poruchy dělení buněk, poškození DNA, které je způsobené škodlivými látkami v životním prostředí (tabák, UV paprsky ze slunce) anebo dědičností. U člověka je známo více než 100 typů rakoviny, které se mohou nacházet v plicích, tlustém střevě nebo dokonce i v krvi. Rakoviny jsou si v některých ohledech velmi podobné, liší se však ve způsobu růstu a šíření. Nádorové buňky vznikají z abnormálních nebo poškozených buněk, které se dále rozmnožují. Tyto buňky mohou tvořit nádory. Lidé s rakovinou potřebují nejlépe léčbu, která odpovídá jejich typu rakoviny [2; 3].

### 2.1 Onkologie

Onkologie je lékařský/medicínský obor, který se zabývá prevencí, diagnostikou a léčbou nádorových onemocnění. Onkologickou léčbu lze rozčlenit do tří oblastí: lékařskou, radiační a chirurgickou onkologii [4].

Lékařská onkologie se zabývá léčbou rakoviny pomocí chemoterapie nebo jiných léčivých přípravků, jako je cílená terapie nebo imunoterapie [4]. Chemoterapie je systémový lék, jenž prochází krevním řečištěm a dostává se do všech částí těla. Léky využívané pro léčbu jsou silnými chemikáliemi, které napadají nádorové buňky během určitých částí buněčného cyklu. U nádorových buněk probíhá buněčný cyklus rychleji, proto na ně má chemoterapie větší účinek. Chemoterapie může poškodit i zdravé buňky, jejímž vedlejším účinkem bývá např. nevolnost a vypadávání vlasů [5].

Chirurgická onkologie zahrnuje soubor činností, které souvisejí s operační léčbou solidních zhoubných nádorů. Během operace (biopsie) se odstraní nádor a okolní tkáň, které jsou dále poslány do laboratoře k diagnostice [4].

Radiační onkologií je založena na radiační terapii, která léčí určitý typ nádorového onemocnění [4]. Tato terapie využívá vysokoenergetické rentgenové záření nebo jiné částice k eliminaci nádorových buněk. Zářením se poškodí buněčná DNA, čímž dochází k pozastavení růstu nebo může dojít k rozkladu nádoru [6].

Lékař, který poskytuje lékařskou péči pacientům s rakovinou se nazývá onkolog. Pokud se u pacienta diagnostikuje rakovina, onkolog zajišťuje medicínskou péči pacienta po celou dobu onemocnění. Prvním krokem je diagnostika. Práce onkologa mimo to zahrnuje spoustu dalších úkonů, mezi které může patřit vysvětlení diagnózy a určení stádia rakoviny. Promlouvá tedy s pacientem o všech možnostech léčby a jeho preferované volbě o poskytnutí kvalitní a soucitné péče. Onkolog pomáhá pacientovi zvládat příznaky, vedlejší účinky a léčbu rakoviny [4].

Kromě onkologa s pacientem spolupracuje další řada zdravotních pracovníků, do kterých se řadí např. onkologická sestra, onkologický sociální pracovník a diagnostický radiolog, který provádí zobrazovací testy k diagnostice onemocnění. Dalším důležitým členem týmu je patolog, který provádí laboratorní testy. Tyto testy zahrnují kontrolu buněk, tkání a orgánů k diagnostice vážnosti onemocnění [4].

## 2.2 Klasifikace nádorů

Nádor je výrůstek, který může být buď nezhoubný (benigní) nebo zhoubný (maligní). Pro určení typu stádia rakoviny lékaři provedou biopsii nebo jinou diagnostickou metodu. Z histogenetického hlediska rozlišujeme:

1. Mezenchymové nádory (obecně sarkomy, původem z pojiva; např. fibrosarkomy)
2. Epitelové nádory (obecně karcinomy, původem z epitelu; např. bazocelulární karcinom)
3. Neuroektodermové nádory (pocházející z neuroektodermových buněk, např. maligní melanom)
4. Germinální nádory (nejčastěji postihují gonády, původem z geminálních buněk, ale výskyt může být i **extragonadálně**, např. embryonální karcinom (teratom))
5. Choriokarcinom (výskyt u smíšených nádorů, pocházející z trofoblastu)
6. Mezoteliom (zasahuje perikard, pleuru, peritoneu a tunica vaginalis testis, pochází z mezotelu) [7]

Podle mezinárodní klasifikace nemocí (dle WHO) patolog každému nádoru přiřadí číselný kód podle typu onemocnění: zhoubné novotvary (C00 – C97), novotvary in situ (D00 – D09), novotvary nejistého nebo neznámého chování (D37 – D48), který je lomený číslem 1-3 (1 – nádor benigní, 2 – nádor hraniční, 3 – nádor maligní) [7; 8].

### 2.2.1 Stupeň diferencovanosti (Grading)

Stupeň diferencovanosti (vyzrálosti) nádoru se stanovuje mikroskopicky. Grading je údaj důležitý pro prognostiku a prediktivitu. Označuje se písmenem G. Čím je nádor méně vyzrálý, tím je agresivnější, ale zároveň citlivější k léčbě [7]. V Tabulce 1 jsou vypsány dané stupně a jejich význam.

*Tabulka 1 Stupeň diferencovanosti; převzato z [7]*

Stupeň	Diferencovanost
G <sub>x</sub>	nelze stanovit vyzrálost
G <sub>1</sub>	dobře vyzrálý a ohraničený nádor
G <sub>2</sub>	středně vyzrálý nádor
G <sub>3</sub>	málo vyzrálý nádor
G <sub>4</sub>	nevyzrálý nádor šířící se do zdravé tkáně

### 2.2.2 Rozsah nádoru (Staging)

Pro označení rozsahu nádoru se užívá celá řada systémů. Nejčastější systém je TNM (viz Tabulka 2-4), přičemž pTNM znamená postoperační, patologická klasifikace, yTNM vyjadřuje postterapeutickou klasifikaci a rTNM se používá pro klasifikaci recidivy [7].

*Tabulka 2 Systém TNM – T (tumor); převzato z [7]*

T (tumor)	Velikost nádoru
T <sub>x</sub>	nelze stanovit
T <sub>0</sub>	není
T <sub>1</sub> – T <sub>4</sub>	Prorůstá do okolních tkání (kůže atd.)
T <sub>is</sub>	carcinoma in situ

Tabulka 3 Systém TNM – N (Nodus); převzato z [7]

N (nodus)	Poškození lymfatických uzlin
$N_x$	nelze stanovit
$N_0$	uzliny nejsou poškozeny
$N_1 - N_4$	podle úrovně poškození uzlin

Tabulka 4 Systém TNM – M (Metastáze); převzato z [7]

M	Založení vzdálených metastází
$M_x$	nelze stanovit
$M_0$	nejsou přítomny
$M_1$	jsou přítomny

V součtu je 5 stádií s rozdílnou prognózou, jejich seznam a vysvětlení je v Tabulce 5 [7].

Tabulka 5 Stádia s rozdílnou prognózou; převzato z [7]

Stádium	Prognóza
St. 0	carcinoma in situ (karcinom lokalizovaný v místě svého vzniku) bez metastáz
St. 1	malý invazivní karcinom, bez metastáz
St. 2	větší invazivní karcinom, může nastat nemalé poškození uzlin
St. 3	rozsáhlý invazivní karcinom, rozsáhlé poškození uzlin
St. 4	vzdálené metastáze při jakémkoli rozsahu prvotního nádoru

„V klinické praxi jsou používány i jiné systémy. Pro nádory kolorekta systém Dukes (I-III), pro nádory děložního čípku FIGO (I-IV), pro maligní melanom systém Clark nebo Breslow, pro maligní lymfomy klasifikace podle And Arbor (I-IV)“ [9].



### **3 Klasické medicínské postupy používané pro detekci a potvrzení maligních nádorových onemocnění:**

Existují 3 základní skupiny: zobrazovací (radiologické) metody, endoskopické metody, biopsie a cytologické metody

#### **3.1 Zobrazovací (radiologické) metody**

Zobrazovací (radiologické) metody pomocí nichž lékaři získávají snímky vnitřních orgánů a tkání. Tyto metody slouží k detekci nádoru, tedy zjištění, jak daleko se rakovina rozšířila. Zároveň mohou být použity pro ověření účinnosti léčby rakoviny. Mezi zobrazovací metody patří: magnetická rezonance (MRI), počítačová tomografie (CT), rentgenové testy, metody nukleární medicíny, ultrazvuk, mamografie [10].

##### **3.1.1 Magnetická rezonance (MRI)**

MRI je neinvazivní zobrazovací technologie, která produkuje trojrozměrné detailní anatomické snímky. Je založena na sofistikované zobrazovací technologii, která využívá změny magnetických momentů atomových jader protonů nacházející se v živých tkáních vlivem aplikovaného magnetického pole [11].

Protony mají kladný náboj a neustále rotují kolem vlastní osy mimo magnetické pole, díky čemuž jsou proto orientovány náhodně. Magnetická rezonance využívá silné magnety, a tak dochází v prostředí silného magnetického pole k orientaci protonů podél siločár [11].

