

Role genetických testů při rozhodování o léčbě nádorů ledvin

MUDr. Robert Novák, MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Renální karcinom je histologicky diverzní onemocnění s variabilním a často nepředvídatelným chováním. Profilování genové exprese se jeví jako slibná technika k upřesnění diagnózy a stagingu renálního karcinomu a též k přesnějšímu zacílení léčby (1).

Klíčová slova: renální karcinom, genová exprese, prognóza, imunoterapie, check-point inhibitory.

Role of genetic testing at the deciding about the treatment of the kidney tumors

Renal cell carcinoma (RCC) is a histologically diverse disease, with variable and often unpredictable clinical behavior. Gene expression profiling is a promising technique for refining the diagnosis and staging of RCC, as well as for highlighting potential therapeutic targets (1).

Key words: renal cell carcinoma, gene expression, prognosis, immunotherapy, check-points inhibitors.

Úvod do problematiky

Genetické testování je definováno jako laboratorní analýza nukleových kyselin (DNA, RNA) a jejich produktů.

Rozlišujeme:

- 1) genetické testování germinálního genomu v rodinách za účelem diagnostiky, predikce vzniku a přenašečství geneticky podmíněných onemocnění, dále ke stanovení vrozené predispozice k odlišné reakci na určitý typ léčby (farmakogenomika),
- 2) genetické testování somatického genomu v rámci diagnostiky, stanovení prognózy, monitorování průběhu a personalizaci terapie onemocnění konkrétního jedince.

U onkologicky nemocných je široce využíváno testování somatického genomu za všemi výše uvedenými účely a testování germinálního genomu ve farmakogenomických aplikacích. Testování variant germinálního genomu vedoucích k predispozici k hereditárním nádorovým syndromům u nemoc-

ných a jejich zdravých příbuzných, stejně jako související přenašečství zůstává doménou lékařské genetiky a vždy by mělo být spojeno s odpovídajícím genetickým poradenstvím.

Testování genomových variant probíhá na úrovni chromozomových vad, chromozomů a jejich částí (cytogenetika, molekulární cytogenetika až po sekvenční varianty a poruchy počtu kopií nukleotidových bází v molekule nukleové kyseliny (molekulární genetika)) (2).

Prognóza karcinomu ledviny záleží na individuálním chování nádoru, které má široký rozptyl od agresivně probíhajících případů až po indolentní stavy s minimální progresí a neovlivňující délku života nemocného. V poslední době bylo do léčby zavedeno několik přípravků cílených na angiogenezi a signální transdukcii, a nejnověji protinádorová imunoterapie zaměřená na ovlivnění imunitních kontrolních bodů. Úspěch cílené bioterapie i imunoterapie závisí na schopnosti lékařů vybrat pacienty, kteří mají největší pravděpodobnost odpovědi na terapii, a předejít

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Consent for publication:

None.

Author's contributions:

None.

Cit. zkr: *Urol. praxi.* 2025;26(1):40-45
<https://doi.org/10.36290/uro.2025.023>

Článek přijat redakcí: 1. 10. 2024

Článek přijat k tisku: 1. 11. 2024

MUDr. Robert Novák

robert.novak@fnusa.cz

tím zbytečné toxicitě i nákladům u těch, kteří z léčby pravděpodobně profitovat nebudou. Nejsilnějším prognostickým faktorem u nádorů ledvin je anatomický staging dle klasifikace TNM. U nádorů stejného stadia pak mají roli další ukazatele – histologické, klinické a molekulární.

Zásadní zůstává morfologie a základní imunohistochemická analýza. Až na základě jejích výsledků je možné žádat konkrétní molekulárně genetická vyšetření. Snahou renální patologie je nalézt jasné znaky nádorové jednotky, které jsou specifické pro daný typ a které pokud možno reflektují její genetické vlastnosti či zužují výběr potřebných vyšetření k přesnějšímu určení (3).

Patologie nádorů ledvin a jejich genetické abnormality

Nádory ledvin představují přibližně 2 % všech nádorů. Až 90 % ledvinových nádorů vychází z parenchymu, zřídka jsou nádory mezenchymové a benigní (4).

