



Zdravotně  
sociální fakulta  
Faculty of Health  
and Social Studies

Jihočeská univerzita  
v Českých Budějovicích  
University of South Bohemia  
in České Budějovice

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Zdravotně sociální fakulta

Katedra veřejného a sociálního zdravotnictví

## Diplomová práce

Vyhledávání nových biomarkerů vhodných pro screening a  
časnou diagnostiku nádorových onemocnění

Vypracoval: Bc. Kateřina Kalčíková

Vedoucí práce: PharmDr. Radek Kučera, Ph.D.

České Budějovice 2015

## **Abstrakt**

Klíčová slova: biomarkery - imunoanalýza - karcinom prsu - karcinom ovarií - karcinom prostaty - zhoubný melanom

Diplomová práce na téma „Vyhledávání nových biomarkerů vhodných pro screening a časnou diagnostiku nádorových onemocnění“ je věnována problematice nádorových onemocnění, tedy karcinomu prsu, prostaty, ovarií a melanomu, a stanovování nádorových markerů a jejich významu pro klinickou praxi. Jejím cílem je s využitím různých druhů imunoanalýzy vyhledat biomarker vhodný pro screening a časnou diagnostiku karcinomu prsu, ovarií, prostaty a vzhledem k současné neuspokojivé laboratorní diagnostice maligního melanomu i pro toto nádorové onemocnění. Pro naplnění tohoto cíle byly stanoveny dvě hypotézy, tedy hypotéza H1, kdy bylo zjišťováno, zda nový biomarker dokáže odlišit populaci s maligním nádorem prsu, ovarií nebo prostaty od zdravé populace a hypotézu H2, která byla věnována snaze nalézt takový biomarker, jenž dokáže odlišit populaci s benigním nádorem prsu, ovarií nebo prostaty od populace s maligním nádorem prsu, ovarií nebo prostaty.

Teoretická část této práce udává stručný a ucelený přehled o epidemiologii vybraných nádorů a o používaných nádorových markerech a jejich vlastnostech.

V metodické části jsou uvedeny principy použitých imunoanalytických metod, výčet použitých statistických metod a detailní popis souborů pacientů.

V případě karcinomu prsu čítal sledovaný soubor celkem 103 pacientek s nádory prsu. Z toho 82 pacientek s karcinomem prsu a 21 s benigním nádorem prsu. Jednalo se o pacientky operované na chirurgické klinice FN Plzeň. Sérové hladiny CEA a CA 15-3 byly měřeny za použití analytického systému Unicel DxI (Beckman Coulter, USA). Sérové hladiny IGF1 byly stanoveny izotopovou soupravou IGF1 IRMA (Immunotech, Francie). Sérové hladiny IGFBP3 byly stanoveny izotopovou soupravou IGFBP3 IRMA (Immunotech, Česká republika). Pazmatické hladiny růstových faktorů EGF, HGF a VEGF byly stanoveny pomocí systému multiplexové analýzy xMAP Luminex (Luminex Corporation, USA).

U karcinomu ovarií byly vyhodnoceny výsledky sérových vyšetření 137 pacientek gynekologicko-porodnické kliniky FN Plzeň. 116 žen bylo s benigním nádorem ovarií a 21 žen bylo s karcinomem ovarií. Sérové hladiny HE4 a CA125-3 byly měřeny za použití analytického systému Architect i1000 (Abbott, USA). Dále byly vypočítány ROMA indexy podle metodiky Moore et al. a jejich hodnoty porovnány se sérovými hodnotami HE4 a CA125. Jelikož byl hodnocen soubor žen po menopauze, byl pro výpočet použit index ROMA2. Pro určení menopauzálního status žen byla použita metodika Čepický a spol., kdy hodnota FSH  $\geq 40$  IU/l znamenala postmenopauzální stav.

U karcinomu prostaty čítal soubor 198 pacientů z urologické kliniky FN Plzeň. 72 pacientů s karcinomem prostaty a 126 s benigním nálezem. U všech nemocných bylo vyšetřeno celkové PSA (tPSA), a pokud bylo v rozmezí 0-30  $\mu\text{g/l}$ , bylo doplněno o vyšetření freePSA (fPSA) a [-2]proPSA. Všechny výše uvedené markery byly stanoveny chemiluminiscenční metodou na přístroji Unicel DxI 800 (Beckman Coulter, USA) a vypočteny hodnoty %freePSA a phi.

V případě zhoubného melanomu čítal sledovaný soubor celkem 242 osob. 103 pacientů oddělení plastické chirurgie FN Plzeň s diagnostikovaným maligním melanomem a kontrolní skupinu v počtu 139 zdravých osob. Pazmatické hladiny OPG, OPN, EGF a VEGF byly stanoveny pomocí kitu pro multiplexovou analýzu Milliplex Map kit (Millipore Corporation, USA). Měření bylo provedeno na přístroji Bio-Plex MAGPIX Multiplex Reader (Bio-Rad Laboratories, USA).

Veškeré sérové i plazmatické vzorky byly pro tento výzkum odebírány v době stanovení diagnózy, před palpačním vyšetřením, operačním zákrokem či před zahájením jakéhokoli typu léčby. Vzorky venózní krve byly odebírány za pomoci odběrového systému VACUETTE (Greiner, Rakousko). Krevní vzorky byly centrifugovány 10 minut při 1700 x g, poté zamrazeny při  $-80^{\circ}\text{C}$ . Vzorky byly rozmrazeny pouze 1x a to před samotnou analýzou.

Výsledková část práce obsahuje tabulky s výsledky biomarkerů rozdělené podle typu hodnocených nádorů. V diskuzi jsou pak rozebrána fakta, která z výsledků vyplývají. Je diskutován proces a současný stav hledání vhodných biomarkerů či jejich

kombinací, jenž dokáží odlišit populaci s benigním nádorem od populace s maligním nádorem a markery, jenž jsou schopné odlišit zdravou populaci od populace s maligním nádorem prsu, ovarií, prostaty či melanomu.

Je zde též odůvodněno, že dle současných poznatků je v dnešní době důležité soustředit se především na rozlišování benigních nádorů od maligních (hypotéza H2) než na hledání takového markeru, jenž by rozlišil zdravé osoby od osob s nádorovým onemocněním (hypotéza H1).

Závěrem lze říci, že dle zjištění uvedených v této diplomové práci lze v případě karcinomu prsu v současné době používat nádorové markery především k follow-up a monitorování efektu léčby. U karcinomu prsu byla hypotéza H2 potvrzena pouze u zkoumaného markeru HGF. U zbylých zkoumaných markerů, tedy IGF1, IGFBP3 a EGF byla dle výsledků hypotéza H2 zamítnuta.

U karcinomu ovarií bylo dosaženo závěru, že v případě stanovení hladiny markerů HE4, spolu s CA125 a výpočtem indexu ROMA byla hypotéza H2 potvrzena.

V případě karcinomu prostaty bylo dle výsledků zjištěno, že tPSA, jenž je nejdéle v klinickém použití, je daleko méně významným markerem než ostatní použité prostatické parametry. Hypotéza H2 byla potvrzena u všech zkoumaných forem PSA a vypočítaných parametrů, tedy u celkového PSA (tPSA), freePSA (fPSA), [-2]proPSA a vypočítaného indexu phi. Avšak vypočítaný phi se jevil jako nejužitečnější marker při rozlišování maligního nádoru od benigních onemocnění prostaty.

U maligního melanomu bylo dosaženo závěru, že hypotéza H1 byla potvrzena u markerů OPG, OPN a EGF. V případě markeru VEGF byla hypotéza H1 zamítnuta. Hypotéza H2 byla potvrzena u markerů OPN, EGF a VEGF.

Pokud jde o naplnění cíle této diplomové práce, lze říci, že u každého zvoleného nádorového onemocnění byl nalezen marker či dokonce skupina markerů, jenž by byly vhodnými kandidáty pro screening nebo pro časnou diagnostiku karcinomu prsu, ovarií, prostaty či melanomu. Avšak k zavedení markerů, u nichž byl cíl práce naplněn a hypotézy H1 či H2 potvrzeny, do klinické praxe, je zapotřebí více vzorků k potvrzení užitečnosti těchto markerů pro tuto indikaci. Navíc přes veškeré úspěchy, kterých bylo v diagnostickém použití nádorových markerů dosaženo, “ideální nádorový marker”

stále není k dispozici. Proto je nutné pokračovat ve vyhledávání takového markeru, jenž by mohl být použit pro screening a časnou diagnostiku nádorových onemocnění, a tedy pro zlepšení prevence takovýchto onemocnění v celé populaci.

Tato práce může sloužit jako zdroj poznatků a výsledků pro pokračování ve vyhledávání takového “ideálního nádorového markeru”.

## **Abstract**

Keywords: biomarkers - immunoassay - breast cancer - ovarian cancer - prostate cancer - malignant melanoma

Thesis on the topic “Searching of the new biomakers suitable for screening and early diagnostics of cancer“ is focused on cancer, especially to the breast cancer, prostate cancer, ovarian cancer, and according to the new findings the malignant melanoma topic is also discussed. The determination of tumor markers and their utilization in clinical practice is detailed described. The aim of the thesis is to find the biomaker suitable for screening and early diagnostics of breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer and malignant melanoma using of different types of immunoassays. Two hypotheses were established to achieve this aim. The first hypothesis H1: It is possible to use the biomaker to distinguish the population with malignant tumors of the breast, ovary, prostate cancer and melanoma from the healthy population? The second hypothesis H2: It is possible to use the biomarker to distinguish the population of benign tumors of the breast, ovary, prostate cancer from the population with malignant tumors of the breast, ovary, or prostate.

The theoretical part gives a brief and comprehensive overview of the epidemiology of selected tumors and tumor markers used and their qualities.

In the methodological part are given principles applied immunoanalytical methods a list of the statistical methods and a detailed description of the groups of patients.

In the case of breast cancer the study group consisted of 103 patients. The quantity of 82 patients with breast cancer and 21 with benign breast tumor. The surgery was performed at the Surgical Clinic of FN Pilsen. Serum levels of CEA and CA 15-3 were measured using analytical system Unicel DxI 800 (Beckman Coulter, USA). Serum levels of IGF1 were determined by radioisotope kit IGF1 IRMA (Immunotech, France). Serum levels of IGFBP3 were determined by radioisotope kit IGFBP3 IRMA (Immunotech, Czech Republic). Plasma levels of EGF, HGF and VEGF were determined by multiplex analysis system Luminex xMAP (Luminex Corporation, USA).

For ovarian cancer were analyzed serum results of 137 patients of Gynecology Clinic in University Hospital Pilsen. 116 women were with benign ovarian tumors and 21 women with ovarian cancer. Serum levels HE4 and CA125-3 were measured by analytical instrument Architect i1000 (Abbott, USA). Next were calculated ROMA index according to the methodology of Moore et al. and their values were compared with serum HE4 and CA125 values. Because has been evaluating the group of postmenopausal women the index ROMA2 was used to the calculation . To determine the status of menopausal women was used the methodology by Čepický et al., where the value of the FSH  $\geq 40$  IU/l means the postmenopausal status.

For prostate cancer, the group of 198 patients from the Department of Urology were evaluated. 72 patients with prostate cancer and 126 with benign tumor. Total PSA (tPSA) were examined in all patients and if the result was in the range of 0-30 g/l, freePSA (fPSA) and [-2]proPSA was added. All of above markers were determined by chemiluminescence method using the instrument Unicel DxI 800 (Beckman Coulter, USA) and the values of % freePSA and phi (prostate health index) were calculated.

In case of malignant melanoma study the group of 242 people were assessed. 103 patients with malignant melanoma and the control group of 139 healthy people. Plasma levels of OPG, OPN, EGF and VEGF were determined using the kit for multiplex analysis Milliplex Map kit (Millipore Corporation, USA). Measuring was performed using the Bio-Plex MAGPIX Multiplex Reader (Bio-Rad Laboratories, USA).

All serum and plasma samples for this research were collected at the time of diagnosis, before palpation examination, surgical procedure or before starting any type of treatment. Venous blood samples were collected using the Vacuette sampling system (Greiner, Austria). Blood samples were centrifuged 10 minutes at 1700 g, then frozen at  $-80^{\circ}$  C. Samples were thawed only one prior to the analysis.

Results section contains tables with the results of biomarkers divided according to the type of evaluated tumors. Subsequently, in the discussion are analyzed facts that arise from the results.. The current status of the process of suitable biomarkers searching is discussed. As a next point is debated the combination of biomarkers which can distinguish benign and malignant tumor population and tumor markers that are able to

distinguish healthy population from the population with malignant tumors of the breast, ovary, prostate and melanoma. There is also explained that according to the nowadays knowledge is important to concentrate the effort to the distinguishing of benign from malignant tumors (hypothesis H2) than to find a such marker that could distinguish healthy people from those with cancer (hypothesis H1).

Finally we can say that according to the findings presented in this thesis can be used in the case of breast cancer is currently tumor markers used primarily to follow-up and monitoring of the treatment efficacy. For breast cancer hypothesis H2 was confirmed only in the examined marker HGF. In the rest of examined markers, therefore, IGF1, IGFBP3 and EGF was hypothesis H2 rejected according to the results.

For ovarian cancer is conclusion that in the case of determining the levels of marker HE4 with CA125 and the calculation of the index ROMA the H2 hypothesis was confirmed.

In the case of prostate cancer it was found according to the results that tPSA, which is the longest in clinical use is far less important marker than the other used prostatic parameters. H2 hypothesis was confirmed in all studied forms of PSA and calculated parameters, so, total PSA (tPSA), freePSA (fPSA), [-2]proPSA and calculated index phi. However, the calculated phi appeared to be the most useful marker in distinguishing malignant tumors from benign prostate tumors.

In malignant melanoma, it is concluded that the H1 hypothesis was confirmed for the markers OPG, OPN and EGF. In the case of marker VEGF the H1 hypothesis was rejected. The H2 hypothesis was confirmed by markers OPN, EGF and VEGF.

In the case of achieving of the aim of this thesis we can say that for each selected cancer was found marker or even a group of markers that would be suitable candidates for screening or for early diagnosis of breast, ovarian, prostate and melanoma. However, for the introduction to clinical practice of the markers for which the target was filled with work and hypotheses H1 or H2 confirmed, more samples are necessary to confirm the usefulness of these markers for this indication. In addition to despite the progress achieved in the diagnostic use of tumor markers "ideal tumor marker" is still not available. What for is necessary to continue to search such marker that could be



used for screening and early diagnosis of cancer and to improve the prevention of these illnesses in the whole population. This work may serve as a source of knowledge and results to continue in search of such "ideal tumor marker".

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že svoji diplomovou práci jsem vypracoval(a) samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své diplomové práce, a to – v nezkrácené podobě – v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných fakultou – elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne (datum)

.....

(jméno a příjmení)

## **Poděkování**

Děkuji vedoucímu práce PharmDr. Radku Kučerovi, Ph.D. za pomoc, ochotu a výbornou spolupráci při zpracování této diplomové práce.

## Obsah

Abstrakt.....	2
Abstract.....	6
Prohlášení.....	10
Poděkování.....	11
Obsah .....	12
Seznam použitých zkratk .....	15
Úvod.....	17
1 SOUČASNÝ STAV .....	18
1.1 EPIDEMIOLOGIE VYBRANÝCH NÁDORŮ V ČR .....	18
1.1.1 Karcinom prsu .....	19
1.1.2 Karcinom ovarií.....	24
1.1.3 Karcinom prostaty .....	27
1.1.4 Melanom.....	32
1.2 KLINICKÉ PARAMETRY NÁDOROVÝCH MARKERŮ .....	36
1.2.1 Referenční meze .....	36
1.2.2 Cut-off .....	36
1.2.3 Hraniční výsledky .....	37
1.2.4 Biologická variabilita .....	37
1.2.5 Klinická senzitivita a specificita .....	39
1.2.6 Rozdělení nádorových markerů.....	41
1.3 NÁDOROVÉ MARKERY .....	43
1.3.1 CEA (karcinoembryonální antigen) .....	43
1.3.2 CA 15-3 (cancer antigen 15-3).....	44
1.3.3 CA 125 .....	45

1.3.4	HE4 (lidský epididymální protein 4).....	46
1.3.5	PSA (prostatický specifický antigen).....	48
1.3.6	Thymidinkináza (TK).....	53
1.3.7	Tkáňový polypeptidický antigen (TPA).....	54
1.3.8	Tkáňový polypeptidický specifický antigen (TPS).....	55
1.3.9	Růstové faktory .....	56
1.4	DIAGNOSTIKA NÁDORŮ.....	65
2	CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY .....	66
2.1	CÍL PRÁCE.....	66
2.2	HYPOTÉZY .....	66
3	METODIKA .....	67
3.1	IMUNOANALYTICKÉ METODY.....	67
3.1.1	Imunoradiometrická analýza (IRMA).....	67
3.1.2	Chemiluminiscenční analýza (CLIA).....	68
3.1.3	Multiplexové imunoanalýzy.....	69
3.2	STATISTICKÉ METODY.....	71
3.3	SOUBORY PACIENTŮ, VZORKY A POUŽITÉ METODY .....	72
3.3.1	Karcinom prsu .....	72
3.3.2	Karcinom prostaty .....	73
3.3.3	Karcinom ovarií.....	75
3.3.4	Melanom.....	77
4	VÝSLEDKY .....	79
4.1	KARCINOM PRSU .....	79
4.2	KARCINOM PROSTATY.....	80
4.3	KARCINOM OVARIÍ .....	81

4.4	MELANOM.....	82
5	DISKUZE .....	84
5.1	KARCINOM PRSU .....	84
5.2	KARCINOM PROSTATY.....	85
5.3	KARCINOM OVARIÍ .....	87
5.4	MELANOM.....	88
6	ZÁVĚR.....	90
6.1	KARCINOM PRSU .....	90
6.2	KARCINOM PROSTATY.....	90
6.3	KARCINOM OVARIÍ .....	91
6.4	MELANOM.....	91
7	SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ.....	93
8	KLÍČOVÁ SLOVA .....	117
9	SEZNAM TABULEK .....	118
10	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	119
11	PŘÍLOHY .....	120

## Seznam použitých zkratk

<b>Ca</b>	Karcinom
<b>ČR</b>	Česká republika
<b>NOR</b>	Národní onkologický registr
<b>TNM</b>	Klasifikace nádorů - tumor, nodus, metastázy
<b>CaP</b>	Karcinom prostaty
<b>ZN</b>	Zhoubný nádor
<b>TP</b>	Správně pozitivní
<b>TN</b>	Správně negativní
<b>FP</b>	Falešně pozitivní
<b>FN</b>	Falešně negativní
<b>TK</b>	Thymidinkináza
<b>CEA</b>	Carcinoembryonic antigen, Karcinoembryonální antigen
<b>CA 15-3</b>	Cancer antigen 15-3
<b>PEM</b>	Polymorfní epiteliální mucin
<b>EMA</b>	Epiteliální membránový antigen
<b>USA</b>	Spojené státy americké
<b>HE4</b>	Lidský epididymální antigen
<b>CA125</b>	Cancer antigen 125
<b>ROMA</b>	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm
<b>PSA</b>	Prostatický specifický antigen
<b>tPSA</b>	Celkový prostatický specifický antigen
<b>fPSA</b>	Volný prostatický specifický antigen
<b>phi</b>	Prostate Health Index
<b>PSAD</b>	PSA velocita
<b>PSAV</b>	PSA denzita
<b>TPA</b>	Tkáňový polypeptidický antigen
<b>TPS</b>	Tkáňový polypeptidický specifický antigen
<b>IGF1</b>	Insuline-like growth factor
<b>GH</b>	Růstový hormon
<b>IGFBP</b>	Insuline-like growth factor Binding protein
<b>IGFR1</b>	Insuline-like growth factor Receptor
<b>DNA</b>	Deoxyribonukleová kyselina
<b>EGF</b>	Epidermální růstový faktor
<b>EGFR</b>	Receptor pro epidermální růstový faktor
<b>HGF</b>	Hepatocytární růstový faktor
<b>HGFR</b>	Receptor pro hepatocytární růstový faktor
<b>TGF</b>	Transformující růstový faktor
<b>VEGF</b>	Vaskulární endoteliální růstový faktor
<b>OPN</b>	Osteoprotegerin
<b>OPG</b>	Osteopontin
<b>TNF</b>	Tumor nekrotizující faktor
<b>RTG</b>	Rentgen

<b>CT</b>	Počítačová tomografie
<b>H1</b>	Hypotéza č. 1
<b>H2</b>	Hypotéza č. 2
<b>IRMA</b>	Imunoradiometrická analýza
<b>CLIA</b>	Chemiluminiscenční analýza
<b>ALP</b>	Alkalická fosfatáza
<b>FN Plzeň</b>	Fakultní nemocnice Plzeň
<b>Tab.</b>	Tabulka
<b>Obr.</b>	Obrázek
<b>Min.</b>	Minimum
<b>Max.</b>	Maximum
<b>N</b>	Počet sledovaných pacientů (soubor pacientů)
<b>PPV</b>	Positive predictive value
<b>NPV</b>	Negative predictive value
<b>AUC</b>	Area Under the Curve
<b>VZP</b>	Všeobecná zdravotní pojišťovna



## Úvod

V České republice je dle statistických údajů karcinom prsu nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. Tvoří přibližně 25% všech zhoubných novotvarů. Současně je nejčastější příčinou úmrtí žen na nádorová onemocnění. Karcinom ovarií je díky vzrůstající incidenci, neexistujícímu funkčnímu screeningu a vysoké mortalitě celosvětovým problémem. Karcinom prostaty je zas nejčastějším nádorovým onemocněním mužů a druhou nejčastější příčinou úmrtí mužů z onkologických důvodů. Co se týče melanomu, patří sice mezi méně časté typy rakoviny kůže, je ale příčinou největšího počtu úmrtí na tato nádorová onemocnění. Způsobuje až 75 % všech úmrtí, jenž jsou spojena s rakovinou kůže. Navíc současná situace v laboratorní diagnostice maligního melanomu není nijak uspokojivá. Dá se říct, že vlastně neexistují biomarkery, které by se používaly v rutinní klinické praxi. A jelikož je v současnosti vyhledávání nových biomarkerů u maligního melanomu stále v počáteční fázi, rozhodla jsem se svoji práci rozšířit o tento typ nádoru. Díky výše uvedeným faktům je tato diplomová práce věnovaná vyhledávání biomarkeru, jenž by byl vhodný pro screening a časnou diagnostiku karcinomu prsu, ovarií, prostaty nebo melanomu.

Nádorové markery jsou sice díky svým vlastnostem v současné době hojně využívány při diagnostice, léčbě a dlouhodobém sledování nemocných s nádorovým onemocněním. Některé markery jsou dokonce využívány i pro screening maligních onemocnění, avšak dosud neexistuje univerzální nádorový marker. Kromě toho ani senzitivita (správný záchyt nemocných) při dostatečné specifitě (správná negativita u osob bez nádorového onemocnění) nedosahuje ideálních 100%. Z těchto důvodů je stále velkou snahou nalézt takové markery či jejich kombinace, jenž by byly orgánově specifické, detekovatelné v co nejčasnějším stadiu maligní transformace a které by korelovaly s růstem tumoru, jeho stadiem, prognózou a účinností léčby.

# 1 SOUČASNÝ STAV

## 1.1 EPIDEMIOLOGIE VYBRANÝCH NÁDORŮ V ČR

Jak uvádí doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.: „Význam epidemiologie zhoubných nádorů v současnosti roste v důsledku setrvale rostoucí incidence a prevalence těchto onemocnění. Nejde přitom jen o prostou kvantifikaci počtu nemocných, novodobým úkolem epidemiologie je také objasňování příčin vysoké populační zátěže.“(1)

Epidemiologické vlastnosti onemocnění není možné hodnotit bez spolehlivých populačních dat. V ČR je velmi kvalitně veden Národní onkologický registr (NOR). Tento registr je systematicky provozován již od roku 1976 a poslední ověřená data jsou přístupná z roku 2011. NOR je vybaven prohlížečem dat, který je přístupný on-line a čtenář má tak možnost vyhledat potřebné údaje na národním portálu epidemiologie nádorů na webové adrese [www.svod.cz](http://www.svod.cz). Veškeré údaje z NOR spolu s demografickými daty Českého statistického úřadu a s databází zemřelých tvoří jedinečný informační zdroj o nádorových onemocněních.(2)

Veškeré epidemiologické údaje o vybraných zhoubných nádorech v populaci v ČR, které jsou popisovány v této diplomové práci pocházejí právě z dat NOR. Jedná se o data z let 1977 – 2011.(3, 4)

---

1 DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie urologických nádorů v České republice*. Zdravotnické noviny [online]. 2008, [cit. 2015-4-19]. Dostupné z: <http://ujo.registry.cz/index.php?pg=karcinom-prostaty--epidemiologie-urologickych-nadoru-ceska-republika>

2 DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Masarykova univerzita, [online]. 2005, [cit. 2015-3-18]. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802 – 8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz>

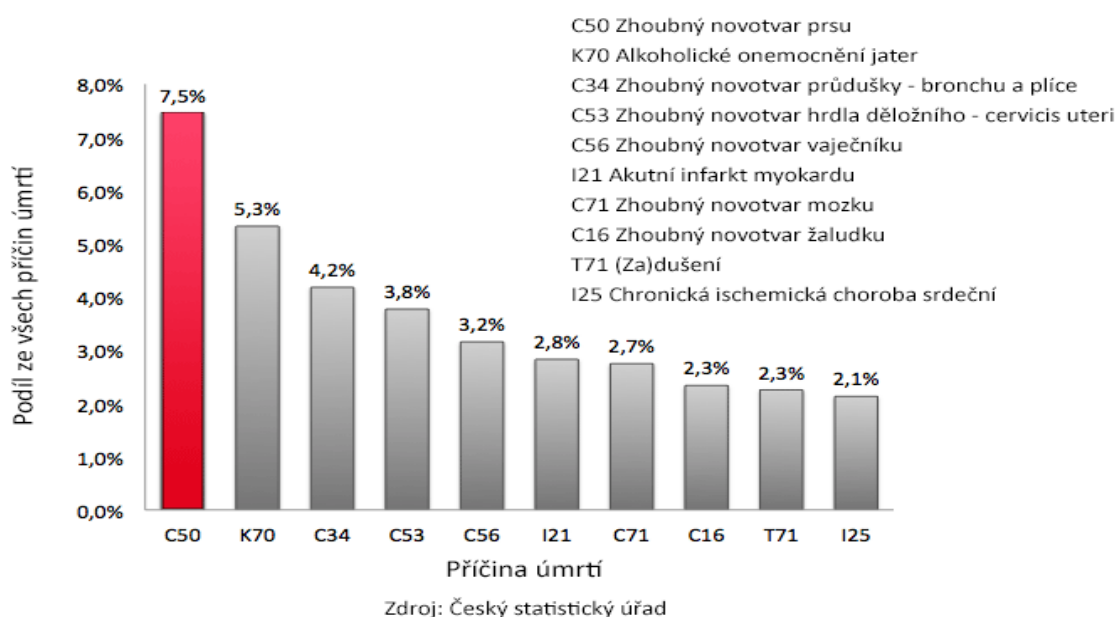
3 GELNAROVÁ, E. et al. Využití Národního onkologického registru pro modelování vlivu screeningových programů v cílové populaci: age-period-cohort modely. *Klinická onkologie*, Brno, 2007, 9 s. ISSN 0862-495X.

4 DUŠEK, L. et al. Epidemiologie solidních nádorů v ČR podle dat Národního onkologického registru za období 1977 - 2007. *Postgraduální medicína* [online]. 2010, roč. 6, č. 3, 10 s. [cit. 2015-4-19]. ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/epidemiologie-solidnich-nadoru-v-cr-podle-dat-narodniho-onkologickeho-registru-za-obdobi-1977-2007-450137>

### 1.1.1 KARCINOM PRSU

Karcinom prsu představuje zhoubné onemocnění prsní žlázy, které se řadí na první místo zhoubných novotvarů u žen nejen u nás, ale i ve světě, a představuje tak v současnosti jeden z nejzávažnějších epidemiologických problémů České republiky.(5, 6)

Graf č. 1: Nejčastější příčiny úmrtí českých žen ve věkové kategorii 20-54 let v roce 2012



V grafu je zřejmý podíl jednotlivých příčin úmrtí na celkové mortalitě žen ve věkové skupině 20–54 let. V tomto grafu je jasně viditelné, že v této věkové kategorii umírá podstatně největší podíl žen právě z důvodu onemocnění karcinomem prsu. Na toto onemocnění umírá zhruba každá třináctá žena ze všech zemřelých. (7)

5 VORLÍČEK, J. (ed). *Onkologie*. 1. vyd. Praha: Triton, 2012, 250 s. ISBN 978-80-7387-603-6.

6 PETRUŽELKA, L. *Karcinom prsu*. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, [online]. © 2002, Reg. č. a/030/104, 8 s. [cit. 2015-03-18]. Dostupné z: [www.cls.cz/dokumenty2/os/t104.rtf](http://www.cls.cz/dokumenty2/os/t104.rtf)

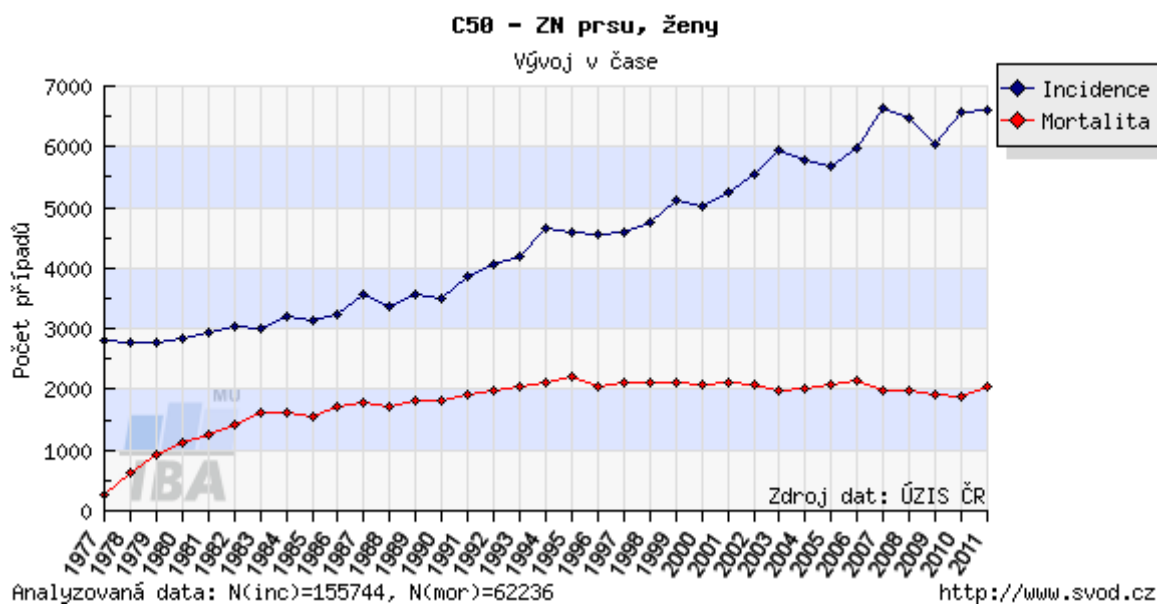
7 MÁJEK, O. et al. *Mamo.cz – Program mamografického screeningu v České republice* [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2015. [cit. 2015-04-02]. ISSN 1804-0861 Dostupné z: <http://www.mamo.cz>

### 1.1.1.1 Incidence a mortalita

V ČR je v současnosti každým rokem nově diagnostikováno více než 6500 žen s karcinomem prsu a přibližně 2000 žen na toto onemocnění zemře.(8)

Dle údajů Národního onkologického registru je incidence karcinomu prsu charakterizována jako setrvale rostoucí. Mortalita má oproti incidenci stagnující, až mírně klesající charakter, což je zřejmé od poloviny 90. let. (Graf č.2). V ČR bylo v roce 2011 diagnostikováno 6620 karcinogenních novotvarů prsu u žen. To znamená přibližně 124 karcinomů prsu na 100 000 žen. Ve stejném roce zemřelo na toto onemocnění 2032 žen, což představuje 38 úmrtí na 100 000 žen.(9)

Graf č. 2: Absolutní počty nově diagnostikovaných případů a úmrtí u karcinomu prsu



Časový vývoj incidence a mortality jednotlivých diagnóz odráží kromě samotné situace v populaci také vlivy související se sledováním a registrací nádorů (změny v diagnostice, změny v klasifikaci nádorů, změny ve způsobu hlášení a registrace nádorů atp.). Při interpretaci je pak nutno brát ohled i na tyto skutečnosti.