Když je pacientem pulsován radiofrekvenční proud, tak jsou protony stimulovány a vychylovány z rovnováhy, čímž dochází k napínání proti působení magnetického pole. Když je radiofrekvenční pole vypnuto, protonům už není dodávána energie, a tak vrací do původního (energeticky výhodnějšího) stavu. Senzory MRI jsou tak schopny detekovat uvolněnou energii protonů při přeskupování s magnetickým polem z mnoha úhlů (zepředu, z boku nebo z výšky nad hlavou). MRI dokáže podle rychlosti uvolněné energie rozeznat různé tkáně [11].

Pro zvýšení rozlišení a získání jasnějšího obrazu (nejlepší způsob, jak vidět nádory mozku a míchy) se využívá kontrastní barvivo, které často obsahuje prvek Gadolinium. Přítomnost paramagnetického kovového prvku má za následek zkrácení relaxační doby protonů, což vede k získání jasnějšího obrazu. MRI se uplatňuje při snímání mozku, páteře, břicha a hrudníku, včetně prsou [11].

MRI test se nejčastěji provádí ambulantně, takže pacient nemusí být hospitalizován, můžeme vidět na Obrázku 1. Vyšetření trvá obvykle 45-60 minut, ale někdy může trvat i 2 hodiny. K přípravě na MRI se nedodrhuje speciální dieta, ale postupuje se podle pokynů, které byly pacientovi sděleny. Pokud má pacient klaustrofobii, podá se mu lék, který mu pomůže relaxovat, zatímco je ve skeneru. V některých případech se může uskutečnit otevřená MRI, která poskytne více místa kolem těla. [12].



*Obrázek 1 Magnetická rezonance; převzato z [13]*

### **3.1.2 Výpočetní tomografie (CT)**

Termín výpočetní (starý název. Počítačová) tomografie nebo CT je označení pro počítačový rentgenový zobrazovací postup. Úzký paprsek rentgenového záření je zaměřen na tělo pacienta, otáčí se kolem těla a produkuje signály, které jsou následně zpracovány počítačem. Výsledkem jsou průřezové obrázky („řezy“) těla. Tyto řezy se nazývají tomografické obrazy a obsahují podrobnější informace než běžné rentgenové paprsky. Jakmile detektor nasbírá do počítače několik po sobě jdoucích řezů, lze je digitálně seskupovat dohromady a vytvořit tak trojrozměrný obraz pacienta, který umožňuje snadnější identifikaci a lokalizaci základních struktur i možných nádorů nebo abnormalit [14].

Na rozdíl od konvenčního rentgenového záření, které používá pevnou rentgenovou trubici, používá skener CT motorizovaný zdroj rentgenového záření, který se otáčí kolem kruhového otvoru struktury ve tvaru koblihy zvaný portál. Během CT vyšetření leží pacient na lůžku, které se pomalu pohybuje portálem (viz Obrázek 2), zatímco rentgenová trubice se otáčí kolem pacienta a střílí úzké paprsky rentgenového záření přes tělo. K zaznamenání dat se používají CT skenery, což jsou speciální digitální detektory, umístěny přímo naproti rentgenovému zdroji. Když rentgenové paprsky opouští pacienta, tak jsou těmito detektory snímány a signál je přenášen do počítače [15].



*Obrázek 2 Výpočetní tomografie (CT); převzato z [16]*

### **3.1.3 Metody nukleární medicíny**

Nukleární medicína je lékařská specializace, která používá radioaktivní stopovací látky (radiofarmaka) k hodnocení tělesných funkcí k diagnostice a léčbě nemocí. Ta využívá speciálně navržené kamery (tzv. gama kamery), které umožňují lékařům sledovat tyto radioaktivní stopovací látky v těle pacienta. Jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) a pozitronová emisní tomografie (PET) jsou dva nejběžnější zobrazovací způsoby v nukleární medicíně. Dalšími možnostmi jsou např. skenování štítné žlázy s využitím radioizotopů jódu ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) a technecia ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), MUGA skenování nebo scintigrafická detekce s použitím radioaktivního galia ( $^{67}\text{Ga}$ ) [17].

Tkáně postižené určitými chorobami jako je rakovina, mohou absorbovat více či méně stopové látky než normální tkáně. Speciální gama kamera snímá vyzářenou radiaci a vytváří snímky, které lokalizují cestu daného radioizotopu a ukazují místa, kde se radioaktivně značená látka shromažďuje [17].

Pokud je zaznamenána přítomnost rakoviny, může se nádor na snímku objevit jako „horké místo“ – oblast zvýšené buněčné aktivity a absorpce značené látky. V závislosti na typu provedeného skenování může být nádor místo toho „studným bodem“ – místem snížené absorpce (a menší buněčné aktivity) [17].

Metody nukleární medicíny nemusí najít velmi malé nádory a nemohou vždy určit, jestli je nádor skutečně rakovinou. Tyto skeny mohou ukázat na některé problémy s vnitřními orgány a tkáněmi lépe než jiné zobrazovací testy, ale samy o sobě neposkytují velmi podrobné informace. Z tohoto důvodu se často používají spolu s dalšími zobrazovacími testy, aby poskytly ucelenější obraz o tom, co se děje [17].

### **3.1.3.1 Radioaktivní stopovací látky**

Radioaktivní stopovací látky jsou tvořeny nosnými molekulami, které jsou pevně spojeny s radioaktivním atomem. Tyto nosné molekuly se liší v závislosti na účelu skenování. Některé indikátory využívají molekuly, které interagují se specifickým proteinem nebo sacharidem v těle, nebo mohou dokonce využívat vlastní buňky pacienta [17].

U většiny diagnostických studií se radioaktivní indikátor podává intravenózní injekcí. Radioaktivní indikátor lze však také podávat inhalací, orálním požitím nebo přímou injekcí do orgánu. Způsob podání kontrastní látky závisí na chorobném procesu. [17].

Schválené indikátory se nazývají radiofarmaka, které musí splňovat přísné standardy FDA (úřad pro kontrolu potravin a léčiv) pro bezpečnost a vhodný výkon pro schválené klinické použití. Druh indikátoru určuje, zda pacient podstoupí sken SPECT nebo PET [17].

Někdy bývá navržen speciální typ protilátky, který je nazýván jako monoklonální protilátka. Ten se navrhuje z důvodu sorpce látek, které se nacházejí pouze na povrchu rakovinných buněk. Radioaktivní látka může být navázána na monoklonální protilátku, která je poté podána do žíly a cestuje tak krevním řečištěm, dokud se nedostane k nádoru a nenaváže se. Jakmile dojde k navázání na nádorové buňky, tak se nádor při pohledu přes speciální skener „rozsvítí“ [17].

### **3.1.3.2 Jednofotonová emisní výpočetní technika – SPECT**

Zobrazovací přístroje SPECT poskytují trojrozměrné (tomografické) obrazy distribuce radioaktivních stopovacích molekul, které jsou zavedeny do těla pacienta. 3D obrazy jsou počítačem generovány z velkého počtu projekčních obrazů těla zaznamenaných v různých úhlech. Zobrazovače SPECT mají detektory gama kamer, které dokážou detekovat emise gama záření ze stopovacích látek, které byly vstříknuty do pacienta. Kamery jsou namontovány na otočném portálu, jenž umožňuje pohyb detektorů v těsném kruhu okolo pacienta, který nehybně leží na lehátku [17].