První kategorizace renálních tumorů byla vytvořena WHO v roce 1981 a zahrnovala pouze renální karcinom (RCC). Dále byla klasifikace soustavně měněna v průběhu pěti dekad. WHO klasifikace urogenitálních nádorů z roku 2022 (5. vydání) je molekulárně zaměřená a obsahuje podstatné revize oproti dřívější klasifikaci z roku 2016. Toto revidované vydání rozdělilo renální tumory na čtyři hlavní velké kategorie: světlobuněčné renální tumory, papilární renální tumory, onkocytické a chromofobní renální tumory a nádory ze sběrných kanálků. Další dvě zahrnuté kategorie jsou „ostatní renální tumory“ a „molekulárně definované renální karcinomy“. Mezi molekulárně definované renální karcinomy patří nádor s přestavbou transkripčního faktoru IGHM enhanceru 3 (TFE3), TFE3-alterovaný, s mutací elonginu C (ELOC) (dříve známý jako TCEB1), fumarát hydratáza (FH) – deficientní, sukcinát dehydrogenáza (SDH) – deficientní, s přestavbou anaplastic lymphoma kinázy (ALK) a s deficiencí SMARCB1 (SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1). K nově vzniklým jednotkám se řadí thyroid-like folikulární karcinom, eozinofilní solidní a cystické renální karcinomy, eozinofilní vakuolizované tumory a low-grade onkocytické tumory (5, 6).

Světlobuněčný renální karcinom

Světlobuněčný karcinom (ccRCC) tvoří přibližně 75 % všech renálních karcinomů. Většinou je dobře ohraničený, roste zpočátku expanzivně, později může přerůstat přes pouzdro anebo vrůstat do renálních žil a do pánvičky. Nádor je na řezu zlatě žlutý, často s hemorhagiemi a nekrotizacemi. Typický je jeho mikroskopický obraz, který tvoří světlé buňky podobné buňkám rostlinným (odtud název karcinom ze světlých buněk). Světlý obsah cytoplazmy způsobuje vysoký obsah lipidů glykogenu v buňkách. Cytogeneticky bylo zjištěno vymizení krátkého raménka chromozomu 3 nacházejícího se na 3p13. Ztráta chromozomu 3p a mutace von Hippel-Lindau (VHL) genu na chromozomu 3p25 jsou častý nález. Ztráta funkce proteinu VHL přispívá k nádorové iniciaci, progresi a metastazování. Lokus 3p skrývá ještě další ccRCC supresorové geny (*UTX*, *JARID1C*, *SETD2*, *PBRM1*, *BAP1*) (4, 6).

Multilokulární cystický renální tumor s nízkým maligním potenciálem (multilobar cystic renal neoplasm of low malignant potential – MCNLMP)

Jedná se o indolentní, výlučně cystický, multilokulární renální tumor postrádající jakýkoli expanzivní solidní růst, se světlobuněčným lemováním a low-grade jádry. Detekce malých expanzivních nodulů je inkompatibilní s touto diagnózou. Reprezentuje 0,5–2,5 % všech renálních tumorů a je benigní. V rámci dlouhodobého sledování nebyly zaznamenány případy progresu, metastazování nebo úmrtí souvisejících s nádorovým onemocněním (6).

Papilární renální karcinom

Papilární karcinom tvoří přibližně 10 % renálních karcinomů. Je obvykle ohraničený a charakterizovaný papilární nebo tubulopapilární architekturou, bez průkazu specifických rysů ostatních renálních karcinomů s papilární architekturou.

Genetické změny papilárního renálního karcinomu zahrnují trisomie a tetrasomie chromozomů 7 a 17 a ztrátu chromozomu Y. Mutace genu *MET* (mesenchymal-epithelial transition) jsou častější u low-grade papilárního renálního karcinomu (4, 6).

Chromofobní renální karcinom

Chromofobní renální karcinom (chRCC) je nyní sdružen do jednotky „onkocytické a chromofobní tumory“. Zahrnuje kolem 5 % karcinomů ledvin. Většinu je chRCC zjištěn náhodně na zobrazovacích vyšetřeních u asymptomatických pacientů. Celkově je chRCC charakterizován světlou barvou, relativně homogenní, tuhou a dobře ohraničenou masou bez přítomnosti pouzdra. Typické jsou časté dvou- či více-jaderné buňky s projasněným cytoplazmou okolo jádra.

Většina těchto tumorů je sporadických. Vzácné hereditární formy zahrnují Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrom s mutací ve folliculinu a Cowdenův syndrom s mutací v *PTEN* (phosphatase and tensin homolog). Typickými genetickými změnami jsou ztráta chromozomu Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 a 21. Prognóza je relativně dobrá, 5leté a 10leté přežití bez rekurence (RFS) je 94,3 %, resp. 89,2 % (4, 6).