8 MÁJEK, O. et al. *Mamo.cz – Program mamografického screeningu v České republice* [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2015. [cit. 2015-04-02]. ISSN 1804-0861 Dostupné z: <http://www.mamo.cz>

9 DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Masarykova univerzita, [online]. 2005, [cit. 2015-3-18]. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802 – 8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz>

V poměru incidence a mortality v českém screeningu je patrný trend neustále se rozvíjejících nůžek, což znamená, že byl v České republice dobře nastaven screening prsu.(10)

### **1.1.1.2 Klinická stadia**

Je všeobecně známo, že pokud se onkologické onemocnění podaří zachytit v časném klinickém stadiu, tak se velmi podstatně zvýší i naděje na dobrý efekt určené léčby a tím tedy i na dlouhodobé přežití.

Z dostupných dat Národního onkologického registru můžeme zjistit, že podíl časných stadií u nově diagnostikovaných případů tohoto onemocnění se stále zvyšuje. (Graf. č. 3) Je tomu tak především díky programu organizovaného screeningu nádoru prsu (mamografický screening). Ten byl v ČR oficiálně zahájen ve 2. pololetí roku 2002.(11, 12)

---

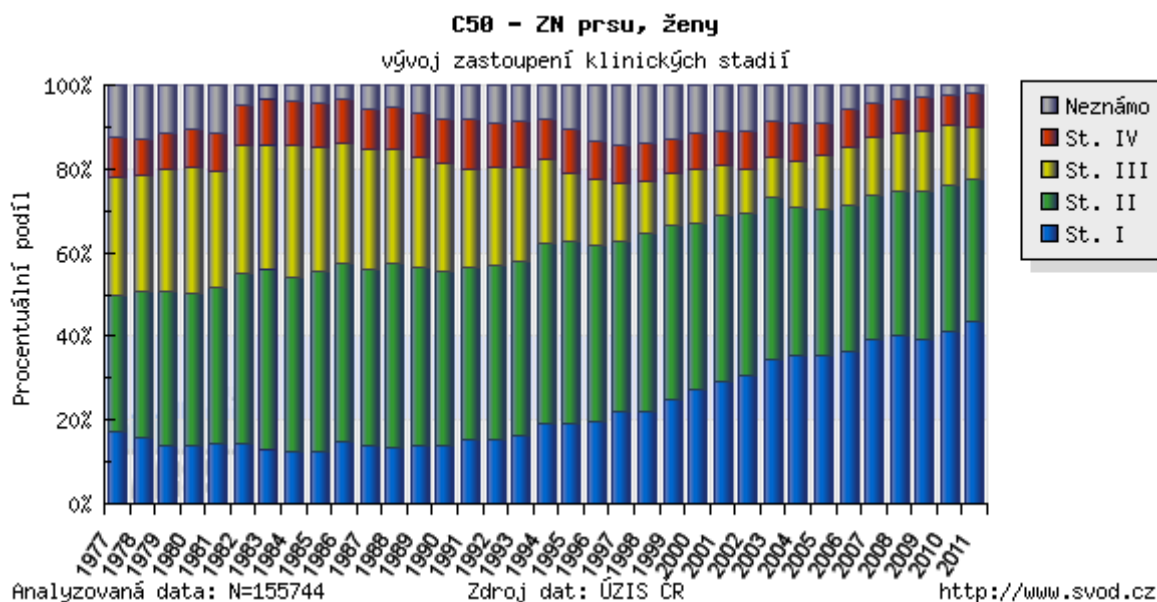
**10** SKOVAJSOVÁ, M., BITMANOVÁ, H. Screening nádorů prsu v některých zemích Evropy, srovnání se současným stavem v České republice. *Česká radiologie*, 2004, sv. 58, č. 4, s. 268-269. ISSN: 1210-7883.

**11** *Mamografický screening*. Mamma centrum Zelený pruh: akreditované screeningové pracoviště [online]. Praha, ©2012 [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: <http://www.mammacentrum.cz/mamograficky-screening>

**12** KOLEKTIV AUTORŮ. Stav screeningových programů zhoubných nádorů v České republice. *The Journal of The Czech and Slovak Oncological Societies: Klinická onkologie* [online]. ČLS JEP. 2014, roč. 27, Příloha 2 [cit. 2015-04-14]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/190.pdf>

### Graf č. 3: Zastoupení klinických stadií karcinomu prsu v čase

Graf zobrazuje časový vývoj % zastoupení klinických stadií. Klinická stadia jsou určována na základě TNM klasifikace platné v době stanovení diagnózy pacienta.



Časový vývoj zastoupení klinických stadií ukazuje samotnou situaci v populaci, je však ovlivněn také způsobem sledování a registrace ZN (především co do úplnosti zaznamenávání údajů). Zobrazené údaje jsou také zásadním způsobem ovlivněny postupně zaváděnými změnami v metodice TNM klasifikace ZN. V historii registrace pacientů se ZN byly postupně zavedeny tyto změny v TNM klasifikaci: 1976-1981 II. vydání TNM, 1982-1994 III. vydání TNM, 1995-2000 IV. vydání TNM, 2. revize, 2001-2004 V. vydání TNM). Při interpretaci je pak nutno brát ohled na všechny tyto skutečnosti.

Bylo dosaženo velmi pozitivního trendu, protože více jak 80% patientek, u nichž byl rozpoznán karcinom prsu v klinickém stadiu I (tumor je menší než 2 cm v průměru a nejsou postiženy lymfatické uzliny v podpaží, karcinom se zatím nešíří mimo prs) nebo dokonce jako karcinom *in situ* (karcinom lokalizovaný v místě svého vzniku, bez přesahu do dalších vrstev, tedy zatím neinvazivní), po pěti letech od diagnózy svého onemocnění stále žije. Desetiletého přežití pak dosáhlo více než 65% patientek.(13, 14)

**13** *Velký lékařský slovník* [online] Praha: Maxdorf, ©2008 [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: <http://lekarske.slovníky.cz/>

**14** VORLÍČEK, J., et al. *Klinická onkologie pro sestry*. Praha: Grada, 2012, 2. vyd. 448 s. ISBN 978-80-247-3742-3.

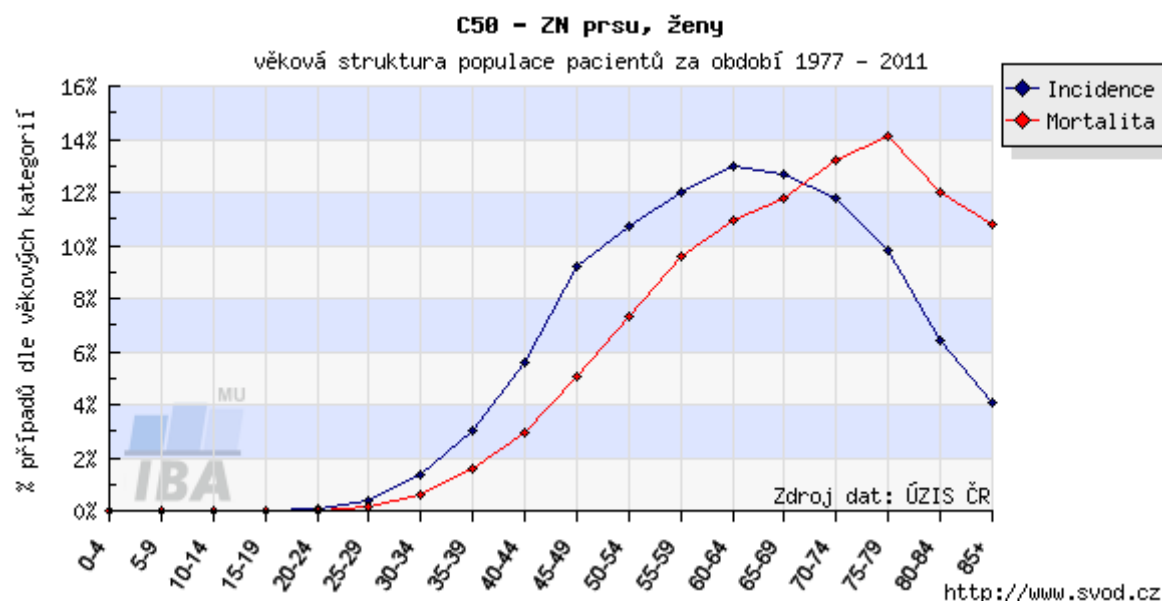
### 1.1.1.3 Věková struktura pacientek

Incidence karcinomu prsu se s věkem zvyšuje. Dle údajů Národního onkologického registru se nejvíce českých pacientek s diagnostikovaným karcinomem prsu nachází ve věkové skupině 60–69 let.(15)

Před 20. rokem věku se toto onemocnění prakticky nevyskytuje. V ČR se však v posledních letech pozoruje narůstající počet nově hlášených onemocnění v mladších věkových kategoriích, především od věkové skupiny 40–44 let.(16, 17)

#### Graf č. 4: Věková struktura pacientek s karcinomem prsu

Graf zobrazuje aktuální věkovou strukturu pacientů s danou diagnózou ZN a zemřelých na danou diagnózu ZN. Věková struktura ukazuje % zastoupení věkových skupin mezi pacienty (popř. zemřelými na diagnózu).



Věková struktura pacientů s danou diagnózou je dána biologickou povahou a chováním daného ZN, odráží však i aktuální věkovou strukturu sledované populace. Při interpretaci je pak nutno brát na tuto skutečnost ohled.

15 DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Masarykova univerzita, [online]. 2005, [cit. 2015-3-18]. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802 – 8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz>

16 VORLÍČEK, J. (ed). *Onkologie*. 1. vyd. Praha: Triton, 2012, 250 s. ISBN 978-80-7387-603-6.

17 ADAM, Z. et al. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. Praha: Grada, 2004, 2. vyd. 684 s. ISBN 80-247-0896-5.

Dle údajů Národního onkologického registru bylo více než 42 % všech nemocných za sledované období let 1977-2011 mladších 60 let.(18)

### **1.1.2 KARCINOM OVARIÍ**

#### **1.1.2.1 Incidence a mortalita karcinomu ovarií**

Zhoubný nádor vaječníků představuje 25-30% všech zhoubných novotvarů pohlavních orgánů. Ovariální karcinomy se nevyskytují tak často jako karcinom děložního těla, avšak dlouhodobě zaujímají první místo v mortalitě.(19, 20)

Vysoká mortalita je důsledkem pozdní diagnostiky a nedostatečné prevence a léčby tohoto typu onemocnění.(21) Až 75% zhoubných nádorů vaječníků je diagnostikováno v již značně pokročilém stadiu.(22) Jedná se totiž o onemocnění, které je zákeřné v tom, že na sebe neupozorní v časných stadiích.(23)

Avšak proti incidenci, která má nejen u nás, ale i v ostatních vyspělých zemích mírně se zvyšující trend, a to především u starších žen, má mortalita trend mírně klesající.(24)

Z dostupných dat Národního onkologického registru bylo v roce 2011 v ČR diagnostikováno 1080 nových případů rakoviny ovarií, což představuje přibližně 20

---

18 DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Masarykova univerzita, [online]. 2005, [cit. 2015-3-18]. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802 – 8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz>

19 VORLÍČEK, J., et al. *Klinická onkologie pro sestry*. Praha: Grada, 2012, 2. vyd. 448 s. ISBN 978-80-247-3742-3.

20 NOVOTNÝ, J., VÍTEK, P. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. Praha: Mladá fronta, 2012, 1. vyd. 531 s. ISBN: 978-80-204-2663-5.

21 ZÁVESKÝ, L. Karcinom ovaria – na cestě k lepší diagnostice a léčbě. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2011, roč. 12, č. 13, s. 490 - 492 [cit. 2015-04-02]. ISSN 1212-7299. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2011/12/07.pdf>

22 VORLÍČEK, J., et al. *Klinická onkologie pro sestry*. Praha: Grada, 2012, 2. vyd. 448 s. ISBN 978-80-247-3742-3.

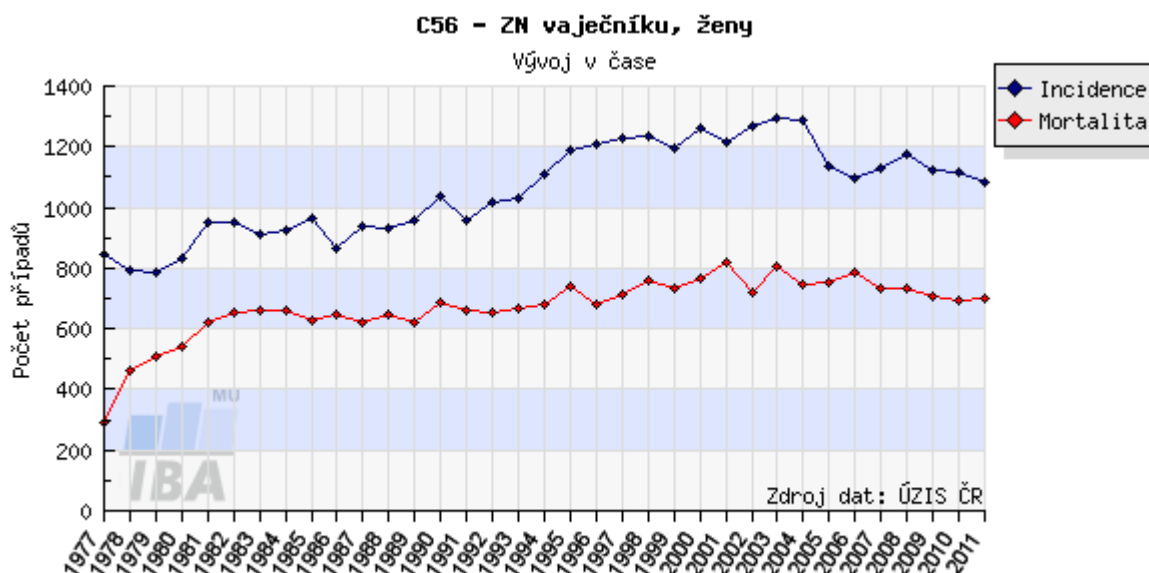
23 CHO, K. R., SHIH Ie. M. Ovarian cancer. *Annual Review of Pathology* [online]. 2009, sv. 4, s. 287–313 [cit. 2015-04-02]. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092246. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18842102>

24 NOVOTNÝ, J., VÍTEK, P. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. Praha: Mladá fronta, 2012, 1. vyd. 531 s. ISBN: 978-80-204-2663-5.



karcinomů vaječníků na 100 000 žen. Na toto onemocnění pak ve stejném roce zemřelo 2702 žen, tedy zhruba 13 úmrtí na 100 000 žen.(25)

**Graf č. 5: Absolutní počty nově diagnostikovaných případů a úmrtí u karcinomu ovarii**



Analyzovaná data: N(inc)=37044, N(mor)=23501

<http://www.svod.cz>

Časový vývoj incidence a mortality jednotlivých diagnóz odráží kromě samotné situace v populaci také vlivy související se sledováním a registrací nádorů (změny v diagnostice, změny v klasifikaci nádorů, změny ve způsobu hlášení a registrace nádorů atp.). Při interpretaci je pak nutno brát ohled i na tyto skutečnosti.

### 1.1.2.2 Klinická stádia

Dle údajů Národního onkologického registru se epidemiologický trend klinických stadií za období let 1977 - 2011 výrazně nemění. Největší skupinu nově diagnostikovaných onemocnění představují zhoubné nádory ovarii ve IV. klinickém stadiu (29 %).(26)

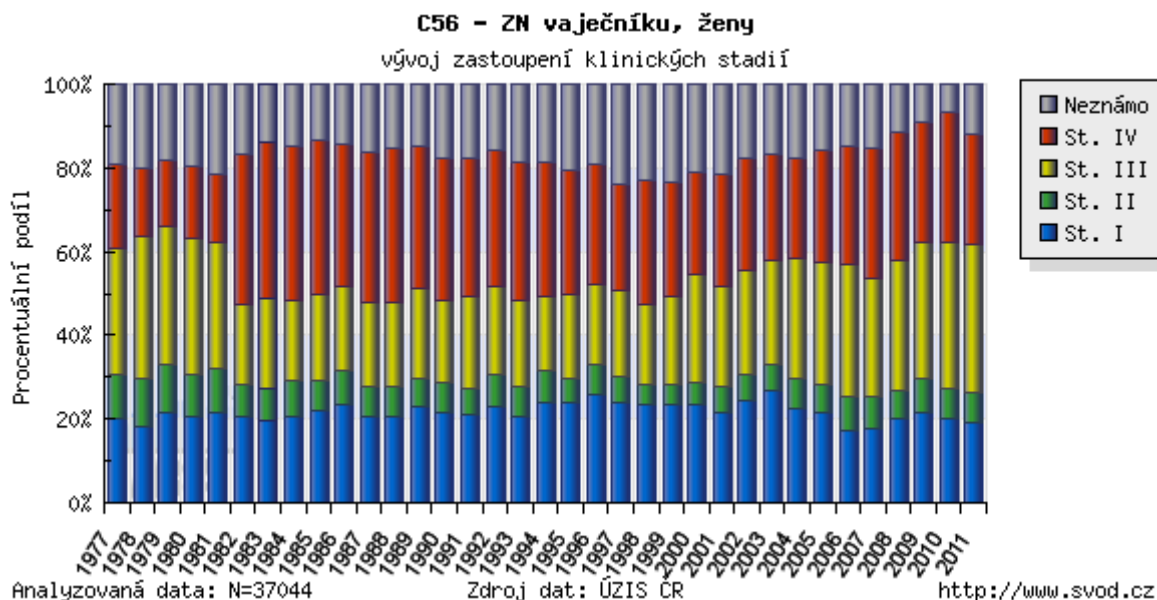
25 DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Masarykova univerzita, [online]. 2005, [cit. 2015-3-18]. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802 – 8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz>

26 DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Masarykova univerzita, [online]. 2005, [cit. 2015-3-18]. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802 – 8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz>

U karcinomu ovaríí nedosahuje pětileté přežití ani 30 %.(27)

#### Graf č.6: Zastoupení klinických stadií v čase

Graf zobrazuje časový vývoj % zastoupení klinických stadií. Klinická stadia jsou určována na základě TNM klasifikace platné v době stanovení diagnózy pacienta.



Časový vývoj zastoupení klinických stadií ukazuje samotnou situaci v populaci, je však ovlivněn také způsobem sledování a registrace ZN (především co do úplnosti zaznamenávání údajů). Zobrazené údaje jsou také zásadním způsobem ovlivněny postupně zaváděnými změnami v metodice TNM klasifikace ZN. V historii registrace pacientů se ZN byly postupně zavedeny tyto změny v TNM klasifikaci: 1976-1981 II. vydání TNM, 1982-1994 III. vydání TNM, 1995-2000 IV. vydání TNM, 2. revize, 2001-2004 V. vydání TNM). Při interpretaci je pak nutno brát ohled na všechny tyto skutečnosti.

#### 1.1.2.3 Věková struktura pacientek

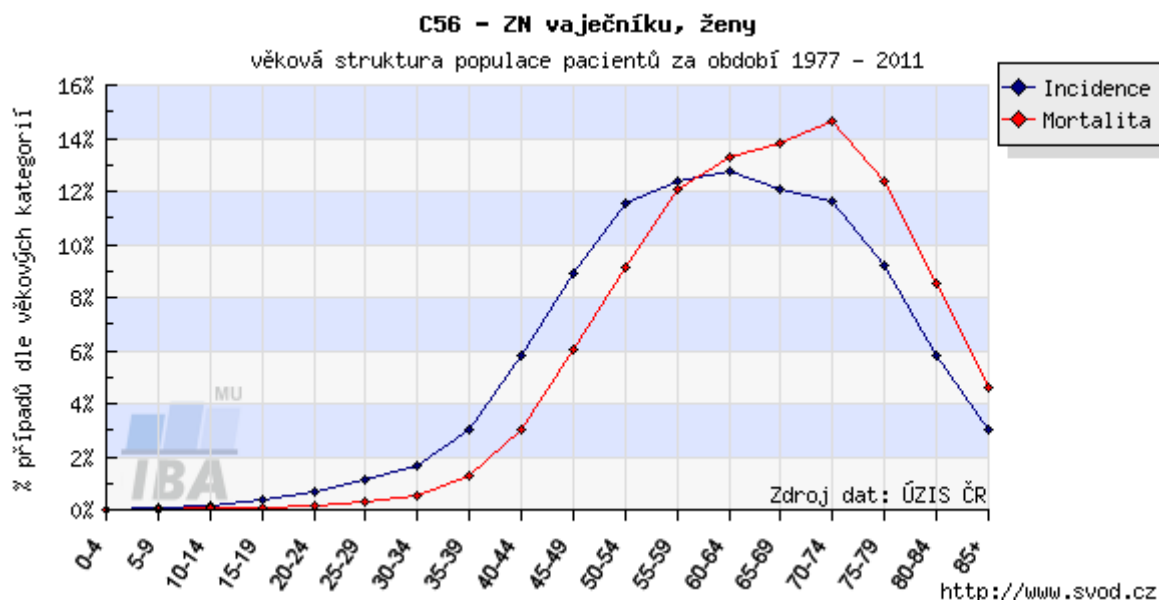
Podle údajů Národního onkologického registru se toto onemocnění vyskytuje nejčastěji ve věkové skupině 50-75 let a je málo časté u žen mladších 40 let.(28)

27 CHOVANEC, J. Karcinom ovaria. *Postgraduální medicína* [online], Praha: Mladá fronta a.s., 2012 [cit. 2015-05-02]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/karcinom-ovaria-467520>

28 DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Masarykova univerzita, [online]. 2005, [cit. 2015-3-18]. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802 – 8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz>

### Graf č. 7: Věková struktura pacientek s karcinomem ovarii

Graf zobrazuje aktuální věkovou strukturu pacientů s danou diagnózou ZN a zemřelých na danou diagnózu ZN. Věková struktura ukazuje % zastoupení věkových skupin mezi pacienty (popř. zemřelými na diagnózu).



Věková struktura pacientů s danou diagnózou je dána biologickou povahou a chováním daného ZN, odráží však i aktuální věkovou strukturu sledované populace. Při interpretaci je pak nutno brát na tuto skutečnost ohled.

### 1.1.3 KARCINOM PROSTATY

Jak uvádí doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.: „Hovoříme-li o nádorech prostaty, běžně míníme nejčastější histologický typ, tedy adenokarcinom prostaty (CaP), který v datech NOR tvoří 80 % celé skupiny.“(29)

Zhoubný nádor prostaty je třetím nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů, a to za karcinomem plic a kolorekta. Výskyt tohoto onemocnění se zvyšuje se stárnutím populace.(30, 31)

29 DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie urologických nádorů v České republice*. Zdravotnické noviny [online]. 2008, [cit. 2015-4-19]. Dostupné z: <http://ujo.registry.cz/index.php?pg=karcinom-prostaty--epidemiologie-urologickyh-nadoru-ceska-republika>

30 DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie urologických nádorů v České republice*. Zdravotnické noviny [online]. 2008, [cit. 2015-4-19]. Dostupné z: <http://ujo.registry.cz/index.php?pg=karcinom-prostaty--epidemiologie-urologickyh-nadoru-ceska-republika>

### 1.1.3.1 Incidence a mortalita

Mnohé zdroje uvádí, že se v ČR za posledních dvacet let výskyt nově hlášených onemocnění (incidence) karcinomu prostaty téměř ztrojnásobil, oproti tomu úmrtí (mortalita) na toto onemocnění zůstává stacionární.(32, 33)

Dle údajů Národního onkologického registru bylo roce 2011 v ČR diagnostikováno 6965 nových případů karcinomu prostaty, což představuje přibližně 135 karcinomů prostaty na 100 000 mužů. Na toto onemocnění pak ve stejném roce zemřelo 1568 mužů, to znamená asi 30 úmrtí na 100 000 mužů.(34)

Výrazný rozdíl mezi incidencí a mortalitou je dán na jedné straně možností vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA) v rámci preventivních prohlídek u praktického lékaře, urologa či jiných specialistů, které kromě jiného posunulo stanovení diagnózy do nižších stadií onemocnění, a samozřejmě moderní léčbou na straně druhé, a to ať už se jedná o léčbu radikální či paliativní.(35, 36)

---

**31** VORLÍČEK, J., et al. *Klinická onkologie pro sestry*. Praha: Grada, 2012, 2. vyd. 448 s. ISBN 978-80-247-3742-3.

**32** NOVOTNÝ, J., VÍTEK, P. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. Praha: Mladá fronta, 2012, 1. vyd. 531 s. ISBN: 978-80-204-2663-5.

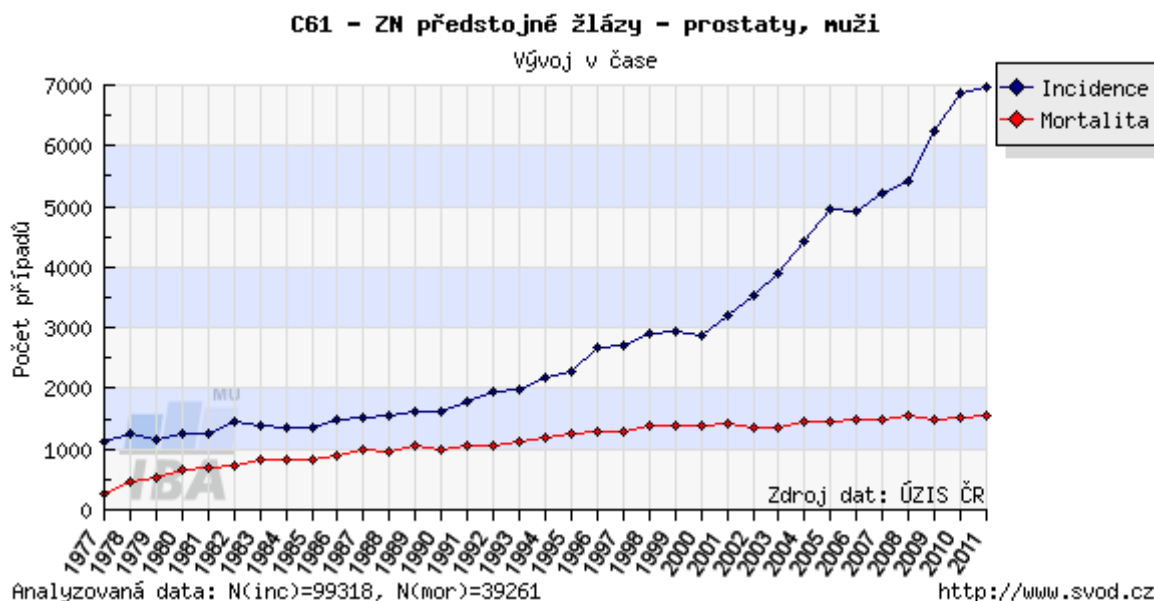
**33** VORLÍČEK, J. (ed). *Onkologie*. 1. vyd. Praha: Triton, 2012, 250 s. ISBN 978-80-7387-603-6.

**34** DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Masarykova univerzita, [online]. 2005, [cit. 2015-3-18]. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802 – 8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz>

**35** Karcinom prostaty: Rozšíření karcinomu prostaty (epidemiologie). Česká urologická společnost [online]. 2012 [cit. 2015-05-02]. Dostupné z: <http://www.cus.cz/pro-pacienty/diagnozy/karcinom-prostaty/>

**36** DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie urologických nádorů v České republice*. Zdravotnické noviny [online]. 2008, [cit. 2015-4-19]. Dostupné z: <http://ujo.registry.cz/index.php?pg=karcinom-prostaty--epidemiologie-urologickych-nadoru-ceska-republika>

Graf č. 8: Absolutní počty nově diagnostikovaných případů a úmrtí u karcinomu prostaty



Časový vývoj incidence a mortality jednotlivých diagnóz odráží kromě samotné situace v populaci také vlivy související se sledováním a registrací nádorů (změny v diagnostice, změny v klasifikaci nádorů, změny ve způsobu hlášení a registrace nádorů atp.). Při interpretaci je pak nutno brát ohled i na tyto skutečnosti.

### 1.1.3.2 Klinická stádia

Z výsledků studie projektu EURO CARE-4, které vyšly v roce 2007-2008 vyplývá, že pětileté relativní přežití u mužů s karcinomem prostaty za období 2000-2002 pro ČR činilo 58,4 %. Jednoznačnou příčinou je četné diagnostikování tohoto onemocnění ve velmi pokročilém klinickém stadiu. V letech 2000-2005 bylo primárně diagnostikováno 16 % pacientů ve IV. klinickém stadiu za rok.(37)

Jiné literární zdroje však uvádí, že za posledních třicet let se celkové pětileté přežití u karcinomu prostaty zvýšilo z 68 % na dnes již téměř 100 %.(38)

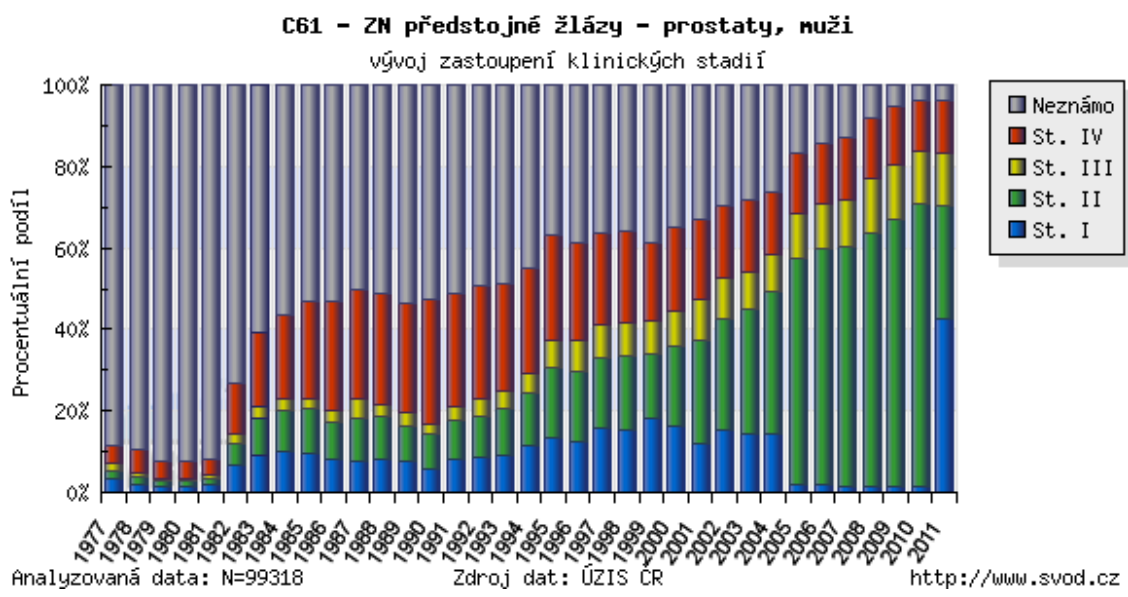
37 DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie urologických nádorů v České republice*. Zdravotnické noviny [online]. 2008, [cit. 2015-4-19]. Dostupné z: <http://ujo.registry.cz/index.php?pg=karcinom-prostaty--epidemiologie-urologickych-nadoru-ceska-republika>

38 *Karcinom prostaty: Rozšíření karcinomu prostaty (epidemiologie)*. Česká urologická společnost [online]. 2012 [cit. 2015-05-02]. Dostupné z: <http://www.cus.cz/pro-pacienty/diagnozy/karcinom-prostaty/>

Podle dostupných dat Národního onkologického registru byl za období let 1977-2011 diagnostikován nejvyšší počet karcinomů prostaty ve II. klinickém stadiu, což znamená 33 % ze všech klinických stadií. (39)

**Graf č. 9: Zastoupení klinických stadií karcinomu prostaty v čase**

Graf zobrazuje časový vývoj % zastoupení klinických stadií. Klinická stadia jsou určována na základě TNM klasifikace platné v době stanovení diagnózy pacienta.