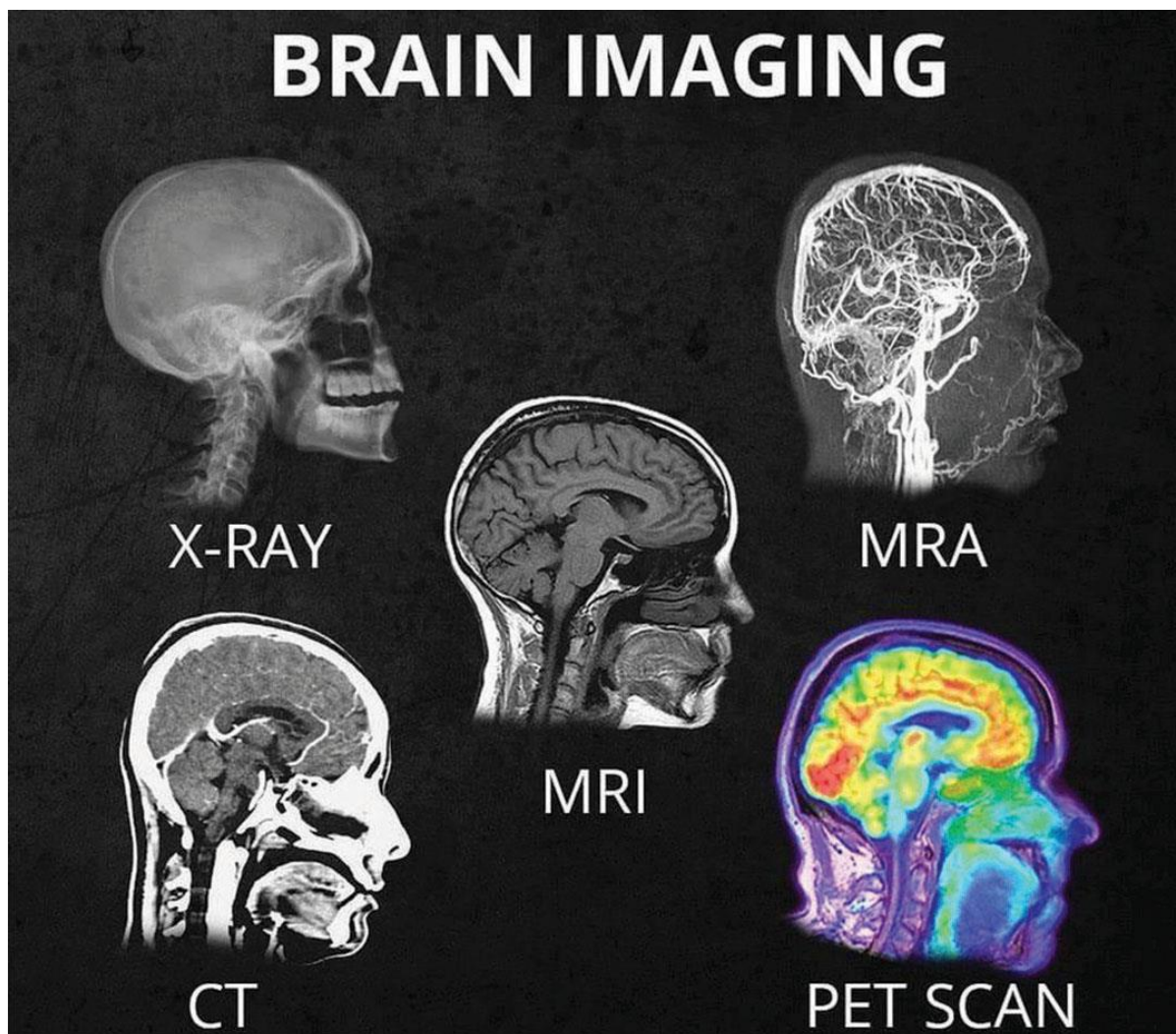
Hlavní uplatnění této metody se nachází v diagnostice srdečních onemocnění, dále v diagnostice poruchy kostí, žlučníku a střevního krvácení, Parkinsonovy choroby atd [17].

### **3.1.3.3 Pozitronová emisní tomografie – PET**

PET skeny používají také radiofarmaka k vytváření trojrozměrných obrazů. Hlavním rozdílem od SPECT je typ použitého radioaktivního značení. PET sken produkuje malé částice zvané pozitrony. Pozitron je částice se zhruba stejnou hmotností jako elektron, ale opačně nabitá. V případě, že se setká s elektronem přítomným v těle pacienta, dochází k tzv. anihilaci, při které dochází k zániku obou částic. Tato reakce produkuje malé množství energie ve formě dvou fotonů. Detektory v PET jsou umístěny v prstenci kolem pacienta. Ty měří vyzářenou energii vzniklých fotonů a následně používají tyto informace k vytváření obrazů vnitřních orgánů [17].

Hlavním účelem PET skenů je detekovat nádor a sledovat jeho progres, reakci na léčbu a detekovat metastáze. K tomuto účelu se nejčastěji využívá, mírně modifikované radioaktivně značené molekuly glukózy (F-18 značená deoxyglukóza – FDG). Agresivita u většiny rakovin úzce souvisí s mírou využití glukózy, které závisí na intenzitě buněčné a tkáňové aktivity. Spotřeba glukózy se tedy výrazně zvyšuje v rychle se dělících rakovinných buňkách, s čímž pak souvisí i zvýšená akumulace FDG indikátorů v nádorových tkáních [17].

Primárním zobrazovacím nástrojem pro určení stádia většiny rakovin po celém světě se stalo hybridní zobrazení, kdy se využívá kombinace např. PET a výpočetní tomografie tzv. PET/CT skenery [17].



*Obrázek 3 Vzhled snímků zobrazovacích metod; převzato z [18]*

Pro lepší vizualizaci snímků výše zmíněných zobrazovacích metod můžeme na Obrázku 3 vidět jich rozdíl.

#### **3.1.3.4 MUGA skenování**

MUGA skenování se může využít ke kontrole funkce srdce před, během a po určitém typu chemoterapie. Po zpracování signálu z gama kamery lze vyhodnotit, jak dobře srdce pumpuje krev, která nese stopovací látku navázanou na červené krvinky. Na základě tohoto skenu lze zjistit množství krve (tzv. ejekční frakci srdeční komory), která opouští srdce při každé srdeční kontrakci. Pokud je výsledek neobvyklý, může se díky němu změnit chemoterapie [19].

### 3.1.4 Ultrazvukové vyšetření (sonografie)

Ultrazvukový přístroj produkuje obrazy zvané sonogramy. V první řadě jsou přístrojem generovány vysokofrekvenční zvukové vlny, které procházejí tělem. Když se zvukové vlny odraží od orgánů a tkání, vytvářejí odrazy. Zařízení, pak bezkontaktně snímá tyto odrazy a převádí je v reálném čase do snímků, které ukazují strukturu a pohyb orgánů, dokonce i tok krve cévami [20].

Ultrazvuk je velmi dobrý při pořizování snímků některých onemocnění měkkých tkání, která se na rentgenových paprscích neukazují správně, např. při zjištění cyst naplněných tekutinou od solidních nádorů, protože vytvářejí velmi odlišné vzory ozvěny [20].

Ultrazvukové snímky nejsou tak podrobné jako snímky z CT nebo MRI. Jejich použití je také omezené v některých částech těla, protože zvukové vlny nemohou procházet vzduchem (v plicích) nebo kostí [20].

Speciální ultrazvukové přístroje, známé jako Dopplerovy průtokové stroje, mohou ukázat, jak rychle a kterým směrem protéká krev cévami. Barevný Doppler usnadňuje lékařům zjistit, jestli se rakovina rozšířila do cév, protože tok krve v nádorech se liší od průtoku v normální tkáni, zejména v játrech a slinivce břišní [20].

Tvar a intenzita odrazu závisí na hustotě tkáně. Například většina zvukových vln prochází skrz cystu naplněnou tekutinou a pak posílá zpět jen velmi málo nebo slabé odrazy, díky nimž na obrazovce vypadají černě. Vlny, které se odrazí zpět od pevného nádoru pak vytváří vzor ozvěn, které jsou na počítači vyobrazeny jako světlejší obraz [20].



### 3.1.5 Mamografie

Mamograf je stroj (Obrázek 4), který je navržen tak, aby pozoroval pouze prsní tkáň. Přístroj snímá rentgenové záření v nižších dávkách než obvykle. Protože tyto rentgenové paprsky neprocházejí tkání snadno, tak má stroj dvě destičky, které stlačují nebo zplošťují prsa, aby tkáň roztáhly. Tímto způsobem stačí ve výsledku použít méně záření pro získání kvalitního obrazu [21].

Diagnostická mamografie je aplikovaná u žen, které mají příznaky onemocnění prsu, pro sledování vyléčených pacientů. Pokud se provádí vyšetření u lidí (většinou u žen), kteří nemají žádné příznaky nebo problémy s prsy, jedná se o tzv. screeningovou mamografii, při které se pořizují rentgenové snímky každého prsu, obvykle ze 2 různých úhlů [21].



Obrázek 4 Mamograf; převzato z [22]



## **3.2 Endoskopické metody**

Endoskopické metody umožňují přímé vyšetření tělních dutin a dutých orgánů pomocí speciální kamery (endoskop). Mezi tyto metody patří: bronchoskopii (plíce), kolonoskopii (střevo), cystoskopii (močový měchýř), laparoskopii (břicho), laryngoskopii (hrtan), thorakoskopii (hrudník), gastrokopii (horní zažívací trakt) [10].

### **3.2.1 Bronchoskopie**

Případy, kdy se provádí bronchoskopie: při potížích v dýchacích cestách (potíže s dýcháním, vykašlávání krve), při podezření na rakovinu, lze bronchoskopii využít k pohledu na abnormální oblast pozorovanou při zobrazovacím testu (rentgen nebo CT vyšetření), zároveň se provádí jako součást endobronchiálního ultrazvuku (EBUS), k léčbě určitých plicních problémů [23].

Lékař zkontroluje lymfatické uzliny a další struktury v oblasti plic. K tomuto vyšetření je bronchoskop vybaven převodníkem (podobný mikrofonu) na jeho špičce. Převodník vydává zvukové vlny a zachycuje odrazy, které jsou pak převedeny na snímek na obrazovce počítače. Pokud jsou zvětšené lymfatické uzliny, může být hadičkou prostrčena dutá jehla, aby získala kus tkáně na biopsii. Tato možnost vyšetření se nazývá transbronchiální jehlová aspirace (TBNA) [23].

Bronchoskopie může být použita k léčbě zablokovaných dýchacích cest nebo některých jiných problémů v plicích. Například malý laser umístěný na konec bronchoskopu lze použít k vypálení části nádoru, který blokuje dýchací cesty. Nebo lze bronchoskop použít k umístění tuhé trubice (nazývané stent) do dýchacích cest, aby je pomohl udržet otevřené [23].

