

# Prognostické faktory renálního karcinomu

## Prognostic factors of renal cell carcinoma

**Marek Kašík, Michal Fedorko**

Urologická klinika Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Došlo: 24. 5. 2022

Přijato: 17. 7. 2023

**Kontaktní adresa:**

MUDr. Marek Kašík

Urologická klinika Fakultní nemocnice Brno  
a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

Jihlavská 20, 625 00 Brno

e-mail: kasik.marek@fnbrno.cz

**Střet zájmů:** Žádný.

**Prohlášení o podpoře:** Článek není podporován.

**Hlavní stanovisko:** Přehledový článek na téma prognostických faktorů karcinomu ledviny se zaměřením na biomarkery.

**Major statement:** Review of renal cell carcinoma prognostic factors focused on biomarkers.

### SOUHRN

Kašík M, Fedorko M. Prognostické faktory renálního karcinomu.

Renální karcinom patří mezi časté nádory urologického traktu s postupně narůstající incidencí i prevalencí. Úkolem urologa je toto onemocnění včas diagnostikovat a dle rozsahu tumorózního postižení rozhodnout o způsobu terapie a navržení podoby a frekvence dalšího sledování. V tomto

nám pomáhají nejrozličnější prognostické faktory a prognostické modely, které umožní stratifikaci rizika a navržení neoptimálnější terapie. Tento přehledový článek přináší souhrn nejdůležitějších prognostických faktorů pro karcinom ledviny se zaměřením na prognostické biomarkery.

### KLÍČOVÁ SLOVA

Biomarker, prognostický faktor, prognostický model, renální karcinom.

### SUMMARY

Kašík M, Fedorko M. Prognostic factors of renal cell carcinoma.

Renal cell carcinoma is a very common tumour with slightly increasing both incidence and prevalence. Our role is in early detection of the disease and selecting the most optimal treatment option and surveillance after therapy. There are several prognostic factors and prognostic models that allow risk stratification. These tools provide information for treatment planning and patient counselling. The review summarizes the most commonly used prognostic factors of renal cell carcinoma with a focus on prognostic biomarkers.

### KEY WORDS

Biomarker, prognostic factor, prognostic model, renal cell carcinoma.

.....

## ÚVOD

Karcinom ledviny je nejčastější malignitou postihující ledvinu, tvoří asi 2–3 % všech nádorů dospělé populace. Česká republika má jednu z nejvyšších incidencí na světě, dle údajů z roku 2018 činí 29,3/100 000 obyvatel (1). Až u třetiny pacientů, kteří podstoupí chirurgickou léčbu lokalizovaného onemocnění, se v průběhu života objeví relaps nádoru (2). Vyhledat osoby se zvýšeným rizikem rekurence či rozvoje metastatického onemocnění nám umožňuje celá řada prognostických faktorů, které se historicky dělí na anatomické, histologické, klinické a molekulární. Prognostický marker napovídá prognózu onemocnění, tedy to, jak se bude onemocnění chovat (agresivita, pravděpodobnost metastazování a jiné). Může ovlivnit celkovou léčebnou strategii a následné sledování pacienta, na rozdíl od prediktivních faktorů však nepředpovídá účinnost konkrétního léku (3). Nicméně klinické využití jednotlivých faktorů samostatně není dostačující, proto bylo vytvořeno několik prognostických modelů, které kombinují více faktorů dohromady. Existují jak pro lokalizované, tak i metastatické onemocnění.

Prognostické a prediktivní markery by ideálně měly být navzájem zaměnitelné a v souladu s biologickým chováním nádoru. Protože však dosud neznáme všechny patofyziologické mechanismy vzniku veškerých onemocnění, renální karcinom nevyjímaje, tyto markery musí být validovány a opakovaně reevaluovány. Pokud marker nebo molekula opakovaně indikuje biologický proces predikcí klinicky významného výsledku, můžeme jej nazvat biomarkerem či biomolekulou.

Cílem tohoto přehledového článku je identifikovat nejvýznamnější nádorové markery, které by mohly být užívány v běžné klinické praxi ke zhodnocení prognózy, terapii a následného sledování pacientů s renálním karcinomem.

## ANATOMICKÉ PROGNOSTICKÉ FAKTORY

Klasickým anatomickým prognostickým faktorem je TNM (Tumour, Node and Metastasis) klasifikace,

která je již po desetiletí standardně užívána ke stanovení stadia onemocnění. TNM klasifikace v sobě zahrnuje celou řadu prognostických prvků, jako velikost primárního nádoru, invaze tumoru do dutého systému ledviny, renální žíly nebo nadledviny či prorůstání přes kapsulu či Gerotovu fascii (T klasifikace). Dalšími faktory jsou metastatická rozšíření do regionálních mízních uzlin nebo vzdálených orgánů, tedy N a M klasifikace. U pacientů s metastatickým onemocněním je dále prognóza určena počtem metastatických ložisek a jejich lokalizací. Užití TNM klasifikace jako základního prognostického faktoru karcinomu ledviny je doporučeno odborným panelem Evropské urologické asociace (EAU guidelines) (4).

Prognóza je obecně lepší u nádorů nepřesahujících ledvinu (T1-2) ve srovnání s nádory penetrujícími do okolí (T3-4). V případech karcinomů omezených pouze na vlastní ledvinu, nepřesahujících 7 cm (T1), dosahuje pětiletého přežití až 90 % pacientů, u větších nádorů cca 60 % pacientů, při postižení uzlin či invaze do okolních velkých žil maximálně 40 % a při metastatickém rozsevu přibližně 5 % pacientů (5).

Nález metastáz v době diagnózy tumoru ledviny má celkově horší prognózu v porovnání s jejich výskytem v průběhu sledování po operačním výkonu. Také delší časový interval do detekce vzdálených ložisek má lepší prognózu. Pacienti s kostními metastázami mají horší prognózu než nemocní s ložisky v plicích (6).