Karcinom ze sběrných kanálků

Karcinom ze sběrných kanálků (Bellini) je vzácnou jednotkou představující asi 1 % nádorů ledvin. Histologicky jde o nepravidelné kanálky vystlané nepravidelnými buňkami, okolo kanálků je nápadné dez-moplastické stroma a smíšená zánětlivá celulóza. Cytogenetické anomálie byly prokázány jen u části nádorů (monosomie na chromozomu 1, 6, 14, 15 a 22). Nejsou přítomny hemoglobinopatie ani *SMARCB1* abnormality (4, 6). Jedná se o agresivní onemocnění, s vysokým maligním potenciálem, mající biologické vlastnosti uroteliálního karcinomu (3).

Nové jednotky mezi nádory z renálních buněk

Skupina nádorů, která má poškození dráhy mTOR (mammalian target of rapamycin), se vyskytuje vzácně v rámci syndromu tuberózní sklerózy (TSC), ale daleko častěji sporadicky. Podstatná část těchto tumorů má vzhled high-grade karcinomů, ale agresivní chování je spíše výjimečné. Mezi nové jednotky s narušenou dráhou mTOR patří ESC (eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma), eosinofilní vakuolizovaný tumor (původně high-grade oncocytic tumor) a LOT (low-grade oncocytic tumor) (3).

ESC (eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma)

ESC byl poprvé popsán v rámci dvou studií mapujících renální karcinomy u pacientů s TSC, dále byl popsán i sporadický výskyt, častěji u žen. Tyto nádory se přes svůj vzhled a grade 3 dle systému WHO/ISUP (International Society of Urologic Pathologists) chovají většinou neagresivně a jejich metastatická aktivita je výjimečná. Tyto nádory mají mutace v genech TSC1, TSC2, MTOR. V případě diagnostikování ESC by mělo být pomýšleno na možnost familiárního výskytu v rámci tuberózní sklerózy (3).

Eosinofilní vakuolizovaný tumor

Eosinofilní vakuolizovaný tumor (dříve uváděný jako high-grade oncocytic tumor, HOT) je onkocytický typ nádoru s grade minimálně 3 dle WHO/ISUP, ale nechová se agresivně. V roce 2019 byla popsána skupina totožných nádorů, ale byla u nich objevena narušená dráha mTOR s mutacemi v genech TSC1, TSC2, MTOR a BHD kódujícího folikulin (3).

LOT (low-grade oncocytic tumor)

Tyto nádory nejvíce svou stavbou připomínají chromofobocelulární renální karcinom, ale imunofenotyp je zcela charakteristický. Doposud není znám agresivní případ. Tyto nádory mají narušenou dráhu mTOR a mutace v genech TSC1, TSC2 a MTOR (3).

Molekulární a genetické markery jako prediktivní faktory

Cestou ke zlepšení léčebných výsledků je snaha o nalezení takových prediktivních markerů, které by umožnily podávat medikaci selektivně nemocným s vysokou pravděpodobností léčebné odpovědi. Výzkum se většinou zaměřuje na histopatologické nebo genetické abnormality, které mohou sloužit jako cílové místo pro léčbu, a dále na prognostické ukazatele, které by sloužily k výběru nemocných pro adjuvantní terapii po operaci. V případě inhibitorů drah vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) byla zkoumána řada cirkulujících cytokinů a angiogenních faktorů, jako jsou interleukiny (IL), VEGF, osteopontin, hypoxií indukovatelný faktor (HIF), karboanhydráza 9 (CAIX), hepatocytární růstový faktor (HGF), tkáňový inhibitor metaloproteináz

typu 1 (TIMP-1) a řada dalších. Ve studii fáze III u 344 pacientů s metastatickým renálním karcinomem (mRCC) léčených pazopanibem bylo zjištěno, že vysoká koncentrace IL-8, osteopontinu, HGF a TIMP-1 je spojena s kratším přežitím bez progresu než v případech nízkých koncentrací (u všech $p < 0,01$) (3, 7).

Výzkum se zaměřuje též na genetické abnormality, např. single-nucleotide polymorphism (SNP) v genech související se signální dráhou VEGF, na mutace genu VHL a expresi HIF-1 α a též na cirkulující volnou DNA (3).

Genetický přístup představuje také validace 26genového podpisu (Oncotype DX RS) pro predikci recidivy po nefrektomii u ccRCC stadia I–III, která by mohla sloužit pro výběr pacientů vhodných k adjuvantní léčbě (3).

