

střevní polypy, nádory střeva, včetně  
molekulární diagnostiky a  
familiárních syndromů

# střevní trakt I

- anatomické uspořádání
  - tenké střevo
    - duodenum, jejunum, ileum
  - tlusté střevo
    - apendix
    - pravý tračník
      - cékum, ascendens, hepatální flexura, transverzum
    - levý tračník
      - lienální flexura, descendens, sigma
    - rektum
  - anus

# střevní trakt II

- různé jednotky a podtypy nádorů
  - patogeneze, rizikové faktory, genetické pozadí
- různé projevy a možnosti zachytu
  - klinické projevy a symptomy
  - fyzikální vyšetření, zobrazovací metody, endoskopická diagnostika
- rozdílné cévní zásobení, lymfatická drenáž
  - predispozice pro vznik
  - biologické vlastnosti a chování nádorů
    - lokální, systémové
  - volba chirurgické/onkologické léčby

# střevní trakt III

- histologická stavba
  - sliznice
    - epitel a krypty, lamina propria mucosae, lamina muscularis mucosae, slizniční lymfatická tkáň
  - submukóza
    - cévy, submukózní plexus
  - svalovina (muscularis propria)
    - myenterický plexus
  - seróza
    - měkké pojivové tkáně, peritoneum (mezotel)

# střevní tumorózní léze I

- široké spektrum variabilních jednotek
  - dle vzniku
    - nádorové, nenádorové
  - dle typu růstu
    - exofytické, endofytické, cirkulární, stenožující
  - dle původu
    - ze sliznice/ze stěny střevní
    - ze střeva/mimo střevo
- dominantně v tlustém střevě, v tenkém vzácně

# střevní tumorózní léze II

- klinické projevy
  - lokální dle lokalizace léze
  - porucha pasáže a ileus
    - obliterace lumen, intususcepce
    - bolest (NPB)
    - obstipace (střídání obstipace a průjmu), tenesmy
  - krvácení
    - čerstvá nebo natrávená krev
  - systémové
    - při generalizaci maligních nádorů
    - ikterus, dušnost, bolesti kostí, neurologické příznaky...

# střevní polypy I

- zcela obecný makroskopický pojem
  - ohraničená léze, která prominuje nad okolní povrch
  - neinformuje o morfologii, histologii ani biologických vlastnostech
  - různý vzhled
    - přisedlé (ploché, sesilní)
    - stopkaté
  - pseudopolypy
    - vzhledem připomínají polypy
    - nejedná se o exofytické léze
    - časté u IBD

# střevní polypy II

- klasifikace dle histologického nálezu
  - histogeneze
  - architektonika
  - biologické vlastnosti
  - také rozdílný pohled na komplikace a volbu léčby
- nenádorové
- nádorové
  - slizniční
  - murální



# nenádorové střevní polypy

- zánětlivé
- lymfoidní
- inflamatorní fibroidní polyp
- hyperplastické
- hamartomatózní
  - juvenilní
  - Peutz-Jeghersovy
  - *PTEN* asociované

# nádorové střevní polypy

- adenomy
  - konvenční
  - pilovité (serrated)
- karcinomy vzniklé z adenomů
  - iniciálně invazivní karcinomy
- neuroendokrinní nádory
- lymfomy
- murální polypy

# zánětlivé polypy

- důsledek poškození sliznice se zánětlivou reakcí
- většinou destruovaná a vyhlazená sliznice se zánětlivým infiltrátem ve stromatu
- povrchové ulcerace s granulační tkání na spodině
- inflammatory cap polyp
  - hlavička zánětlivého infiltrátu na povrchu
  - až obraz pseudomembrány

# lymfoidní polypy

- uzlíky hyperplastické slizniční lymfatické tkáně
- reaktivní hyperplázie u běžných střevních infekcí
- možný vznik při lymfomatózní polypóze
  - infiltrace nádorovými lymfocyty

# inflamatorní fibroidní polyp

- = Vaňkův polyp
- proliferace mezenchymálních vřetenitých buněk se zánětlivou příměsí ve stromatu
  - výrazná příměs eosinofilů
- často povrchová ulcerace
- mutace v genu *PDGFRA*
  - častěji v žaludku než ve střevě