### **3.2.2 Kolonoskopie**

Využívá se pro vyšetření tlustého střeva, konečníku zevnitř. Zavádí se přes řitní otvor do konečníku a tlustého střeva [24].

Tento test lze využít při screeningu kolorektálního karcinomu. Pokud jsou během kolonoskopie vidět abnormální oblasti, mohou být odstraněny a následně může být tkáň podrobena dalšímu testování pro potvrzení či vyvrácení malignity. Odebírání vzorku se provádí pomocí dlouhých tenkých nástrojů (malé kleště, pinzety), které jsou protaženy kolonoskopem. Screeningová kolonoskopie může také zabránit některým kolorektálním rakovinám tím, že najde a odstraní polypy (výrůstky na vnitřní výstelce) dříve, než se stanou zhoubnými [24].

### 3.2.3 Cystoskopie

Cystoskopie je urologická vyšetřovací metoda vnitřní části močového měchýře a močové trubice. Existují dva typy cystoskopů – flexibilní a tuhý. Typ, který se použije záleží na účelu zákroku [25].

Tato metoda je aplikována v močovém měchýři při hledání příčin nežádoucích příznaků (jako je potíže s močením nebo krev v moči) nebo ke sledování abnormální oblasti pozorované na zobrazovacím testu (např. CT). Pokud pacient měl rakovinu, může se též použít k hledání nových nádorů [25].

V případě, kdy má pacient určenou podezřelou oblast, kde může být rakovina, je cystoskopie použita k odběru bioptických vzorků z močového měchýře nebo močové trubice pro potvrzení nebo vyvrácení přítomnosti zhoubného nádoru. Odebrané vzorky se dále vyšetřují v laboratoři [25].

Tímto způsobem mohou být v močovém měchýři odstraněny malé nádory (výrůstky). Tato operace se nazývá transuretrální resekce nádoru močového měchýře (TURBT) [25].

### 3.2.4 Laparoskopie

Laparoskopie se používá k nahlédnutí do břicha a pánve. Trubice se zavádí do malého řezu skrz břišní stěnu poblíž břišního knoflíku. Druhý nebo třetí řez může být proveden v jiných částech břicha, aby se vložily další nástroje. Jedná se o minimálně invazivní chirurgii a tento zákrok se nazývá operace (chirurgie) klíčové dírky [26].

Metoda se provádí při problémech v oblasti břicha, ke hledání příčin problémů v oblasti břicha a pánve, nebo ke sledování abnormální oblasti pozorované na zobrazovacím testu (jako je nádor v pánvi) [26].

Při podezření na rakovinu může být laparoskopie použita k odstranění nebo odběru bioptických vzorků lymfatických uzlin v pánvi nebo břiše. Běžně se používá u pacientek s gynekologickými rakovinami (rakovina děložního čípku, rakovina vaječníků a rakovina endometria). Laparoskopii můžeme také využít k léčbě malých gynekologických nádorů a nádorů tlustého střeva nebo ledvin [26].

### 3.2.5 Laryngoskopie

Postup, který lékař využívá k pozorování hrtanu, včetně hlasivek a dalších okolních struktur, jako je zadní část krku. Existují dva typy laryngoskopie:

Přímá laryngoskopie

- Využívají se různé typy laryngoskopů, což jsou dlouhé tenké nástroje se světlem, čočkou nebo kamerou na konci. Laryngoskop se zavádí nosem nebo ústy a dolů do krku. Některé laryngoskopy jsou flexibilní (optické vlákno), zatímco jiné jsou tuhé. Výběr typu, závisí na účelu zákroku [27].

Nepřímá laryngoskopie

- Jde o jednoduché vyšetření, při kterém lékař zacílí světlo (obvykle čelní lampu) na zadní část krku, v kterém je malé nakloněné laryngoskopické zrcátko, v němž lékař pozoruje obraz hrtanu včetně hlasivek [27].

Laryngoskopie se provádí při přetrvávajících problémech jako jsou potíže s polykáním, dýcháním, změny hlasu, špatný dech, kašel nebo bolest v krku. Rovněž ji lze aplikovat k získání lepšího pohledu na abnormální oblast dle zjištění na CT a lze ji využít i k odebrání bioptického vzorku nebo odstranění malých nádorů (polypů) na hlasivkách [27].

### 3.2.6 Thorakoskopie

Jedná se o metodu, jenž je využívána lékaři k pohledu na vnitřní prostor hrudníku (mimo plíce). Provádí se thorakoskopem, který se zasune po provedení malého řezu v blízkosti spodního konce lopatky mezi žebry. Někdy se provádí jako součást postupu pro video asistovanou hrudní chirurgii (VAST). Při potížích s dýcháním nebo vykašlávání krve se tato metoda využívá k hledání příčin potíží v plicích [28].

Při zobrazovacím testu (rentgen hrudníku, CT vyšetření) lze použít k vizualizaci abnormální oblasti nebo k odběru bioptických vzorků lymfatických uzlin, abnormální plicní tkáně, hrudní stěny nebo výstelky plic (pleura). Vyšetřuje se u lidí s mezoteliomem a rakovinou plic [28].

Thorakoskopie může být použita i k léčbě malých karcinomů plic odstraněním části plic, která obsahuje nádor (klínová resekce) nebo laloku plic (lobektomie), pokud je nádor větší. V určitých případech může být také použita k léčbě rakoviny jícnu nebo brzlíku [28].

Pokud má pacient kolem plic tekutinu, která způsobuje potíže s dýcháním, tak dochází k jejímu odstranění a odeslání do laboratoře a její následné kontrole pro malignitu nebo infekci [28].

### **3.2.7 Gastroskopie**

Gastroskopie se využívá k vyšetření vnitřní výstelky horního trávicího traktu (jícen, žaludek, dvanáctník) a provádí se pomocí endoskopu [29].

Pomocí gastroskopie se hledají příčiny problémů jako jsou potíže s polykáním, pálení žáhy, rychlý pocit plnosti, kašel nebo zvracení krve [29].

Gastroskopie může být součástí endoskopického ultrazvuku pro pohled na stěnu trávicího traktu, stejně jako na blízké lymfatické uzliny a další přilehlé struktury. Pokud je například nádor ve stěně jícnu nebo žaludku, ultrazvuk může ukázat, jak hluboko prorostl do stěny a jestli může dosáhnout blízkých lymfatických uzlin. Z tenkého střeva lze endoskopickým ultrazvukem prohlédnout i slinivku, žlučník nebo žlučové cesty. Pro tento test je endoskop vybaven malou ultrazvukovou sondou na špičce. Tato sonda prochází trávicím traktem a může být nasměrována různými směry, aby došlo ke kontrole stěny, blízkých lymfatických uzlin a dalších struktur. Ultrazvuk vydává zvukové vlny a zachycuje vibrace, jenž se odráží od vnitřního prostoru, které jsou následně pomocí počítače převedeny na optický obraz. Pokud jsou pozorovány podezřelé oblasti, jako jsou zvětšené lymfatické uzliny, lze dutou jehlou provést biopsii [29].

## **3.3 Biopsie a cytologické metody**

V tomto případě pacient postoupí operaci, kdy lékaři odeberou vzorek, který se pošle do laboratoře na mikroskopické a další vyšetření kvůli potvrzení či vyvrácení přítomnosti zhoubných buněk [10].

### **3.3.1 Biopsie**

Během biopsie lékař odebere malé kousky např. prsní tkáně z podezřelé oblasti, aby se v laboratoři provedly testy na rakovinné buňky. Biopsie neznamená, že pacient má rakovinu, ale je to jediný způsob, jak tento fakt ověřit nebo vyvrátit [30].

Existují různé druhy biopsií. Některé se provádí pomocí duté jehly a jiné pomocí řezu. Typ biopsie, který je využíván závisí na řadě faktorů např. podezřelá změna prsou, na velikosti oblasti, na celkovém zdraví pacienta [30].

### 3.3.2 Cytologické metody

Diagnostika onemocnění pohledem na jednotlivé buňky a malé shluky buněk se nazývá cytologie nebo cytopatologie. Jedná se o důležitou součást diagnostiky některých typů rakovin. Ve srovnání s biopsií tkáně je cytologický vzorek obvykle snazší získat, nedochází k závažným komplikacím a zároveň je tento typ zákroku pohodlnější pro pacienta. Nevýhodou oproti biopsii je často méně přesný výsledek [31].

Cytologické testy mohou být použity pro diagnostiku nebo pro screening. Diagnostický test se používá pouze u pacientů, kteří mají zjevné příznaky nebo jiný důvod k podezření nádorového onemocnění. Na základě vyhodnocení diagnostického testu dojde ke zjištění, zda se jedná o přítomnost onemocnění následuje případná klasifikace [31].

Tekutiny odebrané z dutiny mohou být testovány, aby se zjistilo, zda jsou přítomny rakovinné buňky. Tělní tekutiny, které se vyšetřují jsou – moč, sputum (hlen), mozkomíšní mok, pleurální tekutina (z prostoru plic), perikardiální tekutina (z vaku, který obklopuje srdce) a peritoneální tekutina (v prostoru břicha) [31].