## HISTOLOGICKÉ PROGNOSTICKÉ FAKTORY

Tato skupina zahrnuje stupeň diferenciaci (grade), histologický podtyp nádoru, přítomnost sarkomatoidních či rhabdoidních změn, mikrovaskulární invaze a nekróza tumoru.

Nejčastějším typem RCC je světlobuněčný renální karcinom (ccRCC, Clear cell carcinoma) reprezentující 89 % RCC dle populačních studií, dále následuje papilární karcinom s frekvencí 8–11 % a chromofóbní karcinom s četností 2–5 % (7). Další typy zhoubných nádorů jsou vzácné a obecně jsou spojeny s horší prognózou. Jedna z největších

multicentrických studií s 4063 pacienty uvádí, že pacienti s nemetastatickým ccRCC mají nižší pětileté přežívání (81 %) než ti s papilárním karcinomem (82 %) a chromofóbním podtypem RCC (91 %) (8).

Ke stanovení histopatologického stupně diferenciace (grading) byla po dlouhou dobu využívána čtyřstupňová klasifikace dle Fuhrmanové, nicméně vzhledem k velké inter- a intra-observační variabilitě bylo toto hodnocení nahrazeno Mezinárodní společností pro urologické malignity (ISUP, International Society of Urological Pathology) novým skórovacím systémem (9). Tato klasifikace vychází z hodnocení velikosti a tvaru jadérek pro grade 1–3, rhabdoidní a sarkomatoidní změny jsou ekvivalentem stupně 4. WHO/ISUP skórovací systém vykazuje lepší prognostické informace v porovnání s dřívější klasifikací dle Fuhrmanové, zejména ve stupni 2 a 3. Nicméně v praxi je využitelný pouze pro světlobuněčný a papilární renální karcinom (9). Chromofobní karcinom má často nepravidelná a pleomorfní jádra a vykazuje tak v obou systémech inkonzistenci mezi celkově dobrou prognózou a nízkým stupněm diferenciace, proto by se neměla k jeho hodnocení využívat ani jedna z uvedených klasifikací. K tomuto účelu byl navržen dvoustupňový systém s ohledem na přítomnost či nepřítomnost sarkomatoidních změn či nádorové nekrózy (10, 11).

Sarkomatoidní změny – sarkomatoidní změny se mohou vyskytovat u jakéhokoli typu RCC. Pacienti s tumorem se sarkomatoidními změnami mají všeobecně špatnou prognózu se střední dobou přežití 9–19 měsíců, 22% délkou doby přežití po dobu 5 let a 13% mírou doby přežití po 10 let (vs. 79 % 76 % u pacientů s tumorem bez sarko-

matoidních změn) (12). Histologicky prokázaná nekróza tumoru se vyskytuje přibližně u třetiny všech renálních karcinomů a je spojena s 3x vyšším rizikem úmrtí na karcinom (13).

## KLINICKÉ PROGNOSTICKÉ FAKTORY

Mezi nejvýznamnější klinické prognostické faktory patří celkový stav pacienta (performance status, PS), provázející symptomy, přítomnost paraneoplastického syndromu a laboratorní hodnoty některých ukazatelů, jako například vápník, albumin, hemoglobin, a reaktantů akutní fáze.

Výkonnostní stav měřený pomocí Karnofského skóre nebo ECOG (European Cooperative Oncology Group) byl opakovaně vyhodnocen jako nezávislý prognostický faktor pro celou řadu nádorů včetně renálního karcinomu (Tab. 1, 2). Přítomnost či absence symptomů také vykazuje určitou prognostickou informaci: lokální příznaky jako bolesti v oblasti lumbální krajiny nebo makroskopická hematurie a celá řada celkových, nespecifických symptomů,

**Tab. 2.** Výkonnostní stav, Karnofsky index

**Tab. 2.** Performance status, Karnofsky index

| Karnofsky (%) | Popis stavu tělesné aktivity                                                     |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 100           | Normální aktivita, bez projevů nemoci                                            |
| 90            | Schopen normální aktivity, přítomny minimální znaky nebo příznaky nemoci         |
| 80            | S úsilím schopen normální aktivity, přítomny znaky nebo příznaky nemoci          |
| 70            | Soběstačný, neschopen normální aktivity nebo práce                               |
| 60            | Potřebuje občasnou pomoc, ale převážně je soběstačný                             |
| 50            | Potřebuje výraznou pomoc a častou lékařskou péči                                 |
| 40            | Nesoběstačný, vyžaduje zvláštní péči a pomoc                                     |
| 30            | Zcela nesoběstačný, je indikována hospitalizace, ale bezprostřední úmrtí nehrozí |
| 20            | Nemohoucí, nutná hospitalizace, nutná aktivní podpůrná léčba                     |
| 10            | Moribundní                                                                       |
| 0             | Smrt                                                                             |

**Tab. 1.** Výkonnostní stav, ECOG

**Tab. 1.** Performance status, ECOG

| ECOG | Popis stavu tělesné aktivity                                               |
|------|----------------------------------------------------------------------------|
| 0    | Schopen normální tělesné aktivity bez omezení                              |
| 1    | Neschopen těžké fyzické námahy, může vykonávat lehčí práci                 |
| 2    | Soběstačný, ale neschopen práce; tráví více než 50 % denní doby mimo lůžko |
| 3    | Omezeně soběstačný; přes den tráví na lůžku více než 50 % denní doby       |
| 4    | Zcela nesoběstačný; trvale upoután na lůžko                                |

zejména váhový úbytek, který se ukázal jako nezávislý prognostický indikátor.