# hyperplastické polypy

- lehce zavádějící termín
  - nejedná se o pravou hyperplázii
  - inhibice apoptózy a stárnutí buněk, které se neodlučují
  - nejsou striktně nenádorové
    - prekurzory pilovitých (serrated) lézí
- lehké polypózní vyklenutí sliznice
- histologicky zakroucené krypty
  - typický pilovitý (zubatý) vzhled
  - zužování krypt směrem do hloubky
  - chybí dysplázie

# hamartomatózní polypy I

- dnes považovány spíše za nádorové léze než vývojové anomálie
- v rámci polypózního syndromu riziko maligního zvratu
- juvenilní polypy
  - sporadické nebo součást polypózy
  - stopkaté polypy s hladkým nebo ulcerovaným povrchem
  - cysticky dilatované krypty s hlenem („retenční“)
  - stroma edematózní, se zánětem
  - dysplázie vzácná (častěji u polypózy)

# hamartomatózní polypy II

- Peutz-Jeghersovy polypy
  - sporadicky vzácně, převážně součást polypózního syndromu
  - větší polypy s laločnatým povrchem
  - často také v tenkém střevě a žaludku
  - lobulárně členěné krypty s minimem stromatu a bez zánětu
  - stromečkovitě větvená hladká svalovina z muscularis mucosae
  - možný vznik dysplázie



# hamartomatózní polypy III

- *PTEN* hamartomatózní polypy
  - mutace genu *PTEN* (phosphatase and tensin homolog)
  - asociované s polypózními syndromy (sy Cowdenové)
  - variabilní vzhled
    - obdobné jako juvenilní polypy
    - nutný genetický průkaz mutace

# adenomové polypy

- pocházející ze střevního epitelu
  - méně často neuroendokrinní nádory, lymfomy
- epitel vykazuje poruchu vyžívání (diferenciace)
  - intraepiteliální neoplazie (dysplázie)
  - riziko progresu do invazivního nádoru (adenokarcinomu)
- konvenční adenomy
- pilovité (serrated) léze

# konvenční adenomy

- tubulární
  - většinou stopkaté
  - tubulárně uspořádané proliferující krypty
- vilózní
  - přisedlé nebo široká stopka
  - papilárně a prstovitě uspořádané výběžky
- tubulovilózní
  - směs tubulární a vilózní komponenty
- riziko progresu do adenokarcinomu
  - velikost (nad 10 mm), převládající vilózní komponenta, stupeň dysplázie

# serátní léze

- na povrchu pilovité uspořádání krypt
- plynulý přechod z obrazu hyperplastického polypu
- přisedlé (sessile), nebo stopkaté (tradiční)
- jednoznačně definované jako premaligní léze
- nový pohled na klasifikaci zejména sesilních lézí dle molekulárního profilu a prognózy (WHO 5th. ed.)
  - již ne adenom (nemusí mít dysplázií), ale léze/léze s dysplázií
  - vyčleněné nové podjednotky v patogenezi přechodu do maligního nádoru

# sesilní serátní léze

- převážně v pravém tračníku
- porucha architektiky pilovitých krypt
  - často dilatované u baze (na rozdíl od hyperplastického polypu)
- variabilní přítomnost dysplázie a její stupeň (SSL, SSLD)
- prekurzor progresu do adenokarcinomu

# tradiční serátní léze

- = tradiční adenoma serratum
- většinou v levém tračníku
- přisedlé léze s vilózním povrchem
- pilovité uspořádání krypt
- eosinofilní cytoplazma, minimum hlenu
- vždy dysplázie

# murální polypy střeva

- léze ve stěně střevní
  - sliznice intaktní
    - někdy vyhlazena a atrofická, někdy reaktivní hyperplazie
    - možné povrchové ulcerace
- nenádorové léze
  - inflamatorní pseudotumory, endometrióza, Schlofferův tumor
- nádory
  - měkkotkáňové nádory
    - lipom, leiomyocelulární nádory, schwannom, GIST, hemangiomy
  - metastázy, mezotelové nádory

# střevní polypózy I

- závažné onemocnění s nutností multidisciplinárního přístupu
- asociované se zvýšeným rizikem vzniku maligních nádorů (intestinální i extraintestinální)
  - v nižším věku
  - vícečetné nádory
- dědičné onemocnění charakterizované germinálními mutacemi
  - familiární výskyt
  - nutnost dispenzarizace rodinných příslušníků
  - genetické poradenství