Další cytologickou technikou je jemné seškrabání nebo kartáčování některých buněk z testovaného orgánu nebo tkáně. Nejznámější testem je Pap test, který je založen na odstraňování buněk z děložního čípku pomocí malé špachtle nebo kartáčku. Další oblasti, kde lze tento test využít je jícen, žaludek, průdušky a ústa [31].

## **4 Screeningové programy maligních onemocnění v ČR**

Screeningové testy v onkologii umožňují detekci nádorového onemocnění v brzké, asymptomatické, fázi. V České republice máme tři hlavní screeningové programy kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu a karcinomu děložního čípku. Od 1.1.2021 je spuštěn čtvrtý celoplošný screening karcinomu plic pro skupinu lidí, jenž jsou silnými kuřáky.

### **4.1 Screening kolorektálního karcinomu**

Základními indikátory efektivity screeningových testů u kolorektálního karcinomu jsou snížení úmrtnosti, snížení výskytu karcinomů a odstranění předrakovinných stavů, což je patologický stav, který předchází maligními onemocnění [32].

Používají se dvě základní metody, a to samotná kolonoskopie jednou za 10 let a test okultního krvácení ve stolici (TOKS nebo FOBT) jednou za 2 roky. Pro tyto účely se odebírají tři následující vzorky stolice. Dva pozitivní vzorky jsou indikací ke kolonoskopii [32].

Během kolonoskopie jsou často zjištěny u pacientů ve věku nad 50 let polypy. Většina z nich jsou v neaktivním stavu a nezpůsobují žádné významné příznaky. To ovšem neplatí pro prekancerózní lézi, což je ohraničené ložisko s prvotními známkami tkáňových změn, které obsahují nádorové buňky. Prekancerózní léze se odstraňují např. endoskopickou polypektomií. Nejčastější formou jsou sporadické adenomy [32].

Bylo zdokumentováno, že odstranění všech polypů ze střeva snižuje výskyt kolorektálního karcinomu o 95 %. Typické screeningové testy se provádějí ve skupinách, při průměrném riziku rakoviny tlustého střeva a konečníku. Hlavním rizikovým faktorem je věk. Je známo, že ve věku nad 50 let rychle stoupá výskyt kolorektálního karcinomu [32].

## **4.2 Screening karcinomu prsu a děložního čípku.**

Screening karcinomu prsu je celoplošný program v České republice, který znamená mamografická vyšetření. Rakovina prsu je nejčastěji diagnostikovaná rakovina u žen. Jedná se o třetí nejčastější nádorové onemocnění v české populaci. Kvůli rakovině prsu zemřelo 1620 žen, což představuje 13 % všech úmrtí na rakovinu mezi českými ženami v roce 2017. V posledních 30 letech se počet nově diagnostikovaných případů rakoviny prsu zvýšil více než dvakrát [33; 34].

Rakovina děložního čípku je méně častá, ale stále poměrně častým onemocněním s přibližně tisíci diagnostikovanými případy ročně. Od roku 2011 incidence klesla pod 1000 případů ročně na téměř 800 případů. V roce 2017 zemřelo 354 žen kvůli rakovině děložního čípku v České republice [33].

Úspěch léčby rakoviny do značné míry závisí na včasné diagnostice v co nejranějším stádiu. Screening je cenným nástrojem pro redukcí úmrtnosti na rakovinu. Díky screeningu může být úmrtnost na rakovinu prsu snížena přibližně o 20 % a rakovina děložního čípku o 80 %. Podle Landy a kol. by se úmrtnost žen ve věku 25-79 let mohla snížit na polovinu, pokud by ženy pravidelně navštěvovaly screening [33].

## **4.3 Screening karcinomu plic**

Od 1.1.2022 je v České republice spuštěn celoplošně organizovaný program screening karcinomu plic. Tento program je zásadně vytvořen pro pacienty ve věku v rozmezí 55-75 let, kteří v průběhu dne vykouří 20 cigaret denně. Tento pacient je následně podroben vyšetření nízkodávkovým CT (LDCT). Radiolog zhodnotí a předá výsledek plicnímu lékaři, případně praktickému lékaři. V případě negativního výsledku se naplánuje následující CT vyšetření za 1 nebo 2 roky. Při neurčitěm výsledku se domluví opakované LDCT, v rozmezí 6-8 týdnů až 1 rok. Při pozitivním výsledku se domluví konzultace na specializovaném pracovišti. [35]

Rakovinou plic každoročně onemocní přibližně 6500 obyvatel. Z toho přibližně 5400 lidí umírá [36].

## **5 Přístupy pro detekci a screening maligních nádorových onemocnění založené na analýze tělních tekutin**

K vyšetření nádorových markerů se nejčastěji využívá krev (plazma, sérum) nebo moč. Dále je možné využít mozkomíšní mok. Tumor markery jsou molekuly přítomné v důsledku vývoje maligního bujení. Jedná se většinou o látky proteinového charakteru, které vznikají v souvislosti se změněným metabolismem nádorové buňky. Dělí se na celulární markery (nejčastěji se vyskytují v nádorových buňkách či na jejich povrchu) nebo na humorální markery (extracelulární) v séru, nebo jiných tělních tekutinách [37].

Z krevních testů se dá zkontrolovat celkový zdravotní stav včetně toho, jak dobře fungují např. játra, ledviny. V současné době existuje několik nádorových markerů, které se v lékařské diagnostice využívají, převážně pro sledování průběhu léčby. Ve většině případů mají, ale poměrně nízkou specifitu a senzitivitu. Vyšší hodnoty těchto markerů nemusí tedy vždy znamenat přítomnost rakoviny a pro opravdovou diagnostiku je následně potřeba aplikovat klasické invazivní postupy, které nádor lokalizují a potvrdí jeho malignitu [38]. V tabulce 6 jsou shrnuty vybrané nádorové markery, které se v onkologii používají.



Tabulka 6 Přehled některých tumor markerů; převzato z [39; 40]

Nádorový marker	Lokalizace tumoru	Cut - off	Další příčiny zvýšené hladiny
CEA karcinoembryonální antigen	GIT, Močové ústrojí, Prsa, Gynekologické nádory, Plíce	5 µg/l	Kouření, zánětlivé choroby jater Jaterní cirhóza, pankreatitida
AFP α - fetoprotein	GIT, Nádory varlat, Gynekologické nádory	10 µg/l	Těhotenství, zánětlivé procesy plic, Jaterní cirhóza, akutní i chronická hepatitida
TPA tkáňový polypeptidový antigen	Nádory GITu, Nádory močového ústrojí	75 U/l	Infekční procesy, jaterní cirhóza Pankreatitida
CA 15-3	Nádory prsu	35 kU/l	Těhotenství, jaterní cirhóza, akutní hepatitida, postižení ledvinových glomerulů
CA 19-9	GIT, Gynekologické nádory	35 kU/l	Cirhóza jaterní choroby žlučových cest Chronická hepatitida, diabetes
CA 72-4	Nádory GITu, Gynekologické nádory	7 kU/l	Těhotenství, benigní mammární nádory
PSA/fPSA prostata specifický antigen, volná frakce PSA	Nádory prostaty	2,5- 6,5 µg/l dle věku	Těhotenství Benigní hyperplazie prostaty
hCG lidský choriogonadotropin	Nádory varlat, Gynekologické nádory	10 IU/l	Mola hydatidóza, těhotenství
B <sub>2</sub> M β <sub>2</sub> - mikroglobulin	Maligní lymfony, Hematologické malignity	2,4 mg/l	Postižení ledvin
TK thymidinkináza	Nádory GITu, varlat,plic, Maligní lymfomy, CNS	9 U/l	Interference herpes – viry B12 deficience

## **5.1 Moderní přístupy založené na kombinaci biomarkerů a aplikaci statických metod**

Níže jsou uvedeny nové moderní neinvazivní diagnostické metody, které jsou v určitých fázích klinické validace. Cílem všech studií je rychlá, včasná diagnostika rakoviny a snížení mortality. Studie se zaměřují i na určité rizikové skupiny u kterých je důležitá včasná diagnostika.

Riziková skupina pacientů zahrnuje jedince, kteří mají zvýšené riziko vzniku tohoto onemocnění nebo jsou ve větším nebezpečí z důvodu rychlé progresy a šíření rakovinného bujení. Skupiny se dělí podle charakteristik a faktorů, které přispívají k jejich vyššímu riziku. První skupina je s genetickou predispozicí, jedinci mohou mít dědičné genetické mutace, které zvyšují jejich náchylnost k rakovině. Další skupina je věková, protože stárnutí je spojeno se zvýšeným rizikem rakoviny. Třetí je skupina, která se dostane do kontaktu s karcinogenními látkami, jako je kouření, toxické chemikálie, znečištění ovzduší. Do čtvrté skupiny patří pacienti, kteří již onemocnění prodělali [41].