Většina nádorů ledvin zůstává asymptomatická až do pokročilejších stadií onemocnění. Proto je většina RCC detekována náhodně pomocí zobrazovacích vyšetření, která jsou provedena z jiného důvodu než v souvislosti s renálním karcinomem. Celkově se jedná asi o 60 % pacientů, u onemocnění stadia I se příznaky nevyskytují až u 87 % pacientů. Klasická triáda příznaků (makroskopická hematurie, bolesti v lumbální krajině a hmatný nádor) je dnes naštěstí vzácná (6–10 %) a obecně je v korelaci s pokročilostí nádoru, agresivnějším typem histologie a je spojena s horší prognózou. V nedávné britské multicentrické studii mělo 33 % pacientů některý z lokálních symptomů, nejčastěji se objevovala hematurie (68 %) a lumbalgie (62 %), u 7 % nemocných byla hmatná břišní rezistence. U pacientů s hematurií byl medián velikosti tumoru 75 mm, přes polovinu případů tvořilo stadium III a IV, nebyly však pozorovány rozdíly v histologickém podtypu RCC (14).

C-reaktivní protein je reaktant akutní fáze, který je využíván k vyhodnocení míry akutní či chronické systémové zánětlivé odpovědi. CRP je secernován hepatocyty a je pod kontrolou prozánětlivých cytokinů. Jmenovitě interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 a tumor nekrotizující faktor (TNF). Jeho využití je výhodné zejména kvůli délce jeho biologického poločasu 19 hodin na rozdíl od cytokinů s poločasem rozpadu sotva několika minut (15). Elevace CRP a IL-6 může vyústit v hypermetabolický stav, který vede k malnutrici a kachexii. Zvýšená hladina CRP je nezávislým prognostickým faktorem celkového přežití a nádorové rekurence (16). Bývá spojováno s celkově horšími prognostickými ukazateli jako rozměrnější tumor, vyšší grade a stadium onemocnění, postižení lymfatických uzlin, mikrovaskulární invaze a nepříznivé histopatologické nálezy jako například sarkomatoidní změny. Tyto nálezy platí jak pro lokalizované, tak i metastatické onemocnění a u všech podtypů renálního karcinomu (17).

CRP samo o sobě v prognóze nepřevyšuje hodnotu TNM klasifikace nebo celkového stavu pacienta, ale dokáže upřesnit prognostickou přesnost při zakomponování do některých modelů. Z ta-

kovýchto nových navržených modelů jmenujme ACL model – kombinace hodnot albuminu, CRP a laktát dehydrogenázy (18) nebo ACN model – albumin, CRP a poměr neutrofilů k lymfocytům (19). Stratifikace pacientů podle hodnoty CRP před a po terapii ukázala skvělé výsledky co se týče odhadu nádorového přežití a recidivy (16).

Vyšetření krevního obrazu je jednoduchou a levnou možností zhodnocení prognózy renálního karcinomu, navíc bývá k dispozici u všech pacientů před operací. Nízká hladina hemoglobinu byla v řadě studií shledána jako prognostický faktor, konkrétní hladina se však mezi autory různí. Obecně se dá říci, že hodnota pod normální mez je dostatečná k rozlišení celkového přežití (20). Dalším parametrem je zvýšený počet neutrofilů, který bývá spojen s rychlou progresí metastatického onemocnění spolu s krátkou dobou celkového přežití pod 1 rok. Množství lymfocytů, zejména CD 8 pozitivních, po operačním výkonu pro renální karcinom před započítáním imunoterapie také koreluje s horší prognózou (19, 21). Prognostický význam také nese množství trombocytů, zejména pak trombocytóza. Pacienti, kteří po celou dobu terapie mají množství destiček v mezích normy, vykazují prodloužení života o 64 % (22).

V posledních letech vyšlo velké množství studií, které se zaměřují na hodnocení hladiny laktátdehydrogenázy (LDH) a jejího vztahu k celkovému přežití u pacientů s RCC (23). Obecně zvýšená metabolická aktivita nádorové buňky je spojena s vyššími nároky na energii a při relativně hypoxických podmínkách vzniká velké množství laktátu právě působením LDH. Pacienti s vyššími předoperačními hodnotami LDH vykazují celkově nižší celkové přežití i přežití bez progresu (24).

## MOLEKULÁRNÍ PROGNOSTICKÉ FAKTORY

Trendem dnešní doby je jistě analýza genů a exprese proteinů jako možný zdroj nových biomarkerů. Tyto markery jsou do budoucna příslibem k časné diagnostice, zvolení optimální léčebné modality a sledování pacientů po proběhlé léč-

bě. Nicméně v dnešní době nejsou až na výjimky využívány v rutinní klinické praxi. Tyto markery nejsou zatím validovány pro renální karcinom a jejich analýza je nyní předmětem velkého množství studií. Dosavadní výzkumy ukazují, že metastatický potenciál renálního karcinomu můžeme predikovat za pomoci biologického chování nádorové buňky. Například změna fenotypu buňky z epitelového na mezenchymální umožňuje nádoru metastazovat (25).

V posledních letech byly publikovány studie, ve kterých bylo ve výzkumu renálního karcinomu využito DNA čipových technologií. Tyto studie byly zaměřeny na hodnocení profilu genové exprese renálního karcinomu a jejich výstupem byla řada genů, jejichž exprese se významně lišila mezi nádorovou tkání a normálním parenchymem ledviny. Tímto způsobem byly identifikovány nové potenciální markery renální karcinogeneze. Byly potvrzeny některé geny, jejichž nadměrná exprese v renální nádorové tkáni byla opakovaně detekována ve více studiích – endotelin 1, 9glukózový přenašeč GLUT9, IGF-vázající protein 3 v nádorech typu konvenčního renálního karcinomu, alfa-metyl-CoA racemáza u papilárního renálního karcinomu nebo KIT (CD117) u chromofobního renálního karcinomu. Tyto geny se podílejí zejména na regulaci buněčného metabolismu, angiogenezi a signální transdukcí (26).

Obecně lze do budoucna předpokládat, že identifikace a ověření signifikantní prediktivní úrovně molekulárně biologických markerů renálních karcinomů umožní jednak daleko přesnější identifikaci pacientů s vysokým rizikem progresu onemocnění po chirurgické léčbě, než jaké jsme schopni v současnosti, a jednak umožní vytipovat pacienty, kteří mohou profitovat z cílené terapie.