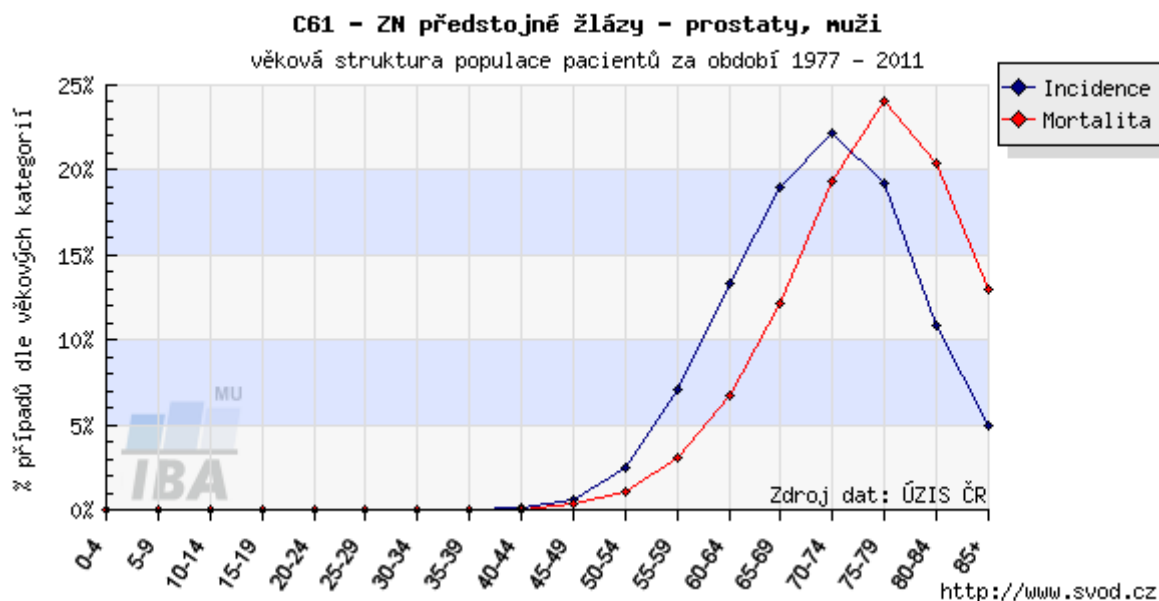
Časový vývoj zastoupení klinických stadií ukazuje samotnou situaci v populaci, je však ovlivněn také způsobem sledování a registrace ZN (především co do úplnosti zaznamenávání údajů). Zobrazené údaje jsou také zásadním způsobem ovlivněny postupně zaváděnými změnami v metodice TNM klasifikace ZN. V historii registrace pacientů se ZN byly postupně zavedeny tyto změny v TNM klasifikaci: 1976-1981 II. vydání TNM, 1982-1994 III. vydání TNM, 1995-2000 IV. vydání TNM, 2. revize, 2001-2004 V. vydání TNM). Při interpretaci je pak nutno brát ohled na všechny tyto skutečnosti

39 DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Masarykova univerzita, [online]. 2005, [cit. 2015-3-18]. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802 – 8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz>

### 1.1.3.3 Věková struktura pacientů

**Graf č. 10: Věková struktura pacientů s karcinomem prostaty**

Graf zobrazuje aktuální věkovou strukturu pacientů s danou diagnózou ZN a zemřelých na danou diagnózu ZN. Věková struktura ukazuje % zastoupení věkových skupin mezi pacienty (popř. zemřelými na diagnózu).



Věková struktura pacientů s danou diagnózou je dána biologickou povahou a chováním daného ZN, odráží však i aktuální věkovou strukturu sledované populace. Při interpretaci je pak nutno brát na tuto skutečnost ohled.

Karcinom prostaty je převážně onemocnění starších mužů.(40) Podle údajů Národního onkologického registru představuje karcinom prostaty v ČR přibližně za období let 1977-2011 60 % všech maligních nádorů u mužů ve věku 65 - 79 let a je odpovědný za 55 % úmrtí na nádorová onemocnění v této věkové kategorii.(41)

40 ADAM, Z. et al. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. Praha: Grada, 2004, 2. vyd. 684 s. ISBN 80-247-0896-5.

41 DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Masarykova univerzita, [online]. 2005, [cit. 2015-3-18]. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802 – 8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz>

#### **1.1.4 MELANOM**

##### **1.1.4.1 Incidence a mortalita**

Incidence se u nás velmi výrazně zvyšuje a tento trend se nedaří zastavit i přes veškeré preventivní programy.(42)

Mortalita má poměrně stacionární trend, a to především díky edukaci obyvatelstva a zdravotnických pracovníků, což vede k časnějšímu zachytu melanomu v časných klinických stadiích.(43)

Podle dat Národního onkologického registru bylo v ČR v roce 2011 hlášeno celkem 2 044 (1 086 u mužů, 958 u žen) případů zhoubného melanomu, což představuje více jak 19 nových případů onemocnění na 100 000 obyvatel. Ve stejném roce na zhoubný melanom zemřelo 477 (261 mužů, 216 žen) obyvatel ČR, tedy necelých 5 nových případů maligního melanomu na 100 000 obyvatel.(44)

Díky tomu, že byl melanom v roce 2011 9. nejčastěji diagnostikovaným novotvarem, patří k jedněm z nejčastějších novotvarů u nás.(45)

---

42 KRAJSOVÁ, I. *Melanom*. Praha: Maxdorf, © 2006, 1. vyd. 332 s. ISBN: 80-7345-096-8.

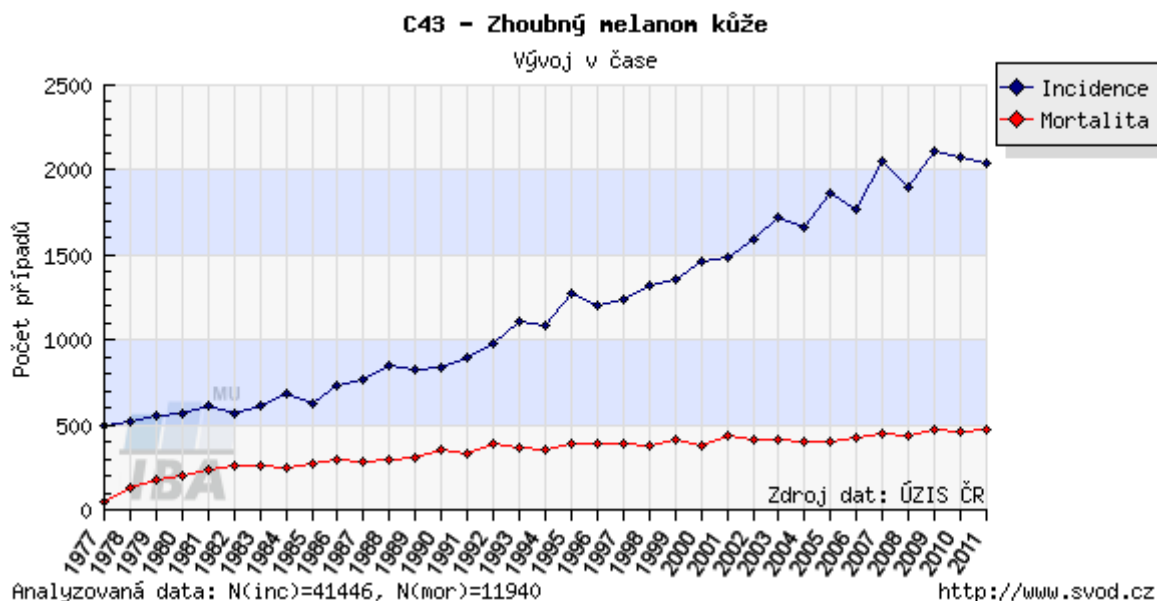
43 VORLÍČEK, J. (ed). *Onkologie*. 1. vyd. Praha: Triton, 2012, 250 s. ISBN 978-80-7387-603-6.

44 DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Masarykova univerzita, [online]. 2005, [cit. 2015-3-18]. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802 – 8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz>

45 ZVOLSKÝ, M. *Vývoj incidence a mortality zhoubného melanomu v České republice v letech 1980–2011*. Praha: ÚZIS ČR 2010-2015 [online]. 2014 [cit. 2015-05-02]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/rychle-informace/vyvoj-incidence-mortality-zhoubneho-melanomu-ceske-republice-letech-1980-2011>



Graf č. 11: Absolutní počty nově diagnostikovaných případů a úmrtí u melanomu



Časový vývoj incidence a mortality jednotlivých diagnóz odráží kromě samotné situace v populaci také vlivy související se sledováním a registrací nádorů (změny v diagnostice, změny v klasifikaci nádorů, změny ve způsobu hlášení a registrace nádorů atp.). Při interpretaci je pak nutno brát ohled i na tyto skutečnosti.

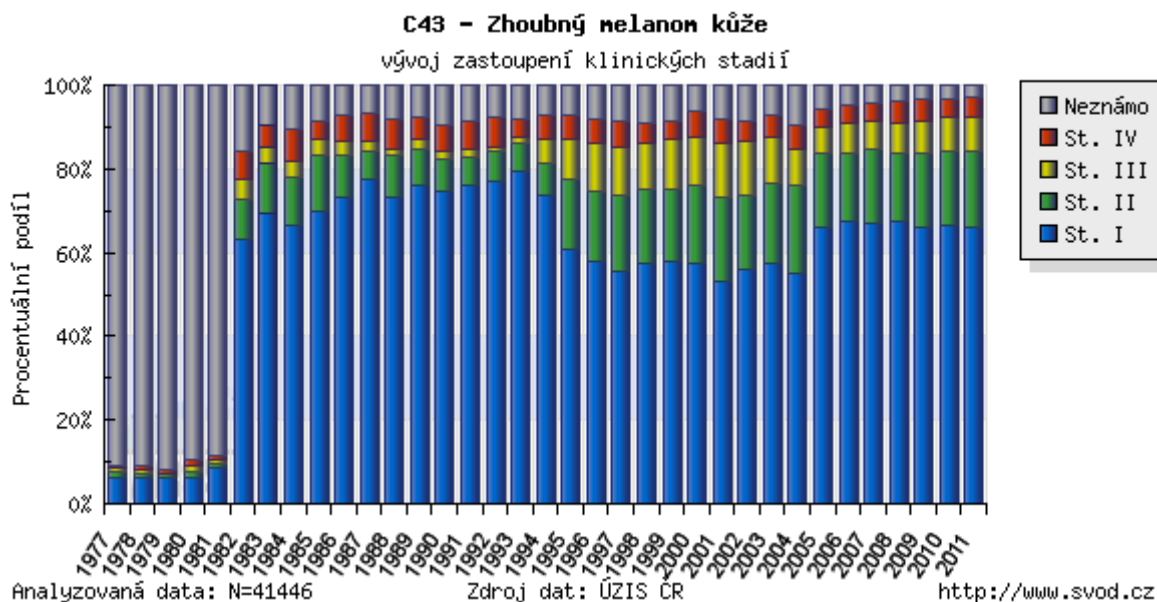
### 1.1.4.2 Klinická stadia

V roce 2011 se v ČR podařilo přibližně 84, % případů zhoubného melanomu zachytit již v I. či II. stadiu onemocnění, kdy je prognóza léčby příznivá, což má příznivý vliv na mortalitu tohoto onemocnění. Za celé období let 1977-2011 to činí v průměru více jak 75 % případů.(46)

46 ZVOLSKÝ, M. *Vývoj incidence a mortality zhoubného melanomu v České republice v letech 1980–2011*. Praha: ÚZIS ČR 2010-2015 [online]. 2014 [cit. 2015-05-02]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/rychle-informace/vyvoj-incidence-mortality-zhoubneho-melanomu-ceske-republice-letech-1980-2011>

**Graf č. 12: Zastoupení klinických stadií melanomu v čase**

Graf zobrazuje časový vývoj % zastoupení klinických stadií. Klinická stadia jsou určována na základě TNM klasifikace platné v době stanovení diagnózy pacienta.



Časový vývoj zastoupení klinických stadií ukazuje samotnou situaci v populaci, je však ovlivněn také způsobem sledování a registrace ZN (především co do úplnosti zaznamenávání údajů). Zobrazené údaje jsou také zásadním způsobem ovlivněny postupně zaváděnými změnami v metodice TNM klasifikace ZN. V historii registrace pacientů se ZN byly postupně zavedeny tyto změny v TNM klasifikaci: 1976-1981 II. vydání TNM, 1982-1994 III. vydání TNM, 1995-2000 IV. vydání TNM, 2. revize, 2001-2004 V. vydání TNM). Při interpretaci je pak nutno brát ohled na všechny tyto skutečnosti.

### 1.1.4.3 Věková struktura pacientů

Maligní melanom je dle dat Národního onkologického registru onemocnění především starší populace. Incidence vrcholí mezi 65. až 69. rokem věku (11.63%). Můžeme si však povšimnout, že se jeho výskyt razantně posunuje i do mladších věkových skupin. Po 20. roce věku je již zcela běžný. Jen velmi výjimečně se objevuje v dětském věku, obzvláště před pubertou.(47, 48)

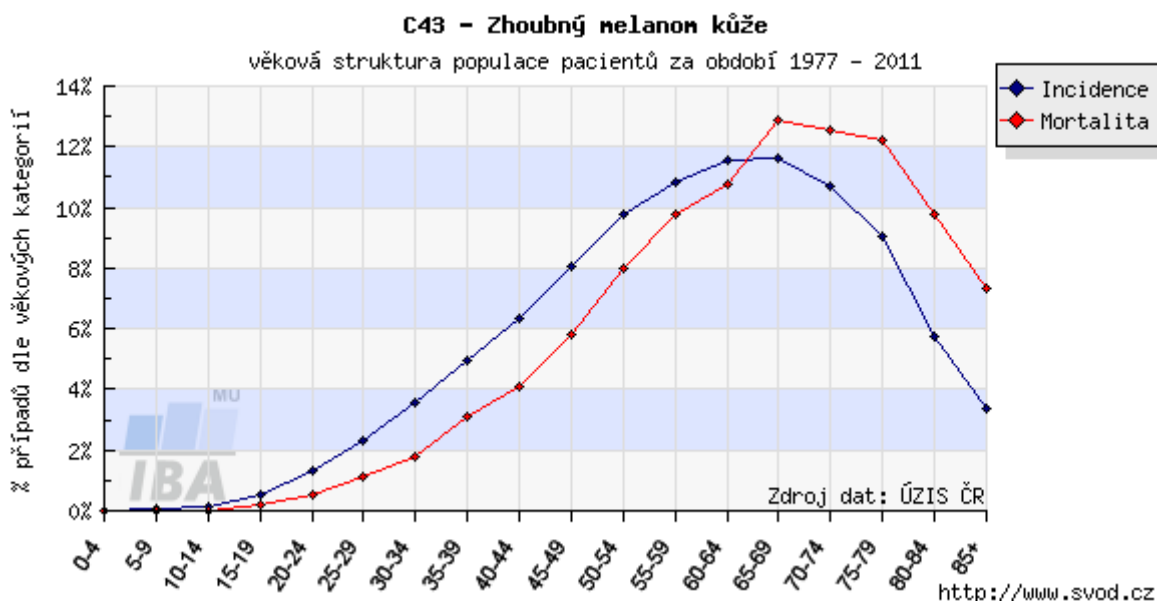
47 PETRUŽELKA, L. et al. *Maligní melanom*. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně. [online] © 2002, Reg. č. a/030/101, 8 s. [cit. 2015-3-18]. Dostupné z: [www.cls.cz/dokumenty2/os/t101.rtf](http://www.cls.cz/dokumenty2/os/t101.rtf)

48 BAJČIOVÁ, V. et al. *Nádory adolescentů a mladých dospělých*. Praha: Grada, 2011, 1. vyd. 363 s. ISBN 978-80-247-3554-2.

Nejvyšší nárůst výskytu zhoubného melanomu se v posledních letech objevuje zejména v populaci žen a dívek ve věkové skupině 10 až 29 let. Tento fakt je zapříčiněn tím, že se ženy během letních měsíců opalují častěji a déle než muži a rovněž chodí častěji do solária.(49, 50)

**Graf č. 13: Věková struktura pacientů s melanomem**

Graf zobrazuje věkovou strukturu pacientů s danou diagnózou a zemřelých na danou diagnózu. Věková struktura ukazuje % zastoupení věkových skupin mezi pacienty (popř. zemřelými na diagnózu).



Věková struktura pacientů s danou diagnózou je dána biologickou povahou a chováním daného ZN, odráží však i aktuální věkovou strukturu sledované populace. Při interpretaci je pak nutno brát na tuto skutečnost ohled.

49 ČELAKOVSKÝ, J., PIZINGER, K. Maligní melanom u dětí. *Pediatric pro praxi*. [online] 2011, roč. 12, č. 4, s. 261-264 [cit. 2015-3-18] Dostupné z: <http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2011/04/09.pdf>  
50 VIEWS AND EXPERT OPINIONS OF AN IARC WORKING GROUP THAT MET IN LYON, France. *Exposure to artificial UV radiation and skin cancer*. Repr. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2006. ISBN 9283224418.

## 1.2 KLINICKÉ PARAMETRY NÁDOROVÝCH MARKERŮ

Pokud hodnotíme nějaký biochemický parametr, zajímá nás, zda hodnota, kterou jsme naměřili je fyziologická či zda se pohybujeme v oblasti patologických hodnot. Jinými slovy, zda je naměřená hodnota normální, zvýšená či snižená. Výsledek je tedy třeba porovnat s rozmezím normálních hodnot. Podle způsobu, jak se toto rozmezí určuje, hovoříme buď o referenčních hodnotách nebo o rozhodovací hladině (cut-off level).

### 1.2.1 REFERENČNÍ MEZE

Jako referenční rozmezí je standardně definován centrální 95% interval referenční populace, to znamená hodnoty mezi 2.5 až 97.5 percentilem. Do referenční populace se pak zařazují jedinci, kteří splňují určité předpoklady, zpravidla se jedná o nepřítomnost nemoci. Stanovení referenčního rozmezí v populaci zdravých osob se realizuje tak, že veškeré získané výsledky seřadíme vzestupně a na spodním i horním konci výsledkové řady odřízneme 2.5 % výsledků. Uvnitř referenčního rozmezí pak zůstane právě potřebných 95 % výsledků. Dolní a horní referenční mez pak představují krajní hodnoty výsledkové řady. Je důležité si uvědomit, že v případě některých analytů se referenční rozmezí liší na základě věku, v jiných případech se liší u mužů a u žen.(51, 52)

### 1.2.2 CUT-OFF

U nádorových onemocnění je častěji používán druhý typ referenčního rozmezí, rozhodovací hladina - cut-off level zkráceně cutt-off. Pokud je tato rozhodovací hladina překročena, znamená to, že významně narůstá riziko přítomnosti nádorového

---

51 *Referenční hodnoty a jejich význam*. Lab Test Online: Informace pro laickou a odbornou veřejnost o laboratorních testech [online]. 2008 [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: [http://www.labtestsonline.cz/understanding/referencni\\_hodnoty.html](http://www.labtestsonline.cz/understanding/referencni_hodnoty.html)

52 STEPHEN, K.B., MARSHALL, W.J. *Clinical biochemistry: metabolic and clinical aspects*. 2. vyd. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier, 2008. ISBN 0443101868.

onemocnění. V případě nádorových markerů se také někdy používá tzv. individuální cut-off. Jedná se o opakované stanovení hladiny nádorového markeru u pacienta po operačním odstranění nádoru. Při dalším sledování je možné zjistit individuální cut-off nádorového markeru, která bude typická pro konkrétního jedince bez přítomnosti nádoru. Překročení hladiny této individuální cut-off pak může značit opětovný výskyt nádorového onemocnění.(53)

### **1.2.3 HRANIČNÍ VÝSLEDKY**

Je důležité si uvědomit, že v případě stanovení referenčního rozmezí jako centrální 95% interval referenční populace, najdeme u 5 % zdravých jedinců výsledek, jenž se nachází mimo referenční meze. Toto je třeba brát vždy v úvahu při hodnocení výsledků nádorových markerů, které jsou těsně nad referenčním rozmezím či cut-off. Může se jednat o individuální odchylku, nikoliv přítomnost onemocnění. V praxi se pro diferenciaci takovýchto jedinců provádí opakování laboratorního testu s časovým odstupem.(54)

### **1.2.4 BIOLOGICKÁ VARIABILITA**

Pokud se hodnotí nějaký biochemický parametr, je zapotřebí, aby test byl schopen vykázat při dvou po sobě jdoucích opakovaných měření stejné výsledky. Tato schopnost testu je ovlivněna několika faktory. Nejvýznamnějším z těchto faktorů je právě biologická variabilita. Biologické vlivy se dělí na neovlivnitelné a ovlivnitelné.(55)

#### **Neovlivnitelné podmínky:**

---

53 KARLÍKOVÁ, M., TOPOLČAN, O. (ed.). *Principy imunoanalytických metod pro mediky*. Polypress 2013, 80 s.

54 *Referenční hodnoty a jejich význam*. Lab Test Online: Informace pro laickou a odbornou veřejnost o laboratorních testech [online]. 2008 [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: [http://www.labtestsonline.cz/understanding/referencni\\_hodnoty.html](http://www.labtestsonline.cz/understanding/referencni_hodnoty.html)

55 KARLÍKOVÁ, M., TOPOLČAN, O. (ed.). *Principy imunoanalytických metod pro mediky*. Polypress 2013, 80 s.

- **Rasa** – některé laboratorní parametry se liší u černochů, bělochů či asijských lidí apod.
- **Pohlaví** – např. rozdílné hodnoty hormonů a růstových faktorů
- **Věk** – hladiny některých analytů se mění s určitými fázemi vývoje jedince, mění se proto také příslušné referenční meze pro danou věkovou kategorii
- **Biologické cykly** – cirkadiánní (denní) rytmus, sezónní vlivy, menstruační cyklus
- **Gravidita** – těhotenství má veliký vliv na změnu biochemických dějů a tedy i hladin analytů v těle (56)

### Ovlivnitelné podmínky

- **Poloha těla** – u nádorových markerů se příliš neuplatňuje
- **Hmotnost organismu** – je schopna ovlivnit koncentrace analytů změnou distribučních objemů
- **Fyzická zátěž a tělesná aktivita** - dokáže ovlivnit složení tělních tekutin a je závislá na délce trvání a intenzitě
- **Kouření** - zejména vlivem nikotinu zvyšuje hladiny karcinoembryonálního antigenu (CEA) a některých hormonů
- **Alkohol** – mění biochemické analyty odlišně dle délky a intenzity jeho konzumace, jednorázové požití alkoholu v mírné a střední dávce ovlivňuje biologické testy minimálně
- **Vliv léků** – onkologická léčba může mít vliv na změny hladin některých nádorových markerů, může dojít k dočasnému vzestupu hladin některých nádorových markerů v důsledku masivního rozpadu nádorových buněk a jejich vyplavení do krevního oběhu
- **Mechanické vlivy** (diagnostické a terapeutické zásahy) – např. zvýšení hladiny PSA po palpálním vyšetření prostaty

---

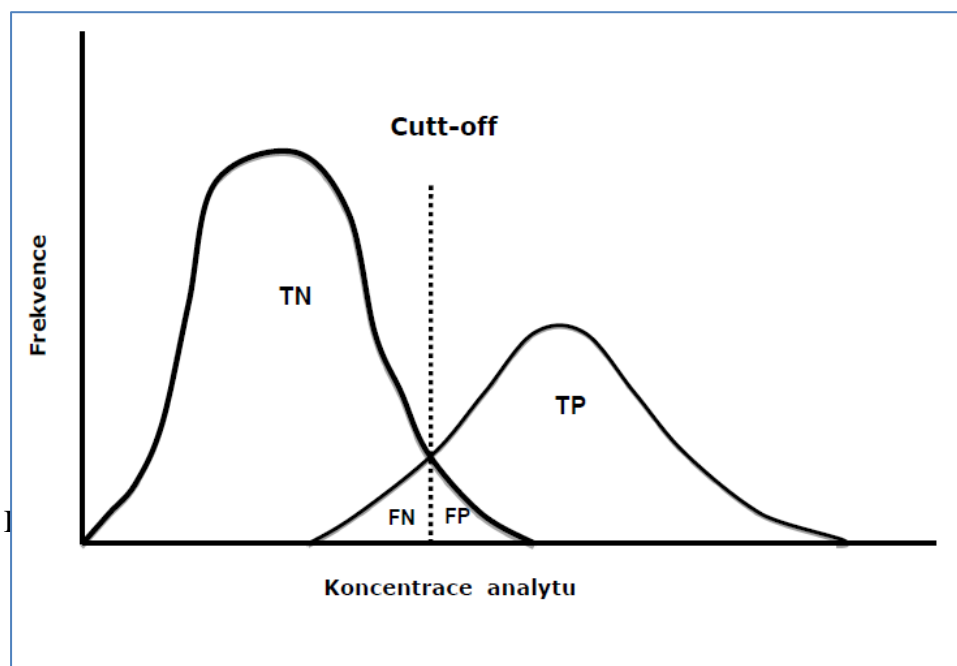
56 ZIMA, T. et al. Laboratorní metody: Část 1. - Biochemické metody. Doporučení výboru ČSKB: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Česká společnost klinické biochemie: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně [online]. 2007 [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: <http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni--tumorove-markery>.

- **Stravovací návyky** – např. hormony a enzymy se vyplavují před příjmem stravy, během jídla i po jeho konzumaci (57)

### 1.2.5 KLINICKÁ SENZITIVITA A SPECIFICITA

U nádorového markeru nás velice zajímá jeho schopnost oddělit nemocné jedince od zdravé populace. Použitelnost daného testu určuje vztah mezi klinickou senzitivitou a specificitou laboratorního testu při různých hodnotách cut-off, jenž rozdělí soubor pacientů právě na zdravé a nemocné. Veškeré testy však vykazují určitou nejednoznačnost, a tak získáváme čtyři skupiny pacientů, tedy správně pozitivní (TP), falešně pozitivní (FP), správně negativní (TN) a falešně negativní (FN) - viz. graf č.14 (58)

Graf č. 14: Klinická senzitivita a specificita (59)



57 KARLÍKOVÁ, M., TOPOLČAN, O. (ed.). *Principy imunoanalytických metod pro mediky*. Polypress 2013, 80 s.

58 HOPLEY, L., VAN SCHALKWYK, J. *The magnificent ROC*. Anaesthetis [online]. 2001 [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: <http://www.anaesthetist.com/mnm/stats/roc/Findex.htm>

59 Vlastní zdroj

Ideální situace by nastala, pokud by se křivky TN a TP vůbec nekřížily. Skupina zdravých a nemocných by byla jednoznačně oddělena. Nádorový marker, který by takovéto jednoznačné rozdělení dokázal provést, zatím neexistuje. Protože se křivky zdravé a nemocné populace v praxi překrývají, používají se k hodnocení efektivity každého nádorového markeru právě pojmy senzitivita a specificita, které jsou vysvětleny s použitím Grafu č. 14 a Tabulky č. 1. (60)

**Tabulka č. 1: Klinická senzitivita a specificita (61)**

	<b>Pacient s pozitivním výsledkem</b>	<b>Pacient s negativním výsledkem</b>	<b>Celkem</b>
<b>Pacient</b>	<b>TP</b>	<b>FN</b>	<b>TP + FN</b>
<b>Zdravý jedinec</b>	<b>FP</b>	<b>TN</b>	<b>FP + TN</b>
<b>Celkem</b>	<b>TP + FP</b>	<b>FN + TN</b>	<b>TP + FN + FP + TN</b>

### 1.2.5.1 Klinická senzitivita (citlivost)

Jedná se o schopnost testu, jenž má správně určit nemocné jedince, to znamená určit počet správně nemocných (procento správně pozitivních nálezů).(62)

$$\frac{\text{správně pozitivní (TP)}}{\text{správně pozitivní (TP) + falešně negativní (FN)}} \times 100 = \text{senzitivita}$$

**60** FARAGGI, D., REISER, B., SCHISTERMAN, E.F. ROC curve analysis for biomarkers based on pooled assessments. *Stat Med.* [online]. 2003, sv. 22, č. 15, s. 2515-27 [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872306>

**61** Vlastní zdroj

**62** ČEŠKA, R. et al. *Interna*. Praha: Triton, 2010, 1. vyd. 855 s. ISBN 9788073874230.



### 1.2.5.2 Klinická specificita

Jde o schopnost testu správně vyloučit jedince, jenž netrpí daným onemocněním, jinak řečeno počet správně zdravých (procento správně negativních nálezů).(63)

$$\frac{\text{správně negativní (TN)}}{\text{správně negativní (TN) + falešně pozitivní (FP)}} \times 100 = \text{specificita}$$

Ideální nádorový marker, který hledáme, by měl mít senzitivitu i specificitu 100%.(64)

### 1.2.6 ROZDĚLENÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

Nádorové markery jsou definovány jako molekuly převážně proteinového charakteru, které jsou přítomny v organismu v důsledku vzniku a vývoje maligního procesu. Jejich výskyt ve tkáni zhoubného nádoru a v tělních tekutinách souvisí s růstem nádoru a jsou produkovány buď samotným nádorem nebo jinými tkáněmi jako odpověď na maligní proces v organismu. Rozdělení nádorových markerů můžeme provádět z různých pohledů. Nejčastěji se rozdělují podle tkáňového původu a podle funkce.(65)

**Podle původu a funkce můžeme rozdělit nádorové markery na:**

- **Onkofetální antigeny** jsou látky, které vytváří organismus ve fetálním období. Jsou rovněž produkovány placentou po narození. V dospělosti se již netvoří a jejich produkce je tak spojena s objevením se nádorového onemocnění v organismu. Antigeny objevující se časně během ontogeneze,

63 ČEŠKA, R. et al. *Interna*. Praha: Triton, 2010, 1. vyd. 855 s. ISBN 9788073874230.

64 NEKULOVÁ, M., ŠIMÍČKOVÁ, M., VALÍK, D. Nádorové markery a epigenetické faktory. *Klin.Biochem.Metab.* [online]. Masarykův onkologický ústav, Brno, 2009, sv. 14, č. 3, s. 152–156. [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: [nts.prolekare.cz/cls/odkazy/kbm0603-152.pdf](https://nts.prolekare.cz/cls/odkazy/kbm0603-152.pdf)

65 NEKULOVÁ, M., et al. Early diagnosis of breast cancer dissemination by tumor markers follow-up and method of prediction. *Neoplasma*, 1994, sv. 41, č. 2, s. 113-8.

jsou postnatálně typické pro malignější nádory, např. karcinoembryonální antigen (CEA).

- **Tkáňově a orgánově specifické antigeny** jsou běžně přítomny ve zdravé tkáni nebo orgánu a mimo ně pronikají pouze v malém množství. Když v organismu propukne nádorové onemocnění, zánět či jiný patologický jev, dojde k intenzivnějšímu uvolňování těchto látek – např. prostatický specifický antigen (PSA).
- **Nespecifické antigeny, enzymy a hormony**, jež jsou produkovány nádory z orgánů, které je normálně neprodukují. Patří sem např. thymidinkináza (TK). (66, 67)

Rozdělení nádorových markerů pro lepší přehlednost uvádí Tabulka č. 2

**Tabulka č. 2: Rozdělení nádorových markerů podle původu a funkce (68)**

<b>Onkofetální antigeny</b>	Karcinoembryonální antigen Alfa-1-fetoprotein Lidský choriový gonadotropin Antigeny CA typu: CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CA 50, CA 72-4
<b>Enzymy</b>	Kyselá prostatická fosfatáza Laktátdehydrogenáza Neuronspecifická enoláza Prostatický specifický antigen Thymidinkináza
<b>Hormony</b>	Adrenokortikotropní hormon Antidiuretický hormon Calcitonin

**66** ČEŠKA, R. et al. *Interna*. Praha: Triton, 2010, 1. vyd. 855 s. ISBN 9788073874230.

**67** SVOBODOVÁ, Š. et al. *Biomarkery v onkologii*. [online] Brno: Tribun, 2012, 1. vyd. 40 s. [cit. 2015-04-03]. ISBN 978-80-263-0324-4. Dostupné z: <http://www.imunokurzy.cz/studijni-materialy-kategorie/monografie.html>

**68** *Informace o rakovině* [online] Imunoanalytické metody v diagnostice [cit. 2015-04-08] Dostupné z: <http://web.lfp.cuni.cz/journals/imj/1998/1/>

	Parathormon Prolaktin
<b>Receptory</b>	Estrogenové, progesteronové
<b>Solubilní cytokerainové fragmenty</b>	Tkáňový polypeptidický antigen Tkáňový polypeptidický specifický antigen CYFRA 21-1

Nádorové markery, které hodnotím ve své práci jsou pak popsány v následující podkapitole spolu s dalšími biomarkery, které byly součástí studií, jejichž data jsem zpracovávala. Nádorové markery i další biomarkery jsou zasazeny vždy do širších souvislostí problematiky, kterou jsem se zabývala.