### **5.1.1 Včasná detekce rakoviny na základě lipidových profilů a pokročilé statistiky**

Rakovina pankreatu má nejhorší prognózu ze všech rakovin. Screening rakoviny tělních tekutin může zlepšit prognózu doby přežití pacientů, kteří jsou často diagnostikováni příliš pozdě v neléčitelné fázi onemocnění [42]. Pro monitorování léčby rakoviny slinivky se v současnosti využívá sledování koncentrační hladiny sacharidového antigenu CA 19-9, který lze sledovat samostatně nebo s jinými krevními proteiny, jako je např. CEA. Nicméně vzhledem k nízkým hodnotám citlivosti pro včasná stádia je nelze použít pro screening [43].

Patentovaná metoda vyvinutá v rámci týmu vedeného prof. Michalem Holčápkem z Univerzity Pardubice se zabývá komplexním profilováním lipidů v krevním séru nebo plazmě s využitím hmotnostní spektrometrie [44]. V lidském metabolismu plní lipidy řadu funkcí jako složky buněčné membrány, signální molekuly, zásobování energie a skladování [42]. Práce vědců z Univerzity Pardubice popisuje statisticky významné rozdíly v koncentraci lipidů v séru mezi vzorky získanými od pacientů s pankreatickým duktálním adenokarcinomem (PDAC) a zdravých kontrol. Na základě měření koncentrace lipidů s využitím hmotnostní spektrometrie a následné aplikace vícerozměrných statistických metod lze jednotlivé skupiny rozdělit s více než 90 % správností, a to včetně pacientů s včasnými stádii rakoviny. Metodou se stanovovaly glycerolipidy, fosfolipidy, sfingolipidy a cholesterylestery [42] a změny v koncentracích lipidů byly pozorovány i u jiných typů rakoviny např. rakovina ledvin, prostaty a prsu [45; 46].

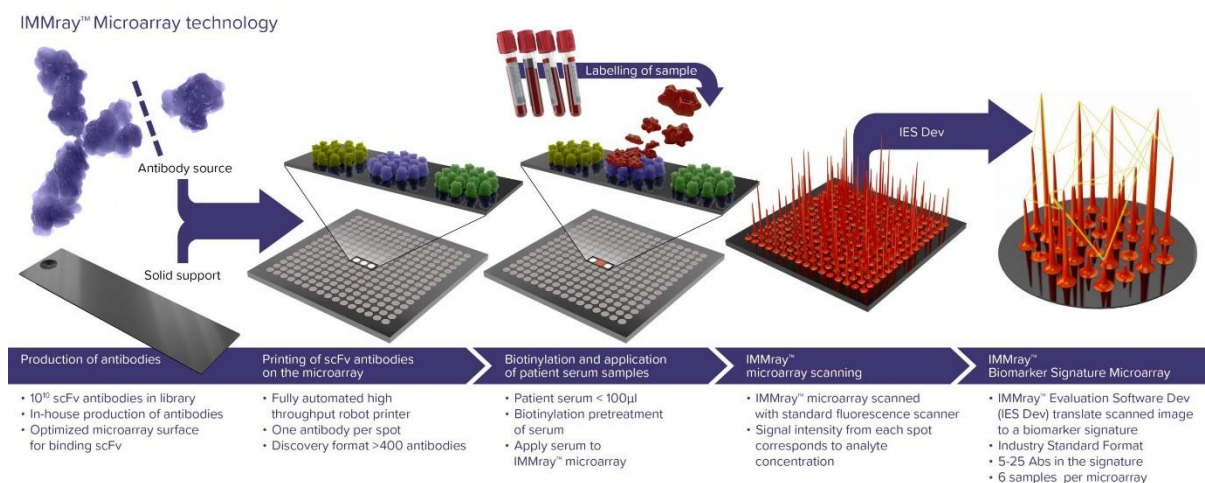
V květnu v roce 2022 byla založena společnost Lipidica a.s., spin – off firma Univerzity Pardubice, která v současné době připravuje klinickou validaci metody [47].

### 5.1.2 IMMray® PanCan-d test – Pokročilá časná detekce rakoviny slinivky

Včasnou detekcí rakoviny slinivky se zabývá i švédská firma Immunovia se stejnou vizí přinést revoluci v diagnostice založené na krvi a zvýšení míry přežití pacientů s rakovinou.

IMMray® PanCan-d test je krevní test pro včasnou detekci rakoviny pankreatu u jedinců s rizikem rozvoje familiárního nebo dědičného duktálního adenokarcinomu. [48; 49].

K analýze se využívá technologie IMMray® microarray, což je mikročipová platforma s rekombinantními proteiny. Platforma obsahuje 300–500 lidských rekombinantních jednořetězcových variabilních fragmentů (scFv), které se zaměřují proti 156 antigenům ve vzorku séra. Vzorek je dále skenován pomocí fluorescenčního skeneru pro měření odezvy na každý biomarker (viz Obrázek 5). Pro diagnostiku rakoviny slinivky se detekují například tyto biomarkery CA 19-9, CEA, CA 125 a CA 72–4 [49; 50].

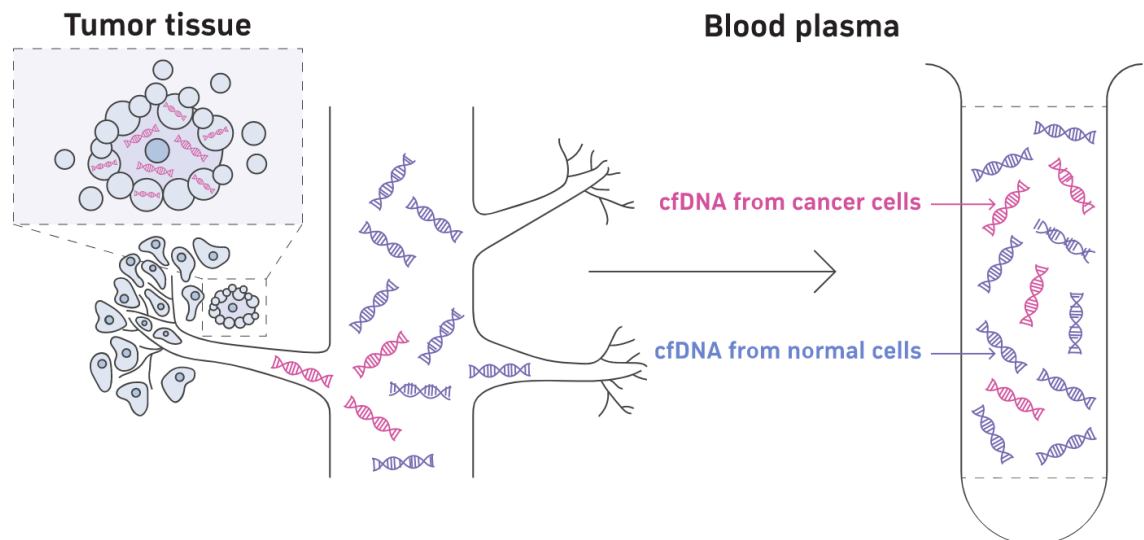


Obrázek 5 Technologie IMMray® Microarray; převzato z [50]

Uvedení na trh IMMray® PanCan – d bylo zahájeno v srpnu 2021 v USA a tato metoda je nabízena jako laboratorně vyvinutý test prostřednictvím společnosti Immunovia, Inc. Immunovia zahájila od roku 2016 prospektivní program klinické validace pro vysoce rizikové skupiny rakoviny slinivky břišní, zahrnující 30 nemocnic a více než 10 000 pacientů z USA a Evropy [48].

### 5.1.3 Multi – rakovinový test včasné detekce Galleri®

Funguje na principu CancerSeek, který vyvinuli výzkumníci a spolupracovníci z univerzity Johna Hopkinse v USA. CancerSeek je krevní test (také nazývaný tekutá biopsie) je určený k detekci více typů rakoviny v co nejranějších stádiích, než se objeví znatelné příznaky. Test funguje tak, že identifikuje volně dostupnou mutovanou DNA a proteiny související s rakovinou v krevním řečišti (viz Obrázek 6) [51].



Obrázek 6 Schéma krevního testu; převzato z [52]

CancerSeek je multiplexní PCR analýza cirkulující bezbuněčné nádorové DNA (ctDNA), která umožňuje detekci mutací na 2001 genomových pozicích napříč 16 geny, zatímco hladiny proteinových biomarkerů jsou hodnoceny pomocí imunotestů [51].

Multi – rakovinový test Galleri® vyvinula společnost Grail. Krevní test má odhalit 50 druhů rakovin, zjištěné typy rakoviny, které test dokáže určit jsou: např. rakovinu kostí, slepého, tenkého střeva, žaludku, prsa, ledviny, prostaty atd. Test je určený pro dospělé od padesáti let se zvýšeným rizikem rakoviny. Nyní je dostupný pouze v USA na předpis a oficiální cena je 949 dolarů, což je v přepočtu zhruba 21 tisíc korun [53].