## HYPOXIE INDUKOVANÝ FAKTOR 1 ALFA (HIF-1A)

Růst nádoru je úzce spojen s jeho mikroprostředím. Hypoxií indukovaný faktor 1 $\alpha$  je rozhodující v buněčné odpovědi na hypoxii. Vysoce agresivní, rychle rostoucí tumory jsou poměrně nedostateč-

ně oxygenovány, což vede k adaptaci nádorových buněk na hypoxii zvýšením produkce HIF-1 $\alpha$ . Jeho účinkem následně dochází k aktivaci proangiogenních faktorů, zejména pak VEGF (Vaskulární endoteliální růstový faktor). Úroveň jeho exprese je signifikantně vyšší u metastatického renálního karcinomu. Von Hippel-Lindau (VHL) protein je zapojen do stabilizace HIF faktorů a jeho mutace umožňuje manifestaci renálního karcinomu. Akumulace HIF-1 $\alpha$  je tedy rovněž spojena s deficitem proteinu VHL, což nacházíme u více než 85 % všech karcinomů ledvin.

## VASKULÁRNÍ ENDOTELIÁLNÍ RŮSTOVÝ FAKTOR (VEGF)

VEGF je růstový faktor pro endotelie s mitogenním efektem na endotelové buňky. Protože zvyšuje cévní permeabilitu, je někdy označován jako VPF (vascular permeability factor). Při hypoxii je zvýšená exprese VEGF podmíněná aktivitou HIF-1 $\alpha$  (27). Další podmínkou pro mitogenní účinek VEGF je koncentrace oxidu dusnatého, která je vzhledem k vysoké aktivitě NO syntetázy v nádorové tkáni vysoká, což představuje důležitý faktor neoangiogeneze v nádorové tkáni (28).

Produkce VEGF je rovněž spojena s alterací genu VHL, jeho produkce koreluje s gradingem a stagingem a vyšší hladiny VEGF jsou spojeny s agresivnějším fenotypem renálních karcinomů (28). Podle některých studií VEGF-A nebyl potvrzen jako nezávislý prediktor pro lokalizované tumory, nicméně vyšší exprese receptoru VEGFR-1 jednak v epitelálních buňkách tumoru, jednak v endotelu cév znamená horší prognózu. Obdobně zvýšená exprese VEGF-D a receptorů VEGFR-2 a VEGFR-3 vede ke zvýšené lymfangiogenezi, tím ke zvýšení metastatického potenciálu a tedy horší prognóze (26).

V posledních letech došlo právě v této oblasti k výraznému rozšíření terapeutických možností díky rozvoji cílené terapie působící na úrovni signálních drah angiogeneze. Podle některých studií jsou právě pacienti se zvýšenou expresí VEGFR-1 kandidáty adjuvantní terapie zaměřené právě na potlačení neoangiogeneze (29).



Karboanhydráza IX je enzym, který je exprimován v odpovědi na hypoxii a je zodpovědný za acidifikaci tkáně žaludku a ledvin, tedy za normálních okolností ovlivňuje regulaci pH na buněčné úrovni v případě hypoxie. Jeho role je v konverzi oxidu uhličitého na bikarbonát a transportů iontů přes buněčnou membránu. V normálních tkáních je exprese prokazatelná v žaludeční sliznici, žlučových a pankreatu – expresi v normálních epiteliálních renálních buňkách blokuje právě VHL protein. Alteraci tohoto enzymu můžeme nalézt u celé řady maligních tumorů včetně renálního karcinomu. U nádorů plic, prsu a hlavy je zvýšená exprese karboanhydrázy IX spojena s vyšší agresivitou tumoru. U renálních karcinomů je exprimována téměř výlučně u světlobuněčného podtypu, spíše vzácně u ostatních subtypů RCC (25). Studie analyzující imunohistochemickými metodami preparáty po nefrektomii prokázaly zvýšenou agresivitu tumorů a horší přežívání pacientů s nízkou karboanhydrázy IX (30).

Ki-67 je akceptovaným markerem buněčné proliferace. Jeho zvýšená exprese v nádorové tkáni CCRCC koreluje s vyšším gradingem dle Fuhrmanové a horší prognózou. Dle novějších studií je tento marker použitelný i v predikci rekurence RCC po radikální nefrektomii u pacientů s lokalizovaným nádorem. Spolu s patologickým stadiem (pT1 vs.  $\geq$  pT2) a přítomností mikrovaskulární invaze je zvýšená exprese Ki-67 považována za nezávislý prognostický faktor – v případě positivity jednoho, dvou nebo všech tří těchto faktorů je riziko rekurence 7,1 %, 24 % resp. 77 % (26).

P53 – tento gen je lokalizován na 17. chromozomu a jeho mutace provází více než 50 % maligních onemocnění, u karcinomů ledvin se s mutací genu p53 můžeme setkat ve 20–50 % v závislosti na histologickém typu nádoru, přičemž papilární renální karcinom má nejvyšší incidenci patologické exprese (26). Protein p53, který je produktem tohoto genu, je někdy také označován jako „strážce genomu“. Mutace mohou stabilizovat protein p53 a způsobit tak jeho jadernou akumulaci, což umožňuje jeho detekci. Pokud jde o jeho význam u renálních karcinomů, jsou výsledky nejednoznačné. Některé práce

hodnotí expresi p53 jako nezávislý prognostický faktor zhoršené prognózy, jiné práce však tato hodnocení nepotvrzují (26).

Pokud bylo hodnoceno přežití bez progresu pro jednotlivé histopatologické podtypy, signifikantní souvislost mezi přežitím bez progresu a expresí p53 byla zaznamenána pouze u pacientů se světlobuněčným renálním karcinomem (31).

CXCR 3 – receptor pro cytokiny indukované interferonem je považován za nezávislý prediktor intervalu do progresu po nefrektomii. Snížení exprese CXCR 3 je spojováno se snížením doby do progresu. Na základě multivariantních analýz je u pacientů se sníženou expresí CXCR 3 2,5x vyšší riziko progresu po nefrektomii (32).