Hepatocytární růstový faktor

Hepatocytární růstový faktor (HGF) je znám jako multifunkční růstový faktor, který „up-reguluje“ motilitu nádorových buněk, invazivitu, proliferační a anti-apoptotickou aktivitu prostřednictvím fosforylace MET (specifický receptor HGF). HGF je secernován jako inaktivní zymogen (pro-HGF) ze stromálních fibroblastů asociovaných s nádorem, a k proteolytické aktivaci je potřeba několik transmembránových serinových proteáz (TTSPs) a hepsin. Tato aktivace je přímo re-

gulována za fyziologických podmínek inhibitory HGF activator inhibitors (HAIs). Nicméně u karcinomů je často pozorována „down-regulace“. Skutečně nadměrná aktivace MET „up-regulací“ matriptázy a hepsinu doprovázenou „down-regulací“ HAIs byla zaznamenána u urologických malignit (karcinom prostaty, renální karcinom a karcinom močového měchýře) jako fenomén pozorovaný u maligních buněk a koreluje se špatnou prognózou (Obr. 1) (8, 9).

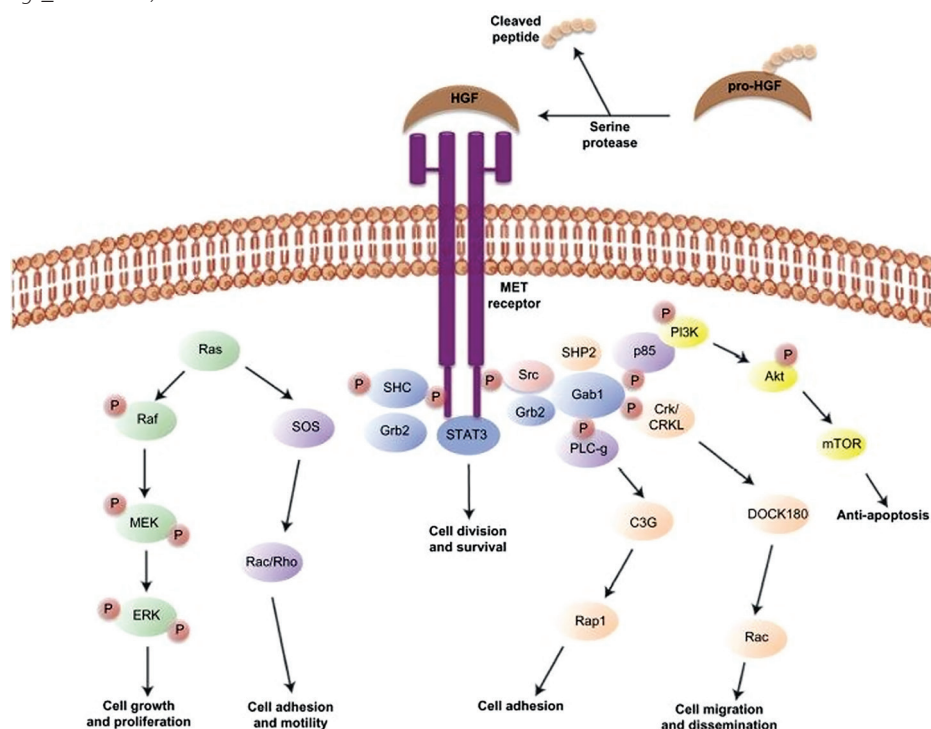
Hypoxií indukovatelný faktor

Zájem o roli VHL–HIF zprostředkovanou hypoxií indukovanou genovou dráhu u solidních tumorů v poslední době prudce vzrostl. HIF je heterodimerní transkripční faktor složený z exprimované podjednotky β a dále kyslíkem regulované podjednotky α . V podmínkách normoxemie jsou molekuly HIF- α podrobeny regulačnímu procesu zahrnujícímu enzymatickou hydroxylaci zachovaných prolylových a asparaginylových reziduí, vedoucím k rapidní VHL proteinem zprostředkované ubikvitinaci a proteozomální degradaci.

V podmínkách hypoxie inhibice hydroxylace vede ke stabilizaci HIF- α a HIF-2 β , což vede k transkripční aktivaci cílových genů.

Výsledkem intratumorové hypoxie nebo genetické mutace, která naruší funkci VHL

Obr. 1. HGF-MET signální dráha (převzato z www.researchgate.net/figure/HGF-MET-signaling-pathway_fig1_263354883)



proteinu (pVHL), je vyvolání aktivace této dráhy. Zvýšená aktivita HIF- α vede k up-regulaci genů, které jsou zapojeny do řady aspektů progresu karcinomu, včetně metabolické adaptace, rezistence k apoptóze a zejména angiogenezi. Mezi rozdílnými identifikovanými podjednotkami HIF- α , jsou HIF-1 α a HIF-2 α známé jako široce exprimované u primárních karcinomů v kontrastu s jejich nízkou expresí ve většině normálních tkání (10, 11).