Od 4.8.2016 probíhá podstudie v USA, která má za účel shromáždit biologické vzorky (krev a nádorovou tkáň) od účastníků s novou diagnózou rakoviny a vzorky krve od účastníků, kteří nemají diagnostikovanou rakovinu. Účelem je charakterizace populační heterogenity u rakoviny s cílem vyvinout modely pro rozlišení nádorové tkáně od zdravé. Specificita pro detekci rakoviny je intervalu spolehlivosti 99,0 % - 99,8 %. Celková citlivost pro detekci rakoviny je však pouze 51,5 %. Citlivost se zvyšuje se stádiem rakoviny (I. stádium 16,8 %, II. stádium 40,4 %, III. stádium 77,0 %, IV. stádium 90,1 %). Citlivost stádia I-III je 67,6 % u 12 předem specifikovaných rakovin, které představují přibližně dvě třetiny ročních úmrtí v USA a 40,7 % u všech rakovin. Celková přesnost predikce původu rakoviny je 88,7 %. V této předem specifikované rozsáhlé podstudii klinické validace prokázal test vysokou specifitu a přesnost předpovědi detekovaných hodnot napříč širokou škálou rakovin. Tyto výsledky podporují proveditelnost tohoto krevního testu jako doplňku stávajících screeningových testů na určitý typ rakoviny [54].

Od 31.8.2021 probíhá testování v Anglii u lidí ve věku 50 až 77 let, kterým v posledních třech letech nebyla diagnostikována rakovina a kteří nebyli léčeni. Každý účastník absolvuje 3 krevní testy v průběhu dvou let. Účastníci jsou náhodně počítačem rozdělení do dvou skupin, polovina lidí má vzorky testovány pomocí Galleri<sup>®</sup> a druhá ne. Jejich vzorky budou uloženy a mohou být testovány v budoucnu. Výsledky by měli být do konce roku 2023 [55].

#### 5.1.4 Neinvazivní testování vydechaného vzduchu

Poslední uvedená metoda popisuje neinvazivní dechový test s využitím hmotnostní spektrometrie v proudové trubici s vybranými ionty (SIFT-MS) a následné statistické analýzy získaných dat. Cílem studie bylo prozkoumat produkci těkavých mastných kyselin u rakoviny jícnu. Na studii se zaměřil vědecký tým prof. George B. Hanna z Imperial College v Londýně [56].

Chemická analýza těkavých organických látek (VOC) u lidí je rychle se vyvíjející obor, který má potenciál přispět k neinvazivní detekci vícečetných chorobných stavů [57].

Předchozí studie vědeckého týmu prof. George B. Hanna uvedly vyšší koncentrace specifických VOC, včetně těkavých mastných kyselin (VFAs) ve vydechaném dechu, žaludečním obsahu a moči pacientů s karcinomem jícnu. Předpokládá se, že k deregulované produkci specifických VFAs dochází přímo z rakovinných tkání. VFAs mohou procházet do systémové cirkulace a následně být rozděleny přes alveolární kapilární bariéru. Alternativně mohou být VFAs uvolňovány přímo sliznicí aerodigestivního traktu. Cílená kvantifikace těchto sloučenin v horním prostoru esofagogastrické tkáně a v izolovaných tělesných prostorech se tedy může ukázat jako užitečná pro identifikaci zdroje a mechanismů uvolňování sloučenin [56].

Postup odběru vzorku dechu začíná tím, že pacienti nemohou jíst 4 hodiny. Před sběrem vydechaného dechu musí být pacienti nejméně 20 minut v klidu. Všechny vzorky jsou odebrány před endoskopií nebo operací. Dalším krokem je hluboký nádech nosem a úplný výdech ústy do 500 ml ocelového dechového vaku. Pomocí trubice je vak připojen k SIFT – MS. Tento speciální typ hmotnostního spektrometru umožňuje detekci a kvantifikaci VOC v reálném čase [58].

## 6 Závěr

Bakalářská práce je zaměřena na literární rešerši aktuálních poznatků z dané problematiky. V první části nalezneme uvedení do problematiky onemocnění rakoviny a její klasifikace podle WHO. Dále jsou vysvětleny principy klasických medicínských vyšetřovacích metod, endoskopie a biopsie, které se využívají pro detekci a potvrzení maligního onemocnění. Popsány jsou screeningové programy kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, děložního čípku a plic, které nyní probíhají v České republice.

V bakalářské práci jsou dále diskutovány moderní neinvazivní metody, které ještě nejsou zavedeny v praxi. Neustálý vývoj v oblasti klinické analýzy vede ke skutečnosti, že celosvětově stále dochází k inovaci neinvazivních nebo minimálně invazivních metod, které vykazují obrovský potenciál pro detekci a sledování léčby nádorových onemocnění, jak dokazují uvedené metody, které jsou založené na měření koncentrací lipidů v krvi s využitím hmotnostní spektrometrie, metoda mikročipové platformy s rekombinantními protilátkami nebo kombinovaný test využívající PCR analýzu ctDNA a specifické imunotesty z krevních vzorků.

Věřím, že v blízké budoucnosti se jednotlivé postupy pro detekci rakoviny posunou ještě dále a budou rutinně sloužit jako pomůcka onkologů pro diagnostiku konkrétního typu rakoviny v raných stádiích a rovněž pomohou při sledování průběhu léčby.

## 7 Reference

- [1] *Česká republika a rakovina v číslech* [online]. Česká republika: Linkos, 2011 [cit. 2020-12-23]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/narodni-onkologicky-program/co-musite-vedet/ceska-republika-a-rakovina-v-cislech/>
- [2] *What Is Cancer?* [online]. USA: National cancer institute, 2021 [cit. 2023-06-29]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- [3] *What is Cancer?* [online]. Spojené státy americké: The American Cancer Society, 2020 [cit. 2021-05-21]. Dostupné z: [https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html#written\\_by](https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html#written_by)
- [4] *Types of Oncologists* [online]. Spojené státy americké: American Society of Clinical Oncology, 2018 [cit. 2020-12-23]. Dostupné z: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/cancer-basics/cancer-care-team/types-oncologists>
- [5] *What is Chemotherapy?* [online]. Spojené státy americké: American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2022 [cit. 2023-06-29]. Dostupné z: [What is Chemotherapy?](#)
- [6] *What is Radiation Therapy?* [online]. Spojené státy americké: American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2022 [cit. 2023-06-29]. Dostupné z: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/radiation-therapy/what-radiation-therapy>
- [7] VORLÍČEK, Jiří, Jitka ABRAHÁMOVÁ a Hilda VORLÍČKOVÁ. *Klinická onkologie pro sestry*. 2. přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3742-3.
- [8] *Národní onkologický registr: Statistická jednotka zjišťování* [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2017 [cit. 2022-09-03]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-onkologicky-registr>
- [9] PETRUŽELKA, Luboš a Bohuslav KONOPÁSEK. *Klinická onkologie*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2003. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 80-246-0395-0.



- [10] *Exams and Tests for Cancer* [online]. Atlanta, Georgia: American Cancer Society, 2015 [cit. 2020-12-02]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests.html>
- [11] *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* [online]. Spojené státy americké: National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB), 2013 [cit. 2021-03-08]. Dostupné z: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/diagnosing-cancer/tests-and-procedures/magnetic-resonance-imaging-mri>
- [12] *MRI for Cancer* [online]. Spojené státy americké: American Cancer Society, 2019 [cit. 2020-12-02]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/mri-for-cancer.html>
- [13] MRI. In: *FISE announces the development of a high-tech, portable MRI scanner* [online]. Indie: ETHealthworld.com, 2018 [cit. 2021-03-08]. Dostupné z: <https://health.economictimes.indiatimes.com/news/medical-devices/fise-announces-the-development-of-a-high-tech-portable-mri-scanner/64492840?redirect=1>
- [14] *Computed Tomography (CT) Scan* [online]. Spojené státy americké: ASCO, 2020 [cit. 2020-11-21]. Dostupné z: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/diagnosing-cancer/tests-and-procedures/computed-tomography-ct-scan>
- [15] *Computed Tomography (CT)* [online]. Spojené státy americké: National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB), 2019 [cit. 2020-11-08]. Dostupné z: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/computed-tomography-ct>
- [16] DUTFIELD, Scott. How does a CT scanner work?. In: *How It Works* [online]. [cit. 2020-11-21]. Dostupné z: <https://www.howitworksdaily.com/how-does-a-ct-scanner-work/>
- [17] *Nuclear Medicine* [online]. Bethesda, Maryland, USA: National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB), 2016 [cit. 2021-05-07]. Dostupné z: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/nuclear-medicine>
- [18] SDBIF\_NEW. Brain Imaging. In: *What's the difference between all the different head scans (X-Ray, CT, MRI, MRA, PET scan)? And what do they show in the head?* [online]. San Diego: SDBIF, 2020 [cit. 2021-03-28]. Dostupné z: <https://sdbif.org/whats-the-difference-between-all-the-different-head-scans/>