Matrix metaloproteináza 2a, Matrix metaloproteináza 9 (MMP 2, MMP 9) – enzymy, které působí proteolyticky na bazální membránu endotelií a extracelulární matrix. Vytváří prostor pro nově vznikající cévy a svým působením tak usnadňují angiogenezi. Podporují také motilitu endotelií a invazi nádorových buněk do cévní stěny. Kromě angiogeneze se tak podílí i na vzniku metastatického šíření nádorů. Elevace MMP koreluje s agresivitou, gradem tumoru a dobou přežívání (33). MMP 2 a MMP 9 jsou často exprimovány spolu s CXCR 4 a zřejmě jsou spoluregulovány s pVHL a HIF (33).

Insulin-like růstový faktor II mRNA vázající protein (IMP 3) – zvýšená exprese tohoto faktoru byla detekována u většího množství solidních nádorů. U tumorů ledvin byla tato zvýšená exprese detekována v 17 % nádorů a je popisována korelace se stadiem tumoru a gradingem (30). Exprese IMP 3 je považována na základě multivariantních analýz za signifikantní nezávislý prediktor doby do diseminace a celkového přežití (33). Podle těchto údajů 85 % primárních nádorů, které byly IMP 3 pozitivní, bylo spojeno s metastatickým onemocněním v době nefrektomie, nebo krátce po ní. Z podskupiny pacientů, kteří měli patologicky lokalizované onemocnění, bylo 15 % IMP 3 pozitivní. Z této podskupiny 80 % pacientů progredovalo v průměru za 38 měsíců oproti 13 % progredujících pacientů IMP 3 negativních (34).

## MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ PROGNOSTICKÉ FAKTORY: NEKÓDUJÍCÍ RNA

Asi 1–2 % lidského genomu kóduje funkční proteiny, zatímco přes 90 % genů nese proteiny-nekódující informace, které se podílí na nejrozličnějších biologických pochodech a mají nezastupitelnou regulační roli v buňkách. Dle délky nukleotidů rozlišujeme jednotlivé skupiny nekódujících řetězců, hranicí mezi krátkými a dlouhými nekódujícími řetězci je 200 nukleotidů (35).

### MIKRO RNA

MikroRNA (miRNA) jsou malé jednořetězcové endogenní nekódující RNA o délce 19–25 nukleotidů. Jsou to velmi důležité regulační molekuly jak u zvířat, tak u rostlin. MiRNA regulují transkripci a translaci cílových mRNA, obvykle mají na 5' konci uracil a jsou částečně komplementární k jedné nebo více molekulám mRNA (36). Fungují na post-transkripční úrovni, kdy mohou dvěma různými mechanismy přispívat k regulaci genové exprese. Cílová mRNA je následně degradována, případně je potlačena její translace a dochází tak následně ke snížení hladiny konkrétního proteinu (37). Počet miRNA kódovaných v lidském genomu se odhaduje na více než 800 (38). Předpokládá se, že miRNA ovlivňují expresi až poloviny lidských genů.

MiRNA jsou vysoce konzervované, což naznačuje, že mohou ovlivňovat základní procesy jak v průběhu vývoje, tak i v dospělém organismu. MiRNA se účastní řady buněčných procesů, kde regulují buněčnou proliferaci, diferenciaci, apoptózu a angiogenezi (36). Většina lidských miRNA je lokalizována v intronech a předpokládá se, že většina miRNA je přepisována jako autonomní transkripční jednotka. Jednotlivé miRNA mohou být rovněž sdruženy do tzv. klastrů s jinými miRNA geny (39). Více než 50 % miRNA genů je lokalizovaných v oblastech genomu, které jsou asociované s nádory, nebo v nestabilních místech, což naznačuje, že miRNA hrají u lidí důležitou roli v průběhu

kancerogeneze. Díky použití molekulárních technik zahrnujících Real-Time PCR, miRNA microarray atd., bylo zjištěno, že některé miRNA se přímo podílejí na vzniku nádorů u lidí, např. na vzniku a rozvoji nádorů plic, prsu, mozku, jater, tlustého střeva, ledvin i celé řady leukemií (40). Kromě toho mohou některé miRNA fungovat jako onkogeny nebo nádorové supresory. V důsledku toho mají potenciál sloužit jako diagnostické, prognostické a prediktivní markery a již existují práce dokumentující možnost využití jednotlivých miRNA jako terapeutických cílů při léčbě různých nádorových onemocnění (36).

miR-210 je díky své schopnosti cílit na celou řadu genů považována za klíčového hráče v patogenezi RCC, především je nutno zdůraznit její úlohu za hypoxických podmínek v celé řadě solidních nádorů. Opakovaně bylo prokázáno, že při hypoxii dochází ke zvýšené expresi miR-210, ta může ovlivnit protein ISCU (Iron-Sulfur Cluster Protein), který se účastní regulace anaerobního dýchání v solidních nádorech (40). Zvýšená exprese miR-210 byla prokázána též v buňkách karcinomu jater, plic a prostaty. Navíc se ukazuje, že exprese miR-210 je přímo pozitivně regulována faktorem HIF-1 $\alpha$ . MiR-210 pak snižuje hladinu enzymu GPD1L (glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like), který snižuje stabilitu HIF-1 $\alpha$ , tímto se uzavírá pozitivní regulační smyčka (41). V současné době je intenzivně zkoumána role miR-210 ve vztahu k prognóze onemocnění (42). Bylo prokázáno, že inaktivace miR-210 snižuje buněčnou proliferaci, invazivitu a metastazování in vitro. MiR-210 je signifikantně více exprimována u světlobuněčného karcinomu ve srovnání s ostatními histologickými podtypy RCC a že její hladina je zvýšena u tumorů s vyšším nukleárním gradem a s postižením lymfatických uzlin (42).