### 1.3 NÁDOROVÉ MARKERY

#### 1.3.1 CEA (KARCINOEMBRYONÁLNÍ ANTIGEN)

Byl objeven v roce 1965 a patří tak k nejdéle stanovovaným tumorovým markerům. Sérový CEA patří k základním markerům studovaným u různých nádorových lokalizací. Jde o onkofetální glykoprotein s vysokým obsahem sacharidů o molekulové hmotnosti 180–200kDa. Fyziologicky je CEA produkován ve vyvíjejícím se embryu, tedy ve fetální tkáni plodu, kdy je prokazatelný od 8. týdne gravidity s nejvyšší produkcí v období kolem 22. týdne. V dospělosti je za fyziologických podmínek syntetizován epiteliálními buňkami střevní sliznice, žaludku a bronchů, ale pouze v malém množství.(69)

V průběhu maligního procesu je CEA produkován nádorovou tkání, jeho hladiny se výrazně zvyšují především ve vztahu k celkové hmotě nádoru. Komponenty z plazmatické membrány jsou průběžně odštěpovány z jejího povrchu a v podobě váčků

---

69 KLENER, P., MALBOHAN, M.I., ZIMA, T. *Nádorové markery*. Laboratorní diagnostika. Praha: Grada, 2007, 2. vyd. s. 379–390. ISBN: 978-80-246-1423-6.

pronikají přes lymfu do krve.(70) Zvýšené hodnoty CEA se však objevují také např. u pacientů s akutním či chronickým zánětem pankreatu, plic, ledvin, při cirhóze, ulcerózní kolitidě, u Crohnovy nemoci a dalších nenádorových onemocnění. Velký vliv má na produkci CEA také kuřáctví a alkoholismus.(71)

CEA má v současné době význam především při monitorování kolorektálních karcinomů, karcinomů plic, prsu, močového měchýře a dalších malignit. Zvýšení jeho koncentrace totiž předchází o několik měsíců klinické projevy navrácení se onemocnění.(72)

### **1.3.2 CA 15-3 (CANCER ANTIGEN 15-3)**

CA 15-3 je glykoprotein, patřící mezi onkofetální antigeny, jinak nazývaný jako polymorfní epiteliální mucin (PEM), epiteliální membránový antigen (EMA) nebo MUC1 (produkt mucinového genu 1).(73)

V dospělosti je vytvářen nejen epiteliálními buňkami vývodů mléčné žlázy, ale i buněčnými výstelkami slinných žláz a průdušek.(74)

Tvorba CA 15-3 je řízena genem, který je mnohdy díky tumorům zvýšeně vytvářen vlastním organismem (tělo si vytváří příliš mnoho kopií), což vede ke zvýšené tvorbě tohoto antigenu. Jeho koncentrace souvisí s tím, v jakém stadiu se onemocnění nachází.

---

**70** HAMMARSTRÖM, S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *CANCER BIOLOGY* [online]. 1999, sv. 9, 6781 s. [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://asp.pku.edu.cn/reference/hammarstrom-s-scb-1999-cea.pdf>

**71** *Nádorové markery: základní informace – doporučené nádorové markery pro monitorování průběhu choroby a účinnosti terapie.* Krajská nemocnice Liberec, a.s. [online]. [cit. 2015-05-04]. Dostupné z: <http://www.nemlib.cz/web/index.php?m=182#cea>

**72** KLENER, P, MALBOHAN, I. M., ZIMA, T.: Nádorové markery. In: ZIMA, T., ed. *Laboratorní diagnostika.* s. 331-340. 1. vyd. Praha: Galén, 2002. ISBN 80-7262-201-3.

**73** DUFFY, M. J. CA 15-3 and related mucins as circulating markers in breast cancer. *Clinical Biochemistry* [online]., 199, sv. 36, č. 5, s. 579-586 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10505206>

**74** TOPOLČAN, O. et al. Tumor markers in pleural effusions. *Anticancer Res.* [online]. 2007, sv. 27, č. 4A, s. 1921-4 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17649796>

Hodnoty CA 15-3 mohou poskytnout obecnou informaci o tom, jak velký nádor je asi přítomen.(75)

Klinické zkušenosti ukazují, že CA 15-3 není možno využívat pro screening nemocných s karcinomem prsu, ale ani pro stanovení primární či diferenciální diagnózy. Hladinu CA 15-3 mohou totiž v krevním séru zvyšovat i benigní nádory prsu či trávicího ústrojí, jaterní cirhóza, akutní i chronická hepatitida, bronchitida, pneumonie a jiné.(76, 77)

Stanovení tohoto antigenu se v dnešní době využívá zejména k hodnocení úspěchu provedené terapie a včasné prognózy recidivy u nemocných s karcinomem prsu a to s předstihem až několika měsíců.(78)

### 1.3.3 CA 125

Byl poprvé popsán v roce 1983 profesorem Robertem C. Bastou a kol. z MD Anderson v USA. Tento antigen byl jako první sérový nádorový marker testován při diagnostice karcinomu ovarií.(79)

Jedná se o glykoprotein patřící mezi onkofetální antigeny. Je tedy produkován buňkami plodu a v dospělosti bývá v malém množství tvořen epiteliálními buňkami vejcovodů, sliznicí dělohy, děložního čípku, bronchů a dalšími buňkami.(80, 81)

---

75 CA 15-3. MeDiLlaboratoře [online]. Pardubice: MeDiLaspol. s.r.o., © 2005 - 2015 [cit. 2015-04-04].

Dostupné z: <http://www.medila.cz/website/others/ca-15-3/>

76 TOPOLČAN, O. et al. Tumor markers in pleural effusions. *Anticancer Res.* [online]. 2007, sv. 27, č. 4A, s. 1921-4 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17649796>

77 *Nádorové markery: základní informace – doporučené nádorové markery pro monitorování průběhu choroby a účinnosti terapie.* Krajská nemocnice Liberec, a.s. [online]. [cit. 2015-05-04]. Dostupné z: <http://www.nemlib.cz/web/index.php?m=182#cea>

78 NEKULOVÁ, M. Laboratorní známky zhoubného novotvaru. In: RACEK, J. ed. *Klinická biochemie*, 2. vyd. Praha: Galén, 2006. s. 247-257. ISBN 80-7262-324-9.

79 BAST, R.C. et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* [online]. 1983. sv. 309, č. 15, s. 883-887 [cit. 2015-03-04]. DOI:

10.1056/NEJM198310133091503. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198310133091503>

80 KARLÍKOVÁ, M. et al. *Biomarkery u karcinomu prsu, ovarií a prostaty.* [online] Brno: Tribun, 2012, 1. vyd. 84 s. [cit. 2015-05-03]. ISBN 978-80-263-0318-3. Dostupné z: <http://www.imunokurzy.cz/studijni-materialy-kategorie/monografie.html>

81 KOTAČKOVÁ, L. CA 125. Top lékař [online]. WIDEFIELD, a.s., © 2015 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.toplekar.cz/laboratorni-hodnoty/ca-125.html?znak=C>

V případě maligních nádorů zvyšuje jeho hladiny především serózní ( až v 80 % případů) a nediferencovaný karcinom ovaria, dále karcinom endometria, děložního těla a hrdla. Zvýšených hladin CA 125 si lze povšimnout i u nádorů prsu, plic a gastrointestinálního traktu.(82)

Dále se zvyšuje hladina tohoto markeru u benigních nádorů ovarií a u endometriózy či v případě ovariálních cyst, onemocnění žlučníku, jater, slinivky a u postižení pleury a peritonea.(83)

Jak je již zřejmé, senzitivita a specificita tohoto markeru není v detekci ovariální malignity zcela ideální.(84)

V současnosti je velká snaha dlouhodobě věnována využití stanovení antigenu CA 125 spolu s dalšími biomarkery (HE4) a dalšími možnými typy vyšetření při hledání nejvhodnějšího screeningového programu karcinomu ovarií.(85)

#### **1.3.4 HE4 (LIDSKÝ EPIDIDYMÁLNÍ PROTEIN 4)**

HE4 je glykoprotein, který byl poprvé popsán roku 1999. HE4 byl prvně rozpoznán v buňkách epitelu distálního nadvarlete a byl považován za inhibitor proteázy při dozrávání spermií.(86) Jeho tvorba byla prokázána i ve zdravé epiteliární tkáni respiračního a reprodukčního ústrojí. Jeho fyziologická funkce však není v současné

---

**82** MOSS, E.L., HOLLINGWORTH, J., REYNOLDS, T.M. The role of CA125 in clinical practice. *J Clin Pathol.* [online]. 2005, sv. 58, č. 3, s. 308-12 [cit. 2015-05-03]. Dostupné z:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15735166>

**83** *Nádorové markery: základní informace – doporučené nádorové markery pro monitorování průběhu choroby a účinnosti terapie.* Krajská nemocnice Liberec, a.s. [online]. [cit. 2015-05-04]. Dostupné z:

<http://www.nemlib.cz/web/index.php?m=182#cea>

**84** FISCHEROVÁ, D. et al. Předoperační diagnostika ovariálních nádorů. *Onkologie.* [online]. 2012, roč. 6, č. 2, s. 59-64. [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: [http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201202-0003\\_Predoperacni\\_diagnostika\\_ovarialnich\\_nadoru.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3D%20Fischerov%20E1%26from%3D0%26spage%3D30](http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201202-0003_Predoperacni_diagnostika_ovarialnich_nadoru.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3D%20Fischerov%20E1%26from%3D0%26spage%3D30)

**85** PRESL, J. *Biomarkery epitelálních nádorů ovaria a endometria* [online]. Plzeň, 2013, 91 s. [cit. 2015-04-07]. Doktorandská disertační práce. Univerzita Karlova Praha, Lékařská fakulta v Plzni Gynekologicko – porodnická klinika. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/download/140033420/?lang=cs>.

**86** KIRCHHOFF, C. et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular protease inhibitors. *Biol Reprod* 1991, sv. 45, s. 350-357.

době známa.(87, 88, 89) HE4 je ve vyšším množství exprimován v karcinomech vaječnicků, a z tohoto důvodu je v současnosti uváděn do klinické praxe.(90, 91)

Jako nejvýhodnější se ukázalo jeho použití v kombinaci s CA 125. Tato kombinace nádorových markerů vykazuje vyšší senzitivitu při diagnostice karcinomu ovaríí zejména v I. a II. Stadiu, než kdyby se HE4 či CA 125 používaly samostatně. Samostatné využití HE4 se ukázalo jako nevhodné kvůli vysokému počtu falešně negativních nálezů (20 %).(92)

Dalším pokrokem v diagnostice karcinomu vaječnicků bylo zavedení tzv. ROMA indexu (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Pomocí tohoto algoritmu je možné zjistit vysoké či nízké riziko nálezu epitelálního karcinomu vaječnicků u pre- a postmenopauzálních žen.(93, 94)

ROMA index není nádorovým markerem v biochemickém slova smyslu, je pouze vypočítávaným parametrem, kdy do výpočtového algoritmu je dosazena naměřená sérová koncentrace markerů CA 125 a HE4, ale v praxi je velmi dobrým pomocníkem

---

**87** GALGANO, M.T., HAMPTON, G.M., FRIERSON, H.F. Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* [online]. 2006, sv. 19, č. 6, s. 847-853 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16607372>

**88** DRAPKIN, R. et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* [online]. 2005, sv. 65, č. 6, s. 2162-2169 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781627>

**89** HOUGH, C.D. et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer. *Cancer Res* [online]. 2000, sv. 60, č. 22, s. 6281-6287 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/60/22/6281.full.html>

**90** SCHUMMER, M. et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene* [online]. 1999, sv. 238, č. 2, s. 375-385 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10570965> Kirchoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 1998;3:86-95. 6.

**91** KIRCHHOFF, C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* [online]. 1998, sv. 3, č. 2, s. 86-95 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9685187>

**92** DUBSKÁ, L., RAMPULOVÁ, I., VALÍK, D. *HE4 - nový marker karcinomu vaječnicků. Laboratorní diagnostika v onkologii.* [online]. Brno: Masarykova univerzita, 2010, s. 41-44 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/olm-2010-he4/f808>

**93** MOORE, R.G. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncology* [online]. 2009, sv. 112, č. 1, s. 40-46 [cit. 2015-03-04]. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.08.031. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18851871>

**94** *Ovarialní marker HE4: Nádory vaječnicků a vše co s nimi souvisí.* [online] Ústínad Labem: Diagnostika, klinická laboratoř. [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.diag.cz/uploads/letak-ovarialni-marker-HE4.pdf>

ve zpřesnění diagnostiky karcinomu ovarií. V klinické praxi se používají dva typy výpočtů:(95)

#### ROMA1 pro premenopauzální ženy

<b>ROMA1 (%)</b>	<b><math>ROMA1 = \exp(PI_1) / [1 + \exp(PI_1)] \times 100</math></b>
<b>PI<sub>1</sub></b>	<b><math>PI_1 = -12.0 + 2.38 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0.0626 \times \text{LN}[\text{CA125}]</math></b>

#### ROMA2 pro postmenopauzální ženy

<b>ROMA2 (%)</b>	<b><math>ROMA2 = \exp(PI_2) / [1 + \exp(PI_2)] \times 100</math></b>
<b>PI<sub>2</sub></b>	<b><math>PI_2 = -8.09 + 1.04 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0.732 \times \text{LN}[\text{CA125}]</math></b>

#### 1.3.5 PSA (PROSTATICKÝ SPECIFICKÝ ANTIGEN)

PSA byl poprvé objeven a charakterizován v roce 1969 M. Harou a kol.(96)

PSA je glykoprotein, respektive proteáza serinového typu příbuzná s kalikreinem, jenž je složena z 237 aminokyselin. Tento antigen produkuje každá prostata, neboť je normální součástí seminální plazmy, a tedy nutný k přirozené funkci spermatu.(97, 98)

Objev tohoto antigenu a jeho následné zavedení do klinické praxe mělo obrovský význam pro diagnostiku a léčbu karcinomu prostaty. Zavedení rutinního stanovení PSA Szpůsobilo snížení mortality na karcinom prostaty v Evropě i v USA.(99, 100)

**95** KUČERA, R. Klinický přínos ROMA indexu při diagnostice ovariálního karcinomu. *Klin. Biochem. Metab.* [online]. 2012, sv. 20, č. 41, 4. vyd. s. 248-251 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2012/2012-4/KBM-Kucera-4-12-248.pdf>

**96** HARA, M. et al. Immuno-electrophoretic studies of the protein components in human seminal plasma (especially its specific component). Forensic immunological study of body fluids and secretions. VI. *Nippon Hoigaku Zasshi*. 1972, sv. 26, s. 78- 80.

**97** KLEČKA, J. et al. Nádorové marker karcinomu prostaty. *Česká urologie* [online]. Urologická klinika FN a LF UK, Plzeň, 2008, sv. 12, č. 3, s. 173-185 [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <http://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=bmc07521158>

**98** SCHRAML, J. Specifický antigen (PSA). *Postgraduální medicína* [online]. 2008, Praha: Mladá fronta a.s. [cit. 2015-05-02]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/specificky-antigen-psa-405991>



Pokud dojde k porušení vnitřní stavby prostatické žlázy, začne větší množství PSA pronikat do krevního séra. Díky tomu dojde ke zvýšení hladiny PSA v krvi a tento antigen lze následně detekovat.(101)

Ke zvýšené sekreci tohoto antigenu mohou přispět různé příčiny - např. chronická benigní hyperplazie prostaty, biopsie prostaty, prostatektomie, akutní zánět prostaty či akutní retence moči aj. Hlavní příčinou problémů při hodnocení výsledků sérových testů a následném stanovování diagnózy je, že hladina PSA může být ovlivněna jinými faktory než výlučně karcinomem prostaty. Jinými slovy, PSA je specifický pro prostatickou tkáň, nikoli pro nádor, tedy je produkován zdravou, ale i nádorovou tkání. Z tohoto důvodu mohou být jeho výsledky falešně pozitivní. Hledaly se proto způsoby, jak zvýšit specifitu vyšetření PSA.(102, 103)

Po uvolnění z prostaty cirkuluje PSA v krevním séru ve volné nebo vázané podobě. V případě vázané podoby se PSA velmi rychle váže na antiproteázy, především na  $\alpha$ 1-antichymotrypsin (ACT) a  $\alpha$ 2-makroglobulin ( $\alpha$ 2M). Většina komerčních imunoreaktivních souprav na stanovení PSA detekuje molekuly PSA jak volné, tak i vázané na ACT. Hovoříme pak o celkovém PSA (total PSA, tPSA). V případě vazby na  $\alpha$ 2M je molekula PSA v této bílkovině zcela uzavřená a není ji tak možné prokázat imunologickými metodami. Volnou formu PSA (free PSA, fPSA) lze detekovat díky

---

**99** KLEČKA, J., BĚHOUNEK, P., HORA, M. Současné postavení PSA v diagnostice karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi* [online]. Urologická klinika FN a LF UK, Plzeň, 2008, sv. 9, č. 4, s. 187–189 [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2008/04/06.pdf>

**100** KARLÍKOVÁ, M. et al. Biomarkery u karcinomu prsu, ovarii a prostaty. [online] Brno: Tribun, 2012, 1. vyd. 84 s. [cit. 2015-05-03]. ISBN 978-80-263-0318-3. Dostupné z: <http://www.imunokurzy.cz/studijni-materialy-kategorie/monografie.html>

**101** SCHRAML, J. Specifický antigen (PSA). *Postgraduální medicína* [online]. 2008, Praha: Mladá fronta a.s. [cit. 2015-05-02]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/specificky-antigen-psa-405991>

**102** *Problémy klinické praxe: Příkaz PSA v časně diagnostice karcinomu prostaty*. Medicína: Odborné fórum lékařů a farmaceutů [online]. 2001, sv. 8, č. 6 [cit. 2015-04-03]. Dostupné z: <http://www.zdrava-rodina.cz/med/med0601/med0607>.

**103** *Stanovení prostatického specifického antigenu (PSA) pomocí techniky ELISA*. Modulární výuka jako nástroj odezvy vzdělávacího systému na potřeby praxe CZ.1.07/2.2.00/28.0029: Návod do laboratorního cvičení z klinické analytické chemie [online]. 4 s. [cit. 2015-04-03]. Dostupné z: <http://ach.upol.cz/user-files/files/pac-uloha-8-2015.pdf>

protilátce, která reaguje s určitou oblastí molekuly PSA. Jedná se o místo, kde se PSA váže na ACT.(104)

Poměr volného PSA k PSA vázanému na ACT je obvykle 1:4. Tento poměr je však závislý na patologických změnách prostaty a může se tedy lišit.(105)

Stanovení celkového PSA má význam zejména u mladších pacientů mezi 50. a 60. rokem věku života, kdy slouží i jako marker prognózy.(106) V případě včasného nálezu karcinomu prostaty a zavedení účinné léčby, může perspektivně dojít k významnému prodloužení přežívání pacientů s tímto onemocněním. Prostatický specifický antigen je dnes vedle obvyklého vyšetření per rectum a transrektální sonografie nejpoužívanějším sérovým markerem v diagnostice nádorových onemocnění prostaty.(107)

Referenční hodnota tPSA se posuzuje vzhledem k věku pacienta (PSA je věkově specifický). Do 49 let by měla být hladina tPSA 0 – 2,5 ng/ml, ve věku 50–59 let 0 - 3,5 ng/ml, ve věkovém rozmezí 60–69 by měla být 0 – 4,5 ng/ml a nad 70 let by měla být 0 – 6,5 ng/ml. Hraniční hodnotou pro provedení fPSA je 2,5 – 10 ng/ml. Pro odlišení maligního onemocnění od například benigní hyperplazie prostaty je ideální provést vyšetření fPSA a určit poměr fPSA/tPSA. Důvodem k provedení vyšetření na fPSA je výsledek tPSA, který se nachází v rozmezí 4 - 16 ng/ml.(108)

Tento poměr se určuje dle vzorce:

<b>% freePSA</b>	<b>% freePSA = (freePSA/tPSA) x 100</b>
------------------	---

Interpretace výpočtu je uvedena níže:

---

**104** KLENER, P., MALBOHAN, M.I., ZIMA, T. *Nádorové markery*. Laboratorní diagnostika. Praha: Grada, 2007, 2. vyd. s. 379–390. ISBN: 978-80-246-1423-6.

**105** *Stanovení prostatického specifického antigenu (PSA) pomocí techniky ELISA*. Modulární výuka jako nástroj odezvy vzdělávacího systému na potřeby praxe CZ.1.07/2.2.00/28.0029: Návod do laboratorního cvičení z klinické analytické chemie [online]. 4 s. [cit. 2015-04-03]. Dostupné z: <http://ach.upol.cz/user-files/files/pac-uloha-8-2015.pdf>

**106** ULMERT, H., CRONIN, AM., BJORK, T., et al. Prostate specific antigen at or before age 50 as a predictor of advanced prostate cancer diagnosed up to 25 years later: A case-control study. *BMC Medicine* [online]. 2008, sv. 6, č. 6, s. 1–8 [cit. 2015-04-03]. DOI:10.1186/1741-7015-6-6. Dostupné z: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/6/6>

**107** KLEČKA, J. et al. Nádorové marker karcinomu prostaty. *Česká urologie* [online]. Urologická klinika FN a LF UK, Plzeň, 2008, sv. 12, č. 3, s. 173-185 [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <http://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=bmc07521158>

**108** CATALONA, W.J. et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *New Engl J Med* [online]. 1991, sv. 324, č. 17, s. 1156-61 [cit. 2015-04-03]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1707140>

- % freePSA > 0.23                      pravděpodobnost maligního onemocnění je nízká
- % freePSA = 0.23 – 0.16              pravděpodobnost maligního onemocnění je hraniční
- % freePSA < 0.16                      pravděpodobnost maligního onemocnění je vysoká

Vedle forem fPSA a tPSA existuje ještě proenzymová forma prostatického specifického antigenu, tedy [-2]proPSA, jenž je frakcí v plazmě cirkulujícího fPSA. Díky [-2]proPSA se dá vypočítat parametr phi (Prostate Health Index), který je dalším vypočítávaným parametrem významně vylepšujícím možnosti nádorové diagnostiky.(109)

Výpočet phi se doporučuje provádět u pacientů s tPSA 0 – 30 ng/ml. Naměřené hodnoty tPSA, fPSA a [-2]proPSA se dosadí do následujícího vzorce:

<b>Phi</b>	<b><math>\text{phi} = ([-2]\text{proPSA} / \text{freePSA}) \times \sqrt{\text{tPSA}}</math></b>
------------	---

Čím je nižší hodnota vypočítaného indexu, tím je nižší šance na přítomnost zhoubného nádoru prostaty. Index phi vysoce koreluje s přítomností maligního nádoru, V případě jeho negativního výsledku phi, ošetřující urolog může upustit od biopsie prostaty, která je pro pacienta poměrně nepříjemným zákrokem s možností řady komplikací. Pozitivní nález ze vzorku biopsie prostaty je nutný k zahájení léčby karcinomu prostaty. Phi tak může významně zkvalitnit život pacienta, pokud ho uchrání od zbytečně provedené biopsie, přitom riziko falešně negativního výsledku je velmi nízké.(110)

**109** HEIDEGGER, I. et al. PSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* [online]. 2014, sv. 17, s. 70-74 [cit. 2015-04-03]. DOI:10.1038/pcan.2013.50. Dostupné z: <http://www.nature.com/pcan/journal/v17/n1/full/pcan201350a.html>

**110** FUCHSOVÁ, R. et al. Stanovení sérových markerů v diferenciální diagnostice časného karcinomu prostaty (pilotní studie). *Klin. Biochem. Metab.* 2013, sv. 21, č. 42, 1. vyd, s. 21-24.

Ačkoli považujeme PSA za poměrně specifický nádorový marker pro karcinom prostaty, má jeho využití své meze. Jak již bylo uvedeno, tento marker není „obvyklým“ nádorovým markerem, u nějž zvýšené hodnoty v krevním séru přímo souvisí se stadiem rakoviny a progresí nádoru a jeho hodnoty tedy mohou udávat falešně pozitivní výsledky, a tak se jako vedlejší pomocná kritéria pro zlepšení „specificity“ vyšetření využívají při mezním zvýšení hodnoty tPSA (4–10 ng/ml) je snaha použít ještě některé další parametry, jako např. tzv. PSA denzita a PSA velocita.(111, 112)

### 1.3.5.1 PSA denzita (PSAD)

PSAD je poměr mezi hladinou PSA a objemem (velikostí) prostaty. Pro tento výpočet se předpokládá, že zvýšení hladiny PSA koreluje s objemem prostaty. Tuto domněnku někteří autoři potvrzují a vymezují tak hraniční hodnoty PSAD pro benigní hyperplazii prostaty 0,10–0,15 ng/ml na gram prostatické tkáně. U pacientů s karcinomem prostaty je tento poměr samozřejmě vyšší.(113, 114)

Jiní autoři jsou však jiného názoru a tuto hypotézu nepotvrdili.(115, 116)

---

**111** AIHARA, M. et al. Prostate specific an-tigen and gleason grade: an immunohistochemical study of prostate cancer. *J Urol* [online]. 1994, sv. 151,č. 6, s. 1558–1564 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7514688>

**112** DARSON, M.F. et al. Human glandular kallikrein 2 (nK2) expression in pro-static intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a novel prostate cancer marker. *Urology* [online]. 1997, sv. 49, č. 6, s. 857–862 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187691>

**113** BANGMA, CH. et al. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part I. Results of a retrospective evaluation of 1 726 men. *Urology* [online]. 1995, sv. 46, č. 6, s. 773–778 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7502414>

**114** BENSON, M.C. et al. Prostate specific antigen density.A means of distin-guishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* [online]. 1992, sv. 147, č. 3, s. 815–816 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1371554>

**115** CATALONA, W.J. et al. Use of the percentage of free prostate-specific an-tigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama* [online]. 1998, sv. 279, 19. vyd., s. 1542–1547 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=187545>

**116** METTLIN, C. et al. Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density, and PSA change. Data from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* [online]. 1994, sv. 74, č. 5, s. 1615 –1620 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7520352>

### 1.3.5.2 PSA velocita (PSAV)

Jedná se o údaj, který popisuje vývoj hladiny PSA za určité časové období. Vychází z předpokladu, že karcinom prostaty zvyšuje produkci PSA rychleji než benigní hyperplazie prostaty. Aby byly výsledky PSAV kvalitní, je zapotřebí delšího časového období, tedy minimálně 3 měření během 2 let.(117)

Exponenciální zvýšení hodnot lze pozorovat v průměru pět let před zjištěním karcinomu prostaty. Pacienti s hodnotou PSA pod 2,5 ng/ml při prvním vyšetření mají riziko, že u nich bude diagnostikován karcinom prostaty v následujících čtyřech letech jen 1–2%. V případě PSA mezi 2,6–4,0 ng/ml je tato možnost již okolo 13 %.(118)

### 1.3.6 THYMIDINKINÁZA (TK)

Jedná se o enzym syntézy DNA, jenž urychluje přeměnu thymidinu na thymidinmonofostát s pomocí ATP. TK se tak stává typickým enzymem pro celulární bujení a tedy chorobný růst tkáně. Sérové hodnoty tohoto enzymu jsou parametrem buněčné proliferace.(119)

Fyziologicky se TK tvoří zejména v játrech během embryonálního vývoje. Zvýšené hladiny TK v séru jsou typické pro maligní onemocnění, např. maligní melanom, nádor štítné žlázy, prsu, prostaty a další solidní nádory. Zvýšená tvorba tohoto enzymu je však rovněž spojena s některými virovými, zánětlivými a revmatickými onemocněními, jako např. zánětlivá onemocnění plic a trávicího ústrojí, infekce EB virem, cytomegaloviry či

---

**117** NIXON, RG. et al. Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol* [online]. 1997, sv. 157, č. 6, s. 2183–2190 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146611>

**118** CARTER, H.B. et al. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA* [online]. 1997, sv. 277, č. 18, s. 1456–1460 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145718>

**119** NISMAN, B. et al. Serum thymidine kinase 1 activity in breast cancer. *Cancer Biomark.: Section a of Disease Markers*. [online]. 2010, sv. 7. č. 2, s. 65-72 [cit. 2015-03-04]. DOI:10.3233/CBM-2010-0148. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178264>

herpesviru. V tomto případě jsou pak zdrojem TK proliferující buňky imunitního systému.(120, 121)

Stanovení hodnot TK není možné použít pro screening ani určení diagnózy. Tento marker slouží jako doplňkový marker v případě maligních onemocnění, kdy se rozhoduje o agresivitě nádorového bujení, tzn. stupni proliferace.(122)

### **1.3.7 TKÁŇOVÝ POLYPEPTIDICKÝ ANTIGEN (TPA)**

TPA je cirkulující komplex polypeptidových fragmentů cytokeratinů 8, 18 a 19. Poprvé byl prokázán v r. 1957 jako antigen epiteliálních buněk karcinomů. Je tvořen normálními i nádorovými buňkami. Fyziologicky je TPA produkován trofoblastem placenty, dále pak játry, plícemi, střevem a ledvinami vyvíjejícího se plodu.(123)

TPA je nespecifický nádorový marker, který umožňuje zachytit maligní růst v různých orgánech. Ke zvýšení sérových hladin dochází při výrazném zvýšení buněčné proliferativní aktivity. Byl prokázán ve většině karcinomů, klidová zdravá tkáň jej neobsahuje. Jeho výskyt je však spojen s rychle se množícími epiteliálními buňkami plodu. Např. v těhotenství se zvyšuje během gestace (během 5 dnů po porodu se pak vrací k výchozím hodnotám), zvýšen je též u zánětů.(124)

---

**120** BUDIGOVÁ, E. et al. *Hladina sérové thymidinkinázy u pacientů s karcinomem plic a prsu*. Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně: Databáze tuzemských onkologických konferenčních abstraktů [online]. Linkos, 2011 [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/abstrakta/cislo/4478/>

**121** VALÍK, D. et al. Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi. *Klin.Biochem.Metab.* [online]. 2014, sv. 22, č.43, s. 22-39 [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/klinicka-biochemie-clanek/doporučení-k-využití-nádorových-markeru-v-klinické-praxi-48536>

**122** Thymidinkináza TK. In: *Imunoanalytické metody v diagnostice*: Číslo 5: Kurz imunoanalýzy 1: Nádorové markery [online]. Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: <http://oldweb.lfp.cuni.cz/journals/imj/1999/5/c313.html>

**123** VALÍK, D. et al. Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi. *Klin.Biochem.Metab.* [online]. 2014, sv. 22, č.43, s. 22-39 [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/klinicka-biochemie-clanek/doporučení-k-využití-nádorových-markeru-v-klinické-praxi-48536>

**124** TPA (tkáňový polypeptidický antigen), TPS (tkáňový polypeptidický specifický antigen). In: *Imunoanalytické metody v diagnostice*: Číslo 1: Nádorové markery a jejich stanovení [online]. Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: <http://oldweb.lfp.cuni.cz/journals/imj/1998/1/c413.html>

Zvýšené hladiny těchto antigenů můžeme nalézt u maligních nádorů hlavy a krku, dělohy, štítné žlázy, prsu, vaječníků, prostaty plic, močového měchýře a jiných, z nenkarcinogenních onemocnění jsou to záněty a benigní choroby plic, jater, pankreatu a urogenitálního systému.(125)

TPA je vhodné pro sledování průběhu onemocnění a efektu léčby některých solidních nádorů (Ca prsa, ovaria). Při úspěšné léčbě dochází u těchto markerů obvykle k výrazně rychlejšímu poklesu hodnot než u markerů diferenciacního typu.(126)

### ***1.3.8 TKÁŇOVÝ POLYPEPTIDICKÝ SPECIFICKÝ ANTIGEN (TPS)***

TPS je antigen velmi podobný antigenu TPA. Protilátka používaná k jejímu stanovení je namířena proti M3 epitopu molekuly TPA, což je hlavní epitop cytokeratinového fragmentu 18. Fyziologicky se TPS vyskytuje v trofoblastu placenty. Lze jej prokázat i v intenzivně se dělících epitelích různých orgánů vyvíjejícího se plodu.(127)

Je nalézán v malých koncentracích i ve tkáni močového měchýře, mléčné žlázy, plic a trávicího traktu zdravých dospělých. Je přítomen ve tkáni maligních nádorů. Imunohistochemická nebo kvantitativní analýza tkáňového TPS dosud nevedla k jednoznačným závěrům o jeho fyziologické úloze.(128)

Zvýšené hladiny těchto antigenů můžeme nalézt u maligních nádorů prsu, plic, hlavy a krku, dělohy, štítné žlázy, vaječníků, prostaty a jiných, ale může být zvýšen i u

---

**125** NEKULOVÁ, M., ŠIMÍČKOVÁ, M., VALÍK, D. Nádorové markery a epigenetické faktory. *Klin.Biochem.Metab.* [online]. Masarykův onkologický ústav, Brno, 2009, sv. 14, č. 3, s. 152–156. [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: [nts.prolekare.cz/cls/odkazy/kbm0603-152.pdf](http://nts.prolekare.cz/cls/odkazy/kbm0603-152.pdf)

**126** NEKULOVÁ, M., ŠIMÍČKOVÁ, M. *TPA/S*. Datový standard MZ ČR - verze 4: Webové služby pro distribuci číselníků datového standardu, DTD a schemat [online]. ©2015 [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: <http://ciselniky.dasta.mzcr.cz/CD/hypertext/MSAAM.htm>

**127** NEZBEDA, P. *Markery*. *Klinická biochemie* [online]. 22 s. [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: [http://ceva-edu.cz/pluginfile.php/2338/mod\\_resource/content/0/120504Markery\\_v4.pdf](http://ceva-edu.cz/pluginfile.php/2338/mod_resource/content/0/120504Markery_v4.pdf)

**128** AUSCH, C et al. Circulating cytokeratin 18 fragments and activation of dormant tumor cells in bone marrow of cancer patients. *Exp Ther Med*. 2010, sv. 1, č. 1, s. 9-12.

jiných onemocnění jako jsou záněty a benigní choroby plic, jater, pankreatu, trávicího ústrojí a urogenitálního systému.(129)

### **1.3.9 RŮSTOVÉ FAKTORY**

#### **1.3.9.1 IGF-1**

Inzulínu podobný růstový faktor (insulin-like growth factor, dříve somatomedin C) se řadí mezi polypeptidy a je regulován růstovým hormonem (GH). Tvoří se především v játrech a v malém množství i v ledvinách, srdci, plicích či tukové tkáni. Je produkován i chondroblasty, fibroblasty a osteoklasty. Ovlivňuje růst a vývoj kostí a tkání, řídí metabolismus, přežívání a diferenciaci buněk a podílí se na regeneraci tkání. Působí v mnoha chorobných procesech, včetně růstu nádorových buněk.(130, 131, 132)

IGF-1 vykazuje silné účinky při každé z klíčových fází vývoje zhoubného bujení, tedy buněčné proliferaci, apoptóze, angiogenezi a rozvoji metastáz. Způsobuje také rozvoj rezistence na chemoterapeutické látky.(133, 134)

IGF-1 má svůj specifický vazebný protein (IGFBP, insulin-like growth factor binding protein). Přibližně 98% IGF-1 je vždy vázáno na hlavní vazebný sérový protein IGFBP-3.(135, 136)

---

**129** XIE, S. et al. Serum tissue polypeptide-specific antigen is an independent predictor in breast cancer. *Acta Histochem.* 2014, sv. 116, č. 2, s. 372-6.