- [19] *Nuclear Medicine Scans for Cancer* [online]. Atlanta, Georgia: American Cancer Society, 2019 [cit. 2021-05-07]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/nuclear-medicine-scans-for-cancer.html>
- [20] *Ultrasound for Cancer* [online]. Atlanta, Georgia: American Cancer Society, 2015 [cit. 2021-05-07]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/ultrasound-for-cancer.html>
- [21] *Mammogram Basics* [online]. Atlanta, Georgia: American Cancer Society, 2020 [cit. 2021-09-28]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/mammograms/mammogram-basics.html>
- [22] Mamografie a UZ prsou. In: *Nemocnice Jablonec nad Nisou, p.o.* [online]. Jablonec nad Nisou: Nemocnice Jablonec nad Nisou, p.o., 2000 [cit. 2023-05-07]. Dostupné z: <https://www.nemjbc.cz/cs/oddeleni/radiodiagnosticke-oddeleni/objednavky/mamografie-a-uz-prsou.html>
- [23] *Bronchoscopy* [online]. Spojené státy americké: The American Cancer Society medical and editorial content team, 2019 [cit. 2022-05-09]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/endoscopy/bronchoscopy.html>
- [24] *Colonoscopy* [online]. Spojené státy americké: The American Cancer Society medical and editorial content team, 2019 [cit. 2022-05-09]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/endoscopy/colonoscopy.html>
- [25] *Cystoscopy* [online]. Spojené státy americké: The American Cancer Society medical and editorial content team, 2019 [cit. 2022-05-09]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/endoscopy/cystoscopy.html>
- [26] *Laparoscopy* [online]. Spojené státy americké: The American Cancer Society medical and editorial content team, 2019 [cit. 2022-05-09]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/endoscopy/laparoscopy.html>

- [27] *Laryngoscopy* [online]. Spojené státy americké: The American Cancer Society medical and editorial content team, 2019 [cit. 2022-05-09]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/endoscopy/laryngoscopy.html>
- [28] *Thoracoscopy* [online]. Spojené státy americké: The American Cancer Society medical and editorial content team, 2019 [cit. 2022-05-09]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/endoscopy/thoracoscopy.html>
- [29] *Upper Endoscopy* [online]. Spojené státy americké: The American Cancer Society medical and editorial content team, 2019 [cit. 2022-05-09]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/endoscopy/upper-endoscopy.html>
- [30] *Breast Biopsy* [online]. Spojené státy americké: The American Cancer Society medical and editorial content team, 2022 [cit. 2022-05-11]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/breast-biopsy.html>
- [31] *Types of cytology tests used to look for cancer* [online]. Spojené státy americké: The American Cancer Society medical and editorial content team, 2015 [cit. 2022-05-11]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/testing-biopsy-and-cytology-specimens-for-cancer/cytology-types.html>
- [32] ŠACHLOVÁ, Milana a Ondřej MÁJEK. Screening kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 2015, **2015**(4), 162-166.
- [33] ALTOVÁ, Anna, Ivana KULHÁNOVÁ, Lukáš BRŮHA a Michala LUSTIGOVÁ. Breast and cervical cancer screening attendance among Czech women. *Central European Journal of Public Health*. 2021, **29**(2), 90-95. ISSN 12107778. Dostupné z: [doi:10.21101/cejph.a6623](https://doi.org/10.21101/cejph.a6623)
- [34] *Rakovina prsu* [online]. Praha: Masarykova univerzita, Brno, 2019 [cit. 2022-03-15]. Dostupné z: <https://www.mamo.cz>

- [35] *Program časného záchytu karcinomu plic* [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2022 [cit. 2022-05-25]. Dostupné z: <https://www.prevenceproplice.cz>
- [36] *Karcinom plic* [online]. Praha: prof. MUDr. Petr Zatloukal (1955-2012), CSc., 2008 [cit. 2022-05-25]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/karcinom-plic-1/>
- [37] STIEBER, Petra a Volker HEINEMANN. Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern / Sensible use of tumor markers. *LaboratoriumsMedizin*. 2008, **32**(5), 339-360. ISSN 1439-0477. Dostupné z: doi:10.1515/JLM.2008.015
- [38] *Blood tests* [online]. Velká Británie: Cancer Research UK, 2022 [cit. 2022-12-28]. Dostupné z: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/tests/blood-tests>
- [39] VALÍK, Dalibor, Lenka ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ, Drahomíra SPRINGER, Tomáš ZIMA, Radek KUČERA, Marie KARLÍKOVÁ a Ondřej TOPOLČAN. Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi. *Klinická biochemie a metabolismus*. Česká republika, 2021, **29**(1), 41-55. ISSN 2570-9402.
- [40] NEZBEDA, Pavel. *Klinická biochemie: Biomarkery*. Česká republika: Pavel Nezbeda, 2020.
- [41] *Riziková skupina* [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví, 2023 [cit. 2023-06-25]. ISSN: 2695-0340. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/4465>
- [42] WOLRAB, Denise, Robert JIRÁSKO, Eva CÍFKOVÁ et al. Lipidomic profiling of human serum enables detection of pancreatic cancer. *Nature Communications*. 2022, **13**(1). ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-021-27765-9
- [43] BUSCAIL, Louis, Barbara BOURNET a Pierre CORDELIER. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020, **17**(3), 153-168. ISSN 1759-5045. Dostupné z: doi:10.1038/s41575-019-0245-4

- [44] *A method of diagnosing pancreatic cancer based on lipidomic analysis of a body fluid*. 2018. Česká republika. EP 3514545. Uděleno 07.10.2020. Zapsáno 22.01.2018.
- [45] WOLRAB, Denise, Robert JIRÁSKO, Michaela CHOCHOLOUŠKOVÁ, Ondřej PETERKA a Michal HOLČAPEK. Oncolipidomics: Mass spectrometric quantitation of lipids in cancer research. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2019, **120**. ISSN 01659936. Dostupné z: doi:10.1016/j.trac.2019.04.012
- [46] WOLRAB, Denise, Robert JIRÁSKO, Ondřej PETERKA et al. Plasma lipidomic profiles of kidney, breast and prostate cancer patients differ from healthy controls. *Scientific Reports*. 2021, **11**(1). ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-021-99586-1
- [47] *Včasně odhalení rakoviny slinivky* [online]. Česká republika: Lipidica, 2023 [cit. 2023-05-04]. Dostupné z: <https://www.lipidica.cz>
- [48] *About us* [online]. Švédsko: Immunovia AB, 2015 [cit. 2023-04-03]. Dostupné z: <https://immunovia.com/about-us/>
- [49] MELLBY, Linda, Andreas NYBERG, Julia JOHANSEN et al. Serum Biomarker Signature-Based Liquid Biopsy for Diagnosis of Early-Stage Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018, **36**(28), 2887-2894. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2017.77.6658
- [50] IMMray Microarray Technology. In: *Technology* [online]. Švédsko: Immunovia AB, 2018 [cit. 2023-04-03]. Dostupné z: [https://immunovia.com/wp-content/uploads/2021/06/Workflow\\_IMMray\\_Technology\\_2021-scaled.jpg](https://immunovia.com/wp-content/uploads/2021/06/Workflow_IMMray_Technology_2021-scaled.jpg)
- [51] KILLOCK, David. CancerSEEK and destroy — a blood test for early cancer detection. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018, **15**(3), 133-133. ISSN 1759-4774. Dostupné z: doi:10.1038/nrclinonc.2018.21
- [52] The significance of methylation patterns. In: *Galleri* [online]. USA: Grail, 2010 [cit. 2023-05-04]. Dostupné z: <https://www.galleri.com/hcp/the-galleri-test>
- [53] *Galleri* [online]. USA: Grail, 2023 [cit. 2023-05-04]. Dostupné z: <https://www.galleri.com/hcp/the-galleri-test>

- [54] KLEIN, E.A., D. RICHARDS, A. COHN et al. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set. *Annals of Oncology*. 2021, **32**(9), 1167-1177. ISSN 09237534. Dostupné z: doi:10.1016/j.annonc.2021.05.806
- [55] *What is the Galleri blood test?: The NHS Galleri screening trial* [online]. UK: Cancer Research UK, 2021 [cit. 2023-05-27]. Dostupné z: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/tests-and-scans/blood-tests/galleri-blood-test>
- [56] ADAM, Mina, Matyas FEHERVARI, Piers BOSHIER, Sung-Tong CHIN, Geng-Ping LIN, Andrea ROMANO, Sacheen KUMAR a George HANNA. Mass-Spectrometry Analysis of Mixed-Breath, Isolated-Bronchial-Breath, and Gastric-Endoluminal-Air Volatile Fatty Acids in Esophagogastric Cancer. *Analytical Chemistry*. 2019, **91**(5), 3740-3746. ISSN 0003-2700. Dostupné z: doi:10.1021/acs.analchem.9b00148
- [57] HANNA, George, Piers BOSHIER, Sheraz MARKAR a Andrea ROMANO. Accuracy and Methodologic Challenges of Volatile Organic Compound–Based Exhaled Breath Tests for Cancer Diagnosis. *JAMA Oncology*. 2019, **5**(1). ISSN 2374-2437. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoncol.2018.2815
- [58] MARKAR, Sheraz, Tom WIGGINS, Stefan ANTONOWICZ et al. Assessment of a Noninvasive Exhaled Breath Test for the Diagnosis of Oesophagogastric Cancer. *JAMA Oncology*. 2018, **4**(7). ISSN 2374-2437. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoncol.2018.0991
- [59] *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* [online]. Spojené státy americké: National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB), 2013 [cit. 2021-03-08]. Dostupné z: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/magnetic-resonance-imaging-mri#>