Členové rodiny miR-106 b (miR-106 b, miR-93 a miR-25) vykazují spíše onkogenní charakter, zvýšená hladina totiž byla detekována u řady solidních nádorů (43). Zvýšení hladiny miR-106 b je obecně spojeno s lepší prognózou u pacientů s RCC (44). Klíčem k vysvětlení tohoto paradoxu je ovlivnění signalizace TGF- $\beta$ . Hladina TGF- $\beta$  je totiž na počátku kancerogeneze nízká, což by mohlo znamenat, že v této fázi se chová TGF- $\beta$  jako nádorový supresor.

Ve fázi metastazování je však hladina TGF- $\beta$  vysoká a zesiluje angiogenezi, progresi maligního onemocnění a imunosupresi. TGF- $\beta$  se tedy chová jako nádorový supresor i jako onkoprotein (44).

Předpokládá se, že miR-143 a miR-145 vykazují tumorsupresorovou funkci prostřednictvím ovlivnění epiteliálně-mezenchymální tranzice (45). Epiteliálně-mezenchymální tranzice je proces, během něhož dochází k přeměně epiteliálních buněk v buňky mezenchymální. Základními patofyziologickými mechanismy procesu jsou zřejmě snížení hladiny E-kadherinu a zvýšená exprese vimentinu vedoucí ke ztrátě adhezivity a zvýšené motilitě buněk (46). V RCC je patrně miR-143 zapojena do regulace buněčného cyklu, protože mezi její predikované cíle patří VHL a p53 (46).

## DLOUHÉ NEKÓDUJÍCÍ ŘETĚZCE RNA

Dlouhé nekódující RNA (long non-coding RNA, lncRNA) jsou RNA transkripty, které nekódují funkční proteiny a obecně mají délku více než 200 nukleotidů (47).

Příkladem prognostické lncRNA je NONH-SAT123350, jejíž zvýšená hladina exprese byla spojena s delším OS a DFS pacientů s nemetastatickým RCC (47). V další studii autoři identifikovali lnc-ZNF180-2 se zvýšenou hladinou u pokročilých stadií RCC ve srovnání s lokalizovaným tumorem nebo normální renální tkání. Nízká hladina lnc-ZNF180-2 u těchto tumorů korelovala s kratším celkovým přežitím a nádorově specifickým přežitím pacientů (48). Coxova multivariační analýza navíc vyhodnotila lnc-ZNF180-2 jako nezávislý prediktor přežití bez progresu (35). Nově identifikovanou nádorově supresorovou lncRNA představuje DRAIC, jejíž zvýšená exprese je spojena s dobrou prognózou RCC (48), naopak zvýšená exprese PVT1 je asociovaná se zmnožením onkogenu Myc a špatnou prognózou (47). Na základě analýzy sekvenčních dat 444 vzorků ccRCC klinických stadií I-III sestavili Qu a kol. prognostický systém založený na expresi čtyř lncRNA. Prognostický systém dokázal rozdělit pacienty na skupinu s vysokým a nízkým rizikem ve

smyslu klinického průběhu a dosahoval vyšší přesnosti predikce než běžné hodnotící systémy jako TNM klasifikace, grade, velikost tumoru atd. (49).

## CIRKULUJÍCÍ NÁDOROVÉ BUŇKY

Jedná se o uvolněné nádorové buňky z primárního nádoru, které po vstupu do cirkulující krve mohou být rozneseny do nejrůznějších orgánů. Jsou považovány za možný zdroj vzdálených metastáz a lokální recidivy (50). Vyšetření patří mezi metody tzv. tekutých biopsií (liquid biopsy), které jsou schopné poskytnout detailnější informace o heterogenitě nádorového onemocnění při minimálně invazivním vyšetření, kterým je odběr krve. Vzhledem k počtu nádorových buněk v periferní krvi vyžaduje jejich získání pokročilých laboratorních technologií (51). K detekci cirkulujících nádorových buněk (CTC) u nádorů ledvin se nejčastěji využívá metod založených na izolaci buněk dle epiteliálních či nonepiteliálních markerů (např. EpCAM – Epithelial Cell Adhesion Molecule, CA IX – carboanhydráza 9, CD 14 a další). Další možnosti jsou metody real-time PCR (cílem této metody jsou nejčastěji detekce transkriptů CA IX, VHL – gen VonHippelLindau, Cadherin 6) nebo izolace na základě velikosti (např. filtrace dle velikosti – aparát Metacell) v kombinaci s cytomorfologickou a genovou analýzou (51).

## PROGNOSTICKÉ MODELY

Vypovídající hodnota rizik, onkologických výsledků a celkové prognózy jednotlivých prognostických faktorů není dostatečná, pokud je použijeme samostatně. Proto byly seskupeny do prognostických modelů, které byly opakovaně validovány a reevaluovány. Pro lokalizované onemocnění patří mezi nejužívanější model UISS (University of California Integrated Staging systém) a Leibovich z roku 2003 (vytvořen jen pro světlobuněčný karcinom) s modifikací z roku 2018, který již hodnotí všechny histologické podtypy renálního karcinomu (Tab. 3). Pro metastatický karcinom byl vytvořen původní model



**Tab. 3.** Prognostické modely pro lokalizovaný RCC**Tab. 3.** Prognostic models, localised RCC

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>UISS</b>                 | 1. Výkonnostní stav (ECOG)<br>2. T klasifikace<br>3. N klasifikace (N+ považováno za metastatický)<br>4. Grade<br>T1N0M0G1–2, ECOG PS 0: nízké rizikové onemocnění<br>T3N0M0G2–4, ECOG PS > 1 nebo<br>T4N0M0: vysoce rizikové onemocnění<br>Ostatní N0M0: střední riziko                                                                                                                                                                             |
| <b>Leibovich model 2003</b> | 1. T klasifikace (pT1a: 0, pT1b: 1, pT2:3, pT3-4: 4 body)<br>2. N klasifikace (pNx/N0: 0, pN+: 2 body)<br>3. Velikost tumoru (< 10 cm: 0, > 10 cm: 1 bod)<br>4. Grade (G1-2: 0, G3: 1, G4: 3 body)<br>5. Nekróza tumoru (není: 0, přítomna: 1 bod)<br>0–2 body: nízké riziko (5leté přežití bez metastáz 97,1 %)<br>3–5 bodů: střední riziko (5leté přežití bez metastáz 73,8 %)<br>6 a více bodů: vysoké riziko (5leté přežití bez metastáz 31,2 %) |

MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) v éře před cílenou terapií a platí pro léčbu tyrozinkinázovými inhibitory (TKI). Druhým využívaným modelem je IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), který se využívá při léčbě TKI nebo kombinací TKI a imunoterapie či nivolumabu. Tabulka 3 a 4 shrnují prognostické faktory seskupené do jednotlivých modelů.