Růstové faktory indukují syntézu proteinů HIF-1 α a HIF-2 α , což probíhá nezávisle na tenzi kyslíku regulačními mechanismy, které zahrnují mitogen-aktivované proteinové kinázy a fosfatidylinositol 3-kinázové/Akt signální dráhy. Navíc, ztráta nebo inaktivace tumor supresorového VHL v buňkách renálního karcinomu vede k vysoké hladině bazálního HIF-1 α a HIF-2 α a může vést k angiogennímu renálnímu karcinomu a hemangioblastomům (11, 12).

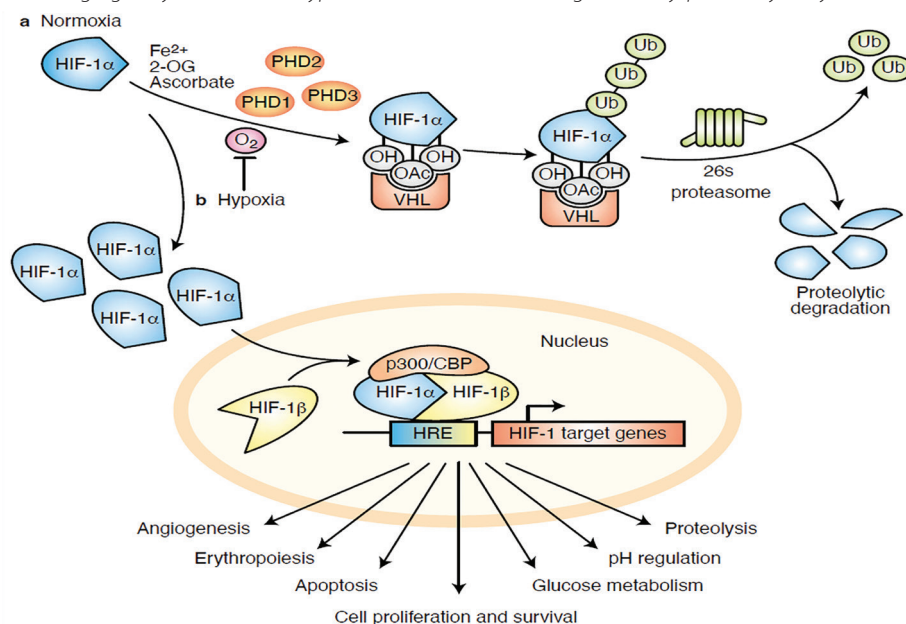
Ve spektru ledvinných nádorů je ccRCC histologicky predominantní formou, která je geneticky heterogenní malignitou. Významným patologickým rysem ccRCC je jeho bohatá vaskularizace kvůli dysfunkci VHL genu a deregulaci HIF, jejímž výsledkem jsou specifické změny v genové expresi, které podporují neoangiogenezi přes expresi VEGFa jeho receptoru (VEGFR). Aktivita HIF následně ústí v metabolické přepnutí ovlivňující expresi a funkci glukosového transportéru (GLUT1), *glyceraldehyd-3-fosfát dehydrogenázy* (GAPDH), CAIX, receptoru pro erythropoetin (EPOR) a *laktát-dehydrogenázy* 5 (LDH5), které poskytují selektivní benefit pro nádorové buňky (13).

Karboanhydráza 9

Karboanhydráza 9 (CAIX) je zinek obsahující metaloprotein, který účinně katalyzuje reverzibilní hydrataci oxidu uhličitého. Má důležitou roli v nádorové progresi, acidifikaci a metastazování. Vysoká exprese CAIX obecně koreluje se špatnou prognózou a je spojena se zkrácením doby bez onemocnění (disease-free interval) po úspěšné absolvované léčbě. Proto je považována za prognostický indikátor v onkologii (14).

