

Krevní testy pro časnou detekci nádorů (MCED) – přehled technologií a klinických dat

Multicancer early detection (MCED) tests – an overview of technologies and clinical evidence

Büchler T.¹, Zubaľ M.¹, Svoboda M.², Halámková J.²

¹ Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha

² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

Souhrn

Včasný záchyt nádorových onemocnění představuje jeden z klíčových faktorů ovlivňujících prognózu pacientů a celkovou mortalitu na zhoubné nádory. Současné populační screeningové programy jsou však omezeny na několik vybraných diagnóz a řada vysoce letálních malignit zůstává bez efektivní možnosti časně detekce. Krevní testy pro časnou detekci nádorů (multicancer early detection – MCED) představují novou skupinu krevních screeningových metod, jejichž cílem je zachytit přítomnost časněho nádorového onemocnění napříč více primárními lokalizacemi jediným odběrem periferní krve. Využívají především analýzu cirkulující nádorové DNA, jejich metylačních a fragmentačních charakteristik, případně kombinaci s proteinovými markery nebo detekci cirkulujících nádorových buněk. Tyto testy poskytují vysokou specifitu a mají schopnost odhadnout pravděpodobné místo původu nádoru, což je klíčové pro navazující diagnostický postup. Nejvíce dat je v současnosti k dispozici pro metylační a multiomické platformy. Dosavadní prospektivní studie u asymptomatických osob ukazují, že MCED testy mohou vést k záchytu nádorů v klinicky relevantních stadiích při relativně nízké míře falešné positivity a přijatelné zátěži následných vyšetření. Zároveň však přetrvávají významná omezení, zejména nižší senzitivita v časných stadiích onemocnění, absence standardizovaných diagnostických algoritmů po pozitivním výsledku, a chybí důkazy o vlivu na nádorovou mortalitu a incidenci pokročilých stadií. MCED testy proto zatím nelze považovat za náhradu zavedených orgánově specifických screeningových programů. Jeví se ale jako slibný doplněk současných screeningových strategií, případně detekce nádorů bez zavedení screeningu. Jejich budoucí klinické uplatnění bude záviset na výsledcích rozsáhlých prospektivních a randomizovaných studií, které prokážou jejich skutečný přínos pro populaci i zdravotnické systémy. Plošné zavedení do klinické praxe vyžaduje kromě silných důkazů o klinickém přínosu i standardizaci navazujících postupů a pečlivě zdravotně-ekonomické hodnocení.

Klíčová slova

časná detekce nádoru – cirkulující nádorová DNA – tekutá biopsie – metylace DNA

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
Onkologická klinika
2. LF UK a FN Motol a Homolka
V Úvalu 84
150 00 Praha 5
e-mail: tomas.buchler@fnmh.cz

Přijato/Accepted: 24. 4. 2026

doi: 10.48095/ccko2026S17

Summary

Early detection of cancer is one of the key factors influencing patient prognosis and overall cancer-related mortality. However, current population-based screening programs are limited to only a few selected diagnoses, and many highly lethal malignancies still lack an effective option for early detection. Multicancer early detection (MCED) tests represent a new group of blood-based screening methods aimed at identifying the presence of early-stage cancer across multiple primary sites through a single peripheral blood sample. They mainly rely on the analysis of circulating tumor DNA, including its methylation and fragmentation characteristics, or on combinations with protein markers or the detection of circulating tumor cells. These tests offer high specificity and are able to estimate the most likely site of origin of the tumor, which is crucial for guiding subsequent diagnostic workup. At present, the largest body of evidence is available for methylation-based and multiomic platforms. Prospective studies conducted so far in asymptomatic individuals suggest that MCED tests may enable the detection of cancers at clinically relevant stages, with a relatively low false-positive rate and an acceptable burden of follow-up investigations. At the same time, important limitations remain particularly lower sensitivity in the earliest stages of disease, the absence of standardized diagnostic algorithms following a positive result, and the lack of evidence for an effect on cancer-specific mortality and the incidence of advanced-stage disease. MCED tests therefore cannot yet be considered a replacement for established organ-specific screening programs. However, they appear to be a promising complement to current screening strategies, particularly for the detection of cancers for which no established screening exists. Their future clinical role will depend on the results of large prospective and randomized studies demonstrating their true benefit for both the population and healthcare systems. In addition to strong evidence of clinical benefit, widespread implementation into clinical practice will also require standardization of downstream diagnostic pathways and careful health-economic evaluation.

Key words

early cancer detection – circulating tumor DNA – liquid biopsy – DNA methylation

Úvod

Testy pro časnou detekci nádorů z krve (multicancer early detection – MCED) představují novou generaci screeningových testů, jejichž cílem je jedním odběrem krve detekovat přítomnost časného (preklinického) nádoru napříč desítkami primárních lokalizací. Základní koncept spočívá v zachycení nádorem odvozeného signálu v periferní krvi – nejčastěji ve formě cirkulující nádorové DNA (circulating tumor DNA – ctDNA), změn její metylace, fragmentačních profilů, případně cirkulujících proteinů či dalších biomarkerů – a v následném využití algoritmů strojového učení ke stanovení přítomnosti či nepřítomnosti „nádoro-

vého signálu“ a predikci pravděpodobného místa vzniku nádoru (tissue/cancer signal origin – TOO/CSO). Klíčovou roli hraje bioinformatické zpracování dat, které využívá algoritmy strojového učení a umělé inteligence. Tyto algoritmy jsou trénovány na rozsáhlých databázích molekulárních profilů a učí se rozpoznávat komplexní vzorce charakteristické pro nádorová onemocnění.

MCED testy jsou koncipovány primárně pro asymptomatickou populaci a mají doplnit, nikoliv nahradit stávající orgánově specifické screeningové programy, jako jsou koloskopie, mamografie či cervikální screening [1–4]. Základní výkonnostní metriky používané

v rámci hodnocení těchto testů zahrnují především specifitu a míru falešné pozitivitu, dále senzitivitu dle typu nádoru a stadia, pozitivní (positive predictive value – PPV) a negativní prediktivní hodnotu (negative predictive value – NPV) a přesnost určení místa původu nádoru (tab. 1). Senzitivita testů se významně liší podle typu nádoru a stadia onemocnění. Obecně platí, že detekční schopnost je vyšší u pokročilejších stadií, zatímco u velmi časných stadií zůstává limitována v důsledku nízkého množství ctDNA v cirkulaci [5]. Na druhé straně je u většiny MCED testů udávána velmi vysoká specifita, často přesahující 99 %, což je klíčové pro jejich potenciální

Tab. 1. Přehled parametrů používaných v hodnocení MCED testů.