**130** SHERBET, G. *Growth factors and their receptors in cell differentiation, cancer and cancer therapy.* 1. vyd. Waltham, MA: Elsevier, 2011, xix, 347 s. Elsevier insights. ISBN 0123878195.

**131** DUPONT, J., LEROITH, D., Insulin and insulin-like growth factor I receptors: similarities and differences in signal transduction. *Hormone Research* [online]. 2001, sv. 55, Příloha 2, s. 22-6 [cit. 2015-04-17]. DOI: 10.1159/000063469. Dostupné z: <http://europepmc.org/abstract/med/11684871>

**132** MAOR, S.B. et al. Elevated insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) levels in primary breast cancer tumours associated with BSCA1 mutations. *Cancer Letters.* 2007, sv. 257, s. 236-43.

**133** LABAN, C., BUSTIN, S.A., JENKINS, P.J. The GH-IGF-I axis and breast cancer. *Trends in Endocrinology and Metabolism* [online]. 2002, sv. 14, č. 1, s. 28–34 [cit. 2015-04-06]. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1043-2760\(02\)00003-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1043-2760(02)00003-6). Dostupné z: <http://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/abstract/S1043-2760%2802%2900003-6>

**134** BUSTIN, S.A., JENKINS, P.J. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis and colorectal cancer. *Trends in Molecular Medicine* [online]. 2001, sv. 7, č. 10, s. 447–454 [cit. 2015-04-06]. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4914\(01\)02104-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4914(01)02104-9). Dostupné z: <http://www.cell.com/trends/molecular-medicine/abstract/S1471-4914%2801%2902104-9>



Jeho působení v buňkách je umožněno díky vlastnímu receptoru (IGFR1).(137)

IGF-1 se naváže na receptor IGFR1 a dojde k přenosu signálu uvnitř buňky po signální dráze. Jedná se o kaskádu reakcí, kdy je signál z receptoru přenášen do buňky a dále šířen v buňce až na místo své funkce či funkcí.(138)

Tato signální dráha je velmi důležitá pro zachování správné funkce a odolnosti buněk vůči zevním vlivům. V poslední době je v popředí zájmu její správné fungování v souvislosti s rozvojem maligního melanomu. Správná funkce signální dráhy IGF-1 hraje důležitou roli v odolnosti keratinocytů vůči ultrafialovému záření, a tedy pro potlačení rakovinného bujení v kůži. Pokud je IGFR1 v době ozáření ultrafialovými paprsky neaktivní, dojde u velkého množství keratinocytů k nevratnému poškození s následkem buněčné smrti. Některé přeživší keratinocyty se mohou i nadále množit, avšak s poškozenou DNA, což vede k možné karcinogenní mutaci.(139)

Bylo zjištěno, že buňky melanomů reagují na stimulaci pomocí IGF-1 v časném nádorovém stadiu, a to zvýšeným přežitím, růstem a tvorbou metastáz.(140) Až 80 % melanomů se nachází u pacientů starších 60 let, což je způsobeno sníženou expresí IGFR1 u stárnoucí kůži.(141)

---

**135** HWA, V., OH, Y., ROSENFELD, R.G. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocr.Rev.* [online]. 1999, sv. 20, č. 6, s. 761-87 [cit. 2015-04-06]. doi : 10.1210 / er.20.6.761. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10605625>

**136** BACH, L.A., FU, P., YANG, Z. Insulin-like growth factor-binding protein-6 and cancer. *Clin Sci (Lond)* [online]. 2013, sv. 124, č. 4, s. 215-29 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1042/CS20120343. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126425>

**137** BAXTER, R.C. Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs and intrinsic bioactivities. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* [online]. 2000, sv. 278, s. 967-976 [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10826997>

**138** KUČERA, R., TOPOLČAN, O. Systém IGF a nádory. *In vitro diagnostika, informační magazín.* 2011, č. 17, s. 10-13.

**139** LEWIS, D.A. et al. The IGF-1/IGF-1R signaling axis in the skin: a new role for the dermis in aging-associated skin cancer. *Oncogene.* [online]. 2010, sv. 29, č. 10, s. 1475-85 [cit. 2015-04-17]. DOI: 10.1038/onc.2009.440. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2837099/>

**140** ALL-ERICSSON, C. et al. Insulin-like growth factor-1 receptor in uveal melanoma: a predictor for metastatic disease and a potential therapeutic target. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* [online]. 2002, sv. 43, č. 1, s. 1-8 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773005>

**141** LEWIS, D.A. et al. The IGF-1/IGF-1R signaling axis in the skin: a new role for the dermis in aging-associated skin cancer. *Oncogene.* [online]. 2010, sv. 29, č. 10, s. 1475-85 [cit. 2015-04-17]. DOI: 10.1038/onc.2009.440. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2837099/>

Některé studie uvádí, že se zvýšené hodnoty IGF-1 ve vyšetřovaném séru objevili již 14 let před objevením nádoru. Vysoké hladiny IGF-1 souvisejí se vznikem dalších nádorů, jako je karcinom prostaty, karcinom prsu, kolorektální karcinom a další.(142)

Jelikož může IGF-1 působí svým účinkem proti apoptóze (řízené buněčné smrti) maligně transformovaných buněk, jsou v současnosti vyvíjeny léky na nádorová onemocnění, které fungují jako blokátory aktivity IGF-1, či jako látky, jenž vyvolávají zvýšenou produkci specifického vazebného proteinu IGFBP-3. Předpokládá se, že tento vazebný protein umožňuje při zvýšených koncentracích neutralizovat aktivitu IGF-1 v buňkách a zajišťuje tak zvýšenou apoptózu transformovaných nádorových buněk.(143)

### 1.3.9.2 EGF

EGF (Epidermal growth factor, epidermální růstový faktor) je růstový faktor, který je tvořený 53 aminokyselinami. Patří mezi mitogeny, tedy látky, jenž stimulují buněčné dělení, čili mitózu. EGF se podílí na řízení buněčného růstu, proliferace a diferenciaci.(144)

Nachází se v trombocytech, makrofázích, moči, slinách, plazmě a mateřském mléku. Jeho vliv na buňky je umožněn specifickým receptorem, nazývaným EGFR, který se nachází na povrchu buněk. Tento receptor, který je rovněž označován jako HER1 se řadí do skupiny receptorů, jenž jsou společné pro mnohé růstové faktory. HER1 mohou například využívat i růstové faktory jako je TGF $\alpha$ .(145)

---

**142** SMITH, G.D., GUNNELL, D., HOLLY, J. Cancer and insulin-like growth factor-I. A potential mechanism linking the environment with cancer risk. *BMJ* [online]. 2000, sv., č. 321, s. 847–848. 2009 [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11021847>

**143** *IGF-1 a zhoubné nádory*. Medicína: Odborné fórum lékařů a farmaceutů [online]. Věda pro praxi, 2000, roč. 10, č. 7, s. 17 [cit. 2015-04-03]. Dostupné z: [http://www.zdrava-rodina.cz/med/med1000/med1000\\_29.html](http://www.zdrava-rodina.cz/med/med1000/med1000_29.html)

**144** KING, R.C, STANSFIELD, W.D., MULLIGAN, P.K. *A dictionary of genetics*. 7. vyd. New York: Oxford University Press, 2006, x, 596 s. ISBN 0195307615.

**145** DVOŘÁK, B. Epidermal growth factor and necrotizing enterocolitis. *Clinics in perinatology* [online]. 2004, sv. 31, č. 1, s. 183–92. [cit. 2015-04-17]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2004.03.015>. Dostupné z: <http://www.perinatology.theclinics.com/article/S0095-5108%2804%2900016-8/abstract>

EGFR jsou nadměrně exprimovány v mnoha epiteliálních nádorech, např. prsu (146), močového měchýře a plic (147), mozku (148) a vaječníků (149).

V případě rakoviny prostaty vykazují vyšší expresi EGFR maligní epitelální tkáň než tkáň benigní.(150, 151)

Nadměrná tvorba EGFR může mít souvislost se zvýšeným růstem nádoru, tvorbou metastáz a horší prognózou.(152, 153)

V dnešní době se jako léky některých onkologických onemocnění používají inhibitory EGFR. Jsou vhodné zejména pro léčbu karcinomu v oblasti hlavy, krku a metastazujícího karcinomu kolorekta. Tyto léky jsou schopné nejen blokovat receptory, ale i tlumit autokrinní tvorbu TGF $\alpha$  a VEGF v buňce.(154)

- 
- 146** SAINSBURY, J. R. C., et al. Epidermal-growth-factor receptors and oestrogen receptors in human breast cancer. *The Lancet* [online]. 1985, sv. 325.8425, s. 364-366 [cit. 2015-04-17]. DOI:10.1016/S0140-6736(85)91385-6. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673685913856>
- 147** BERGER, M.S. et al. Evaluation of epidermal growth factor receptors in bladder tumours. *British Journal of Cancer* [online]. 1987, sv. 56, č. 5, s. 533-537 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2001894/>
- 148** LIBERMANN, T.A. et al. Amplification, enhanced expression and possible rearrangement of EGF receptor gene in primary human brain tumours of glial origin. *Nature* [online]. 1985, sv. 313, č. 5998, s. 144-147 [cit. 2015-04-17]. DOI:10.1038/313144a0. Dostupné z: <http://www.nature.com/nature/journal/v313/n5998/abs/313144a0.html>
- 149** GULLICK, W.J. et al. Expression of epidermal growth factor receptors on human cervical, ovarian, and vulval carcinomas. *Cancer Research* [online]. 1986, sv. 46, č. 1, s. 285-292 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/46/1/285.short>
- 150** CHING, K.Z. et al. Expression of mRNA for epidermal growth factor, transforming growth factor $\alpha$  and their receptor in human prostate tissue and cell lines. *Molecular and Cellular Biochemistry* [online]. 1993, sv. 126, č. 2, s. 151-158 [cit. 2015-04-17]. ISSN: 1573-4919 DOI:10.1007/BF00925693. Dostupné z: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00925693>
- 151** GLYNNE-JONES, E., GODDARD, L., HARPER, M.E. Comparative analysis of mRNA and protein expression for epidermal growth factor receptor and ligands relative to the proliferative index in human prostate tissue. *Human Pathology* [online]. 1996, sv. 27, č. 7, s. 688-694 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8698313>
- 152** GULLICK, W.J. Prevalence of aberrant expression of the epidermal growth factor receptor in human cancers. *British Medical Bulletin* [online]. 1991, sv. 47, č. 1, s. 87-96 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863851>
- 153** MODJTAHEDI, H., DEAN, C. The receptor for EGF and its ligands: expression, prognostic value and target for therapy in cancer. *Int. J. Oncol.* [online]. 1994, 4, 277-296 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21566922>
- 154** DVOŘÁK, B. Epidermal growth factor and necrotizing enterocolitis. *Clinics in perinatology* [online]. 2004, sv. 31, č. 1, s. 183-92. [cit. 2015-04-17]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2004.03.015>. Dostupné z: <http://www.perinatology.theclinics.com/article/S0095-5108%2804%2900016-8/abstract>

### 1.3.9.3 HGF

HGF (Hepatocyte growth factor, hepatocytární růstový faktor) je růstový faktor, jenž získal své jméno tím, že byl jeho výskyt poprvé popsán u buněk jaterní tkáně - hepatocytů. Má vliv na růst, pohyblivost a také diferenciaci buněk. Je produkován fibroblasty, přesněji mezenchymálními buňkami a podílí se na imunitních reakcích, zejména na úrovni buněk epiteloidního původu. HGF dokáže ovlivnit buněčné dělení a růst, díky čemuž hraje důležitou roli v angiogenezi, regeneraci tkání nebo také vzniku nádorů.(155, 156)

Působení faktoru HGF na buňku je umožněno díky receptoru pro růstový faktor hepatocytů (HGFR) jinak zvaný MET. Receptor MET se rovněž nachází na endotelových buňkách, neuronech, hepatocytech, hematocytoblastech a melanocytech.(157, 158)

MET je membránový receptor, při jehož aktivaci růstovým faktorem HGF dochází k aktivaci navazujících signálních drah, jenž ovlivňují proliferaci, diferenciaci, migraci a životnost buňky. Signalizace HGF-MET je potřebná pro podnícení buněčného růstu a tedy tvorbě tkání a vývinu orgánů v průběhu embryonálního i postnatálního vývoje. Signální dráha HGF-MET se rovněž podílí na rozvoji nádorového bujení a progresi některých nádorů, zároveň vyvolává tvorbu nových cév, jenž dodávají nádoru živiny a ten pak může metastazovat do dalších orgánů. Tato signální dráha je deregulována

---

**155** GALLAGHTER, J.T., LYON, M. Molecular structure of Heparan Sulfate and interactions with growth factors and morphogens. In: IOZZO, M.V. *Proteoglycans: structure, biology and molecular interactions*. Marcel Dekker Inc. New York, 2000, s. 27–59. ISBN-13: 978-0824703349

**156** RUBIN, J.S. et al. A broad spectrum human lung fibroblast-derived mitogen is a variant of hepatocyte growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* [online]. 1991, sv. 88, s. 415–419 [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824873>

**157** GENTILE, A., TRUSOLINO, L., COMOGLIO, P. M. The Met tyrosine kinase receptor in development and cancer. *Cancer Metastasis Rev.* [online]. 2008, sv. 27, č. 1, s. 85-94 [cit. 2015-04-06]. DOI:10.1007 / s10555-007-9107-6. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18175071>

**158** *The fields of HGF/c-Met involvement*. © 2002-2004. HealthValue: Portal to Biopharma [online]. [cit. 2015-05-06]. Dostupné z: <http://www.healthvalue.net/cmetfields.html>

u spousty nádorů, jako jsou např. nádory ledvin, jater, žaludku, kolorekta, prsu či mozku.(159, 160, 161)

Dnes se již v onkologické léčbě klinicky používají inhibitory HGF a blokátory MET receptoru.(162)

#### 1.3.9.4 TGF

TGF (Transforming growth factor, transformující růstový faktor) zahrnuje dva druhy polypeptidových růstových faktorů, nazývaných TGF- $\alpha$  a TGF- $\beta$ , které regulují buněčné dělení (proliferaci). Avšak tyto dva druhy TGF si nejsou geneticky ani strukturálně podobné a také jejich působení probíhá prostřednictvím různých receptorů.(163, 164)

Kromě toho, ne vždy podněcují buněčnou přeměnu. TGF- $\alpha$  jsou produkovány makrofágy, keratinocyty a cerebrálními buňkami. Fyziologicky způsobují růst a vývoj epitelové tkáně. Nadměrná tvorba TGF- $\alpha$  může být spojena se vznikem některých druhů nádorů.(165)

TGF- $\beta$  se v organizmu vyskytuje ve třech subtypech: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 a TGF- $\beta$ 3. Zvýšené vylučování těchto tří podtypů souvisí s onemocněním pojivové tkáně, jež je

---

**159** KEMPL, L.E., MULLOY, B., GHERARDI, E. Signalling by HGF/SF and Met: the role of heparansulphate co-receptors. *Biochem. Soc. Trans.* [online]. 2006, sv. 34, č. 3, s. 414–7 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1042 / BST0340414 . Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16709175>

**160** SEIDEN-LONG, I.M. et al. Transcriptional targets of hepatocyte growth factor signaling and Ki-ras oncogene activation in colorectal cancer. *Oncogene*. 2006, SV. 25, s. 91-102. ISSN: 0950-9232.

**161** NAKAMURA, T. et al. Hepatocyte growth factor twenty years on: Much more than a growth factor. *J Gastroenterol Hepatol.* [online]. 2011, sv. 26, Příloha 1, s. 188-202 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06549.x. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199531>

**162** GIORDANO, S. Rilotumumab, a mAb against human hepatocyte growth factor for the treatment of cancer. *Curr.Opin. Mol. Ther.* [online]. 2009, sv. 11, č. 4, s. 448–455 [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19649990>

**163** RÉDEI, G. *Encyclopedia of genetics, genomics, proteomics, and informatics*. 3. vyd. New York: Springer, c2008, 1134 s. Springer reference. ISBN 9781402067556.

**164** MATT, P. et al. Circulating transforming growth factor- $\beta$  in Marfan syndrome. *Circulation* [online]. 2009, sv. 120, č. 6, s. 526-32 [cit. 2015-04-17]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841981. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635970>

**165** *Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology*. 2. vyd. Ed. Richard Cammack. Oxford: Oxford University Press, c2006, xv, 720 s. ISBN 0198529171.

známé pod názvem Marfanův syndrom. Rovněž souvisí s rozvojem některých druhů nádorů.(166)

Fiziologicky se účastní na regeneraci tkání, dále kontroluje buněčnou proliferaci a diferenciaci, podílí se na embryonálním vývoji a regulaci imunitního systému.(167, 168, 169)

Působení růstových faktorů TGF- $\alpha$  a TGF- $\beta$  je umožněno pomocí dvou druhů receptorů. TGF- $\alpha$  využívá spolu s EGF receptory typu HER. Faktor TGF- $\beta$  pak využívá jiný typ receptorů, který se nazývá TGFBR.(170)

### 1.3.9.5 VEGF

VEGF (Vascular endothelial growth factor, vaskulární endoteliální růstový faktor) jedná se o protein, který je produkován buňkami a podněcuje vasculogenezi (proces tvorby cév de novo z progenitorových kmenových buněk) a angiogenezi (vznik nových cév z již existujících cév, např. pučením, vchlipováním, či podélným dělením původní cévy).(171, 172, 173)

---

**166** MATT, P. et al. Circulating transforming growth factor- $\beta$  in Marfan syndrome. *Circulation* [online]. 2009, sv. 120, č. 6, s. 526-32 [cit. 2015-04-17]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841981. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635970>

**167** FREI, R. et al. Funkce růstových faktorů v lidském organismu a jejich využití v medicíně, zejména v ortopedii a traumatologii. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae čechoslovaca*, 2008, sv. 75, č. 4, s. 247-252. ISSN: 0001-5415.

**168** VIKLICKÝ, I., MATL, O. Transformující růstový faktor (TGF-beta) a transplantace ledviny. *Časopis lékařů českých* [online]. 2002, s. 601-605 [cit. 2015-04-06]. ISSN 1803-6597. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-clanek/transformujici-rustovy-faktor-tgf-beta-a-transplantace-ledviny-25710>

**169** ENGELS, E.A et al. Circulating TGF- $\beta$ 1 and VEGF and risk of cancer among liver transplant recipients. *Cancer Med.* [online]. 2015 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1002/cam4.455. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.455/full>

**170** NELSON, S.M., YATES, R.W, FLEMING, R. Serum anti-Mullerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles - implications for individualization of therapy. *Human Reproduction* [online]. 2007, sv. 22, č. 9, s. 2414–2421 [cit. 2015-04-17]. DOI: 10.1093/humrep/dem204. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636277>

**171** KLENER, P. *Klinická onkologie*. 2010, sv. 23, č. 1, s. 14-20. ISSN 0862-495X.

**172** TOMANEK, R., WEI, Z., XINPING, Y. Growth factor activation in myocardial vascularization: Therapeutic implications. *Molecular and Cellular Biochemistry* [online]. 2005, sv. 264, č. 1, s. 3-11 [cit. 2015-04-17]. DOI:10.1023/B:MCBI.0000044369.88528.a3. ISSN0300-8177. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3017821/>

Fyziologickou funkcí VEGF je vytváření cév během vývoje embrya a znovuvytváření cév po zranění svalů a také kolaterálních cév pro překonání míst, kde je cévní řečiště neprůchodné.(174)

Tento růstový faktor slouží také ke zvýšení celkové permeability cév.(175)

VEGF má rovněž vliv na neurogenní působení. Chrání totiž nervové buňky před apoptózou (buněčná smrt) a stimuluje neuroregeneraci.(176)

Veškeré nádory se nemohou rozrůstat bez dostatečného přísunu živin a kyslíku. Za podpory VEGF jsou nádorové buňky schopny růst a metastazovat. Zvýšená tvorba VEGF bývá podnícena v buňkách, jenž nemají dostatek kyslíku. Růstový faktor VEGF je rozpoznán receptory na povrchu cév, respektive na jejich endotelových buňkách. VEGF jsou místem působení léků, blokátorů VEGF receptorů, které inhibují angiogenezi. Takovéto inhibitory potlačují tvorbu nových cév v tumoru. Výše uvedené léky se již klinicky používají a to zejména v onkologické léčbě generalizovaného karcinomu ledvin a gastrointestinálních stromálních nádorů.(177, 178)

#### 1.3.9.6 Osteoprotegerin (OPG)

Jedná se o glykoprotein, jenž obsahuje 401 aminokyselinových zbytků. Byl objeven při výzkumu molekul, které jsou příbuzné s tumor nekrotizujícím faktorem (TNF). OPG

---

**173** GERHARDT, H. VEGF and endothelial guidance in angiogenic sprouting. *Organogenesis*. 2008, sv. 4, č. 4, s. 241-246. ISSN1547-6278.

**174** SHAH, DK. et al. Thiazolidinediones decrease vascular endothelial growth factor (VEGF) production by human luteinized granulosa cells in vitro. *Fertility and Sterility* [online]. 2010, sv. 93, č. 6, s. 2042-7 [cit. 2015-04-17]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.059>. Dostupné z: <http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2809%2900478-6/abstract>

**175** ROBINSON, C.J., STRINGER, S.E. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J. Cell. Sci.* [online]. 2001, sv. 114, č. 5, s. 853-865 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181169>

**176** SUN, F.Y., GUO, X. Molecular and cellular mechanisms of neuroprotection by vascular endothelial growth factor. *J Neurosci Res.* [online]. 2005, sv. 79, č. 1-2, s. 180-184. [cit. 2015-04-17]. DOI: 10.1002/jnr.20321. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jnr.20321/abstract?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=false>

**177** BROWN, D.M. et al. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology* [online]. 2009, sv. 116, č. 1, s. 57-65 [cit. 2015-04-17]. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.10.018. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118696>

**178** VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor). Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně: Slovníček [online]. Linkos, ©2015 [cit. 2015-05-04]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/slovnicek/vegf-vaskularni-endotelialni-rustovy-faktor/>

je cytokinový receptor a je produkován především osteoblasty (kostními buňkami) a buňkami stromatu, jenž představuje vazivovou tkáň, která podepírá, vystýlá či vyplňuje prostor žláz, tkání, orgánů či nádorů.(179)

Je důležitým regulátorem remodelace kostí, a to prostřednictvím jeho klíčové role při osteoklastogenezi. OPG inhibuje osteoklastogenezi vazbou RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B). RANKL je ústřední a rychle účinkující transkripční faktor pro geny související s imunitní odpovědí, regulací zánětu, přežíváním a diferenciací buněk.(180)

Někteří autoři uvádí, že OPG marker hraje důležitou roli v nádorové angiogenezi, což je klíčový proces pro vývoj nádorů a jejich metastáz. Zvýšená exprese tohoto markeru u invazivního nádoru souvisí s vyvoláním progresu a metastáz. U maligních tumorů produkují nádorové buňky zvýšené množství RANKL. Současně dochází ke zpomalení tvorby OPG, což má za následek zvýšenou kostní resorpci.(181)

### 1.3.9.7 Osteopontin (OPN)

Jedná se o glykoprotein, složený ze 300 aminokyselin, který se nachází v extracelulární matrix a je syntetizován pomocí různých typů buněk, jako jsou např. fibroblasty, osteoblasty, některými buňkami kostní dřene, makrofágy, buňkami hladkého svalstva, myoblasty, endoteliálními buňkami a dalšími. OPN působí jako důležitý faktor v remodelaci kostí. OPN hraje významnou roli při kotvení osteoklastů na minerální kostní matrix a zahajuje tak resorpci kosti.(182, 183)

---

**179** SCHOPPET, M., PREISSNER, . KT., HOFBAUER, L.C. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* [online]. 2002, sv. 22, č. 4, s. 549–53. [cit. 2015-4-19]. DOI : 10.1161/01.ATV.0000012303.37971.DA. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11950689>

**180** STEJSKAL, D. et al. Osteoprotegerin a jeho ligant. *Prakt. Lék.* [online]. 2002, č. 4, s. 191-193 [cit. 2015-03-18]. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/prakticky-lekar-clanek/osteoprotegerin-a-jeho-ligand-24853>

**181** TSUKAMOTO, S. et al. Clinical significance of osteoprotegerin expression in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2011, sv. 17, č. 8, s. 2444-50.

**182** WANG, K.X, DENHARDT, D.T. Osteopontin: role in immune regulation and stress responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008, sv. 19, č. 5-6, s. 333-45.

**183** ASHOZAWA, N. et al. Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates A(II)-induced DNA synthesis and collagen gel contraction. *J. Clin. Invest.* [online]. 1996, sv. 98, č. 10, s. 2218–27 [cit. 2015-04-02]. DOI: 10.1172/JCI119031. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8941637>



Je také významným faktorem podílejícím se na procesech hojení ran, imunitních odpovědích a je významným antiapoptotickým faktorem.(184)

Bylo prokázáno, že OPN je nadměrně exprimován u různých druhů nádorů, jako jsou např. rakoviny plic, prsu, tlustého střeva, žaludku, vaječníků a melanomu.(185)

Byly zaznamenány zvýšené hladiny tohoto markeru v séru u pacientů s pokročilým či metastazujícím nádorovým onemocněním.(186)

#### 1.4 DIAGNOSTIKA NÁDORŮ

V časném stadiu nádorového onemocnění jsou pacienti většinou bez jakýchkoliv příznaků. Diagnostický práh nádorových markerů umožňuje v příznivých případech odhalit nádor o hmotnosti 1 mg, tedy asi  $10^6$  maligních buněk.

Běžnými diagnostickými metodami, jako jsou RTG, CT či mammograf, se odhalí tumor, který obsahuje nejméně  $10^9$  buněk, tedy nádor o průměru 1-2 cm. Takto velký nádor je již schopen metastazovat.(187)

Nádorové markery tedy pomáhají diagnostikovat nádorové onemocnění již v prvních stádiích. V praxi probíhá diagnostika nádorového onemocnění tak, že pokud je na rakovinu podezření, tedy že se projeví nějakým příznakem nebo na ni lékař usoudí z anamnézy, odebere se pacientovi krev a podle výsledku hladiny nádorových markerů se dá určit, zda se opravdu jedná o nádorové onemocnění (nebo i sekundární metastázy) a nebo jsou pacientovy potíže důsledkem jiného onemocnění.(188)

---

**184** SODEK, J. GANSS, B. Osteopontin. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000, sv. 11, č. 3, s. 279-303.

**185** WANG, K.X, DENHARDT, D.T. Osteopontin: role in immune regulation and stress responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008, sv. 19, č. 5-6, s. 333-45.

**186** KADKOL, S.S et al. Osteopontin expression and serum levels in metastatic uveal melanoma - a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006, sv. 47, č. 3, s. 802-6.

**187** SPRINGER, D. *Patobiochemie rakoviny: Nádorové markery.* [online]. ÚKBLD VFN a 1.LF UK Praha 2, 114 s. [cit. 2015-04-03]. Dostupné z: <http://ulbld.lf1.cuni.cz/file/714/Patobiochemie%20rakoviny%20a%20tumorov%C3%A9%20markery%20%28V%C5%A0%20%29-%20Springer%20D.pdf>

**188** MAYO CLINIC STAFF. *Cancer blood tests: Lab tests used in cancer diagnosis.* Mayo Clinic: Diseases and Conditions Cancer [online]. PRUTHI, S. (ed.) [cit. 2015-05-14]. Dostupné z: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cancer/in-depth/cancer-diagnosis/art-20046459>

## **2 CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY**

### **2.1 CÍL PRÁCE**

S využitím multiplexové analýzy vyhledat biomarker vhodný pro screening a časnou diagnostiku karcinomu prsu, ovarií nebo prostaty.

### **2.2 HYPOTÉZY**

**H1:** Nový biomarker dokáže odlišit populaci s maligním nádorem prsu, ovarií nebo prostaty od zdravé populace.

**H2:** Nový biomarker dokáže odlišit populaci s benigním nádorem prsu, ovarií nebo prostaty od populace s maligním nádorem prsu, ovarií nebo prostaty.

## 3 METODIKA

### 3.1 IMUNOANALYTICKÉ METODY

Principy použitých imunoanalytických metod

#### 3.1.1 IMUNORADIOMETRICKÁ ANALÝZA (IRMA)

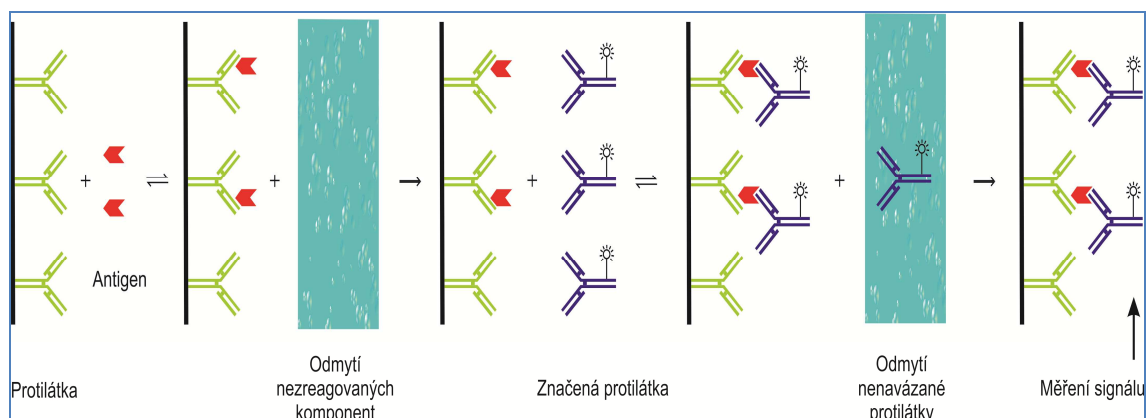
Jedná se o imunoradiometrické stanovení, které se řadí mezi nekompetitivní imunoanalytická stanovení. IRMA soupravy fungují na bázi fixace jedné protilátky na pevnou fázi (plastovou stěnu zkumavky). Po přidání séra, jenž obsahuje analyt (antigen) dojde k navázání tohoto analytu na protilátku, která je fixovaná na stěně zkumavky. Po promytí vhodným roztokem a odstranění nenavázaných částí antigenu se přidává druhá protilátka (tracer), která je značená radioaktivním  $I^{125}$ . Následně se odmyjí nenavázané reagentie a pokračuje se měřením vázané radioaktivity. Vázaná radioaktivita je přímo úměrná k množství analytu ve vzorku.(189, 190)

---

189 EKINS, R.P. Assay design and quality control. In: BIZOLLON, CH.A. *Radioimmunoassay*. North Holland, Amsterdam: Elsevier, 1979, s. 239-255. ISBN 0-444-80154-5.