Nádorové mikroprostředí podstatně ovlivňuje proces tumorogeneze. U mnoha solidních nádorů nerovnováha mezi poptávkou rychle proliferujících maligních nádorových buněk a schopností vaskulárního systému

Obr. 2. Regulace HIF-1 α prostřednictvím prolinové hydroxylace (převzato z www.radcliffecardiology.com/image-gallery/31343/18793/hypoxia-inducible-factor-1a-regulation-by-proline-hydroxylation)



2-OG = 2-oxoglutarate, CBP = CREB binding protein, HIF = hypoxia-inducible factor, HRE = hypoxia-response elements, OAc = acetylation of HIF-1 α , PHD = proline hydroxylase, Ub = ubiquitin, VHL = von Hippel-Lindau tumour-suppressor gene. Source: Carroll and Ashcroft.³ Used with permission from Cambridge University Press

vytváří oblasti s insuficientní dodávkou kyslíku. Jako odpověď na nádorovou hypoxii maligní nádorové buňky upraví systém genové exprese tak, aby vyrovnaly požadavky alterovaného mikroprostředí. Nejvýznamnější adaptací na prostředí je posun k anaerobní glykolýze za účelem udržení energetické potřeby. Kyselina mléčná, konečný metabolický produkt, se akumuluje současně s oxidem uhličitým, což vede k acidifikaci extracelulárního prostředí. CAIX je nejvíce exprimovaným genem v odpovědi na hypoxii. Její klíčová role v udržování intracelulárního pH reprezentuje způsob, jakým se nádorové buňky adaptují na toxické podmínky extracelulárního prostředí. Navíc aktivita CAIX stimuluje migrační dráhy nádorových buněk a je spojena se vzrůstem agresivního a invazivního fenotypu nádoru. Exprese CAIX u mnoha druhů nádorů ukazuje na její důležitost jako hlavního markeru nádorové hypoxie. Navíc je její exprese úzce spjata s klinickou prognózou u různých nádorů. Uvedená fakta podporují silnou pozici CAIX jako potenciálního cíle léčby (15).

Tkáňový inhibitor metaloproteináz typu 1 (TIMP-1)

Tkáňový inhibitor metaloproteináz 1 (TIMP1), který náleží do genové rodiny TIMP, je přirozeným inhibitem matrixových me-

taloproteináz (MMPs). Podle Kaplan-Meierovy analýzy bylo zjištěno, že vysoká exprese TIMP1 je ukazatelem špatné prognózy. Multivariační analýza dále ukázala, že nadměrná exprese TIMP1 je nezávislým prognostickým faktorem u pacientů s renálním karcinomem. Dále bylo zjištěno, že redukce exprese TIMP1 *in vitro* potlačila proliferaci, migraci a invazi buněk renálního karcinomu, zatímco „up-regulace“ TIMP1 tuto proliferaci, migraci a invazi buněk renálního karcinomu akcelerovala. Navíc bylo zjištěno, že TIMP1 urychlila progresi renálního karcinomu přes EMT (epithelial-to-mesenchymal transition) signální dráhu. Celkově současné výsledky naznačují, že TIMP1 ukazuje na špatnou prognózu renálního karcinomu a mohla by sloužit jako potenciální diagnostický a prognostický biomarker pro renální karcinom (16).

Prognostické a prediktivní markery léčebné odpovědi na inhibitory PD-/PDL1

Imunoterapie inhibitory kontrolních bodů (check-point inhibitory) je standardem u předléčených pacientů s metastatickým renálním karcinomem a začíná se uplatňovat i v první linii léčby. Vzhledem k tomu, že terapií check-point inhibitory nelze dosáhnout dlouhodobé léčebné odpovědi u většiny pacientů, je potřeba nalézt prediktivní biomar-

kery použitelné pro výběr léčebné strategie u metastatického renálního karcinomu.

Nejvíce studovaným biomarkerem je ligand pro receptor programované buněčné smrti (PD-L1). Tento ligand je u renálního karcinomu exprimován přibližně u 30 % případů, nicméně stanovení jeho positivity záleží i na hraniční zvolené hodnotě. Většinou je za pozitivní považován nález u více než 1 % nádorových buněk (3).