# střevní polypózy II

- výskyt mnohočetných polypů ve střevě
  - tenké i tlusté, někdy žaludek i jícn
  - různé množství (desítky až tisíce) dle typu polypózy
  - přidružené nálezy v jiných orgánech (měkké tkáně, kosti, kůže, oko)
- také vznik nádorů v jiných lokalizacích
  - děloha, mléčná žláza, jiné části GIT, kůže, měkké tkáně a kosti

# familiární adenomatózní polypóza (FAP) I

- germinální mutace v genu *APC* (adenomatous polyposis coli)
  - v různých lokusech
  - tumor-supresorový gen, při inaktivaci spuštění transkripce faktorů stimulujících proliferaci
  - působí akceleraci v iniciační fázi tumorigeneze
- incidence přibližně 10/100 000 novorozenců
- několik forem dle lokalizace mutace
  - různé množství polypů
  - různá manifestace extraintestinálních změn

# familiární adenomatózní polypóza (FAP) II

- klasická FAP
  - více než 100 adenomů (často tisíce)
  - adenomy v tenkém střevě a polypy v žaludku
  - hyperplázie pigmentového epitelu sítnice
  - vznik karcinomu před 40. rokem věku
- Gardnerův syndrom
  - navíc epidermoidní cysty, osteomy, fibromatóza desmoidního typu

# familiární adenomatózní polypóza (FAP) III

- Turcotův syndrom 2. typu
  - asociace polypózy s mozkovým nádorem (typicky meduloblastom)
- atenuovaná forma FAP (oslabená)
  - menší množství polypů (pod 100, typicky kolem 30)
    - méně příznačný nález
    - imituje jiné hereditární karcinomové syndromy
  - pozdější vznik karcinomů

# MUTYH-polypóza

- germinální mutace genu *MUTYH*
  - AR dědičná
    - nemusí být zjevný familiární výskyt
    - může vést ke stanovení diagnózy sporadického karcinomu
  - enzym opravující mutace DNA způsobené volnými radikály
    - při inaktivaci hromadění mutací vedoucí k onkogenezi
- obdobný obraz jako atenuovaná FAP
  - menší množství polypů, pozdější nástup karcinomu

# juvenilní polypóza

- mnohočetný výskyt juvenilních polypů
  - také v tenkém střevě a žaludku
  - častější dysplastické změny než u sporadických polypů
- incidence 1/100 000
- germinální mutace přibližně v polovině případů
  - geny *SMAD4*, *BMPR1A*, *ENG*
- vznik karcinomu kolem 40. roku života
- riziko vzniku dalších karcinomů
  - tenké střevo, žaludek, pankreas

# Peutz-Jeghersův syndrom

- AD dědičný (incidence 1/100 000)
- gastrointestinální Peutz-Jeghersovy polypy
  - větší polypy, často manifestace intususcepce
- mukokutánní melaninová pigmentace (periorálně)
- germinální mutace genu *STK11* (snad tumor-supresorový gen)
- asociace s jinými nádory
  - mléčná žláza, pankreas, žlučník, děložní hrdlo
  - gonadostromální nádory ovaria a varlat

# střevní polypózy III

- další polypózy vzácné
  - geneticky vázané
    - adenomatózní, hamartomatózní, smíšené, serátní
      - Banayan-Ruvalcaba-Riley syndrome (*PTEN*), Cowden syndrome (*PTEN*), flat adenoma syndrome (*APC*)...
  - non-hereditární
    - inflammatory cap polyposis, hyperplastic polyposis, Cronkhite Canada syndrome...



# maligní nádory střeva I

- různá histogeneze
  - epitelové
    - premaligní léze, karcinomy
  - neuroendokrinní
    - různý stupeň diferenciacce a maligního chování
  - mezenchymální
    - benigní, maligní, s nejistým biologickým rizikem
  - hematologické
    - lymfomy
  - další, méně obvyklé
    - germinální, melanom
  - sekundární
    - přímé prorůstání z okolí
    - metastázy (karcinomy, sarkomy, melanom)

# maligní nádory střeva II

- variabilní incidence, typy nádorů a biologické chování v závislosti od lokalizace
- kolorektální oblast
  - nejčastější
  - dominují epitelové nádory
    - adenokarcinom