## ZÁVĚR

Ukazuje se, že využíváním pouze klasických prognostických faktorů (anatomické, histopatologické

**Tab. 4.** Prognostické modely pro metastatický RCC**Tab. 4.** Prognostic models, metastatic RCC

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MSKCC</b> | 1. Karnofsky PS < 80 %<br>2. Interval od doby diagnózy do systémové terapie < 1 rok<br>3. Hemoglobin pod dolní limit normy<br>4. Korigované kalcium > 2,5 mmol/l<br>5. LDH > 1,5× horního limitu normy<br>0 faktorů: dobrá prognóza (medián celkového přežití 30 měsíců)<br>1–2 faktory: střední prognóza (medián celkového přežití 14 měsíců)<br>3–5 faktorů: špatná prognóza (medián celkového přežití 5 měsíců)                                            |
| <b>IMDC</b>  | 1. Karnofsky PS < 80 %<br>2. Interval od doby diagnózy do systémové terapie < 1 rok<br>3. Hemoglobin pod dolní limit normy<br>4. Korigované kalcium > 2,5 mmol/l<br>5. Neutrofilie nad horní limit normy<br>6. Trombocytóza nad horní limit normy<br>0 faktorů: dobrá prognóza (medián celkového přežití 43 měsíců)<br>1–2 faktory: střední prognóza (medián celkového přežití 22 měsíců)<br>3–6 faktorů: špatná prognóza (medián celkového přežití 8 měsíců) |

a klinické) bylo dosaženo vrcholu ve smyslu dostatečné předpovědi prognózy renálního karcinomu. Nicméně i přes intenzivní výzkum v této oblasti dosud neexistuje klinicky významný marker, který by byl využitelný v každodenní praxi. Aktuálně probíhá celá řada klinických studií, které mají za cíl zejména validaci již známých výsledků, aby se mohly stát součástí nových prognostických modelů.

## LITERATURA

1. Nádory ledvin – Epidemiologie a populační data ČR. Available from: <https://www.uroweb.cz/index.php?pg=dg--nadory-ledvin--epidemiologie-ceska-republika--vyvoj-incidence-mortalita>.
2. Lucca I, de Martino M, Hofbauer SL, et al. Comparison of the prognostic value of pretreatment measurements of systemic inflammatory response in patients undergoing curative resection of clear cell renal cell carcinoma. *World Journal of Urology*. 2015; 33(12): 2045–52.
3. Ballman KV. Biomarker: Predictive or Prognostic? *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(33): 3968–+.
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021.
5. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, et al. Histopathology of Surgically Treated Renal Cell Carcinoma: Survival Differences by Subtype and Stage. *Journal of Urology*. 2012; 188(2): 391–7.

6. Chang YH, Chuang CK, Pang ST, et al. Prognostic value of TNM stage and tumor necrosis for renal cell carcinoma. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2011; 27(2): 59–63.
7. An JS, Packiam VT, Chennamadhavuni A, et al. Patient Characteristics and Survival Outcomes of Non-Metastatic, Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Frontiers in Oncology*. 2022; 11.
8. Wagener N, Edelmann D, Benner A, et al. Outcome of papillary versus clear cell renal cell carcinoma varies significantly in non-metastatic disease. *Plos One*. 2017; 12(9).
9. Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World Journal of Urology*. 2018; 36(12): 1913–26.
10. Lin TF, Lin WR, Chen M, et al. Compare fuhrman nuclear and chromophobe tumor grade on chromophobe RCC. *Open Medicine*. 2019; 14(1): 336–42.
11. Ohashi R, Martignoni G, Hartmann A, et al. Multi-institutional re-evaluation of prognostic factors in chromophobe renal cell carcinoma: proposal of a novel two-tiered grading scheme. *Virchows Archiv*. 2020; 476(3): 409–18.
12. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma - A study of 101 cases. *American Journal of Surgical Pathology*. 2001; 25(3): 275–84.
13. Lee SE, Byun SS, Oh JK, et al. Significance of macroscopic tumor necrosis as a prognostic indicator for renal cell carcinoma. *Journal of Urology*. 2006; 176(4): 1332–7.
14. Vasudev NS, Wilson M, Stewart GD, et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *Bmj Open*. 2020; 10(5).
15. O'Brian D, Prunty M, Hill A, Shoag J. The Role of C-Reactive Protein in Kidney, Bladder, and Prostate Cancers. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12.
16. Teishima J, Kobatake K, Shinmei S, et al. The effect of kinetics of C-reactive protein in the prediction of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitor. *Urologic Oncology-Seminars and Original Investigations*. 2017; 35(11).
17. Jabs WJ, Busse M, Kruger S, et al. Expression of C-reactive protein by renal cell carcinomas and unaffected surrounding renal tissue. *Kidney International*. 2005; 68(5): 2103–10.
18. Tamura K, Matsushita Y, Watanabe H, et al. Feasibility of the ACL (albumin, C-reactive protein and lactate dehydrogenase) model as a novel prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously receiving first-line targeted therapy. *Urologic Oncology-Seminars and Original Investigations*. 2020; 38(1).
19. Tamura K, Ando R, Takahara K, et al. Development of novel ACN (albumin, C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio) prognostication model for patients with metastatic renal cell carcinoma receiving first-line molecular-targeted therapy. *Urologic Oncology-Seminars and Original Investigations*. 2021; 39(1).
20. Yilmaz H, Yilmaz A, Demirag G. Prognostic significance of hemoglobin-to-red cell distribution width ratio in patients with metastatic renal cancer. *Future Oncology*. 2021; 17(29): 3853–64.
21. Basmaci I, Celik S, Sefik E, et al. Evaluation of the Prognostic Value of Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Renal Cell Carcinoma. *Journal of Urological Surgery*. 2019; 6(3): 218–24.
22. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P, et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2006; 107(8): 1793–800.
23. Zhang ND, Zhang HN, Zhu DQ, et al. Prognostic role of pretreatment lactate dehydrogenase in patients with metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2020; 79: 66–73.
24. Shen J, Chen Z, Zhuang QF, et al. Prognostic Value of Serum Lactate Dehydrogenase in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*. 2016; 11(11).