Parametr	Definice	Konsekvence pro MCED test v případě vysoké hodnoty daného parametru
senzitivita	podíl skutečně nemocných, které test označí jako pozitivní	test má málo falešně negativních výsledků, je tedy vhodný na vyloučení nádorového onemocnění
specifita	podíl skutečně zdravých, které test označí jako negativní	test má málo falešně pozitivních výsledků, pozitivním výsledkem s vysokou pravděpodobností znamená přítomnost nádoru
pozitivní prediktivní hodnota	podíl skutečně nemocných mezi všemi s pozitivním testem	pozitivní výsledek znamená, že je testovaný jedinec s vysokou pravděpodobností skutečně nemocný
negativní prediktivní hodnota	podíl skutečně zdravých mezi všemi s negativním testem	negativní výsledek umožňuje bezpečně vyloučit nádorové onemocnění u testovaného jedince
MCED – časná detekce nádorů		

Tab. 2. Přehled MCED testů podle analytické kategorie.

Kategorie	Analytický princip	Příklady testů
ctDNA metylace	analýza nádorově specifických metylačních vzorců ctDNA v plazmě	Galleri, PanSeer, AMBER, CancerSpot
ctDNA metylace + fragmentomika / multiomics	kombinace metylace, fragmentomiky, copy number aberací a end motifů fragmentů DNA	SPOT-MAS
fragmentomika cfDNA	analýza fragmentačních charakteristik cfDNA (velikost, distribuce, genomická lokalizace, zakončení fragmentů) při nízkopokryvném celogenomovém sekvenování	MERCURY, DELFI
vyhledávání specifických sekvencí DNA a/nebo RNA	cílená hloubková mutační analýza ctDNA/RNA – identifikace somatických variant (bodové mutace, SNV) na předem definovaném panelu genů	DeepGENE
multiomické testy	kombinace ctDNA znaků (copy number, délka fragmentů, end motifů, přítomnost onkogenních virů) s proteinovými markery	SeekInCare, CancerSEEK
proteinové panely	hodnocení sérových nádorových markerů pomocí AI algoritmu integrujícího více analytů spolu s věkem a pohlavím pacienta	OncoSeek, CancerSEEK, PanTumDetect
CTC/C-ETAC testy	detekce CTC a jejich shluků z periferní krve pomocí negativní selekce a multiplexní imunocytochemie	Trucheck, CELLSEARCH

AI – umělá inteligence, C-ETAC – shluky epiteliálních nádorových buněk, cfDNA – cirkulující bezbuněčná DNA, CTC – cirkulující nádorové buňky, ctDNA – cirkulující nádorová DNA, MCED – časná detekce nádorů, SNV – single nucleotide variant (bodová mutace), WGS – celogenomové sekvenování

využití v populačním screeningu. I přes vysokou specifitu však může plošné nasazení vést k významnému absolutnímu počtu falešně pozitivních nálezů, což klade zvýšené nároky na navazující diagnostické algoritmy [6].

Tento přehled shrnuje hlavní technologie a platformy MCED, výsledky klíčových prospektivních studií u asymptomatických osob, přehled dat ze systematických přehledů, současný stav implementace a hlavní nejistoty a výzvy v této oblasti onkologického výzkumu.

Technologie a hlavní platformy MCED

Současné MCED testy využívají cirkulující biomarkery, tedy ctDNA (případně méně často RNA), cirkulující nádorové proteiny nebo cirkulující nádorové buňky (circulating tumor cells – CTC). Přehled biologických principů MCED testů je uveden přehledně v tab. 2.

Testy založené na detekci a analýze ctDNA

Nejvíce MCED testů je založených na ctDNA, která je identifikována na základě tří typů analýz – epigenetické

(metylační), fragmentomické a mutační – které se vzájemně doplňují a kombinují.

Program Circulating cell-free genome atlas (CCGA) položil základy testu Galleri (GRAIL). V rámci tohoto programu byly vyvinuty a validovány cílené metylační panely, které dosáhly vysoké specificity a zároveň akceptovatelné senzitivity v širokém spektru nádorů. Ve finální validaci CCGA, zahrnující 2 823 pacientů s nádorem a 1 254 bez nádoru, dosáhl test založený na cíleném bisulfitovém sekvenování metylačních oblastí (> 100 000 regionů, ~1 milion CpG) specificity 99,5 % (95% CI 99,0–99,8) a celkové senzitivity 51,5 % [7]. V předtím publikované substudii se uvádí specifita 99,3 % a celková senzitivita 43,9 %, přičemž senzitivita stoupala se stadiem – pro všechna nádorová onemocnění byla odhadnuta na 18 % ve stadiu I, 43 % ve stadiu II, 81 % ve stadiu III a 93 % ve stadiu IV [8]. Pro přespecifikovanou sadu 12 vysoce letálních nádorů byla senzitivita pro stadia I–III 67,3 % [8]. Přesnost určení CSO dosahuje přibližně 89–93 % [7,8].

Podobný metylační přístup využívá čínský test PanSeer, který analy-

zuje 595 cílených metylačních regionů v plazmě. V retrospektivní analýze longitudinální kohorty Taizhou Longitudinal Study autoři zjistili, že test dokázal detekovat pět typů nádorů (žaludek, jícen, kolorektum, plíce, játra) u 95 % osob, které byly během 4 let po odběru diagnostikovány s nádorem, při specifitě 96 %. V rámci prospektivního sledování byly od 123 115 zdravých jedinců odebrány plazmatické vzorky určené k dlouhodobé archivaci, přičemž tito účastníci byli následně monitorováni z hlediska výskytu nádorového onemocnění. Test PanSeer byl proveden na plazmě 605 asymptomatických osob. Z tohoto souboru bylo u 191 jedinců v průběhu 4 let od odběru krve následně diagnostikováno maligní onemocnění žaludku, jícnu, kolorekta, plic nebo jater. Studie tedy měla design typu enriched case-control design (testovaná skupina obsahovala vyšší procento nádorů než populace) a nejednalo se o skutečný populační screening [9].

Vietnamský test SPOT-MAS představuje multimodální (multi-omics) přístup založený na analýze ctDNA, který kombinuje hodnocení metylace,

fragmentomiky, změn počtu kopií (copy number aberrations) a analýzu koncových motivů fragmentů DNA (end motifs) [10,11]. Ve studii typu case-control zahrnující 738 nemetastatických nádorů pěti typů (hepatocelulární karcinom a karcinomy prsu, kolorekta, žaludku a plic) a 1 550 kontrol, dosáhl SPOT-MAS senzitivity 72,4 % při specifitě 97,0 % a plochy pod křivkou (area under curve – AUC) 0,95; přesnost určení místa původu nádoru byla kolem 70 % [10].