190 Radioimunologické metody (RIA, IRMA). Jaderná chemie cz: Klub studentů jaderné chemie [online]. KJCH, © 2015, s. 21 [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: <http://www.fjfi.cvut.cz/kjch/materialy/RCHP/RIA.PDF>

Obrázek č. 1: Princip IRMA (191)



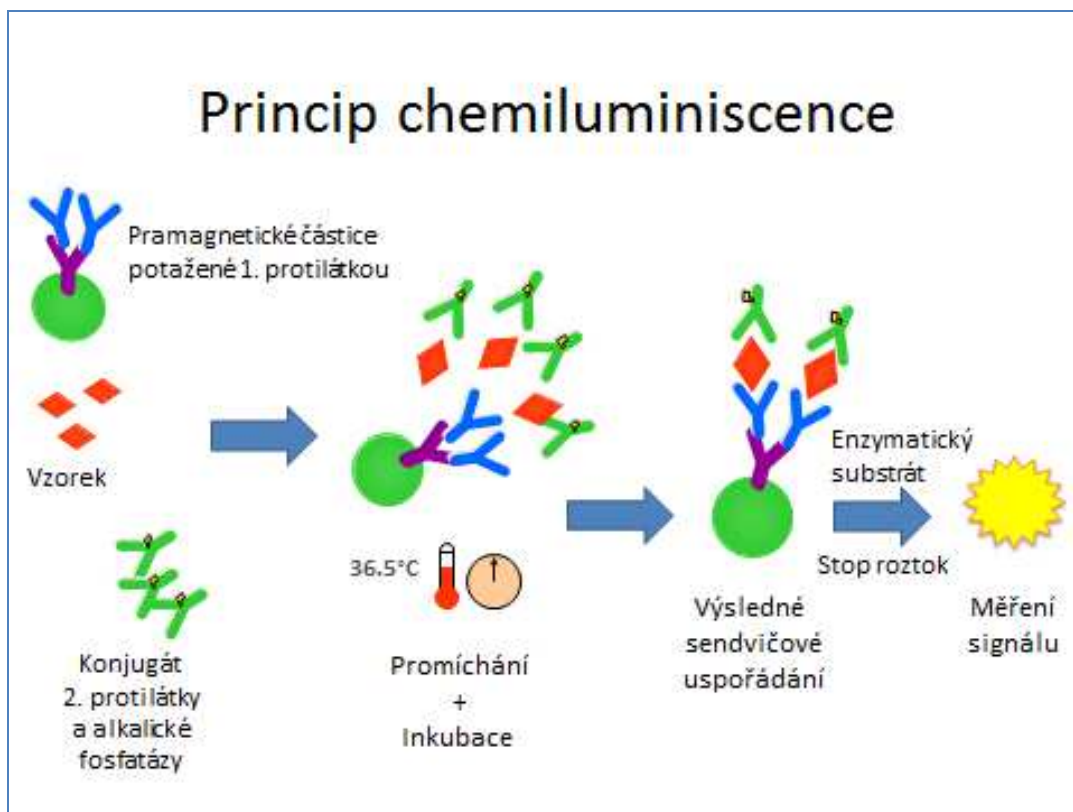
### 3.1.2 CHEMILUMINISCENČNÍ ANALÝZA (CLIA)

Tato metoda je založena na principu imunoenzymatické chemiluminiscenční analýzy (Obr. č. 2). Dochází k reakci mezi dvěma monoklonálními protilátkami a dvěma epitopy (oblast antigenu na kterou se váží protilátky) analytu (antigenu). Jedna protilátka je vázána na magnetických částicích, druhá na sobě nese alkalickou fosfatázu (ALP). Po inkubaci se provede magnetická separace a promytí. Následně se přidává chemiluminiscenční substrát a po proběhnutí reakce s ALP se provede luminometrické měření. Světlo, které tato reakce vytvoří, je opět přímo úměrná koncentraci analytu.(192)

191 KARLÍKOVÁ, M., TOPOLČAN, O. (ed.). *Principy imunoanalytických metod pro mediky*. Polypress 2013, 80 s.

192 PRICE, C.P., Newman, D.J. Principles and Practice of Immunoassay. 2. vyd. *European Journal of Immunogenetics* [online]. 1998, sv. 22, č. 4., s. 327–328 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1046/j.1365-2370.1998.00119.x

Obrázek č. 2: Princip CLIA (193)

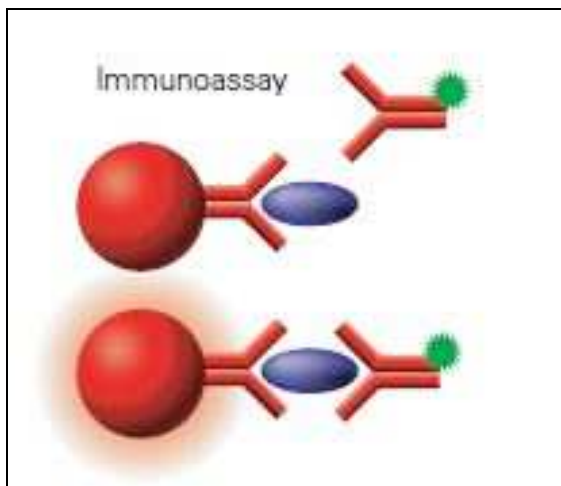


### 3.1.3 MULTIPLEXOVÉ IMUNOANALÝZY

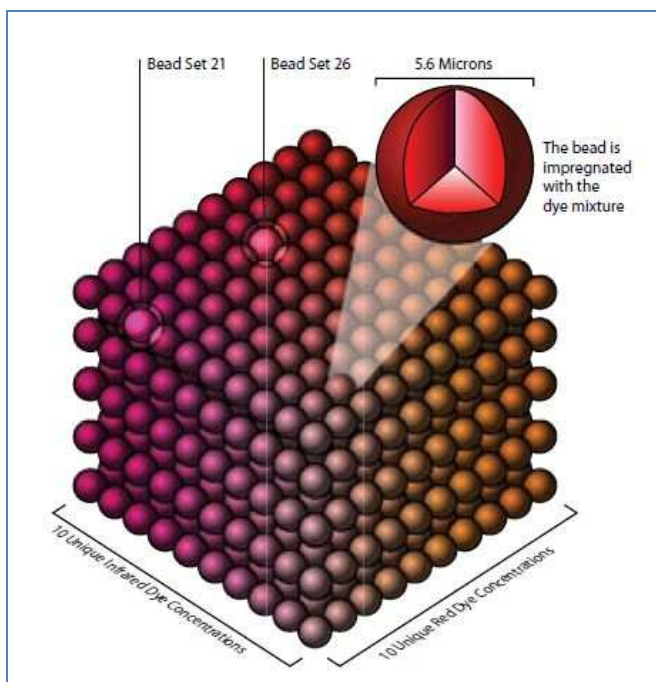
Fungují na principu vazby antigenu na protilátku, jenž je navázána na povrch barevně kódovaných mikrokuliček (Obr. č. 3, 4 a 5). Stanovení množství navázané látky je umožněno díky druhé protilátce, která je spojená s fluorescenční molekulou. Samotné měření pak probíhá na speciálním přístroji na bázi průtokového cytometru pomocí dvou laserů. Cytometr zjišťuje jedním laserem spektrální kód kuličky, tedy druh analytu a druhým laserem množství navázané druhé protilátky, tedy množství analytu. Koncentrace jednotlivých analytů se následně vypočítávají podle standardních kalibračních křivek. Jelikož tyto metody kombinují imunoanalýzu s průtokovou cytometrií, lze stanovit větší množství analytů v jediném vzorku, jehož objem

představuje 10–50  $\mu\text{l}$ , během jediného měření. Běžně se dnes stanovuje až 24 různých analytů v jediném měření.(194)

**Obrázek č. 3: Reakce antigenu a protilátky (195)**



**Obrázek č. 4: Destička s mikrokuličkami (196)**

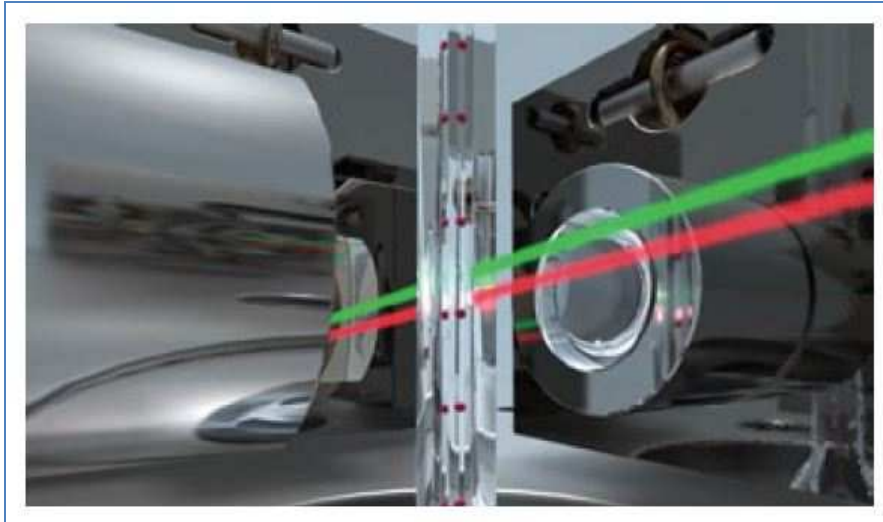


**194** VRZALOVA, J. et al. Test of ovarian cancer multiplex xMAP technology panel. *Anticancer Res.* 2009, sv, 29, č. 2, s. 573-6.

**195** BIO RAD [online]. Bio-Rad Laboratories, 2015 [cit. 2015-05-17]. Dostupné z: <http://www.bio-rad.com/>

**196** BIO RAD [online]. Bio-Rad Laboratories, 2015 [cit. 2015-05-17]. Dostupné z: <http://www.bio-rad.com/>

**Obrázek č. 5: Měření pomocí dvou laserů (197)**



### **3.2 STATISTICKÉ METODY**

Statistická analýza byla provedena s využitím softwaru S.A.S. (Statistical Analysis Software), (SAS Institute Inc., USA).

Pro měřené parametry byly počítány základní statistické údaje jako průměr, medián, horní a dolní kvartil, minimum a maximum. Na porovnání distribucí jednotlivých parametrů v různých skupinách a podskupinách byly použity Kruskal-Wallisův a Wilcoxonův test. S ohledem na gaussovské či negaussovské distribuce hodnot byly použity parametrické či neparametrické testy. U věkově závislých parametrů byla použita adjustace na věk, pokud porovnávané soubory vykazovaly statisticky významné rozdíly při porovnání věkových parametrů.

### 3.3 SOUBORY PACIENTŮ, VZORKY A POUŽITÉ METODY

#### 3.3.1 KARCINOM PRSU

##### 3.3.1.1 Soubory pacientů

Sledovaný soubor čítal celkem 103 pacientek s nádory prsu. Z toho 82 pacientek s karcinomem prsu a 21 s benigním nádorem prsu. Jednalo se o pacientky operované na chirurgické klinice FN Plzeň. Věková charakteristika souborů žen v době stanovení diagnózy je obsažena v Tabulce č. 3.

**Tabulka č. 3: Věková charakteristika souborů žen s nádory prsu**

Diagnóza	N	Věk				p-value Wilcoxon test
		Průměr	Medián	Min.	Max.	
Ca prsu	82	62.8	64	8	4	0.0026
Benigní nádor	21	42.2	42	7	1	

Veškeré nálezy byly histologicky ověřeny.

##### 3.3.1.2 Stanovované vzorky

Sérové i plazmatické vzorky byly odebírány předoperačně. Vzorky venózní krve byly odebírány za pomoci odběrového systému VACUETTE (Greiner, Rakousko). Krevní vzorky byly centrifugovány 10 minut při 1700 x g, poté zamraženy při -80°C. Vzorky byly rozmrazeny pouze 1x a to před samotnou analýzou.





**Tabulka č. 4: Věková charakteristika souboru pacientů**

Diagnóza	N	Věk				<i>p-Value</i> Wilcoxon test
		Průměr	Medián	Min.	Max.	
<b>Ca prostaty</b>	<b>72</b>	<b>68.67</b>	<b>67</b>	<b>50</b>	<b>82</b>	<b>0.4572</b>
<b>Benigní nález</b>	<b>126</b>	<b>67.49</b>	<b>66</b>	<b>54</b>	<b>84</b>	

Ve všech případech jsem měla k dispozici výsledek palpačního vyšetření prostaty, sonografii a objem prostaty a histologický nález biopsie prostaty.

### **3.3.2.2 Stanovované vzorky**

Sérové i plazmatické vzorky byly odebírány zásadně před palpačním vyšetřením prostaty, předoperačně nebo před zahájením jakéhokoliv typu léčby. Vzorky venózní krve byly odebírány za pomoci odběrového systému VACUETTE (Greiner, Rakousko). Krevní vzorky byly centrifugovány 10 minut při 1700 x g, poté zamrazeny při -80°C. Vzorky byly rozmrazeny pouze 1x a to před samotnou analýzou.

### **3.3.2.3 Použité metody**

U všech nemocných bylo vyšetřeno celkové PSA (tPSA), a pokud bylo v rozmezí 0-30 µg/l, bylo doplněno o vyšetření freePSA (fPSA) a [-2]proPSA. Všechny výše uvedené markery byly stanoveny chemiluminiscenční metodou na přístroji Unicel DxI 800 (Beckman Coulter, USA) a vypočteny hodnoty %freePSA a phi podle vzorců uvedených v Tab. č. 5.

Tabulka č. 5: Výpočet %fPSA a phi

<b>% freePSA</b>	<b>% freePSA = (freePSA/tPSA) x 100</b>
<b>Phi</b>	<b>phi = ([-2]proPSA /freePSA) x <math>\sqrt{tPSA}</math></b>

### 3.3.3 KARCINOM OVARIÍ

#### 3.3.3.1 Soubory pacientů

Pro tento typ nádoru jsem vyhodnotila výsledky sérových vyšetření 137 pacientek gynekologicko-porodnické kliniky FN Plzeň. 116 žen bylo s benigním nádorem ovarií a 21 žen bylo s karcinomem ovarií. Věková charakteristika souborů žen v době stanovení diagnózy je obsažena v Tab. č. 6.

Tabulka č. 6: Věková charakteristika souborů pacientek

Diagnóza	N	Věk				<i>p-Value</i> Wilcoxon test
		Průměr	Medián	Min.	Max.	
<b>Ca ovarií</b>	<b>21</b>	<b>64.37</b>	<b>63</b>	<b>47</b>	<b>82</b>	<b>0.5726</b>
<b>Benigní nádor ovarií</b>	<b>116</b>	<b>66.28</b>	<b>65</b>	<b>47</b>	<b>88</b>	

Veškeré nálezy byly histologicky ověřeny.

#### 3.3.3.2 Stanovované vzorky

Sérové i plazmatické vzorky byly odebírány předoperačně nebo před zahájením jakéhokoliv typu léčby. Vzorky venózní krve byly odebírány za pomoci odběrového systému VACUETTE (Greiner, Rakousko). Krevní vzorky byly centrifugovány

10 minut při 1700 x g, poté zamraženy při -80°C. Vzorky byly rozmrazeny pouze 1x a to před samotnou analýzou.

### 3.3.3.3 Použité metody

Sérové hladiny HE4 a CA125-3 byly měřeny za použití analytického systému Architect i1000 (Abbott, USA). Dále byly vypočítány ROMA indexy podle metodiky Moore et al (198) a jejich hodnoty porovnány se sérovými hodnotami HE4 a CA125. Rovnice pro výpočet ROMA indexu ukazuje Tab. č. 7. V použití jsou dva ROMA indexy, tedy ROMA1 (pro výpočet u premenopauzálních žen) a ROMA2 (pro výpočet u postmenopauzálních žen). Hodnotila jsem soubor žen po menopauze, proto je použit index ROMA2.

Tabulka č. 7: Výpočet ROMA2 indexu

<b>ROMA2 (%)</b>	<b><math>ROMA2 = \exp(PI_2) / [1 + \exp(PI_2)] \times 100</math></b>
<b><math>PI_2</math></b>	<b><math>PI_2 = -8.09 + 1.04 \times \text{LN}[HE4] + 0.732 \times \text{LN}[CA125]</math></b>

Pro určení menopauzálního status žen byla použita metodika Čepický a spol., kdy hodnota FSH  $\geq 40$  IU/l znamenala postmenopauzální stav.(199)

---

**198** MOORE, R.G. et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol.* [online]. 2011, sv. 118, č. 2, s. 280-288 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318224fce2. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3594110/>

**199** ČEPICKÝ, P., BURDOVÁ, M., CIBULA, D. Doporučení k hormonální terapii a substituci perimenopauzy a postmenopauzy. *Česká gynekologie* [online]. 2006, č. 2, s. 150-152 [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/vyhledavani?from=5&search=%C4%8CEPICK%C3%9D%2C+P.%2C+BURDOV%C3%81%2C+M.%2C+CIBU&journal=>

### 3.3.4 MELANOM

#### 3.3.4.1 Soubory pacientů

Sledovaný soubor čítal celkem 242 osob. 103 pacientů oddělení plastické chirurgie FN Plzeň s diagnostikovaným maligním melanomem a kontrolní skupinu v počtu 139 zdravých osob. Věková charakteristika obou souborů v době stanovení diagnózy je uvedena v Tab. č. 8.

Tabulka č. 8: Věková charakteristika melanomové a kontrolní skupiny

Diagnóza	N	Věk				p-value Wilcoxon test
		Průměr	Medián	Min.	Max.	
Melanom	103	56.7	57	16	84	0.0012
Kontrolní skupina	139	56.2	55	17	87	

Veškeré nálezy byly histologicky ověřeny.

#### 3.3.4.2 Stanovované vzorky

Sérové i plazmatické vzorky byly odebírány v době stanovení diagnózy, před operačním zákrokem. Vzorky venózní krve byly odebírány za pomoci odběrového systému VACUETTE (Greiner, Rakousko). Krevní vzorky byly centrifugovány 10 minut při 1700 x g, poté zamrazeny při -80°C. Vzorky byly rozmrazeny pouze 1x a to před samotnou analýzou.

### **3.3.4.3 Použité metody**

Pazmatické hladiny OPG, OPN, EGF a VEGF byly stanoveny pomocí kitu pro multiplexovou analýzu Milliplex Map kit (Millipore Corporation, USA). Měření bylo provedeno na přístroji Bio-Plex MAGPIX Multiplex Reader (Bio-Rad Laboratories, USA).

## 4 VÝSLEDKY

### 4.1 KARCINOM PRSU

U všech pacientek jsem měla k dispozici histologický nálezu. Mohla jsme tedy soubor pacientek rozdělit do tří skupin podle závažnosti nádorového onemocnění. Hodnoty analytů v jednotlivých stadiích jsem statisticky vyhodnotila a provedla srovnání s hodnotami markerů u benigních nádorů. Výsledky uvádí Tab. č. 9. Zajímalo mne, zda se hodnoty analytů v jednotlivých nádorových stadiích statisticky významně liší od hodnot zjištěných u benigního nálezu.

Tabulka č. 9: Sérové a plazmatické hladiny biomarkerů u nádorů prsu

Parametr (jednotky)	Stadium	N	Průměr	Medián	Min.	Max.	<i>p-hodnota</i> Wilcoxon test
CEA (µg/l)	Benigní	21	1,75	1,20	0,50	5,10	-
	Ca I	43	1,61	1,24	0,50	7,40	0.5753
	Ca II	32	3,22	1,59	0,50	33,7	0.1731
	Ca III	7	3,70	3,70	2,80	4,60	0.0014
CA15-3 (kIU/l)	Benigní	21	11,70	11,0	10,0	17,0	-
	Ca I	43	14,3	12,6	10,0	26,0	0.2987
	Ca II	32	13,8	13,10	12,0	24,0	0.5127
	Ca III	7	42,0	30,0	18,0	78,0	0.0063
IGF1 (ng/ml)	Benigní	21	248	237	92,0	521	-
	Ca I	43	187	169	25	369	0.8871
	Ca II	32	186	166	32	384	0.9866
	Ca III	7	70	51	48	110	0.0167
IGFBP3 (ng/ml)	Benigní	21	3898	3739	2182	7121	-
	Ca I	43	3656	3721	2520	4874	0.5624
	Ca II	32	3891	3806	2199	6607	0.2172
	Ca III	7	3286	3142	2616	4100	0.3442
HGF (pg/ml)	Benigní	21	1799	1597	248	6861	-
	Ca I	43	2808	2851	336	7899	0.0051
	Ca II	32	3623	2993	292	15855	0.0079
	Ca III	7	12585	12585	3331	21838	< 0.0001

EGF (pg/ml)	Benigní	21	366	342	105	776	-
	Ca I	43	287	291	46	1976	0.4524
	Ca II	32	351	343	122	1746	0.2243
	Ca III	7	855	266	183	2115	0.9062

## 4.2 KARCINOM PROSTATY

Výsledky statistických vyhodnocení jednotlivých parametrů shrnuje Tab. č. 10. Pro rozlišení benigního nálezu v prostatě (zánět, benigní hyperplazie) jsou dle výsledků v Tab. č. 10 použitelné všechny testované markery. V Tab. č. 11 jsou uvedeny AUC pro všechny sledované parametry. Vypočítaný phi s AUC=0.8246 je nejužitečnějším markerem.

**Tabulka č. 10.: Porovnání markerů u ca prostaty a benigních nálezů**

Parametr (jednotky)	Diagnóza	N	Průměr	Medián	Min - Max	<i>p-Value</i> Wilcoxon test
tPSA (µg/l)	Ca prostaty	76	9.26	7.74	1.71 – 19.42	<0.0206
	Benigní	126	7.17	6.98	1.79 – 19.83	
fPSA/tPSA (%)	Ca prostaty	76	13.04	11.55	4.11 – 31.74	<0.0001
	Benigní	126	17.97	15.86	1.83 – 45.36	
[-2]proPSA (ng/l)	Ca prostaty	76	28.97	22.95	6.55 - 113	<0.0008
	Benigní	126	20.55	17.23	3.89 - 81.00	
Phi	Ca prostaty	76	73.66	67.12	32.29 – 211.1	<0.0001
	Benigní	126	44.27	36.85	15.05 - 83.60	

**Tabulka č. 11: AUC prostatických markerů**

	Metoda	AUC
1	Phi	0.8246
2	fPSA/tPSA	0.6977
3	proPSA	0.6523



	Metoda	AUC
4	PSA	0.6007

### 4.3 KARCINOM OVARIÍ

Výsledky statistických analýz jednotlivých skupin shrnuje Tab. č. 12 V Tab. č. 10 jsou uvedeny hladiny markerů HE4 a CA125 a je proveden výpočet indexu ROMA2. Wilcoxonovým testem je zhodnocena statistická významnost zjištěných rozdílů mezi karcinomem a benigním nádorem ovarií. V Tab. č. 13 jsou pak vypočítány další parametry, které nám ukazují přínos a využitelnost hodnocených analytů a ROMA2 indexu pro diagnostiku ca ovarií.

**Tabulka č. 12: Porovnání biomarkerů u ca ovarií a benigních ovariálních nádorů**

Parametr (jednotky)	Diagnóza	N	Průměr	Medián	Min - Max	<i>p</i> -Value Wilcoxon test
HE4 (pmol/l)	Ca ovarií	21	649.35	312	17.10 - 1842	<0.0001
	Benigní	116	52.19	37.50	25.70 - 3633	
CA125 (IU/l)	Ca ovarií	21	2349	295	32.80 - 44850	<0.0001
	Benigní	116	66.25	16.80	3.90 - 2345	
ROMA2 (%)	Ca ovarií	21	70.91	87.20	22.40 - 100	<0.0001
	Benigní	116	13.56	8.15	1.89 - 98.67	

**Tabulka č. 13: Analytické parametry ca ovarií a benigních ovariálních nádorů**

Parametr (jednotky)	AUC	Cut-off	Specificita	Senzitivita	PPV	NPV
HE4 (pmol/l)	0.92998	89.00	88.68	72.12	35.09	97.69
		112.00	95.00	72.86	54.12	98.03
CA125 (IU/l)	0.96120	36.00	85.76	95.19	36.21	99.05
		81.00	95.00	81.65	57.90	97.75
ROMA2 (%)	0.98442	26.00	87.88	95.88	42.12	99.01
		37.70	95.00	86.83	63.58	97.96

HE4: human epididymis protein 4; CA125: cancer antigen 125; ROMA2: risk of ovarian malignancy algorithm 2; AUC: area under the curve; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

#### 4.4 MELANOM

Pacienty melanomové skupiny jsem rozdělila podle Breslow skóre zjištěného z histologického vyšetření do čtyř skupin. Hodnoty analytů v jednotlivých skupinách podle Breslow skóre jsem statisticky vyhodnotila a provedla srovnání s hodnotami biomarkerů u skupiny zdravých osob. Výsledky uvádí Tab. č. 14. Zajímalo mne, zda se hodnoty analytů v jednotlivých stadiích dle Breslowa statisticky významně liší od hodnot zjištěných u zdravých osob. Dále jsem se zaměřila již jen na melanomovou skupinu. Vytvořila jsem dvě skupiny pacientů podle metastatického postižení sentinelových uzlin a porovnála naměřené hladiny biomarkerů v obou skupinách. Výsledky uvádí Tab. č. 15.

**Tabulka č. 14: Hodnoty biomarkerů u zdravých osob a u pacientů v jednotlivých skupinách Breslow skóre.**

Parametr (jednotky)	Stav	N	Průměr	Medián	Min.	Max.	p-hodnota Wilcoxon test
	Breslow skóre (mm)						
OPG (pg/ml)	Zdravé	139	244.7	234.1	120.8	513.3	-
	< 1	25	321.8	287.6	141.9	608.5	0.0239
	1 - 2	52	364.5	323.9	162.5	631.7	<0.0001
	2 - 4	19	289.4	298.0	179.4	408.6	0.0044
	> 4	7	521.3	500.7	341.5	832.7	<0.0001
OPN (pg/ml)	Zdravé	139	10363	8535	578.8	35141	-
	< 1	25	13774	12801	2022	35198	0.0327
	1 - 2	52	17134	15345	588.7	45817	0.0016
	2 - 4	19	20225	15986	5493	94563	<0.0001
	> 4	7	30245	24138	11342	62476	<0.0001
EGF (pg/ml)	Zdravé	139	33.19	22.00	3.20	324.0	-
	< 1	25	21.64	21.00	5.00	37.00	0.7482
	1 - 2	52	42.26	32.00	3.00	166.0	0.0273
	2 - 4	19	69.31	32.00	3.00	352.0	0.0250

	> 4	7	62.36	37.00	8.00	280.0	0.0287
VEGF (pg/ml)	Zdravé	139	206.5	87.24	16.00	1472	-
	< 1	22	120.1	80.56	16.00	369.4	0.5977
	1 - 2	52	456.0	131.6	16.00	2043	0.1016
	2 - 4	19	1004	96.28	16.00	5249	0.4329
	> 4	7	738.5	183.9	16.00	3753	0.1248

**Tabulka č. 15: Biomarker úrovně a sentinelových uzlin.**

Parametr (jednotky)	Stav	N	Průměr	Medián	Min.	Max.	<i>p</i> -hodnota Wilcoxon test
OPG (pg/ml)	<i>Negativní</i>	48	324.6	298.4	141.9	631.7	0.2158
	<i>Pozitivní</i>	27	274.5	275.7	162.5	429.9	
OPN (pg/ml)	<i>Negativní</i>	48	19634	14247	2553	45364	0.0021
	<i>Pozitivní</i>	27	28586	25244	15986	94563	
EGF (pg/ml)	<i>Negativní</i>	48	28.09	26.25	3.28	40.47	0.0114
	<i>Pozitivní</i>	27	114.3	80.15	9.54	352.0	
VEGF (pg/ml)	<i>Negativní</i>	42	392.5	105.8	16.00	5249	0.0027
	<i>Pozitivní</i>	23	1669	979.8	32.28	9868	
Breslow skóre (mm)	<i>Negativní</i>	48	1.7	1.8	0.2	5.5	0.0004
	<i>Pozitivní</i>	27	2.7	2.9	0.4	10.0	

## **5 DISKUZE**

Při důkladném prostudování problematiky laboratorní diagnostiky nádorů prsu, ovarií a prostaty jsem zjistila, že dle současných poznatků je v dnešní době důležité soustředit se především na rozlišování benigních nádorů od maligních než na hledání takového markeru, jenž by rozlišil zdravé osoby od osob s nádorovým onemocněním. Z tohoto důvodu jsem se ve své diplomové práci soustředila především na hypotézu H2 - nový biomarker, dokáže odlišit populaci s benigním nádorem prsu, ovarií nebo prostaty od populace s maligním nádorem prsu, ovarií nebo prostaty. Hypotézu H1 - nový biomarker dokáže odlišit populaci s maligním nádorem prsu, ovarií nebo prostaty od zdravé populace jsem použila pouze v případě maligního melanomu, kterého jsem do své práce začlenila z důvodu současné neuspokojivé laboratorní diagnostiky tohoto nádoru a neexistujících biomarkerů, jenž by se u tohoto onemocnění používaly v rutinní klinické praxi.

### **5.1 KARCINOM PRSU**

I když se terapeutické možnosti nádoru prsu každý rok zlepšují a na trh jsou uváděny nové generace onkologických léčiv, včasná diagnostika výrazně zvyšuje šance na úspěšnou léčbu a přežití pacientek. Ve své práci jsem si položila otázku, zda by nebylo možné použít růstové faktory pro zvýšení diagnostické výpovědní hodnoty panelu stávajících nádorových markerů, které se v diagnostice nádorů prsu používají. V současné době se nádorové markery používají zejména při kontrole terapie a follow-up pacientek. Pro použití v časně diagnostice či ve screeningu, nemají současně používané nádorové markery dostatečnou sensitivitu a specifitu. Jak je vidět v Tab. č. 9, CEA ani CA 15-3 nedosahují statisticky významných hodnot v prvním nebo druhém stadiu karcinomu prsu. Co se týká testovaných růstových faktorů, IGF1 ani jeho vazebný protein nevykazují statisticky významný rozdíl u benigních a maligních nádorů prsu. EGF též nevykázal statisticky významný rozdíl mezi hladinami u karcinomu prsu

v porovnání s benigním nádorem. Pouze HGF vykázal statisticky významně vyšší hladiny u všech třech sledovaných stadií karcinomu prsu (přibližně dvojnásobné) oproti benignímu nádoru. Růstový faktor HGF se dá podle výsledků řady studií považovat za marker upozorňující na vzrůstající proliferaci a agresivitu nádorového procesu. Mé zjištění ohledně HGF je v souladu s těmito názory.

Přes určité pokroky v laboratorní diagnostice ca prsu, zejména v DNA a RNA diagnostice, zůstává stále mamografický screening nevhodnější metodou vyhledávání ca prsu v populaci. Je zajímavé, že se již v letech 2012 a 2014 objevily práce (200, 201) původem ze Spojených států a Kanady, které považují mamografický screening za přežitý, či jeho přínos v technicky rozvinutých zemích za diskutabilní. Oba články uvádějí na datech ze Spojených států a Kanady, že díky rozvoji nových vyšetřovacích a především léčebných možností již není nutné „zatěžovat“ ženy mamografickým screeningem, protože po přínosu, který mamografický screening přinesl především v 80. letech minulého století, jsou jeho možnosti ve snížení mortality prakticky vyčerpány. Česká republika patří v úrovni zdravotní péče rozhodně k vyspělým zemím. V konfrontaci s výsledky mé práce a po diskuzi s onkology se však se závěry těchto studií nemohu ztotožnit.

## 5.2 KARCINOM PROSTATY

V současné době se nádorový marker PSA používá jak k follow-up (další sledování zachycených osob) a monitorování účinku terapie, tak je využíván k prvozáchytu karcinomu prostaty. Pro rozlišení benigního nálezu v prostatě (zánět, benigní hyperplazie) jsou dle Tab. č. 10 použitelné všechny PSA formy i vypočítávané parametry. U tPSA, které je nejdéle v klinickém použití není statistická významnost tak silná, jako u ostatních použitých prostatických parametrů. V Tab. č. 11 jsou uvedeny

---

200 BLEYER, A., WELCH, H.G. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* [online]. 2012, sv. 367, č. 21, s. 1998-2005 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1056/NEJMoa1206809. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1206809>

201 MILLER, A.B. et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* [online]. 2014, sv. 11, s. 348-366 [cit. 2015-04-06]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g366> . Dostupné z: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g366>

AUC (Area Under Curve) pro všechny sledované parametry. Vypočítaný phi s AUC=0.8246 je nejužitečnějším markerem v rozlišení maligního nádoru od benigních onemocnění prostaty.