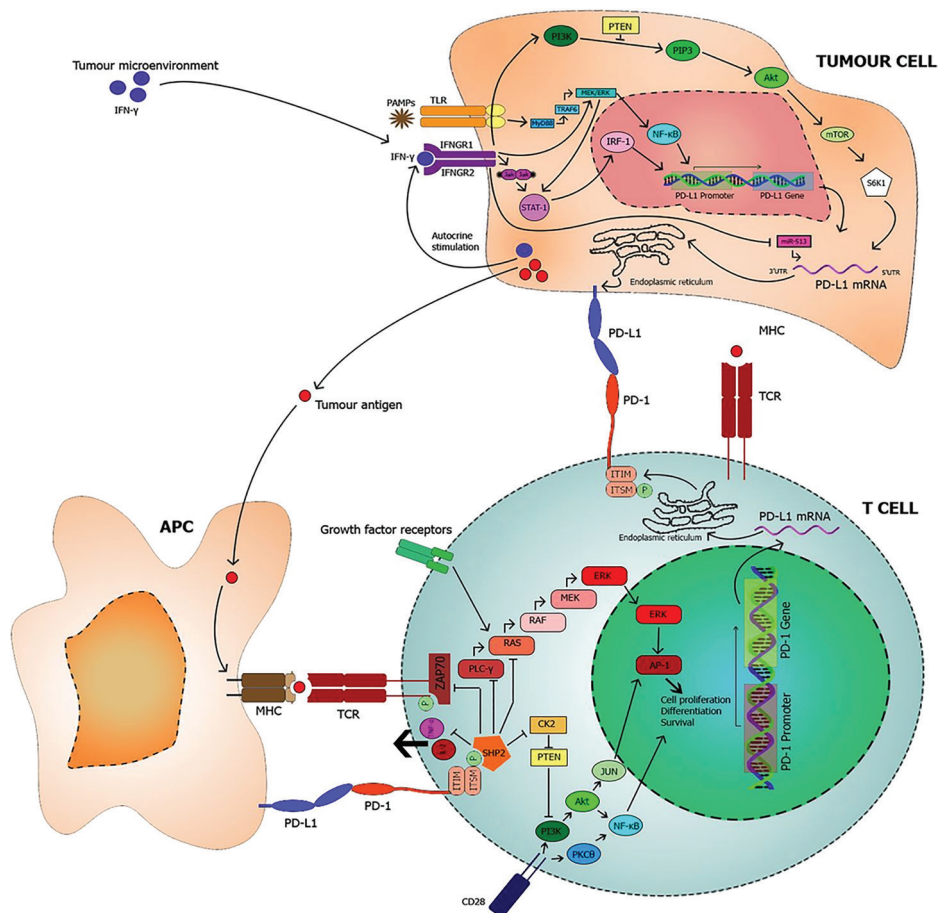
PD-1 je zástupcem imunosupresivních check-point proteinů a je exprimován zejména v makrofázích, B-lymfocytech, dendritických buňkách, monocitech, tumor specifických aktivovaných T-buňkách, myeloidních buňkách a buňkách NK (natural killer) v podmínkách chronické antigenní expozice. PD-L1 je jedním z ligandů pro PD-1 a jeho exprese se ukázala jako cenný biomarker pro stanovení prognózy a predikce senzitivity na PD-1/PD-L1 inhibitory. Exprese PD-L1 je přítomna zejména na nádorových buňkách, tumor infiltrujících buňkách a antigen prezentujících buňkách (APCs) řady nádorových onemocnění. Navíc interakce PD-1 a PD-L1 je jedním z důležitých mechanismů úniku imunitní odpovědi (17).

Aktivace T-buněk spočívá ve dvou signálních drahách. První signální dráhu tvoří vazba MHC-prezentujícího antigenu na receptor T-buněk (TCR). Druhý signál je zprostředkován ko-stimulujícími a ko-inhibujícími signály. Interakce mezi PD-1 na T-buňkách a PD-L1 na nádorových buňkách může efektivně inhibovat aktivaci T-buněk a dokonce způsobit apoptózu T-buněk, sníženou produkci cytokinů, lýzu T-buněk a indukci tolerance na antigen, a tím únik nádoru z imunitního dohledu. PD-1/PD-L1 inhibitory vazbou na PD-1, respektive PD-L1 zabrání interakci mezi PD-1 a PD-L1, a tím je obnoven rozpoznávací a usmrcovací efekt imunitních buněk a zabráněno úniku nádorových buněk z imunitní odpovědi (Obr. 3) (17, 18).

V 90. letech 20. století, byly objeveny dva zástupci, kteří ovlivňují dráhy kontrolních bodů – cytotoxický T-lymfocyty asociovaný protein 4 (CTLA-4) a PD-1.

Za fyziologických podmínek, imunitní kontrolní body (check-points) inhibují nadměrnou aktivaci T buněk a zabraňují vzniku autoimunitní odpovědi, a tím jsou nezbytným mechanismem pro udržování imunitní rovnováhy v těle (3).

Obr. 3. Schéma ilustrující signální molekuly, které jsou spojeny s interakcí s PD-1/PD-L1 nebo jí jsou ovlivněny, a buněčné procesy, které ovlivňují (převzato z jcp.bmj.com/content/71/3/189)



Cytotoxický T-lymfocyty asociovaný protein (CTLA-4) je inhibičním receptorem náležejícím do podrodiny CD28 imunoglobulinů a je exprimován primárně T-buňkami. Jeho ligandy, CD80 a CD86, se typicky nacházejí na povrchu antigen-prezentujících buněk a mohou vázat buď CD28 nebo CTLA-4 a výsledkem je ko-stimulující, respektive ko-inhibující odpověď. Kvůli svému tlumicímu efektu je CTLA-4 klíčovým regulátorem homeostázy a sebetolerance T-buněk (19).