Příkladem fragmentomického přístupu je test MERCURY, založený na nízkopokryvném celogenomovém sekvenování (low-pass whole gene sequencing – low-pass WGS) bezbuněčné DNA (cell-free DNA – cfDNA) a analýze rozsáhlého souboru fragmentačních rysů (fragmentační rysy představují soubor charakteristik popisujících velikost, distribuci, genomickou lokalizaci a zakončení fragmentů ctDNA, přičemž tyto znaky odrážejí biologický původ DNA i mechanismy jejího uvolňování do krevního oběhu). V roce 2025 byla publikována studie s interní validační kohortou 3 021 pacientů s nádorem a 3 370 kontrol, nezávislou validační kohortou 677 pacientů s nádorem a 687 kontrol a předběžnými výsledky prospektivní studie 3 724 asymptomatických osob. V nezávislé validační kohortě autoři uvádějí senzitivitu 87,4 %, specifitu 97,8 % a přesnost určení tkáňového původu 82,4 %; v prospektivní asymptomatické kohortě pak senzitivitu 53,5 % a specifitu 98,1 % [12]. Test je také hodnocen v prospektivní multicentrické analýze s plánem zařadit 15 000 asymptomatických osob ve věku 45–75 let (NCT06011694).

Další metylační MCED testy, jako AMBER pro 8 typů nádorů [13] nebo CancerSpot pro 10 typů [14], jsou ve fázi retrospektivních case-control studií. CancerSpot dosáhl v souboru 688 pacientů s nádorem a 326 kontrol senzitivity 79 % při specifitě 97 % [14].

Celkově poskytují metylačně založené testy vysokou specifitu (řádově 99 %) a zároveň akceptovatelnou senzitivitu napříč mnoha typy nádorů. Zároveň umožňují relativně přesnou predikci místa původu nádoru, což je klíčové pro navazující diagnostický proces.

Další přístup, reprezentovaný platformou DEEPGEN, je založen na cíleném hloubkovém sekvenování nové generace cfDNA izolované z periferní krve. Panel DEEPGEN pokrývá klinicky relevantní genomické cíle napříč 272 geny vč. regulačních intergenových oblastí; k eliminaci sekvenačních artefaktů a korekci chyb vzniklých při PCR amplifikaci využívá systém unikátních molekulárních identifikátorů [15]. Detekce nádorového signálu je tak založena na identifikaci somatických variant – jednobodových nukleotidových změn a malých inzercí či delecí (indels) – charakteristicky přítomných v ctDNA frakci, avšak chybějících v zárodečné linii. Validační studie prokázaly, že platforma je schopna spolehlivě diskriminovat nádorový signál od sekvenačního šumu [15]. Zásadní limitací mutačního přístupu v kontextu časného zachytu však zůstává nízká frakce ctDNA v časných stadiích onemocnění, kdy nádor uvolňuje do oběhu jen minimální množství DNA, a intratumorální heterogenita, která může zkreslit reprezentativitu zachycených variant.

Multiomický přístup

Druhou zásadní linií vývoje je integrace více tříd biomarkerů. Test SeekInCare kombinuje shallow whole genome sekvenování cfDNA (copy number aberrance, délka fragmentů, end motivy, přítomnost onkogenních virů) se sedmi plazmatickými nádorovými markery v jediném 8ml vzorku krve [16,17]. V jedné z validačních kohort, zahrnující 898 zdravých jedinců a 615 pacientů se stadii I–IV různých nádorů, dosáhl SeekInCare senzitivity 69,4 % při specifitě 98,0 % [16]. V následné větší analýze (584 nenádorových a 617 nádorových osob, celkem 27 typů nádorů) byla senzitivita 65,5 % a specifita 97,9 % [17].

CancerSEEK z Johns Hopkins je jedním z prvních multianalytických MCED testů kombinujících panel mutací v ctDNA s vybranými plazmatickými proteiny [18,19]. Technologicky byl později překonán metylačními a multiomickými platformami, ale klinicky je zásadní, protože stál u první velké prospektivní intervenční studie DETECT-A (viz níže).

Mezi multiomické testy lze zařadit také výše uvedený SPOT-MAS.

Proteinové panely

Test OncoSeek představuje oproti testům založeným na ctDNA nákladově méně náročný přístup. Využívá panel sedmi běžně dostupných sérových nádorových markerů (AFP, CA 125, CA15-3, CA19-9, CA72-4, CEA, CYFRA 21-1) a údajů o věku a pohlaví, které jsou integrovány pomocí algoritmu umělé inteligence do skóre vyjadřujícího pravděpodobnost nádoru [20–22]. V souhrnu šesti validačních kohort ze tří zemí (Brazílie, Čína, Spojené státy (USA)), zahrnujících 3 029 pacientů s nádorem a 12 093 nenádorových osob (celkem 15 122 účastníků), dosáhl OncoSeek senzitivity 58,4 % a specifity 92,0 %, s přesností určení místa původu nádoru 70,6 % u 14 nejčastějších nádorů, které dohromady představují přibližně 72 % globálních úmrtí na rakovinu [21,23]. Autoři zdůrazňují nízké reagenční náklady a využití standardních imunochemických platform. Vylepšená verze OncoSeek 2.0, která přidává tři další markery s cílem zvýšit senzitivitu zejména u prostatického, plicního a dlaždicobuněčného karcinomu, je ve stadiu validace [22].

Testy založené na detekci cirkulujících nádorových buněk a jejich shluků (CTC/C-ETAC)

Test TruCheck využívá unikátní metodu založenou na negativní selekci CTC a jejich shluků, označovaných jako C-ETACs (circulating ensembles of tumor-associated cells), z periferní krve. Na rozdíl od mnoha jiných metod se ne-soustředí na volnou DNA, ale na izolaci celých buněčných clusterů, které jsou následně charakterizovány pomocí multiplexní imunocytochemie (ICC). Za pozitivní nález jsou považovány shluky tvořené buňkami vykazujícími znaky EpCAM+ a pan-CK+. V rozsáhlých souborech byly zjištěny u ~90 % solidních nádorů a jen u ~3–6 % asymptomatických osob s negativním běžným screeningem [24]. Specifické ICC profily umožňují predikci orgánu původu s přibližně 93% shodou s histopatologií [25].