# maligní nádory střeva III

- tenké střevo
  - méně časté
  - neuroendokrinní nádory, lymfomy, mezenchymální nádory (GIST)
  - adenokarcinomy vzácné
    - až 50x nižší incidence než v tlustém střevě
    - často v asociaci s hereditárními syndromy

# maligní nádory střeva III

- apendix
  - neuroendokrinní nádory
  - často náhodný záchyt při apendektomii pro apendicitidu
    - komplikace při hodnocení (nejsou vidět makroskopicky, komplikovaný staging a resekční okraje)
  - adenokarcinomy
  - apendikální mucinózní léze
    - low-grade mucinózní apendikální neoplazie (LAMN)
    - nízký maligní potenciál a tendence k invazivnímu růstu
    - vysoká produkce hlenu
      - mukokéla s rizikem ruptury a rozsevu nádorových buněk po peritoneu (pseudomyxoma peritonei)

# maligní nádory střeva IV

- anální oblast
  - přechod dlaždicového a žlázového epitelu
  - riziko infekce high-risk HPV
  - adenokarcinom
    - intestinální, z perianálních a adnexálních žlázek, z perianálních píštělí
  - dlaždicobuněčný karcinom
    - HPV asociovaný, non-HPV
  - melanom

# kolorektální adenokarcinom (CRC) I

- invazivní nádor ze žláзовého epitelu
- definován invazí přes lamina muscularis mucosae
  - až zde vykazuje angioinvazivní potenciál
- sporadické karcinomy
  - rizikové faktory (zevní, vnitřní)
- hereditární karcinomy
  - vazba na polypózní syndromy
  - HNPCC – Lynchův syndrom I, II

# kolorektální adenokarcinom (CRC) II

- rozdíly v diagnostice, chirurgickém přístupu, léčbě a prognóze
  - lokalita
    - karcinomy kolon pravostranné/levostranné
      - hranice lienální flexura
    - karcinomy rekta
  - histologický typ a grade (grade regrese)
  - stadium onemocnění (lokálně vs. systémově pokročilé)
  - molekulární profil
  - celkový stav (kondice) pacienta

# epidemiologie

- jeden z nejčastějších maligních nádorů v populaci
- typický věk nad 50 let
  - u nižšího věku zvážit hereditární syndromy
- častěji u mužů (3:2)
- celosvětově 3. nejčastější nádor stran incidence
  - 2. nejhorší mortalita
  - stoupající trend Rusko, Čína, Brazílie
  - klesající trend USA, Japonsko, Francie, ČR
- ČR
  - již není na předních příčkách incidence ani mortality




# screeningový program CRC v ČR I

- cíl
  - detekce časných CRC či prekanceróz → snížení mortality
  - sníží mortalitu až o 30%
- modality
  - test na okultní krvácení ze stolice (TOK)
  - kolonoskopie

# screeningový program CRC v ČR II

- nastavení programu
  - individuální zvaní cestou lékařů
  - organizované adresné zvaní všech jedinců
- design programu
  - věk 50 – 54 let
    - 1x ročně TOK (u pozitivní kolonoskopie)
  - věk  $\geq 55$  let
    - 2x ročně TOK (u pozitivní kolonoskopie)
      - screeningová kolonoskopie á 10 let
  - ve specifických případech (genetická zátěž) individuální přístup
- budoucnost
  - snížení věkové hranice, neinvazivní metody?

# rizikové faktory

- vnitřní
    - věk (před 55. rokem dg. pouze 10 % pacientů)
    - nespecifické střevní záněty IBD
    - genetické pozadí, genetické syndromy, sporadické mutace
  - vnější
    - západní styl života
      - dieta bohatá na cukry a živočišné bílkoviny (červené maso), alkohol, kouření
      - nedostatek pohybové aktivity, obezita, DM
- 
- ovlivnění složení střevního mikrobiomu

# protektivní faktory

- fyzická aktivita
- zdravý mikrobiom
  
- aspirin
- konzumace ovoce, zeleniny, vlákniny,
- káva, česnek, konzumace ryb
- vitamin B6, kalcium, vitamin D
  - nekonzistentní data