I když má diagnostika karcinomu prostaty pomocí PSA stále určité nedostatky, které byly popsány v teoretické části, je PSA jedním z mála nádorových markerů, který je vážným kandidátem na využití ve screeningu ca prostaty. Ke zlepšení senzitivity a specificity se s úspěchem využívá stanovení volného PSA (fPSA). V poslední době bylo identifikováno několik izoforem fPSA jako prekurzorů PSA. Jeden z těchto prekurzorů [-2]proPSA je senzitivnějším markerem ca prostaty než PSA samotné. K dalšímu vylepšení senzitivity a specificity přispělo zavedení výpočtu indexu phi (Prostate Health Index – index zdravé prostaty, číslo vypočítané z hladin PSA, fPSA a [-2]proPSA). V současné době je k zahájení léčby nutné bioptické potvrzení ca prostaty, což se asi v budoucnu nezmění. Úloha PSA či fPSA spočívá především v zachycení co největšího počtu nových nádorů v časných stádiích. V současné diagnostické praxi se u hodnot PSA v rozmezí 3.5 – 20 ng/ml doplňuje vyšetření hodnot free PSA, pro další upřesnění diagnostiky můžeme navíc posoudit denzitu PSA (poměr hmotnosti žlázy a hodnoty PSA). Velký význam je v poslední době přisuzován sledování kinetiky sérových hladin PSA (PSA velocita a PSA doubling time). Dnes víme, že neexistuje žádná dolní hranice PSA, která by přítomnost karcinomu absolutně vylučovala. Karcinom je přítomen asi v 15 % při rozmezí PSA 0 -3.5ng/ml. Horní referenční mez PSA vzrůstá s věkem, proto je potřeba hodnotit PSA vždy v kontextu s věkem. Index phi je zajímavým fenoménem v laboratorní diagnostice. Pomocí phi vlastně můžeme snížit množství biopsií prostaty s minimalizací rizika falešně negativních výsledků, jinými slovy, riziko, že jako zdravého označíme pacienta s karcinomem je velice nízké. Díky dobré spolupráci s urologickou klinikou je FN v Plzni jedno z mála pracovišť kde se dá výborně vyhodnotit korelace phi indexu stavem pacienta. Výsledky uvedené v této práci potvrzují užitečnost phi pro klinickou praxi. Ve svém důsledku je možné snížit počty biopsií, uchránit tak pacienty před velmi nepříjemným zákrokem a přesto nezvyšovat riziko falešně negativní diagnózy. Plošnému rozšíření phi brání zatím fakt, že není hrazen z prostředků veřejného pojištění. V současné době již byly poslední studie

diskutovány zdravotním výborem Parlamentu ČR, kdy poslanci zvažují doporučení pro úhradu z prostředků zdravotního pojištění. V současné době běží se v ČR připravuje pilotní projekt Včasného záchytu karcinomu prostaty ve spolupráci s VZP, který zahrnuje stanovení PSA. Dále již několikátým rokem běží vždy jeden měsíc v roce akce „Movember“ v rámci které se provádí v Imunoanalytické laboratoři FN Plzeň stanovení PSA, fPSA, [-2]proPSA a výpočet phi zdarma, přičemž výrobce diagnostických souprav poskytuje tyto zdarma biochemické reagenty na stanovení výše uvedených parametrů. Problematika karcinomu prostaty je podle mne výrazným příkladem toho, že i laboratorní diagnostika může sehrávat důležitou roli ve zdravotnické osvětě a v předcházení závažným onemocněním, jakým karcinom prostaty i přes výrazné pokroky v léčbě, určitě je.

### **5.3 KARCINOM OVARIÍ**

V současné době se laboratorní diagnostika karcinomu ovarií potýká s tím, že současně používaný marker CA125 nemá dostatečnou specifitu na to, aby se dal použít pro záchyt ca ovarií nebo snad přímo pro jeho screening v populaci. Proto jsem se rozhodla doplnit diagnostiku tohoto nádoru o stanovení HE4 a současně jsme zavedla výpočet indexu ROMA2 podle příslušných doporučení v odborné literatuře. Při hodnocení jsem se zaměřila jak na přínos v diferenciální diagnostice (odlišení benigního a maligního nádoru), tak na možné použití v primární diagnostice, kde jsou u karcinomu ovarií, stále velké rezervy.

Co se týká diferenciální diagnostiky, potvrdil se předpoklad, že všechny tři parametry jsou signifikantně zvýšené u pacientek s ca ovarií a tudíž použitelné v diferenciální diagnostice mezi benigním a maligním nádorem ovarií (Tab. č. 12). Pro detailní vyhodnocení přínosu HE4 a ROMA2 indexu jsem spočítala další parametry, které jsou uvedeny v Tab. č. 13. I když samotný HE4 nedosáhl v mém souboru pacientek vyšší senzitivity a specifity než dosud používaný CA125, pro výpočet ROMA2 indexu je jeho přínos naprosto zásadní. Pokud se podíváme na vypočítané AUC, tak ROMA2 index dosáhl hodnoty 0.98442, což je nejvyšší hodnota z použitých

markerů. V Tab. č. 11 jsou u každého markeru kromě AUC uvedeny dvojí hodnoty. Na prvním řádku je uvedena specificita, senzitivita, PPV a NPV u cut-off běžně používaném při rutinním hodnocení laboratorních vyšetření. Druhý řádek ukazuje cut-off, senzitivitu, PPV a NPV při specificitě 95%. Užitečnost jednotlivých markerů lze dovodit z hodnot AUC. V mém souboru žen se jevil nejlépe ROMA2 index následován CA125 a HE4. Z mnou vypočtených údajů je zřejmé, že ani jeden z hodnocených parametrů nesplňuje kritéria „ideálního nádorového markeru“. Pro klinickou praxi je však cenný závěr, že společným využitím markerů HE4 a CA125 dostáváme nový parametr, který svoji senzitivitou a specificitou překonává dosud používaný CA125. Pro prvozáchyt je možné doporučit právě kombinaci nádorových markerů HE4 a CA125, protože asi 20% epiteliálních ovariálních karcinomů vykazuje velice slabé zvýšení sérových hladin CA125. Samotný marker CA125 může být tedy falešně negativní. U více než 50% těchto malignit můžeme pozorovat zvýšené sérové hladiny HE4, a proto je kombinace obou markerů pro záchyt těchto nádorů přínosná. Využití HE4, CA125 či ROMA2 indexu pro screening ovariálního karcinomu se zatím nejeví jako reálné.

#### **5.4 MELANOM**

Současná situace v laboratorní diagnostice maligního melanomu není vůbec uspokojivá. Prakticky neexistují biomarkery, které by se používaly v rutinní klinické praxi. Klasické nádorové markery jako je CEA, nádorové markery CA typu či nespecifické proliferativní nádorové markery se při použití u melanomu neosvědčily. Hledání nových biomarkerů, které by umožnily zvýšit záchyt maligního melanomu v časných stadiích nebo by umožnily predikci agresivity a nebezpečí metastáz, je tedy velkou výzvou posledních několika let. Protože je vyhledávání nových biomarkerů u maligního melanomu stále v počáteční fázi, rozhodla jsem se svoji práci rozšířit o tento typ nádoru. Na příkladu melanomu je jasně vidět, jak náročné je vyhledávání nových biomarkerů. Na počátku vyhledávání je nutné se zaměřit na biomarkery, které vykazují změny svých hodnot u pacientů s melanomem oproti zdravé populaci, což se významně



liší od metodiky uplatňované u ostatních posuzovaných nádorů, u kterých toto stadium již proběhlo. Nádorové markery, které se u těchto nádorů používají, jsou již z větší části klinicky zvalidovány a i přes určité nedostatky, o kterých víme, mají své místo v nádorové diagnostice. I když se již v minulosti objevila řada prací se vzájemnými výsledky u markerů S100, thymidinkinázy či dalších biomarkerů, není možné říci, že by se některý z uvedených markerů dostal do rutinních použití.

Podívejme se nyní, jak dopadlo vyhodnocení melanomového souboru. OPG a OPN jsou v odborné literatuře spojovány především s kostním metabolismem. V poslední době se objevila řada prací, která zkoumá chování těchto dvou markerů u různých stadií maligního melanomu. Já jsem se zaměřila především na časná stadia. Dle Tab. č. 14 jsou OPG i OPN signifikantně vyšší již od prvního stadia Breslow skóre v porovnání se zdravou skupinou. Epidermální růstový faktor EGF nebyl zvýšený v prvním stadiu podle Breslowa ale až od druhého do čtvrtého stadia. VEGF je zapojen do procesu neoangiogeneze. Jeho hodnoty však nebyly signifikantně zvýšeny v žádném melanomovém stadiu.

Při posouzení vztahu hladin biomarkerů s metastatickým postižením sentinelových uzlin jsem zjistila, že OPN, EGF a VEGF jsou signifikantně vyšší u pacientů s pozitivním nálezem metastáz v sentinelové uzlině než s negativním nálezem. OPG žádný rozdíl nevykázal (Tab. č. 15).

Přes poměrně optimistické výsledky zkoušených biomarkerů z časných stadií dle Breslow skóre i při hodnocení metastatického postižení sentinelových uzlin je nutné zachovat při výhledu na budoucí využití v rutinní praxi zdrženlivost. Použité biomarkery mají většinou poměrně nízkou specificitu. Jako další krok bude následovat sestavení panelů biomarkerů a vyhodnocení jejich senzitivity a specificity. Teprve poté bude možné začít uvažovat o potenciálním využití v rutinní klinické praxi.

## 6 ZÁVĚR

### 6.1 KARCINOM PRSU

Nádorové markery lze v současné době používat především k follow-up (další sledování zachycených osob) a monitorování efektu léčby rakoviny prsu. Má zjištění plně odpovídají tomuto faktu.

Markery **IGF1**, **IGFBP3** a růstový faktor **EGF** nemohou být použity pro rozlišení mezi maligním a benigním nádorovým onemocněním či jako markery pro screening a časnou diagnostiku karcinomu prsu. Z tohoto důvodu u tohoto markeru a jeho vazebného proteinu hypotézu **H2 zamítám**.

**HGF** růstový faktor je považován za marker progresu onemocnění a agresivity u karcinomu prsu. Moje nálezy plně podporují tuto teorii. Došla jsem tedy k závěru, že tento marker by mohl být potenciálně použit jako marker pro diferenciaci mezi nezhoubnými a zhoubnými nádory prsu, a proto v jeho případě hypotézu **H2 potvrzují**. Pokud jde o zavedení HGF do klinické praxe, tedy pro screening a časnou diagnostiku karcinomu prsu, mohl by být tento marker vhodným adeptem, avšak je zapotřebí více vzorků k potvrzení užitečnosti HGF pro tuto indikaci.

### 6.2 KARCINOM PROSTATY

V současné době se nádorový marker PSA používá nejen k follow-up (další sledování zachycených osob) a sledování účinku terapie, ale i pro screening karcinomu prostaty.

Ve své práci jsem dospěla k závěru, že tPSA, jenž je nejdéle v klinickém použití, je daleko méně významným markerem než ostatní použité prostatické parametry.

Dále jsem došla k závěru, že pro rozlišení benigního nálezu v prostatě od maligního nálezu jsou použitelné všechny PSA formy i vypočítané parametry, tedy celkové **PSA** (**tPSA**), **freePSA** (**fPSA**), **[-2]proPSA** a vypočítaný index **phi**. Avšak vypočítaný **phi** je

nejužitečnějším markerem při rozlišování maligního nádoru od benigních onemocnění prostaty. Dle těchto zjištění **mohu** hypotézu **H2 potvrdit** u všech výše uvedených markerů a zjišťovaných parametrů.

Dle výše uvedených zjištění mohu doporučit výpočet phi pro screening a časnou diagnostiku karcinomu prostaty, avšak je zapotřebí více vzorků k potvrzení užitečnosti těchto vypočítaných parametrů pro tuto indikaci.

### 6.3 KARCINOM OVARIÍ

Rakovina vaječnicků je, s jejím vysokým výskytem a úmrtností, celosvětovým problémem. Jedním z důvodů je nedostatek symptomů. Druhým důvodem je prakticky neexistující screening rakoviny vaječnicků. Až do nedávné doby se jako jediný běžně používal marker pro ovariální abnormality CA125.

Ve své diplomové práci jsem došla k závěru, že stanovení hladiny HE4, spolu s CA125 a výpočtem indexu ROMA, by mohlo být vhodnou metodou pro zlepšení časné diagnostiky rakoviny vaječnicků, avšak je zapotřebí více vzorků k potvrzení užitečnosti této kombinace markerů a indexu ROMA pro tuto indikaci.

Stanovení hladiny **HE4**, spolu s **CA125** a výpočtem **indexu ROMA** také rozšiřuje škálu diferenciálních diagnostických možností pro rozlišování mezi zhoubnými a nezhoobnými nádory, a proto v tomto případě **mohu** hypotézu **H2 potvrdit**.

### 6.4 MELANOM

V současné době prakticky neexistují biomarkery, které by se rutinně používaly v klinické praxi pro diagnostiku maligního melanomu.

Ve své práci jsem došla k závěru, že **mohu** hypotézu **H1 potvrdit** u markerů **OPG**, **OPN** a **EGF**. V případě markeru **VEGF** hypotézu **H1 zamítám**.

Markery OPG a OPN by mohly být nejvhodnějšími markery pro použití v klinické praxi pro screening a časnou diagnostiku zhoubného melanomu, jelikož vykazují signifikantně vyšší hodnoty již od prvního stadia Breslow skóre v porovnání se zdravou

skupinou osob. Protože výše uvedené biomarkery vykazují nízkou specificitu, je nutné pokračovat ve vyhledávání dalších biomarkerů, které by po vytvoření vhodného panelu biomarkerů zvýšily nejen senzitivitu, ale především specificitu celého panelu biomarkerů.

Marker EGF nebyl zvýšený v prvním stadiu podle Breslowa ale až od druhého do čtvrtého stadia. Marker VEGF nevykazoval signifikantně zvýšené hodnoty v žádném melanomovém stadiu, proto tyto dva markery nepovažuji za vhodné markery pro screening a časnou diagnostiku zhoubného melanomu.

Dále jsem dospěla k závěru, že markery **OPN**, **EGF** a **VEGF** jsou vhodnými kandidáty na použití rozlišování pacientů s pozitivním nálezem metastáz v sentinelové uzlině od pacientů s negativním nálezem a tímto u výše uvedených markerů hypotézu **H2 potvrzují**.

Přes veškeré úspěchy, kterých bylo v diagnostickém použití nádorových markerů dosaženo, “ideální nádorový marker” stále není k dispozici. Proto je nutné pokračovat ve vyhledávání takového markeru, jenž by mohl být použit pro screening a časnou diagnostiku nádorových onemocnění, a tedy pro zlepšení prevence takovýchto onemocnění v celé populaci.

## 7 SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

1. ADAM, Z. et al. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha: Grada, 2004, 2. vyd. 684 s. ISBN 80-247-0896-5.
2. AIHARA, M. et al. Prostate specific an-tigen and gleason grade: an immunohistochemical study of prostate cancer. *J Urol* [online]. 1994, sv. 151, č. 6, s. 1558–1564 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7514688>
3. ALL-ERICSSON, C. et al. Insulin-like growth factor-1 receptor in uveal melanoma: a predictor for metastatic disease and a potential therapeutic target. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. [online]. 2002, sv. 43, č. 1, s. 1-8 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773005>
4. ASAHARA, T. Bone Marrow Origin of Endothelial Progenitor Cells Responsible for Postnatal Vasculogenesis in Physiological and Pathological Neovascularization. *Circulation Research* [online]. 1999, sv. 85, č. 3, s. 221-228 [cit. 2015-04-17]. DOI: [10.1161/01.RES.85.3.221](https://doi.org/10.1161/01.RES.85.3.221). Dostupné z: <http://circres.ahajournals.org/content/85/3/221.short>
5. ASHOZAWA, N. et al. Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates A(II)-induced DNA synthesis and collagen gel contraction. *J. Clin. Invest.* [online]. 1996, sv. 98, č. 10, s. 2218–27 [cit. 2015-04-02]. DOI: 10.1172/JCI119031. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8941637>
6. AUSCH, C et al. Circulating cytokeratin 18 fragments and activation of dormant tumor cells in bone marrow of cancer patients. *Exp Ther Med*. 2010, sv. 1, č. 1, s. 9-12.
7. BACH, LA., FU, P., YANG, Z. Insulin-like growth factor-binding protein-6 and cancer. *Clin Sci (Lond)* [online]. 2013, sv. 124, č. 4, s. 215-29 [cit.

- 2015-04-06]. DOI: 10.1042/CS20120343. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126425>
8. BAJČIOVÁ, V. et al. *Nádory adolescentů a mladých dospělých*. Praha: Grada, 2011, 1. vyd. 363 s. ISBN 978-80-247-3554-2.
  9. BANGMA, CH. et al. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part I. Results of a retrospective evaluation of 1 726 men. *Urology* [online]. 1995, sv. 46, č. 6, s. 773–778 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7502414>
  10. BAST. R.C. et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* [online]. 1983. sv. 309, č. 15, s. 883-887 [cit. 2015-03-04]. DOI: 10.1056/NEJM198310133091503. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198310133091503>
  11. BAXTER, R.C. Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs and intrinsic bioactivities. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* [online]. 2000, sv. 278, s. 967–976 [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10826997>
  12. BERGER, M.S. et al. Epidermal growth factor receptors in lung tumours. *The Journal of Pathology* [online]. 1987, sv. 152, č. 4, s. 297-307 [cit. 2015-04-17]. DOI: 10.1002/path.1711520408. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1711520408/abstract>
  13. BERGER, M.S. et al. Evaluation of epidermal growth factor receptors in bladder tumours. *British Journal of Cancer* [online]. 1987, sv. 56, č. 5, s. 533-537 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2001894/>
  14. BECKER, H. D. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada, 2005, 1. vyd., 854 s. ISBN 80-247-0720-9.
  15. BENSON, M.C. et al. Prostate specific antigen density. A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* [online].

- 1992, sv. 147, č. 3, s. 815–816 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1371554>
16. *BIO RAD* [online]. Bio-Rad Laboratories, 2015 [cit. 2015-05-17]. Dostupné z: <http://www.bio-rad.com/>
17. BLEYER, A., WELCH, H.G. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* [online]. 2012, sv. 367, č. 21, s. 1998-2005 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1056/NEJMoa1206809. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1206809>
18. BROWN, D.M. et al. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology* [online]. 2009, sv. 116, č. 1, s. 57–65 [cit. 2015-04-17]. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.10.018. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118696>
19. BUDIGOVÁ, E. et al. *Hladina sérové thymidinkinázy u pacientů s karcinomem plic a prsu.* Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně: Databáze tuzemských onkologických konferenčních abstraktů [online]. Linkos, 2011 [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologicky-konferencnich-abstrakt/abstrakta/cislo/4478/>
20. BUSTIN, S.A., JENKINS, P.J. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis and colorectal cancer. *Trends in Molecular Medicine* [online]. 2001, sv. 7, č. 10, s. 447–454 [cit. 2015-04-06]. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4914\(01\)02104-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4914(01)02104-9). Dostupné z: <http://www.cell.com/trends/molecular-medicine/abstract/S1471-4914%2801%2902104-9>
21. *CA 15-3.* MeDiLalaboratoře [online]. Pardubice: MeDiLaspol. s.r.o., © 2005 - 2015 [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: <http://www.medila.cz/website/others/ca-15-3/>

22. CATALONA, W.J. et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama* [online]. 1998, sv. 279, 19. vyd., s. 1542–1547 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=187545>
23. CATALONA, W.J. et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *New Engl J Med* [online]. 1991, sv. 324, č. 17, s. 1156-61 [cit. 2015-04-03]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1707140>
24. CARTER, H.B. et al. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA* [online]. 1997, sv. 277, č. 18, s. 1456–1460 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145718>
25. ČELAKOVSKÝ, J., PIZINGER, K. Maligní melanom u dětí. *Pediatric pro praxi*. [online] 2011, roč. 12, č. 4, s. 261-264 [cit. 2015-3-18] Dostupné z: <http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2011/04/09.pdf>
26. ČEPICKÝ, P., BURDOVÁ, M., CIBULA, D. Doporučení k hormonální terapii a substituci perimenopauzy a postmenopauzy. *Česká gynekologie* [online]. 2006, č. 2, s. 150-152 [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/vyhledavani?from=5&search=%C4%8CEPICK%C3%9D%2C+P.%2C+BURDOV%C3%81%2C+M.%2C+CIBU&journal=>
27. ČEŠKA, R. et al. *Interna*. Praha: Triton, 2010, 1. vyd. 855 s. ISBN 9788073874230.
28. DARSON, M.F. et al. Human glandular kallikrein 2 (nK2) expression in pro-static intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a novel prostate cancer marker. *Urology* [online]. 1997, sv. 49, č. 6, s. 857–862 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187691>
29. *Diagnostika (Vyšetřovací metody): Tumorové markery*. Multimediální trenážer plánování ošetrovatelské péče: Výuka [online]. Hradec Králové:



- VOŠ zdravotnická a Střední zdravotnická škola [cit. 2015-04-03]. Dostupné z: <http://ose.zshk.cz/vyuka/diagnostika.aspx?id=42>
30. DRAPKIN, R. et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* [online]. 2005, sv. 65, č. 6, s. 2162-2169 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781627>
31. DUBSKÁ, L., RAMPULOVÁ, I., VALÍK, D. *HE4 - nový marker karcinomu vaječníků*. Laboratorní diagnostika v onkologii. [online]. Brno: Masarykova univerzita, 2010, s. 41-44 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/olm-2010-he4/f808>
32. DUFFY, M. J. CA 15-3 and related mucins as circulating markers in breast cancer. *Clinical Biochemistry* [online]., 199, sv. 36, č. 5, s. 579-586 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10505206>
33. DUPONT, J., LEROITH, D., Insulin and insulin-like growth factor I receptors: similarities and differences in signal transduction. *Hormone Research* [online]. 2001, sv. 55, Příloha 2, s. 22-6 [cit. 2015-04-17]. DOI: 10.1159/000063469. Dostupné z: <http://europepmc.org/abstract/med/11684871>
34. DUŠEK, L. et al. Epidemiologie solidních nádorů v ČR podle dat Národního onkologického registru za období 1977 - 2007. *Postgraduální medicína* [online]. 2010, roč. 6, č. 3, 10 s. [cit. 2015-4-19]. ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/epidemiologie-solidnich-nadoru-v-cr-podle-dat-narodniho-onkologickeho-registru-za-obdobi-1977-2007-450137>
35. DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie urologických nádorů v České republice*. Zdravotnické noviny [online]. 2008, [cit. 2015-4-19]. Dostupné z: <http://ujo.registry.cz/index.php?pg=karcinom-prostaty--epidemiologie-urologicky-nadoru-ceska-republika>

36. DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Masarykova univerzita, [online]. 2005, [cit. 2015-3-18]. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802 – 8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz>
37. DVOŘÁK, B. Epidermal growth factor and necrotizing enterocolitis. *Clinics in perinatology* [online]. 2004, sv. 31, č. 1, s. 183–92. [cit. 2015-04-17]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2004.03.015>. Dostupné z: <http://www.perinatology.theclinics.com/article/S0095-5108%2804%2900016-8/abstract>
38. EKINS, R.P. Assay design and quality control. In: BIZOLLON, CH.A. *Radioimmunoassay*. North Holland, Amsterdam: Elsevier, 1979, s. 239-255. ISBN 0-444-80154-5.
39. ENGELS, E.A et al. Circulating TGF- $\beta$ 1 and VEGF and risk of cancer among liver transplant recipients. *Cancer Med.* [online]. 2015 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1002/cam4.455. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.455/full>
40. ESCUDERO, JM., et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clinical chemistry*. [online]. 2011, sv. 57, č. 11, s. 1534-1544. [cit. 2015-03-04]. DOI: 10.1373/clinchem.2010.157073. Dostupné z: <http://www.clinchem.org/content/57/11/1534.short>
41. FARAGGI, D., REISER, B., SCHISTERMAN, E.F. ROC curve analysis for biomarkers based on pooled assessments. *Stat Med.* [online]. 2003, sv. 22, č. 15, s. 2515-27 [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872306>
42. FISCHEROVÁ, D. et al. *Předoperační diagnostika ovariálních nádorů*. *Onkologie*. [online]. 2012, roč. 6, č. 2, s. 59-64. [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: [http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201202-0003\\_Predoperacni\\_diagnostika\\_ovarialnich\\_nadoru.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3D%20Fischerov%2E1%26sfrom%3D0%26spage%3D30](http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201202-0003_Predoperacni_diagnostika_ovarialnich_nadoru.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3D%20Fischerov%2E1%26sfrom%3D0%26spage%3D30)

43. *F-PSA: volný prostatický specifický antigen*. Imalab s.r.o.: Imunochemie [online]. Zlín, ©2009 [cit. 2015-04-03]. Dostupné z: <http://www.imalab.cz/clanek/184-fpsa-volny-prostaticky-specificky-antigen.aspx>
44. FREI, R. et al. Funkce růstových faktorů v lidském organismu a jejich využití v medicíně, zejména v ortopedii a traumatologii. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae czechoslovaca*, 2008, sv. 75, č. 4, s. 247-252. ISSN: 0001-5415.
45. FUCHSOVÁ, R. et al. Stanovení sérových markerů v diferenciální diagnostice časného karcinomu prostaty (pilotní studie). *Klin. Biochem. Metab.* 2013, sv. 21, č. 42, 1. vyd, s. 21-24.
46. FUCHSOVÁ, R. et al. *PHI a p2PSA*. Alpha medical [online]. Alpha medical s.r.o., ©2007-2015 [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <http://www.alphamedical.sk/sk/Pre-odbornu-verejnost/Novozavedene-vysetrenia/PHI-a-p2PSA.alej>
47. GALLAGHTER, J.T., LYON, M. Molecular structure of Heparan Sulfate and interactions with growth factors and morphogens. In: IOZZO, M.V. *Proteoglycans: structure, biology and molecular interactions*. Marcel Dekker Inc. New York, 2000, s. 27–59. ISBN-13: 978-0824703349
48. GALGANO, M.T., HAMPTON, G.M., FRIERSON, H.F. Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* [online]. 2006, sv. 19, č. 6, s. 847-853 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16607372>
49. GELNAROVÁ, E. et al. *Využití Národního onkologického registru pro modelování vlivu screeningových programů v cílové populaci: age-period-cohort modely*. Klinická onkologie, Brno, 2007, 9 s. ISSN 0862-495X.
50. GENTILE, A., TRUSOLINO, L., COMOGLIO, P. M. The Met tyrosine kinase receptor in development and cancer. *Cancer Metastasis Rev.* [online]. 2008, sv. 27, č. 1, s. 85-94 [cit. 2015-04-06]. DOI:10,1007 /

- s10555-007-9107-6. Dostupné z:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18175071>
51. GERHARDT, H. VEGF and endothelial guidance in angiogenic sprouting. *Organogenesis*. 2008, sv. 4, č. 4, s. 241-246. ISSN1547-6278.
52. GIORDANO, S. Rilotumumab, a mAb against human hepatocyte growth factor for the treatment of cancer. *Curr.Opin. Mol. Ther.* [online]. 2009, sv. 11, č. 4, s. 448–455 [cit. 2015-04-06]. Dostupné z:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19649990>
53. GLYNNE-JONES, E., GODDARD, L., HARPER, M.E. Comparative analysis of mRNA and protein expression for epidermal growth factor receptor and ligands relative to the proliferative index in human prostate tissue. *Human Pathology* [online]. 1996, sv. 27, č. 7, s. 688–694 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8698313>
54. GUNTER, M. J. et al. Insulin, Insulin-Like Growth Factor-I, and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2008, sv. 101, č. 1, s. 48-60 [cit. 2015-03-04]. DOI: 10.1093/jnci/djn415. Dostupné z:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19116382>
55. GULLICK, W.J. Prevalence of aberrant expression of the epidermal growth factor receptor in human cancers. *British Medical Bulletin* [online]. 1991, sv. 47, č. 1, s. 87–96 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863851>
56. GULLICK, W.J. et al. Expression of epidermal growth factor receptors on human cervical, ovarian, and vulval carcinomas. *Cancer Research* [online]. 1986, sv. 46, č. 1, s. 285–292 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z:  
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/46/1/285.short>
57. HAMMARSTRÖM, S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *CANCER BIOLOGY* [online]. 1999, sv. 9, 6781 s. [cit. 2015-03-04].

- Dostupné z: <http://asp.pku.edu.cn/reference/hammarstrom-s-scb-1999-cea.pdf>
58. HARA, M. et al. Immuno-electrophoretic studies of the protein components in human seminal plasma (especially its specific component). Forensic immunological study of body fluids and secretions. VI. *Nippon Hoigaku Zasshi*. 1972, sv. 26, s. 78- 80.
59. HARRIS L. et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2007, sv. 25, s. 5287-5312 [cit. 2015-3-18]. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2364. Dostupné z: <http://jco.ascopubs.org/content/25/33/5287.full?sid=6cac53e1-326c-409a-82d0-4e78004bb46c>
60. HE4 - marker karcinomu vaječníků. Laboratorní listy [online]. Karlovy Vary: Sang Lab – klinická laboratoř s.r.o., 2012 [cit. 2015-05-04]. Dostupné z: [http://www.sanglab.cz/media/laboratorni-listy/lab.%20listy\\_1215\\_HE4.pdf](http://www.sanglab.cz/media/laboratorni-listy/lab.%20listy_1215_HE4.pdf)
61. HEIDEGGER, I. et al. PSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* [online]. 2014, sv. 17, s. 70-74 [cit. 2015-04-03]. DOI:10.1038/pcan.2013.50. Dostupné z: <http://www.nature.com/pcan/journal/v17/n1/full/pcan201350a.html>
62. HELLSTROM, I. et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian cancer. *Cancer Res* [online]. 2003. sv. 63, č. 13, s. 3695-3700 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12839961>
63. HOPLEY, L., VAN SCHALKWYK, J. *The magnificent ROC*. Anaesthetist [online]. 2001 [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: <http://www.anaesthetist.com/mnm/stats/roc/Findex.htm>
64. HOUGH, C.D. et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer. *Cancer Res* [online]. 2000, sv. 60, č. 22, s. 6281-6287 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/60/22/6281.full.html>

65. HWA, V., OH, Y., ROSENFELD, R.G. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocr.Rev.* [online]. 1999, sv. 20, č. 6, s. 761-87 [cit. 2015-04-06]. doi : 10,1210 / er.20.6.761. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10605625>
66. CHING, K.Z. et al. Expression of mRNA for epidermal growth factor, transforming growth factor alpha and their receptor in human prostate tissue and cell lines. *Molecular and Cellular Biochemistry* [online]. 1993, sv. 126, č. 2, s. 151–158 [cit. 2015-04-17]. ISSN: 1573-4919 DOI:10.1007/BF00925693. Dostupné z: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00925693>
67. CHO, K. R., SHIH Ie. M. Ovarian cancer. *Annual Review of Pathology* [online]. 2009, sv. 4, s. 287–313 [cit. 2015-04-02]. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092246. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18842102>
68. CHOVANEC, J. Karcinom ovaria. *Postgraduální medicína* [online], Praha: Mladá fronta a.s., 2012 [cit. 2015-05-02]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/karcinom-ovaria-467520>
69. *IGF-1 a zhoubné nádory*. Medicína: Odborné fórum lékařů a farmaceutů [online]. Věda pro praxi, 2000, roč. 10, č. 7, s. 17 [cit. 2015-04-03]. Dostupné z: [http://www.zdrava-rodina.cz/med/med1000/med1000\\_29.html](http://www.zdrava-rodina.cz/med/med1000/med1000_29.html)
70. *IGF-1: insulin like growth factor-1*. Imalabs.r.o.: Imunochemie [online]. Zlín, ©2009 [cit. 2015-05-03]. ISO 15189. Dostupné z: <http://www.imalab.cz/clanek/184-igf1-insulin-like-growth-factor1.aspx>
71. *IGF-1*. Lab Test Online: Informace pro laickou a odbornou veřejnost o laboratorních testech [online]. 2010 [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: [http://www.labtestsonline.cz/tests/IGF\\_1.html?tab=2](http://www.labtestsonline.cz/tests/IGF_1.html?tab=2)
72. KADKOL, S.S et al. Osteopontin expression and serum levels in metastatic uveal melanoma - a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006, sv. 47, č. 3, s. 802-6.