Největší prospektivní screeningové studie u asymptomatických osob

DETECT-A (test CancerSEEK)

Studie DETECT-A byla první velkou prospektivní intervenční studií MCED testu u asymptomatických osob. Zařazeno bylo 10 006 žen ve věku 65–75 let bez předchozího nádorového onemocnění a bez aktuální suspekce na nádor; populace měla vysokou adherenci ke standardním screeningovým programům [18,19]. Všem byl proveden krevní test CancerSEEK, který kombinoval ctDNA mutace a proteinové markery. U osob s pozitivním výsledkem byla následně provedena PET/CT k lokalizaci suspektního ložiska a v případě potřeby další dovyšetření [18].

První analýza ukázala, že primární pozitivita CancerSEEK byla přibližně 4,9 %, ale po opakovaných odběrech a dovyšetření zůstalo 1,35 % účastnic klasifikováno jako definitivně pozitivních [18,19]. Celkem bylo zjištěno 26 nádorů v 10 různých orgánech, většinou v lokalizovaném či regionálním stadiu [18,26]. Při hodnocení samotného krevního testu bez zahrnutí PET/CT byla odhadnuta senzitivita 27,1 %, specifická 98,9 %, PPV 19,4 % a NPV 99,3 % [19].

Dlouhodobé sledování s mediánem 4,4 roku ukázalo, že většina nádorů detekovaných testem CancerSEEK zůstala po kurativně zaměřené léčbě v remisi či stabilním stavu [26,27]. V samostatné analýze se autoři zaměřili na 98 účastnic s falešně pozitivním výsledkem a zjistili, že jejich následná incidence nádorů byla nízká; to naznačuje, že falešně pozitivní nálezy neodrážely rozsáhlé „preklinické onemocnění“, ale spíše skutečný chybný signál testu [28]. DETECT-A tak prokázala proveditelnost a bezpečnost návratu MCED výsledků a zvládnutelnou zátěž dovyšetření, zároveň ale ukázala, že první generace multi-analytického testu dosahuje jen omezené senzitivity při nezbytně vysoké specifitě.

PATHFINDER, PATHFINDER 2 a NHS-Galleri (test Galleri)

Studie PATHFINDER (NCT04241796) představuje klíčový krok směrem k implementaci metylačního MCED testu

Galleri v klinické praxi. Šlo o prospektivní, multicentrickou, intervenční studii, která zařadila 6 662 osob ve věku ≥ 50 let z ambulantních praxí sedmi amerických zdravotních sítí [29,30]. Účastníci byli rozděleni do dvou kohort – kohorta A zahrnovala osoby s alespoň jedním rizikovým faktorem (kouření, genetická predispozice, předchozí invazivní či hematologický nádor ≥ 3 roky od léčby), kohorta B osoby bez těchto rizik. Všichni byli bez aktuálního podezření na nádorové onemocnění [29–31]. MCED test Galleri analyzoval metylační vzory cfDNA a generoval binární výsledek (cancer signal detected/not detected) spolu s predikcí jednoho či více pravděpodobných míst CSO. Výsledky byly sděleny lékařům, kteří rozhodovali o dalším dovyšetření; tyto postupy byly prospektivně sledovány [29].

V hlavní analýze bylo k dispozici 6 621 hodnotitelných vzorků; nádorový signál byl detekován u 92 osob (1,4 %). U 35 z nich byla v průběhu následného došetření potvrzena malignita, zbylé případy byly označeny jako falešně pozitivní [29].

Další analýzy se zaměřily na dobu do diagnózy a rozsah došetření. Medián času k definitivní diagnóze byl řádově týdny až několik měsíců a většina došetření se opírala o neinvazivní zobrazovací metody; závažné komplikace byly vzácné [29]. PATHFINDER tedy ukazuje, že test s extrémně vysokou specifitou a nízkou mírou pozitivních výsledků (~ 1 –1,5 %) lze v klinickém prostředí implementovat s relativně vysokou PPV (~ 40 %) a přijatelnou diagnostickou zátěží [29,31].

V následné předem plánované analýze vylepšeného testu, prezentované v abstraktu PATHFINDER 2, byla uváděna specifická 99,5 %, PPV 43,1 %, NPV 98,5 % a přesnost CSO 88,0 % [32]. Většina MCED detekovaných nádorů byla ve stadiích I–III, přičemž značná část z nich patřila k diagnózám bez standardního orgánově specifického screeningu (např. pankreas, ovarium, játra, některé hematologické malignity) [2,27,29].

PATHFINDER 2 (NCT05155605) je prospektivní, multicentrická, intervenční studie hodnotící bezpečnost a výkonnost testu Galleri u 35 878 osob ve

věku ≥ 50 let, které splňují podmínky pro screeningová vyšetření doporučená odbornými guidelines v USA. K březnu 2026 nebyla úplná data studie PATHFINDER 2 publikována v recenzovaném odborném časopise. Data byla prezentována na kongresu ESMO 2025 [33]. Studie PATHFINDER 2 prokázala více než sedminásobné zvýšení záchytu nádorů při přidání testu Galleri ke screeningům doporučeným USPSTF v kategorii A a B. Test správně identifikoval původ onkologického signálu v 92 % případů a pouze 0,6 % účastníků následně podstoupilo invazivní výkon. Nebyla zaznamenána žádná závažná nežádoucí příhoda související se studií [33].

NHS-Galleri Trial (NCT05611632) hodnotila každoroční screening mnohočetných nádorů pomocí testu Galleri v rámci systému NHS po dobu 3 let u 142 000 demograficky reprezentativních asymptomatických účastníků ve věku 50–77 let. Studie nesplnila svůj primární cíl, kterým bylo statisticky významné snížení kombinovaného výskytu nádorů ve stadiu III–IV. Přesto byl pozorován příznivý trend ke snížení počtu nádorů ve stadiu III–IV v předem definované skupině 12 závažných typů nádorů, přičemž přidání testu Galleri ke standardní péči vedlo ke klinicky významné redukci diagnóz ve stadiu IV. Záchyt nádorů ve stadiu IV v uvedených 12 typech se snižoval s každým dalším screeningovým kolem, přičemž ve druhém a třetím kole bylo dosaženo poklesu o > 20 %. Každoroční screening pomocí Galleri v kombinaci se standardní péčí rovněž vedl ke čtyřnásobnému zlepšení celkové míry záchytu nádorů ve srovnání se samotnou standardní péčí. Přesto po zveřejnění těchto výsledků pro nesplnění hlavního sledovaného cíle studie akcie společnosti GRAIL významně poklesly [34,35].