# patogeneze I

- 2 všeobecně uznávané teorie
  - sekvence hyperproliferační sliznice – dysplazie (LG/HG) – adenom – carcinoma in situ – invazivní adenokarcinom
  - vznik de novo
    - bez přítomnosti prekancerózy (polypy, dysplazie)
    - malé nádory s vysokým invazivním potenciálem (agresivní)
    - histologicky ostrý přechod z karcinomu do zdravé tkáně

# patogeneze II - molekulární

- široké spektrum genetických změn (kaskáda) v rámci sekvence adenom-karcinom
- několik různých mechanismů
  - v závislosti od původní prekurzorové léze
  - konvenční cesta (chromozomální nestabilita)
  - nestabilita mikrosatelitů (hypermutační dráha)
  - defekt polymerázových funkcí s vysokou mutační náloží (ultramutační dráha)
  - metylace CpG ostrůvků

# chromozomální nestabilita

- převážně progresí konvenčního adenomu
- časná fáze sekvence adenom – karcinom
- dysregulace komplexu *APC/β-catenin*
  - ovlivnění exprese dalších genů
    - aktivace rodiny *RAS* (*KRAS*, *NRAS*)
    - inaktivace tumorsupresorových genů (*TP53*, *SMAD2*, *SMAD4*)

# mikrosatelitová nestabilita

- dysfunkce opravného systému DNA
  - ztráta funkce jednoho z MMR (mismatch repair) proteinů vlivem genetické mutace
  - není přímo odpovědná za kancerogenezi, ale dovoluje častější vznik jiných genetických změn vedoucích k nádorové proliferaci
- germinální mutace (HNPCC)
- somatické mutace (hypermethylace promotoru *MLH1*)
- progrese sessile serrated lézí



# ultramutační dráha

- mutace v exonukleázové doméně genů pro polymerázy (*POLE, POLD1*)
- vysoká mutační nálož v nádorových buňkách
- asi 3 % karcinomů

# metylace CpG ostrůvků

- hypermethylace promotorů tumorsupresorových genů (a jejich inaktivace)
- prekurzorem je sessile serrated léze
- často další mutace (*RAS*, *BRAF*)

# příznaky I

- obtíže zpočátku mírné a nespecifické
  - vliv lokalizace a velikosti nádoru
- asymptomatický
  - náhodný záchyt u kolonoskopie
  - pozitivní TOK

# příznaky II

- symptomatický
  - celkové příznaky
    - obecně příznaky nádorového onemocnění (hubnutí, subfebrilie, noční pocení, nechutenství, ascites)
    - známky pokročilého onemocnění
  - lokální příznaky (dle lokalizace)
    - proximální – anémie, melena...
    - distální - enterorrhagie, střídání obstipace-průjem, porucha pasáže...
    - rektum - tenesmy
  - příznaky generalizace
    - ikterus, dušnost, neurologický deficit...

# diagnostika I

- fyzikální vyšetření (5P)
- laboratoř
  - KO, parametry nutrice, CRP, onkomarkery (CEA, CA19-9)
- zobrazovací metody
  - CT, MRI, PET, USG, irigografie
  - možnost odhadnout/stanovit stage (hloubku prorůstání)
- endoskopie
  - kolonoskopie
    - celkové posouzení nádoru
    - možnost odběru biopsie pro verifikaci
    - odstranění menších nádorů

# diagnostika II – histopatologie

- makroskopické posouzení
- histologie
- diagnostický závěr
  
- rozdíly dle typu vyšetřovaného vzorku
  - malé endoskopické odběry
  - větší excize (mukosektomie, TEM)
  - větší (kompletní) resekce

# histologie I

- v naprosté většině případů adenokarcinom
- různé podtypy a varianty
  - odlišná patogeneze a molekulární profil
  - odlišná prognóza

## Histologic Type (Note D)

- Adenocarcinoma
- Mucinous adenocarcinoma
- Signet-ring cell carcinoma (poorly cohesive carcinoma)
- Medullary carcinoma
- Serrated adenocarcinoma
- Micropapillary carcinoma
- Adenosquamous carcinoma
- Undifferentiated carcinoma
- Carcinoma with sarcomatoid component
- Large cell neuroendocrine carcinoma
- Small cell neuroendocrine carcinoma
- Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm (specify components): \_\_\_\_\_
- Other histologic type not listed (specify): \_\_\_\_\_
- Carcinoma, type cannot be determined