73. *Karcinom prostaty: Rozšíření karcinomu prostaty (epidemiologie)*. Česká urologická společnost [online]. 2012 [cit. 2015-05-02]. Dostupné z: <http://www.cus.cz/pro-pacienty/diagnozy/karcinom-prostaty/>
74. KARLÍKOVÁ, M., TOPOLČAN, O. (ed.). *Principy imunoanalytických metod pro mediky*. Polypress 2013, 80 s.
75. KARLÍKOVÁ, M. et al. *Biomarkery u karcinomu prsu, ovarii a prostaty*. [online] Brno: Tribun, 2012, 1. vyd. 84 s. [cit. 2015-05-03]. ISBN 978-80-263-0318-3. Dostupné z: <http://www.imunokurzy.cz/studijni-materialy-kategorie/monografie.html>
76. KEMPL, L.E., MULLOY, B., GHERARDI, E. Signalling by HGF/SF and Met: the role of heparansulphate co-receptors. *Biochem. Soc. Trans.* [online]. 2006, sv. 34, č. 3, s. 414–7 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1042 / BST0340414 . Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16709175>
77. KING, R.C, STANSFIELD, W.D., MULLIGAN, P.K. *A dictionary of genetics*. 7. vyd. New York: Oxford University Press, 2006, x, 596 s. ISBN 0195307615.
78. KIRCHHOFF, C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* [online]. 1998, sv. 3, č. 2, s. 86-95 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9685187>
79. KIRCHHOFF, C. et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular protease inhibitors. *BiolReprod* [online]. 1991, sv. 45, č. 2, s. 350-357 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/0001686187>
80. KLEČKA, J., BĚHOUNEK, P., HORA, M. Současné postavení PSA v diagnostic karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi* [online]. Urologická klinika FN a LF UK, Plzeň, 2008, sv. 9, č. 4, s. 187–189 [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2008/04/06.pdf>
81. KLEČKA, J. et al. Nádorové marker karcinomu prostaty. *Česká urologie* [online]. Urologická klinika FN a LF UK, Plzeň, 2008, sv. 12, č. 3, s. 173-

- 185 [cit. 2015-05-03]. Dostupné z:  
<http://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=bmc07521158>
82. KLENER, P. *Základy klinické onkologie*. Praha: Galén, 2011, 1. vyd. 96 s. ISBN 978-80-7262-716-5.
83. KLENER, P., MALBOHAN, M.I., ZIMA, T. *Nádorové markery*. Laboratorní diagnostika. Praha: Grada, 2007, 2. vyd. s. 379–390. ISBN: 978-80-246-1423-6.
84. KLENER, P. *Klinická onkologie. The Journal of The Czech and Slovak Oncological Societies* [online]. 2010. [cit. 2015-04-04]. sv. 23, č. 1, s. 14-20. ISSN 0862-495X. Dostupné z: <https://www.mou.cz/casopis-klinicka-onkologie-1-2010/f816>
85. KLENER, P. *Klinická onkologie*. 2010, sv. 23, č. 1, s. 14-20. ISSN 0862-495X.
86. KOLEKTIV AUTORŮ. Stav screeningových programů zhoubných nádorů v České republice. *The Journal of The Czech and Slovak Oncological Societies: Klinická onkologie* [online]. ČLS JEP. 2014, roč. 27, Příloha 2 [cit. 2015-04-14]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/190.pdf>
87. KOTAČKOVÁ, L. *CA 125. Top lékař* [online]. WIDEFIELD, a.s., © 2015 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <https://www.toplekar.cz/laboratorni-hodnoty/ca-125.html?znak=C>
88. KRAJSOVÁ, I. *Melanom*. Praha: Maxdorf, © 2006, 1. vyd. 332 s. ISBN: 80-7345-096-8.
89. KRCHŇÁKOVÁ, E. *Tumorové marker karcinomu prsu* [online]. Hradec Králové, 2009. 47 s. [cit. 2015-04-03]. Bakalářská práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Vedoucí práce PharmDr. Miloslava Netopilová, PhD. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/download/130017242/?lang=en>
90. KUČERA, R. Klinický přínos ROMA indexu při diagnostice ovariálního karcinomu. *Klin. Biochem. Metab.* [online]. 2012, sv. 20, č. 41, 4. vyd. s.



- 248-251 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2012/2012-4/KBM-Kucera-4-12-248.pdf>
91. KUČERA, R., TOPOLČAN, O. Systém IGF a nádory. *In vitro diagnostika, informační magazín*. 2011, č. 17, s. 10-13.
92. LABAN, C., BUSTIN, S.A., JENKINS, P.J. The GH-IGF-I axis and breast cancer. *Trends in Endocrinology and Metabolism* [online]. 2002, sv. 14, č. 1, s. 28–34 [cit. 2015-04-06]. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1043-2760\(02\)00003-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1043-2760(02)00003-6). Dostupné z: <http://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/abstract/S1043-2760%2802%2900003-6>
93. LEWIS, D.A. et al. The IGF-1/IGF-1R signaling axis in the skin: a new role for the dermis in aging-associated skin cancer. *Oncogene*. [online]. 2010, sv. 29, č. 10, s. 1475-85 [cit. 2015-04-17]. DOI: 10.1038/onc.2009.440. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2837099/>
94. LIBERMANN, T.A. et al. Amplification, enhanced expression and possible rearrangement of EGF receptor gene in primary human brain tumours of glial origin. *Nature* [online]. 1985, sv. 313, č. 5998, s. 144–147 [cit. 2015-04-17]. DOI:10.1038/313144a0. Dostupné z: <http://www.nature.com/nature/journal/v313/n5998/abs/313144a0.html>
95. LOEB, S., CATALONA, W.J. What to do with an abnormal PSA test. *The Oncologist* [online]. 2008, sv. 13, 3. vyd., s. 299–305 [cit. 2015-03-04]. DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0139. Dostupné z: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/13/3/299.full>
96. *Mamografický screening*. Mamma centrum Zelený pruh: akreditované screeningové pracoviště [online]. Praha, ©2012 [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: <http://www.mammacentrum.cz/mamograficky-screening>
97. MAŘÍKOVÁ, H. *Včasná diagnostika nádorových onemocnění: Současný stav a trendy*. [online]. 2008, 12 s. [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: [www.guffoo.cz/mysule/file.php?nid=2335&oid=837275](http://www.guffoo.cz/mysule/file.php?nid=2335&oid=837275)
98. MATT, P. et al. Circulating transforming growth factor- $\beta$  in Marfan syndrome. *Circulation* [online]. 2009, sv. 120, č. 6, s. 526-32 [cit. 2015-04-

- 17]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841981. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635970>
99. MAOR, S.B. et al. Elevated insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) levels in primary breast cancer tumours associated with BSCA1 mutations. *Cancer Letters*. 2007, sv. 257, s. 236-43.
100. MAYO CLINIC STAFF. *Cancer blood tests: Lab tests used in cancer diagnosis*. Mayo Clinic: Diseases and Conditions Cancer [online]. PRUTHI, S. (ed.) [cit. 2015-05-14]. Dostupné z: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cancer/in-depth/cancer-diagnosis/art-20046459>
101. MÁJEK, O. et al. *Mamo.cz – Program mamografického screeningu v České republice* [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2015. [cit. 2015-04-02]. ISSN 1804-0861 Dostupné z: <http://www.mamo.cz>
102. METTLIN, C. et al. Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density, and PSA change. Data from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* [online]. 1994, sv. 74, č. 5, s. 1615 –1620 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7520352>
103. MILLER, A.B. et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* [online]. 2014, sv. 11, s. 348-366 [cit. 2015-04-06]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g366> . Dostupné z: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g366>
104. MODJTAHEDI, H., DEAN, C. The receptor for EGF and its ligands: expression, prognostic value and target for therapy in cancer. *Int. J. Oncol.* [online]. 1994. 4, 277–296 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21566922>
105. MOORE, R.G. et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet*

- Gynecol.* [online]. 2011, sv. 118, č. 2, s. 280-288 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318224fce2. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3594110/>
106. MOORE, RG. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncology* [online]. 2009, sv. 112, č. 1, s. 40–46 [cit. 2015-03-04]. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.08.031. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18851871>
107. MOSS, E.L., HOLLINGWORTH, J., REYNOLDS, T.M. The role of CA125 in clinical practice. *J Clin Pathol.* [online]. 2005, sv. 58, č. 3, s. 308-12 [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15735166>
108. NAKAMURA, T. et al. Hepatocyte growth factor twenty years on: Much more than a growth factor. *J Gastroenterol Hepatol.* [online]. 2011, sv. 26, Příloha 1, s. 188-202 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06549.x. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199531>
109. *Nádorové markery: základní informace – doporučené nádorové markery pro monitorování průběhu choroby a účinnosti terapie.* Krajská nemocnice Liberec, a.s. [online]. [cit. 2015-05-04]. Dostupné z: <http://www.nemlib.cz/web/index.php?m=182#cea>
110. NEKULOVÁ, M., ŠIMÍČKOVÁ, M., VALÍK, D. Nádorové markery a epigenetické faktory. *Klin.Biochem.Metab.* [online]. Masarykův onkologický ústav, Brno, 2009, sv. 14, č. 3, s. 152–156. [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: [nts.prolekare.cz/cls/odkazy/kbm0603-152.pdf](http://nts.prolekare.cz/cls/odkazy/kbm0603-152.pdf)
111. NEKULOVÁ, M., ŠIMÍČKOVÁ, M. *TPA/S*. Datový standard MZ ČR - verze 4: Webové služby pro distribuci číselníků datového standardu, DTD a schemat [online]. ©2015 [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: <http://ciselniky.dasta.mzcr.cz/CD/hypertext/MSAAM.htm>

112. NEKULOVÁ, M. Laboratorní známky zhoubného novotvaru. In: RACEK, J. ed. *Klinická biochemie*, 2. vyd. Praha: Galén, 2006. s. 247-257. ISBN 80-7262-324-9.
113. NEKULOVÁ, M., et al. Early diagnosis of breast cancer dissemination by tumor markers follow-up and method of prediction. *Neoplasma*, 1994, sv. 41, č. 2, s. 113-8.
114. NELSON, S.M., YATES, R.W, FLEMING, R. Serum anti-Mullerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles—implications for individualization of therapy. *Human Reproduction* [online]. 2007, sv. 22, č. 9, s. 2414–2421 [cit. 2015-04-17]. DOI: 10.1093/humrep/dem204. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636277>
115. NEZBEDA, P. *Markery*. *Klinická biochemie* [online]. 22 s. [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: [http://ceva-edu.cz/pluginfile.php/2338/mod\\_resource/content/0/120504Markery\\_v4.pdf](http://ceva-edu.cz/pluginfile.php/2338/mod_resource/content/0/120504Markery_v4.pdf)
116. NISMAN, B. et al. Serum thymidine kinase 1 activity in breast cancer. *Cancer Biomark.: Section a of Disease Markers*. [online]. 2010, sv. 7. č. 2, s. 65-72 [cit. 2015-03-04]. DOI:10.3233/CBM-2010-0148. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178264>
117. NIXON, RG. et al. Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol* [online]. 1997, sv. 157, č. 6, s. 2183–2190 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146611>
118. NOVOTNÝ, J., VÍTEK, P. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. Praha: Mladá fronta, 2012, 1. vyd. 531 s. ISBN: 978-80-204-2663-5.
119. *Ovarialní marker HE4: Nádory vaječníků a vše co s nimi souvisí*. [online] Ústínad Labem: Diagnostika, klinická laboratoř. [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.diag.cz/uploads/letak-ovarialni-marker-HE4.pdf>

120. *Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology*. 2. vyd. Ed. Richard Cammack. Oxford: Oxford University Press, c2006, xv, 720 s. ISBN 0198529171.
121. PETRUŽELKA, L. *Karcinom prsu*. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, © 2002, Reg. č. a/030/104, s. 8. [cit. 2015-3-18]. Dostupné z: [www.cls.cz/dokumenty2/os/t104.rtf](http://www.cls.cz/dokumenty2/os/t104.rtf)
122. PETRUŽELKA, L. *Karcinom prsu*. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně [online]. © 2002, Reg. č. a/030/104, 8 s. [cit. 2015-03-18]. Dostupné z: [www.cls.cz/dokumenty2/os/t104.rtf](http://www.cls.cz/dokumenty2/os/t104.rtf)
123. PETRUŽELKA, L. et al. *Maligní melanom*. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně. [online] © 2002, Reg. č. a/030/101, 8 s. [cit. 2015-3-18]. Dostupné z: [www.cls.cz/dokumenty2/os/t101.rtf](http://www.cls.cz/dokumenty2/os/t101.rtf)
124. POLLAK, M.N., SCHERNHAMMER, E.S., HANKINSON, S.E. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nature Reviews Cancer* [online]. 2004, sv. 4, s. 505–518 [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <http://www.nature.com/nrc/journal/v4/n7/abs/nrc1387.html>
125. PRESL, J. *Biomarkery epiteliálních nádorů ovaria a endometria* [online]. Plzeň, 2013, 91 s. [cit. 2015-04-07]. Doktorandská disertační práce. Univerzita Karlova Praha, Lékařská fakulta v Plzni Gynekologicko – porodnická klinika. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/download/140033420/?lang=cs>.
126. PRICE, C.P. Newman, D.J. Principles and Practice of Immunoassay. 2. vyd. *European Journal of Immunogenetics* [online]. 1998, sv. 22, č. 4., s. 327–328 [cit. 2015-04-06]. DOI: 10.1046/j.1365-2370.1998.00119.x
127. *Problémy klinické praxe: Průkaz PSA v časné diagnostice karcinomu prostaty*. Medicína: Odborné fórum lékařů a farmaceutů [online]. 2001, sv.

- 8, č. 6 [cit. 2015-04-03]. Dostupné z: <http://www.zdrava-rodina.cz/med/med0601/med0607.html>
128. PSA. *Imalabs.r.o.: Imunochemie* [online]. Zlín, ©2009 [cit. 2015-04-03] Dostupné z: <http://www.imalab.cz/clanek/184-2propsa.aspx>.
129. PSA: *prostatický specifický antigen*. Imalabs.r.o.: Imunochemie [online]. Zlín, ©2009 [cit. 2015-05-03]. ISO 15189. Dostupné z: <http://www.imalab.cz/clanek/184-igf1-insulin-like-growth-factor1.aspx>
130. *Radioimmunologické metody (RIA, IRMA)*. Jaderná chemie cz: Klub studentů jaderné chemie [online]. KJCH, © 2015, s. 21 [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: <http://www.fjfi.cvut.cz/kjch/materialy/RCHP/RIA.PDF>
131. *Referenční hodnoty a jejich význam*. Lab Test Online: Informace pro laickou a odbornou veřejnost o laboratorních testech [online]. 2008 [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: [http://www.labtestsonline.cz/understanding/referencni\\_hodnoty.html](http://www.labtestsonline.cz/understanding/referencni_hodnoty.html)
132. RÉDEI, G.P. *Encyclopedia of genetics, genomics, proteomics, and informatics*. 3. vyd. New York: Springer, c2008, 1134 s. Springer reference. ISBN 9781402067556.
133. ROBINSON, C.J., STRINGER, S.E. *The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors*. *J. Cell. Sci.* [online]. 2001, sv. 114, č. 5, s. 853–865 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181169>
134. RUBIN, J.S. et al. A broad spectrum human lung fibroblast-derived mitogen is a variant of hepatocyte growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* [online]. 1991, sv. 88, s. 415–419 [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824873>
135. SAINSBURY, J. R. C., et al. Epidermal-growth-factor receptors and oestrogen receptors in human breast cancer. *The Lancet* [online]. 1985, sv. 325.8425, s. 364-366 [cit. 2015-04-17]. DOI:10.1016/S0140-6736(85)91385-6. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673685913856>

136. SEIDEN-LONG, I.M. et al. Transcriptional targets of hepatocyte growth factor signaling and Ki-ras oncogene activation in colorectal cancer. *Oncogene*. 2006, SV. 25, s. 91-102. ISSN: 0950-9232.
137. SENGER, DR., et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* [online]. 1983, sv. 219, č. 4587, s. 983-985 [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6823562>
138. SHAH, DK. et al. Thiazolidinediones decrease vascular endothelial growth factor (VEGF) production by human luteinized granulosa cells in vitro. *Fertility and Sterility* [online]. 2010, sv. 93, č. 6, s. 2042–7 [cit. 2015-04-17]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.059>. Dostupné z: <http://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2809%2900478-6/abstract>
139. SHERBET, G. *Growth factors and their receptors in cell differentiation, cancer and cancer therapy*. 1. vyd Waltham, MA: Elsevier, 2011, xix, 347 s. Elsevier insights. ISBN 0123878195.
140. SCHOPPET, M., PREISSNER, . KT., HOFBAUER, L.C. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* [online]. 2002, sv. 22, č. 4, s. 549–53. [cit. 2015-4-19]. DOI : 10.1161/01.ATV.0000012303.37971.DA. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11950689>
141. SCHRAML, J. Specifický antigen (PSA). *Postgraduální medicína* [online]. 2008, Praha: Mladá fronta a.s. [cit. 2015-05-02]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/specificky-antigen-psa-405991>
142. SCHUMMER, M. et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene* [online]. 1999, sv. 238, č. 2, s. 375–385 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10570965>

143. SKOVAJSOVÁ, M., BITMANOVÁ, H. Screening nádorů prsu v některých zemích Evropy, srovnání se současným stavem v České republice. *Česká radiologie*, 2004, sv. 58, č. 4, s. 268-269. ISSN: 1210-7883.
144. SMITH, G.D., GUNNELL, D., HOLLY, J. Cancer and insulin-like growth factor-I. A potential mechanism linking the environment with cancer risk. *BMJ* [online]. 2000, sv., č. 321, s. 847–848. 2009 [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11021847>
145. SODEK, J. GANSS, B. Osteopontin. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000, sv. 11, č. 3, s. 279-303.
146. SPRINGER, D. et al. Nádorové markery v klinické praxi. *Postgraduální medicína*. [online]. Praha: Mladá fronta a.s. 2013 [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nadorove-markery-v-klinicke-praxi-472484>
147. SPRINGER, D. *Patobiochemie rakoviny: Nádorové markery*. [online]. ÚKBLD VFN a 1.LF UK Praha 2, 114 s. [cit. 2015-04-03]. Dostupné z: <http://ulbld.lf1.cuni.cz/file/714/Patobiochemie%20rakoviny%20a%20tumorov%C3%A9%20markery%20%28V%C5%A0CHT%29-%20Springer%20D.pdf>
148. *Stanovení prostatického specifického antigenu (PSA) pomocí techniky ELISA*. Modulární výuka jako nástroj odezvy vzdělávacího systému na potřeby praxe CZ.1.07/2.2.00/28.0029: Návod do laboratorního cvičení z klinické analytické chemie [online]. 4 s. [cit. 2015-04-03]. Dostupné z: <http://ach.upol.cz/user-files/files/pac-uloha-8-2015.pdf>
149. STEJSKAL, D. et al. Osteoprotegerin a jeho ligant. *Prakt. Lék.* [online]. 2002, č. 4, s. 191-193 [cit. 2015-03-18]. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/prakticky-lekar-clanek/osteoprotegerin-a-jeho-ligand-24853>



150. STEPHEN, K.B., MARSHALL, W.J. *Clinical biochemistry: metabolic and clinical aspects*. 2. vyd. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier, 2008. ISBN 0443101868.
151. SUN, F.Y., GUO, X. Molecular and cellular mechanisms of neuroprotection by vascular endothelial growth factor. *J Neurosci Res*. [online]. 2005, sv. 79, č. 1-2, s. 180-184. [cit. 2015-04-17]. DOI: 10.1002/jnr.20321. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jnr.20321/abstract?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=false>
152. SVOBODOVÁ, Š. et al. *Biomarkery v onkologii*. [online] Brno: Tribun, 2012, 1. vyd. 40 s. [cit. 2015-04-03]. ISBN 978-80-263-0324-4. Dostupné z: <http://www.imunokurzy.cz/studijni-materialy-kategorie/monografie.html>
153. SVOBODOVÁ, Š. et al. *Biomarkery v onkologii*. Imunoanalýza v klinické praxi: cyklus kurzů pro lékaře a odborné pracovníky ve výzkumu [online]. 2009, 40 s. [cit. 2014-02-16] Dostupné z: <http://www.imunokurzy.cz/studijni-materialy-kategorie/monografie.html>
154. ŠIMÍČKOVÁ, M., NEKULOVÁ, M., CEA. Datový standard MZ ČR - verze 4: Webové služby pro distribuci číselníků datového standardu, DTD a schemat [online]. ©2015 [cit. 2015-05-04]. Dostupné z: [http://ciselniky.dasta.mzcr.cz/CD\\_DS4/hypertext/MZADY.htm](http://ciselniky.dasta.mzcr.cz/CD_DS4/hypertext/MZADY.htm)
155. ŠTEFÁNEK, J. *CEA marker*. Medicína, nemoci, stadium na 1. LF UK [online]. © 2011 [cit. 2015-05-04]. Dostupné z: <http://www.stefajir.cz/?q=cea-marker>
156. *The fields of HGF/c-Met involvement*. © 2002-2004. HealthValue: Portal to Biopharma [online]. [cit. 2015-05-06]. Dostupné z: <http://www.healthvalue.net/cmetfields.html>
157. Thymidinkináza TK. In: *Imunoanalytické metody v diagnostice: Číslo 5: Kurz imunoanalýzy 1: Nádorové markery* [online]. Fakultní nemocnice

- Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: <http://oldweb.lfp.cuni.cz/journals/imj/1999/5/c313.html>
158. TOMANEK, R., WEI, Z., XINPING, Y. Growth factor activation in myocardial vascularization: Therapeutic implications. *Molecular and Cellular Biochemistry* [online]. 2005, sv. 264, č. 1, s. 3-11 [cit. 2015-04-17]. DOI:10.1023/B:MCBI.0000044369.88528.a3. ISSN0300-8177. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3017821/>
159. TOPOLČAN, O. et al. Tumor markers in pleural effusions. *Anticancer Res.* [online]. 2007, sv. 27, č. 4A, s. 1921-4 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17649796>
160. TPA (tkáňový polypeptidický antigen), TPS (tkáňový polypeptidický specifický antigen). In: *Imunoanalytické metody v diagnostice: Číslo 1: Nádorové markery a jejich stanovení* [online]. Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: <http://oldweb.lfp.cuni.cz/journals/imj/1998/1/c413.html>
161. TSUKAMOTO, S. et al. Clinical significance of osteoprotegerin expression in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2011, sv. 17, č. 8, s. 2444-50.
162. ULMERT, H., CRONIN, AM., BJORK, T., et al. Prostate specific antigen at or before age 50 as a predictor of advanced prostate cancer diagnosed up to 25 years later: A case-control study. *BMC Medicine* [online]. 2008, sv. 6, č. 6, s. 1-8 [cit. 2015-04-03]. DOI:10.1186/1741-7015-6-6. Dostupné z: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/6/6>
163. VALÍK, D. et al Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi. *Klin.Biochem.Metab.* [online]. 2014, sv. 22, č.43, s. 22-39 [cit. 2015-04-04]. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/klinicka-biochemie-clanek/doporuceni-k-vyuziti-nadorovych-markeru-v-klinicke-praxi-48536>
164. *VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor)*. Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně: Slovníček

- [online]. Linkos, ©2015 [cit. 2015-05-04]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/slovnicek/vegf-vaskularni-endotelialni-rustovy-faktor/>
165. *Velký lékařský slovník* [online] Praha: Maxdorf, ©2008 [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz/>
166. VIEWS AND EXPERT OPINIONS OF AN IARC WORKING GROUP THAT MET IN LYON, France. *Exposure to artificial UV radiation and skin cancer*. Repr. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2006. ISBN 9283224418.
167. VIKLICKÝ, I., MATL, O. Transformující růstový faktor (TGF-beta) a transplantace ledviny. *Časopis lékařů českých* [online]. 2002, s. 601-605 [cit. 2015-04-06]. ISSN 1803-6597. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-clanek/transformujici-rustovy-faktor-tgf-beta-a-transplantace-ledviny-25710>
168. VORLÍČEK, J. *Klinická onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 1995, 1. vyd. s. 232-455. ISBN 80-210-1257-9.
169. VORLÍČEK, J. et al. *Klinická onkologie pro sestry*. Praha: Grada, 2012, 2. vyd. 448 s. ISBN 978-80-247-3742-3.
170. VORLÍČEK, J. (ed). *Onkologie*. 1. vyd. Praha: Triton, 2012, 250 s. ISBN 978-80-7387-603-6.
171. VRZALOVÁ, J. et al. Test of ovarian cancer multiplex xMAP technology panel. *Anticancer Res.* [online]. 2009, sv. 29, č. 2, s. 573-6 [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19331205>
172. WANG, K.X, DENHARDT, D.T. Osteopontin: role in immune regulation and stress responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008, sv. 19, č. 5-6, s. 333-45.
173. XIE, S. et al. Serum tissue polypeptide-specific antigen is an independent predictor in breast cancer. *Acta Histochem.* 2014, sv. 116, č. 2, s. 372-6.
174. ZÁVESKÝ, L. Karcinom ovaria – na cestě k lepší diagnostice a léčbě. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2011, roč. 12, č. 13, s. 490 - 492 [cit.

- 2015-04-02]. ISSN 1212-7299. Dostupné z:  
<http://www.internimedica.cz/pdfs/int/2011/12/07.pdf>
175. ZDRAŽILOVÁ DUBSKÁ, L. *Od fyziologie k medicíně: laboratorní diagnostika*. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2010, 1. vyd. 85 s. ISBN 978-80-7305-116-7.
176. ZHAU, H.Y. et al. Androgenrepressed phenotype in prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. USA, 1996, sv. 93, č. 26, s. 15152–15157 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26372/>
177. ZIMA, T. et al. *Doporučení výboru ČSKB: Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi*. Česká společnost klinické biochemie: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně [online]. 2008 [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: <http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni--tumorove-markery>
178. ZIMA, T. et al. *Laboratorní metody: Část 1. - Biochemické metody*. Doporučení výboru ČSKB: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Česká společnost klinické biochemie: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně [online]. 2007 [cit. 2015-04-02]. Dostupné z: <http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni--tumorove-markery>
179. ZVOLSKÝ, M. *Vývoj incidence a mortality zhoubného melanomu v České republice v letech 1980–2011*. Praha: ÚZIS ČR 2010-2015 [online]. 2014 [cit. 2015-05-02]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/rychle-informace/vyvoj-incidence-mortality-zhoubneho-melanomu-ceske-republice-letech-1980-2011>
180. ŽALOUDÍK, J. et al. Significance of pre-treatment immunological parameters in colorectal cancer patients with unresectable metastases to the liver. *Hepatogastroenterology* [online]. 1999, sv. 46, č. 25, s. 2207 [cit. 2015-03-04]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228796>

## **8 KLÍČOVÁ SLOVA**

Biomarkery - imunoanalýza - karcinom prsu - karcinom ovarií - karcinom prostaty - zhoubný melanom

## 9 SEZNAM TABULEK

Tabulka č. 1: Klinická sensitivita a specificita ().....	40
Tabulka č. 2: Rozdělení nádorových markerů podle původu a funkce ().....	42
Tabulka č. 3: Věková charakteristika souborů žen s nádory prsu .....	72
Tabulka č. 4: Věková charakteristika souboru pacientů .....	74
Tabulka č. 5: Výpočet %fPSA a phi .....	75
Tabulka č. 6: Věková charakteristika souborů pacientek .....	75
Tabulka č. 7: Výpočet ROMA2 indexu .....	76
Tabulka č. 8: Věková charakteristika melanomové a kontrolní skupiny.....	77
Tabulka č. 9: Sérové a plazmatické hladiny biomarkerů u nádorů prsu.....	79
Tabulka č. 10.: Porovnání markerů u ca prostaty a benigních nálezů .....	80
Tabulka č. 11: AUC prostatických markerů .....	80
Tabulka č. 12: Porovnání biomarkerů u ca ovaríí a benigních ovariálních nádorů .....	81
Tabulka č. 13: Analytické parametry ca ovaríí a benigních ovariálních nádorů .....	81
Tabulka č. 14: Hodnoty biomarkerů u zdravých osob a u pacientů v jednotlivých skupinách Breslow skóre. ....	82
Tabulka č. 15: Biomarker úrovně a sentinelových uzlin. ....	83

## 10 SEZNAM OBRÁZKŮ

Graf č. 1: Nejčastější příčiny úmrtí českých žen ve věkové kategorii 20-54 let v roce 2012 .....	19
Graf č. 2: Absolutní počty nově diagnostikovaných případů a úmrtí u karcinomu prsu 20	
Graf č. 3: Zastoupení klinických stadií karcinomu prsu v čase .....	22
Graf č. 4: Věková struktura pacientek s karcinomem prsu .....	23
Graf č. 5: Absolutní počty nově diagnostikovaných případů a úmrtí u karcinomu ovarií .....	25
Graf č.6: Zastoupení klinických stadií v čase .....	26
Graf č. 7: Věková struktura pacientek s karcinomem ovarií .....	27
Graf č. 8: Absolutní počty nově diagnostikovaných případů a úmrtí u karcinomu prostaty.....	29
Graf č. 9: Zastoupení klinických stadií karcinomu prostaty v čase .....	30
Graf č. 10: Věková struktura pacientů s karcinomem prostaty.....	31
Graf č. 11: Absolutní počty nově diagnostikovaných případů a úmrtí u melanomu .....	33
Graf č. 12: Zastoupení klinických stadií melanomu v čase .....	34
Graf č. 13: Věková struktura pacientů s melanomem.....	35
Graf č. 14: Klinická sensitivita a specificita () .....	39
Obrázek č. 1: Princip IRMA () .....	68
Obrázek č. 2: Princip CLIA () .....	69
Obrázek č. 3: Reakce antigenu a protilátky () .....	70
Obrázek č. 4: Destička s mikrokuličkami () .....	70
Obrázek č. 5: Měření pomocí dvou laserů () .....	71

## **11 PŘÍLOHY**

Příloha č. 1 Stratec SR 300 – Příklad pro zpracování souprav IRMA (výrobce: Stratec Biomedical AG, Německo). ()

Příloha č. 2 Unicel DxI 800 – Chemiluminiscenční automat (výrobce: Beckman Coulter Inc., USA). ()

Příloha č. 3 ABBOTT Architect i 1000 – Chemiluminiscenční automat (výrobce: ABBOTT Laboratories Inc., USA). ()

Příloha č. 4 Bio-Plex MAGPIX Multiplex Reader – Příklad pro multiplexovou analýzu (výrobce: Bio-Rad Laboratories Inc., USA). ()



**Příloha č. 1    Stratec SR 300 – Příklad pro zpracování souprav IRMA  
(výrobce: Stratec Biomedical AG, Německo). (202)**



**Příloha č. 2 Unicel DxI 800 – Chemiluminiscenční automat (výrobce: Beckman Coulter Inc., USA). (203)**



---

203 BECKMAN COULTER [online]. Beckman Coulter, Inc., 2015 [cit. 2015-05-17]. Dostupné z: [https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/wsrportal.portal?\\_nfpb=true&\\_windowLabel=UCM\\_RENDERER&\\_urlType=render&wlpUCM\\_RENDERER\\_path=%2Fwsr%2Fcountry-selector%2Findex.htm&\\_WRpath=%252Fwsr%252Findex.htm&intBp=true](https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/wsrportal.portal?_nfpb=true&_windowLabel=UCM_RENDERER&_urlType=render&wlpUCM_RENDERER_path=%2Fwsr%2Fcountry-selector%2Findex.htm&_WRpath=%252Fwsr%252Findex.htm&intBp=true)

**Příloha č. 3 ABBOTT Architect i 1000 – Chemiluminiscenční automat (výrobce: ABBOTT Laboratories Inc., USA).  
(204)**



---

**204** Abbott Diagnostics: ARCHITECT i 1000SR [online].  
Abbott Park, Illinois, U.S.A: Abbott Laboratories, 2015 [cit. 2015-05-17].  
Dostupné z: <https://www.abbottdiagnostics.com/en-us/products/ARCHITECT-i1000SR.html>

**Příloha č. 4 Bio-Plex MAGPIX Multiplex Reader – Přístroj pro multiplexovou analýzu (výrobce: Bio-Rad Laboratories Inc., USA). (205)**