K-DETEK (test SPOT-MAS)

Program K-DETEK (NCT05227261) je rozsáhlá prospektivní validace multiohmického MCED testu SPOT-MAS v prostředí země s nižšími příjmy. Studie zařadila 10 027 asymptomatických osob ve věku ≥ 40 let z 75 velkých nemocnic a jednoho výzkumného institutu ve Vietnamu, s plánovaným sledováním 6 a 12 měsíců [11,36–38]. Test SPOT-MAS

byl zaměřen primárně na pět nejčastějších nádorů ve Vietnamu (játra, plíce, prso, kolorektum, žaludek) [10,37].

V první interim analýze u 2 795 účastníků byla pozitivita testu přibližně 0,9 %; u 25 pozitivních bylo potvrzeno 15 nádorů, což odpovídá PPV 60 %, a predikce místa původu nádoru byla správná v 83,3 % případů [37]. Ve finální 12měsíční analýze bylo hodnoceno 9 024 způsobilých účastníků; test byl pozitivní u 43 osob (0,48 %) a u 17 byla potvrzena malignita, což odpovídá PPV 39,5 % (95% CI 26,4–54,4). Přesnost určení místa původu nádoru byla 52,9 % (95% CI 30,2–74,5) [36].

Součástí programu K-DETEK je i vývoj strukturovaného konzultačního a diagnostického protokolu pro práci s pozitivním MCED výsledkem, který má pomoci standardizovat postupy napříč zdravotnickými zařízeními [39].

Test Trucheck

Test Trucheck, založený na detekci C-ETAC a vyvinutý společností Datar Cancer Genetics, byl podrobena hodnocení v několika rozsáhlých studiích. Akolkar et al. [24] analyzovali celkem 16 134 osob, vč. 5 509 pacientů s epitelálními nádory a 10 625 asymptomatických jedinců s negativními výsledky standardního screeningu (zahrnujícího mamografii, cytologii z děložního čípku, low-dose CT či nádorové markery). Přítomnost C-ETACs byla prokázána u 89,8 % pacientů s nádory. U asymptomatických skupiny s negativním screenin- gem byla pozitivita pouze 3,0 %, zatímco u osob definovaných jako asymptomatické, ale rizikové dosáhla 6,4 %.

Na tyto výsledky navázala studie Gaya et al. [25]. Do souboru 30 060 osob byli zařazeni pacienti se známými nádory, symptomatické osoby s podezřením na malignitu i asymptomatické jedinci. C-ETACs byly detekovány u 91,8 % známých nádorů a u 92,6 % případů, kde byla malignita následně potvrzena biopsií v rámci skupiny „suspektních“. Naproti tomu u benigních nálezů byla falešná pozitivita pouze 4,7 % a u zcela bezpříznakových osob 3,7 %. Studie navíc doložila, že přesnost určení primární lokality nádoru byla v 93,1 % v souladu s histopatologií.

Význam testu pro predikci rizika řeší 1letý follow-up u 10 625 asymptomatických osob [40]. U jedinců, kteří byli na začátku sledování C-ETAC pozitivní (3,6 % souboru), byla zaznamenána 3,5% incidence nádorů během 1 roku. Ve skupině C-ETAC negativních však incidence činila pouhých 0,015 %. To v praxi znamená, že pozitivita C-ETAC představuje přibližně 230x vyšší relativní riziko zachytu nádoru v blízkém časovém horizontu.

Dosud neexistuje publikovaná intervenční screeningová studie, která by systematicky propojovala pozitivitu testu se standardizovaným diagnostickým algoritmem (zobrazovací metody, biopsie) a zároveň validovala všechny negativní případy v definovaném časovém okně.

Cílové skupiny pro testování pomocí MCED

Jedním z hlavních argumentů pro vývoj MCED testů je jejich potenciál zachytit nádory, pro něž neexistují rutinní orgánově specifické screeningové programy. Patří mezi ně relativně časté nádory, jako jsou nádory pankreatu, ovaria, jater, jícnu, gastroezofageální junkce, žaludku, ledvin, plic (u nekuřáků nebo slabých kuřáků) a dalších lokalizací v lokalizovaném či regionálním stadiu. Dosud však žádná randomizovaná kontrolovaná studie neprokázala snížení incidence pokročilých stadií nádorů ani mortality, a MCED testy by proto neměly nahrazovat screening doporučený současnými guidelines. MCED jsou proto často prezentovány jako doplněk k běžné péči, nikoliv jako náhrada standardních screeningových metod (koloskopie, mamografie aj.).

Vzhledem k omezené senzitivitě testů se nabízí jejich využití zejména v populacích s vyšším rizikem nádorů – jsou to dospělí ve věku ≥ 50 let, zejména osoby se zvýšeným rizikem vzniku nádorového onemocnění v důsledku rodinné anamnézy, genetické predispozice, již prodělaného nádoru nebo rizikové životosprávy.

Chhatwal et al. prezentovali na kongresu ASCO 2025 simulační modelovací studii, která odhaduje, že screening pomocí testu MCED by mohl snížit výskyt nádorů v pozdním stadiu a mortalitu jak v obecné populaci, tak ve skupinách s vysokým rizikem (kuřáci, osoby s vysokou

konzumací alkoholu), s obzvláště výrazným dopadem u nádorů plic, kolorekta a slinivky břišní. Redukce výskytu stadia IV díky použití MCED testů se podle tohoto modelu pohybuje kolem 40 % a redukce mortality kolem 18 % [41].

Problémy spojené s využitím MCED testů

Technické (analytické) limity

Většina pokročilých MCED testů je vy- laděna na velmi vysokou specifitu (98–99,5 % a více), aby se minimalizoval počet falešně pozitivních nálezů v po- pulaci s nízkou prevalencí nádorů. Za těchto podmínek se celková senzitivita pohybuje přibližně v rozmezí 50–60 %. Detailní stratifikace podle stadia uka- zuje, že senzitivita v časném stadiu I je často nízká (u Galleri kolem 18–39 % podle souboru), zatímco ve stadiích III–IV dosahuje 80–90 % a více [8,43]. Tato data naznačují, že i při optimali- zované technologii je detekce časných, malých a biologicky „tichých“ nádorů li- mitována biologickou detekovatelností ctDNA – tj. velmi nízkou frakcí nádorové DNA v oběhu [19,42].