25. Furniss D, Harnden P, Ali N, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*. 2008; 34(5): 407–26.
26. Kirkali Z, Lekili M. Renal cell carcinoma: new prognostic factors? *Current Opinion in Urology*. 2003; 13(6): 433–8.
27. Rivet J, Mourah S, Murata H, et al. VEGF and VEGFR-1 are coexpressed by epithelial and stromal cells of renal cell carcinoma. *Cancer*. 2008; 112(2): 433–42.
28. Bensalah K, Rioux-Leclercq N, Vincendeau S, et al. Is tumour expression of VEGF associated with venous invasion and survival in pT3 renal cell carcinoma? *Progres En Urologie*. 2007; 17(2): 189–93.
29. Kluger HM, Siddiqui SF, Angeletti C, et al. Classification of renal cell carcinoma based on expression of VEGF and VEGF receptors in both tumor cells and endothelial cells. *Laboratory Investigation*. 2008; 88(9): 962–72.
30. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World Journal of Urology*. 2018; 36(12): 1943–52.
31. Hodorova I, Solar P, Mihalik J, et al. Investigation of tumour suppressor protein p53 in renal cell carcinoma patients. *Biomedical Papers-Olomouc*. 2014; 158(1): 44–9.
32. Gudowska-Sawczuk M, Kudelski J, Mroczko B. The Role of Chemokine Receptor CXCR3 and Its Ligands in Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(22).
33. Bratu O, Mischianu D, Marcu D, et al. Renal tumor biomarkers (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021; 22(5).
34. Tschirdewahn S, Panic A, Pullen L, et al. Circulating and tissue IMP3 levels are correlated with poor survival in renal cell carcinoma. *International Journal of Cancer*. 2019; 145(2): 531–9.
35. Yang F, Song Y, Ge L, et al. Long non-coding RNAs as prognostic biomarkers in papillary renal cell carcinoma. *Oncology Letters*. 2019.
36. Felekakis K, Touvana E, Stefanou C, Deltas C. microRNAs: a newly described class of encoded molecules that play a role in health and disease. *Hippokratia*. 2010; 14(4): 236–40.
37. Slaby O, Jancovicova J, Lakomy R, et al. Expression of miRNA-106 b in conventional renal cell carcinoma is a potential marker for prediction of early metastasis after nephrectomy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2010; 29.
38. Griffiths-Jones S, Saini HK, van Dongen S, Enright AJ. miRBase: tools for microRNA genomics. *Nucleic Acids Research*. 2008; 36: D154–D8.
39. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs – microRNAs with a role in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2006; 6(4): 259–69.
40. Wang F, Zhang HX, Xu NH, et al. A novel hypoxia-induced miR-147a regulates cell proliferation through a positive feedback loop of stabilizing HIF-1. *Cancer Biology & Therapy*. 2016; 17(8): 790–8.
41. Iwamoto H, Kanda Y, Sejima T, et al. Serum miR-210 as a potential biomarker of early clear cell renal cell carcinoma. *International Journal of Oncology*. 2014; 44(1): 53–8.
42. Iwamoto H, Osaki M, Honda M, et al. miR-210 as a Biomarker in Renal Carcinoma. *Biomarkers in Kidney Disease*. 2016; 1–2: 895–910.
43. Lu J, Wei JH, Feng ZH, et al. miR-106 b-5p promotes renal cell carcinoma aggressiveness and stem-cell-like phenotype by activating Wnt/beta-catenin signalling. *Oncotarget*. 2017; 8(13): 21461–71.
44. Li YF, Chen DQ, Su ZM, et al. MicroRNA-106 b functions as an oncogene in renal cell carcinoma by affecting cell proliferation, migration and apoptosis. *Molecular Medicine Reports*. 2016; 13(2): 1420–6.
45. Papadopoulos EI, Petraki C, Gregorakis A, et al. Clinical evaluation of microRNA-145 expression in renal cell carcinoma: a promising molecular marker for discriminating and staging the clear cell histological subtype. *Biological Chemistry*. 2016; 397(6): 529–39.

46. Xu B, Wang C, Wang YL, et al. miR-143 inhibits renal cell carcinoma cells metastatic potential by suppressing ABL2. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2020; 36(8): 592–8.
47. Seles M, Hutterer G, Kiesslich T, et al. Current Insights into Long Non-Coding RNAs in Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(4): 573.
48. Wang W, Song J, Zhang W, et al. Identification of Long Non-Coding RNA Signatures for Specific Disease-Free Prognosis in Clear Cell Renal Carcinoma. *IEEE Access*. 2019; 7: 99290–8.
49. Qu L, Wang ZL, Chen Q, et al. Prognostic Value of a Long Non-coding RNA Signature in Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *European Urology*. 2018; 74(6): 756–63.
50. Guan Y, Xu F, Tian J, et al. The prognostic value of circulating tumour cells (CTCs) and CTC white blood cell clusters in patients with renal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2021; 21(1).
51. Broncy L, Paterlini-Bréchet P. Circulating Tumor Cells for the Management of Renal Cell Carcinoma. *Diagnostics*. 2018; 8(3): 63.