# histologie II

- grade nádoru
- prorůstání nádoru (hloubka a rozsah invaze)
  - stage
    - anatomický (histologický) kompartment (submukóza, svalovina, subseróza/adventicie, seróza, invaze do okolních orgánů)
- lymfovaskulární invaze
- perineurální invaze
- okraje resekce
- evaluace lymfatických uzlin



# léčba

- chirurgická
  - endoskopická mikrochirurgie
  - resekční výkony
    - otevřené, laparoskopické, robotické
- lokální
  - radioterapie
- systémová
  - chemoterapie, biologická léčba, imunoterapie
- léčba generalizovaného karcinomu

# cílená terapie I

- anti-VEGF (bevacizumab)
  - nezávislá na mutačním statutu
  - blokáda novotvorby cév v nádoru (neoangiogeneze)
  - normalizace stavby kapilár

# cílená terapie II

- terapie monoklonálními protilátkami
  - anti-EGFR
    - cetuximab, panitumumab
    - blokování signální dráhy genů rodiny *RAS* důležité pro proliferaci nádorových buněk
    - nutný wild-type (nemutovaný) status genů *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*

# cílená terapie III

- terapie monoklonálními protilátkami
  - *BRAF* mutované nádory
    - encorafenib, vemurafenib, dabrafenib
    - blokáda signální dráhy vedoucí k proliferaci nádorových buněk

# cílená terapie III

- imunoterapie
  - MMR status (MSS karcinomy)
  - odstranění inhibiční signalizace při aktivaci imunitní odpovědi
  - antiPD-L1 a antiCTLA4 preparáty (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab)

# prediktivní diagnostika

- vyšetřování genetických změn a mutací
- molekulární analýza genů *RAS*, *BRAF* (případně dalších – metodou NGS)
- vyšetřování mikrosatelitové instability
  - imunohistochemicky
  - molekulárně
  - další alternativní metody

# neuroendokrinní nádory I

- heterogenní skupina nádorů
- z neuroendokrinních buněk ve sliznici GIT
- tvorba funkčních produktů (neurotransmitterů)
  - liší se od lokalizace v střevním traktu
  - diagnostika jednotlivých produktů (imunohistochemicky)
  - symptomatika dle typu produktu
    - manifestace až po generalizaci do jater
- ne zcela jasná etiopatogeneze
  - asociace s hereditárními syndromy s familiárním výskytem NEN (MEN1, NF1)

# neuroendokrinní nádory II

- maligní nádory různé agresivity a metastatického potenciálu
  - dobře diferencované neuroendokrinní tumory (NET)
    - příznivější prognóza
    - převážně žaludek, tenké střevo a apendix
  - špatně diferencované neuroendokrinní karcinomy (NEC)
    - špatná prognóza, extrémně vzácné
    - spíše tlusté střevo
  - příměs adenomové/adenokarcinomové komponenty (MiNEN)



# střevní lymfomy

- velké množství lymfatické tkáně ve střevním traktu (MALT)
  - extranodální lymfomy
  - v diferenciální diagnóze hyperplazie lymfatické tkáně (chronické záněty, nemoci u dětí)
- prakticky jakýkoliv lymfom
  - B-lymfomy (MALT, MCL, FL, DLBCL, Burkitt)
  - T-lymfomy (EATL – vazba na celiakii, MEITL)

# další nádory střeva

- nádory anu
  - přechod sliznic
    - střevní nádory
    - kožní nádory
      - prekurzorové léze, SCC, melanom, adnexální nádory
      - asociace s HR HPV infekcí
- mezenchymální nádory
- sekundární nádory
  - přímé prorůstání z okolí
    - peritoneum, stěna břišní, malá pánev a vnitřní genitál
  - metastázy
    - karcinomy, melanom

# střevní tumorózní léze

- široká problematika vzhledem k rozsahu střevního traktu a variabilní histogenezi tkání
- léze různého vzhledu a různé klinické manifestace
- různá histogeneze a biologické vlastností
- poměrně dobře probádaná oblast z hlediska genetických změn
  - germinální mutace (syndromy a polypózy)
  - somatické mutace (etiopatogeneze nádorů a prekurzorových lézí)
  - prediktivní diagnostika za účelem cílené terapie nádorů

děkuji za pozornost