Vyšetření osob s pozitivním signálem MCED testu

Při screeningovém využití MCED je po- třeba počítat s nutností provádět ná- sledná vyšetření, případně pozitivní je- dince dlouhodobě sledovat. To znamená jak zátěž pro pacienta (vč. radiační zátěže diagnostickými metodami), tak kumula- tivní zátěž pro zdravotnický systém. Tato zátěž je významně podmíněna přes- ností MCED stran lokalizace suspekt- ního nádoru (TOO). I relativně malé zhor- šení přesnosti TOO může mít významný dopad na počet potřebných zobrazova- cích a invazivních vyšetření, a tím i na náklady a potenciální nežádoucí udá- losti plynoucí z diagnostiky. Validované, stratifikované protokoly pro došetření osoby s pozitivním signálem z MCED testu zatím nejsou k dispozici. Z klinic- kého hlediska je rovněž důležité na- stavení jasných algoritmů komunikace výsledků. Pacienti musí být před testová- ním informováni o možných přínosech i rizicích, vč. možnosti falešně pozitiv- ních nálezů a overdiagnosis. Bez ade- kvátní edukace hrozí, že výsledek MCED

testu povede k neadekvátním očekávaním nebo naopak k odmítání standardních screeningových programů.

Nedostatek důkazů o mortalitním přínosu

Zásadní limitací současného stavu poznání je absence důkazů o tom, že MCED screening snižuje nádorovou mortalitu nebo incidenci pozdních stadií onemocnění. Žádná randomizovaná kontrolovaná studie zatím neposkytla výsledky týkající se těchto „tvrdých“ klinických endpointů. Probíhající velké studie (zejména s testem Galleri v USA a Velké Británii) jsou často navrženy s primárními endpointy typu posun stadia při diagnóze (stage shift) a pokles incidence pokročilých stadií, přičemž sledování bude muset pokračovat dostatečně dlouho, aby bylo možné zhodnotit dopad na mortalitu [1,2,43,44].

Komerční dostupnost MCED testů tedy zatím předbíhá definitivní důkazy o přínosu na úrovni mortality či incidence pozdních stadií [2,4,43].

Overdiagnosis, false reassurance a interakce se standardním screeningem

Jedním z klíčových témat spojených s MCED testy je riziko overdiagnosis, tedy detekce nádorových lézí, které by se nikdy klinicky neprojevily. Identifikace biologicky indolentních nádorů může vést k overtreatmentu, se všemi jeho medicínskými, psychologickými i ekonomickými důsledky. Absence jasně definovaných přirozených průběhů u mnoha nádorů detekovaných MCED testy komplikuje rozhodování o dalším postupu. Tento aspekt zdůrazňuje nutnost pečlivě navržených klinických studií a jasných doporučení pro navazující péči. Overtreatment má nejen medicínské, ale i psychologické a sociální důsledky. Samotná informace o přítomnosti nádorového signálu může vyvolat výraznou úzkost, i když následná vyšetření neprokážou klinicky významné onemocnění. U některých pacientů může vést kromě opakovaných vyšetření k dlouhodobému sledování, časové toxicitě a snížení kvality života. Tyto aspekty je nutné zohlednit při hodnocení celkového přínosu MCED testů, zejména

v populačním screeningu asymptomatických jedinců. Detekce klinicky indolentních lézí, které by nikdy nezpůsobily symptomy, je v oblasti MCED zatím málo kvantifikována. Zůstává tedy otevřenou otázkou, do jaké míry MCED testy zachycují i biologicky méně agresivní léze, jejichž léčba může znamenat spíše újmu než benefit [1,2,4].

Dalším potenciálním problémem je falešný pocit bezpečí (false reassurance) po negativním výsledku MCED testu, který by mohl snížit adherenci ke standardním screeningovým programům.

Nákladová efektivita

MCED testy jsou – s výjimkou některých proteinových panelů – technologicky náročné a potenciálně drahé. To může vést k významné finanční zátěži zdravotnických systémů. Ekonomické hodnocení MCED testů představuje zásadní výzvu pro jejich implementaci. Přestože samotné testy mohou být finančně náročné, potenciální úspory mohou vyplývat z posunu diagnózy do časnějších stadií, kdy je léčba méně nákladná a efektivnější.

Modelové analýzy naznačují, že nákladová efektivita MCED testů je silně závislá na frekvenci testování, cílové populaci a organizaci navazující diagnostiky. Bez pečlivého ekonomického hodnocení však nelze jejich plošné zavedení racionálně obhájit [45]. Modelové analýzy a raná observační data naznačují potenciální posun diagnózy do časnějších stadií, avšak skutečný přínos bude možné potvrdit až na základě dlouhodobých prospektivních studií s mortalitními endpointy. Bez těchto dat nelze MCED testy považovat za plnohodnotnou náhradu zavedených screeningových programů. Významným faktorem ovlivňujícím nákladovou efektivitu je prevalence nádorových onemocnění v testované populaci. Při aplikaci MCED testů u široké asymptomatické populace může nízká prevalence vést k vysokým nákladům na jeden zachycený případ, zejména pokud je testování prováděno opakovaně. Naopak cílení na vybrané rizikové skupiny, např. osoby vyššího věku nebo jedince s rodinnou anamnézou nádorových onemocnění, může zlepšit poměr nákladů a přínosů. Tyto strategie však vyža-

dují pečlivé vymezení indikačních kritérií a validaci v klinických studiích.

Analýzy nákladové efektivity jsou zatím omezené, protože omezené jsou jejich vstupní parametry – absolutní snížení mortality, prevalence detekovaných nádorů, náklady na testování a náklady na následná vyšetření [46,47]. V evropském kontextu je implementace MCED testů ovlivněna heterogenitou zdravotnických systémů a přísnými regulačními požadavky. Zatím (březen 2026) žádný MCED test nemá schválení pro populační screening, přesto jsou některé testy již komerčně dostupné, často hodnocené především podle diagnostické přesnosti, nikoliv podle skutečného klinického přínosu. Jediný obdobný screeningový test schválený Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv, který existuje pro diagnostiku pouze jednoho nádoru (kolorektálního karcinomu), je test Shield od firmy Guardant Health. V tomto případě je však efektivnější provést koloskopii, která může zabránit vzniku nádoru odstraněním rizikových polypů střeva.

Shrnutí

Krevní MCED testy se během posledního desetiletí posunuly z laboratorního konceptu k potenciálně využitelné klinické metodě. Přestože dosavadní výsledky naznačují slibnou prediktivní hodnotu a přijatelnou zátěž následných diagnostických vyšetření, stále chybějí přesvědčivé důkazy o jejich vlivu na snížení mortality. Problémem je omezená senzitivita pro časná stadia nádorů a přetrvávají otázky týkající se nadbytečných diagnóz (overdiagnosis) i nákladové efektivity. Pro zavedení do praxe je nezbytná standardizace screeningových intervalů, jasná následná doporučení vč. jejich úhrady a integrace MCED testů do klinických guidelines a systému zdravotního pojištění. Nejvhodnějším výchozím krokem je screening vysoce rizikových skupin, kde mohou MCED testy sloužit jako doplněk ke stávajícím screeningovým programům.

Existuje však riziko, že se MCED testy rozšíří dříve, než budou k dispozici výsledky studií potvrzující jejich účinnost a bezpečnost. Tento proces je dále urychlován tlakem veřejnosti a sociálních sítí,

což může vést k širokému používání bez dostatečné vědecké validity, stejně jako ekonomickým tlakem zájmových skupin. Trh s MCED testy totiž prudce roste, z přibližně 4 miliard USD v roce 2022 se očekává vzestup na odhadovaných 18 miliard USD v roce 2032 [48].

MCED testy se proto v současnosti nacházejí ve fázi, kdy jsou technologicky vyspělé, avšak pro širší klinické přijetí stále vyžadují potvrzení v robustních randomizovaných studiích. Do té doby by měly být považovány za experimentální přístup, vhodný především pro starší rizikové dospělé v rámci klinických studií nebo registrů, vždy s důrazem na vyvážený informovaný souhlas obsahující jasnou komunikaci stávajících nejistot. Dlouhodobým cílem tak zůstává neinvazivní a univerzální screening dostupný celé populaci.

Dedikace

Podpořeno projektem SALVAGE (OP JAK; reg. č. CZ.02.01.01/00/22_008/0004644) – spolufinancováno Evropskou unií a státním rozpočtem České republiky.

Literatura

- Guerra CE, Sharma PV, Castillo BS. Multi-cancer early detection: the new frontier in cancer early detection. *Annu Rev Med* 2024; 75: 67–81. doi: 10.1146/annurev-med-050522-033624.
- Rubinstein WS, Patriotic C, Dickherber A et al. Cancer screening with multicancer detection tests: a translational science review. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(4): 368–382. doi: 10.3322/caac.21833.
- Brito-Rocha T, Constâncio V, Henrique R et al. Shifting the cancer screening paradigm: the rising potential of blood-based multi-cancer early detection tests. *Cells* 2023; 12(6): 935. doi: 10.3390/cells12060935.
- Ebbert JO, Hawk ET, Chambers CV et al. Multi-cancer early detection tests: attributes for clinical implementation. *Cancer Biomark* 2025; 42(2): 18758592241297849. doi: 10.1177/18758592241297849.
- Fiala C, Diamandis EP. Utility of circulating tumor DNA in cancer diagnostics with emphasis on early detection. *BMC Med* 2018; 16(1): 166. doi: 10.1186/s12916-018-1157-9.
- Phallen J, Sausen M, Adleff V et al. Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA. *Sci Transl Med* 2017; 9(403): eaan2415. doi: 10.1126/scitranslmed.aan2415.
- Klein EA, Richards D, Cohn A et al. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set. *Ann Oncol* 2021; 32(9): 1167–1177. doi: 10.1016/jannonc.2021.05.806.
- Liu MC, Oxnard GR, Klein EA et al. Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA. *Ann Oncol* 2020; 31(6): 745–759. doi: 10.1016/jannonc.2020.02.011.
- Chen X, Gole J, Gore A et al. Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test. *Nat Commun* 2020; 11(1): 3475. doi: 10.1038/s41467-020-17316-z.
- Nguyen VT, Nguyen TH, Doan NN et al. Multimodal analysis of methylomics and fragmentomics in plasma cell-free DNA for multi-cancer early detection and localization. *Elife* 2023; 12: e89083. doi: 10.7554/eLife.89083.
- Tran LS, Nguyen TH, Nguyen LH et al. Comprehensive validation of a cell-free DNA-based assay for multi-cancer detection: a Vietnamese longitudinal prospective cohort study of 9,024 participants. *J Clin Oncol* 2024; 42(23 Suppl): 102. doi: 10.1200/JCO.2024.42.23_suppl.102.
- Bao H, Yang S, Chen X et al. Early detection of multiple cancer types using multidimensional cell-free DNA fragmentomics. *Nat Med* 2025; 31(8): 2737–2745. doi: 10.1038/s41591-025-03735-2.
- Luo H, Li P, Wei W et al. High-sensitive multi-cancers early detection for 8 cancer types by cell-free DNA targeted methylation sequencing: a retrospective cohort study. *J Clin Oncol* 2024; 42(16 Suppl): 3043. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3043.
- Bahadur U, Vishwanath D, Hiremath P et al. Cancer Spot: a multi-cancer early detection test using targeted methylation sequencing. *Cancer Res* 2025; 85(8 Suppl 1): 2343.
- Hermann BT, Pfeil S, Groenke N et al. DEEPGEN. *Genes (Basel)* 2021; 12(4): 507. doi: 10.3390/genes12040507.
- Mao M, Li S, Ren Q et al. Integrating multi-omics features for blood-based multi-cancer early detection. *JCO Glob Oncol* 2023; 9(Suppl 1): 156.
- Mao M, Li S, Ren Q et al. A blood-based multi-omics test for multicancer early detection: combined retrospective and prospective studies. *Cancer Res* 2024; 84(6 Suppl): 1057.
- Lennon AM, Buchanan AH, Kinde I et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science* 2020; 369(6499): eabb9601. doi: 10.1126/science.abb9601.
- Duffy MJ, Diamandis EP, Crown J. Circulating tumor DNA (ctDNA) as a pan-cancer screening test: is it finally on the horizon? *Clin Chem Lab Med* 2021; 59(8): 1353–1361. doi: 10.1515/cclm-2021-0171.
- Mao M, Luan Y, Zhong G et al. A panel of seven protein tumour markers for effective and affordable multi-cancer early detection by artificial intelligence. *JCO Glob Oncol* 2023; 9(Suppl 1): 155.
- Mao M, Shen Y, Xia Y et al. Large-scale clinical validation of a blood-based, multi-cancer, early detection test across different sample types, platforms, and populations. *J Clin Oncol* 2025; 43(16 Suppl): 10521.
- Mao M, Shen SY, Chang YY et al. OncoSeek 2.0: enhanced-sensitivity blood test for multi-cancer early detection. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2025; 34(9 Suppl): C127.
- Shen Y, Xia Y, Chang Y et al. A large-scale, multi-centre validation study of an AI-empowered blood-based test for multi-cancer early detection. *NPJ Precis Oncol* 2025; 9(1): 321. doi: 10.1038/s41698-025-01105-2.
- Akolkar D, Patil D, Crook T et al. Circulating ensembles of tumor-associated cells: a redoubtable new systemic hallmark of cancer. *Int J Cancer* 2020; 146(12): 3485–3494. doi: 10.1002/ijc.32815.
- Gaya A, Crook T, Plowman N et al. Evaluation of circulating tumor cell clusters for pan-cancer noninvasive diagnostic triaging. *Cancer Cytopathol* 2021; 129(3): 226–238. doi: 10.1002/cncy.22366.
- Buchanan AH, Lennon AM, Rego SP et al. Long-term clinical outcomes of cancers diagnosed following detection by a blood-based multi-cancer early detection (MCED) test. *J Clin Oncol* 2023; 41(16 Suppl): 3037.
- Buchanan AH, Lennon AM, Choudhry OA et al. Multi-year clinical outcomes of cancers diagnosed following detection by a blood-based multicancer early detection test. *Cancer Prev Res (Phila)* 2024; 17(8): 349–353. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-24-0107.
- Lennon AM, Buchanan AH, Rego SP et al. Outcomes following a false-positive multi-cancer early detection test: results from DETECT-A, the first large, prospective, interventional MCED study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2024; 17(8): 355–359. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-23-0451.
- Schrag D, Beer TM, McDonnell CH et al. Blood-based tests for multicancer early detection (PATHFINDER): a prospective cohort study. *Lancet* 2023; 402(10409): 1251–1260. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01700-2.
- Nadauld LD, McDonnell CH, Beer TM et al. The PATHFINDER study: assessment of the implementation of an investigational multi-cancer early detection test into clinical practice. *Cancers (Basel)* 2021; 13(14): 3501. doi: 10.3390/cancers13143501.
- Klein E, Beer T. Assessing implementation of a multi-cancer early detection blood test for population screening in a clinical practice setting: prospective PATHFINDER cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2023; 16(1 Suppl): IA022.
- Giridhar KV, Demeure MJ, Kim RH et al. PATHFINDER 2: a prospective study to evaluate safety and performance of a multi-cancer early detection test in a population setting. *Cancer Res* 2024; 84(6 Suppl): 4784.
- Nabavizadeh N, McDonnell C, Kurbegov D et al. Safety and performance of a multi-cancer early detection (MCED) test in an intended-use population: initial results from the registrational PATHFINDER II study. *Ann Oncol* 2025; 36: S1720. doi: 10.1016/jannonc.2025.09.076.
- MedTech Dive. Grail's multi-cancer early detection test misses study goal. [online]. Available from: <https://www.medtechdive.com/news/grails-multi-cancer-early-detection-test-misses-study-goal/812736/>.
- GRAIL. Landmark NHS-Galleri trial demonstrates a substantial reduction in Stage IV cancer diagnoses, increased Stage I and II detection of deadly cancers, and four-fold higher cancer detection rate. [online]. Available from: <https://grail.com/press-releases/landmark-nhs-galleri-trial-demonstrates-a-substantial-reduction-in-stage-iv-cancer-diagnoses-increased-stage-i-and-ii-detection-of-deadly-cancers-and-four-fold-higher-cancer-detection-rate/>.
- Nguyen LH, Nguyen TH, Le VH et al. Prospective validation study: a non-invasive circulating tumor DNA-based assay for simultaneous early detection of multiple cancers in asymptomatic adults. *BMC Med* 2025; 23(1): 90. doi: 10.1186/s12916-025-03929-y.
- Nguyen H, Tran LS. Clinical validation of a ctDNA-based assay for multi-cancer detection: an interim report from a Vietnamese longitudinal prospective cohort study of 2795 participants. *JCO Glob Oncol* 2023; 9(Suppl 1): 135.
- Tran LS, Nguyen LH, Nguyen HT et al. Analytical and clinical validation of a circulating tumor DNA-based assay for multicancer early detection. *J Clin Oncol* 2024; 42(16 Suppl): 10548.
- Nguyen LH, Tieu BL, Nguyen TT et al. A consultation and work-up diagnosis protocol for a multicancer early detection test: a case series study. *Future Sci OA* 2024; 10(1): 2395244. doi: 10.1080/20565623.2024.2395244.
- Ranade A, Bhatt A, Page R et al. Hallmark circulating tumor-associated cell clusters signify 230 times higher one-year cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila)* 2021; 14(1): 11–16. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0322.
- Chhatwal J, Xiao J, ElHabr A et al. The potential of multi-cancer early detection screening in reducing cancer incidence and mortality in high-risk groups: a modeling study. *J Clin Oncol* 2025; 43(16 Suppl): 10542.
- Jamshidi A, Liu MC, Klein EA et al. Evaluation of cell-free DNA approaches for multi-cancer early detection. *Cancer Cell* 2022; 40(12): 1537–1549. doi: 10.1016/j.ccell.2022.10.022.

43. Guerra CE, Litton JK, Viswanath CE et al. Multicancer early detection tests at a crossroads: commercial availability ahead of definitive evidence. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2025; 45(3): e473834. doi: 10.1200/EDBK-25-473834.
44. Kiesel JB, Ebbert JO, Taylor WR et al. Shifting the cancer screening paradigm: developing a multi-biomarker class approach to multi-cancer early detection testing. *Life (Basel)* 2024; 14(8): 925. doi: 10.3390/life14080925.
45. Kansal AR, Tafazzoli A, Shaul A et al. Cost-effectiveness of a multicancer early detection test in the US. *Am J Manag Care* 2024; 30(12): e352–e358. doi: 10.37765/ajmc.2024.89643.
46. Wade R, Nevitt S, Liu Y et al. Multi-cancer early detection tests for general population screening: a systematic literature review. *Health Technol Assess* 2024; 29(2): 1–105. doi: 10.3310/DLMT1294.
47. Kahwati LC, Avenarius M, Brouwer L et al. Multicancer detection tests for screening: a systematic review. *Ann Intern Med* 2025; 178(11): 1591–1604. doi: 10.7326/ANALS-25-01877.
48. Miller SJ, Sly JR, Rolfo C et al. Multi-cancer early detection (MCED) tests: prioritizing equity from bench to bedside. *Health Aff Sch* 2024; 2(5): qxae039. doi: 10.1093/haschl/qxae039.