Navíc antigenem stimulované T-buňky „up-regulují“ expresi PD-1 vazbou na jejich ligand PD-L1, případně PD-L2 (programmed death ligand 2), inhibující nadměrnou aktivaci T-buněk. Některé nádorové buňky silně exprimují ligandy molekul imunitních kontrolních bodů, jako PD-L1 a PD-L2. Tyto ligandy se váží na PD-1 na aktivovaných T-buňkách, specifických B-buňkách, NK buňkách, dendritických buňkách a makrofázích. Interakce mezi PD-1 a PD-L1 signifikantně inhibuje protinádorovou imunitu cytotoxických T-buněk, a tím podmiňuje imunosupresivní efekt způsobující fenomén úniku imunitní odpovědi nádoru. V kon-

trastu s tím, je PD-1 výrazněji exprimován na různých imunitních buňkách oproti CTLA-4, který je omezen na T-buňky, z čehož vyplývá možnost širší role PD-1 v imunomodulaci (20).

V případě zvýšené exprese PD-L1 u mRCC bylo zjištěno kratší přežití pacientů léčených tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) sunitinibem nebo pazopanibem, takže uvedený biomarker lze považovat za prognostický. V průběhu, klinického zkoušení inhibitorů PD1 a PD-L1, zejména nivolumabu a atezolizumabu, byl zkoumán prediktivní význam exprese PD-L1. I při zjištění spojitosti vysoké exprese PD-L1 a vyšší pravděpodobnosti objektivní léčebné odpovědi, byl přínos imunoterapie potvrzen též u pacientů s PD-L1 negativními nádory. Například v randomizované studii porovnávající nivolumab versus everolimus bylo významně delší přežití zjištěno v rameni s nivolumabem jak u PD-L1 pozitivních (21,8 měsíce vs. 18,8 měsíce), tak u PD-L1 negativních případů (27,4 měsíce vs. 21,2 měsíce). Pacienti s PD-L1 pozitivními nádory měli přitom horší přežití v obou ramenech léčby. Podobně ve studiích s kabozantinibem byl potvrzen prognostický,

ale ne prediktivní význam exprese PD-L1, kdy vyšší exprese PD-L1 byla spojena s horším přežitím pacientů s mRCC léčených cílenou léčbou.

Mimo PD-L1 je dalším ukazatelem nádorové mutační nálože (tumor mutation burden – TMB), která byla popsána jako nový biomarker vyšší léčebné odpovědi na imunoterapii. Předpokládá se, že čím vyšší je TMB, tím vyšší je produkce neoantigenů, které stimulují imunitní protinádorovou odpověď. Další roli při odpovědi na imunoterapii má též nádorové mikroprostředí, zejména pak různé populace imunitních buněk v nádorovém infiltrátu. Několik studií přineslo důkazy o souvislostech

léčebné odpovědi na imunoterapii s autoimunitními nežádoucími účinky této léčby (3).

Závěr

Role genetického testování u nádorů ledvin spočívá jednak v přesnější histologické klasifikaci a jednak ve stanovování prognostických a prediktivních faktorů. Jednotlivé hlavní velké kategorie renálních tumorů – světlobuněčné, papilární, onkocytické a chromofobní a nádory ze sběrných kanálků se vyznačující různými genetickými abnormalitami. Nová WHO klasifikace nádorů ledvin z roku 2022 dále popisuje několik jednotek, které jsou definované molekulárně, s přestavbami, alteracemi

či deficiencemi v různých genech. Dále byly mezi nádory ledvin popsány nové jednotky, jako jsou eozinofilní solidní a cystické renální karcinomy, eozinofilní vakuolizované tumory a low-grade onkocytické tumory, u kterých byla zaznamenána mutace v různých genech, ale nevyznačující se agresivním chováním. Dalším přínosem genetického testování je vyšetřování na prognostické a prediktivní markery. Zde byla zkoumána řada různých molekul, ale doposud má praktický význam zatím jen stanovení exprese PD-L1. Celkově lze očekávat, že genetické testování v onkourologii bude nabývat na významu stran stále preciznější diagnostiky a individualizace onkologické léčby.

LITERATURA

1. Tan MH, Rogers CG, Cooper JT, et al. Gene expression profiling of renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(18 Pt 2):6315S-215.
2. Vokurka S, Tesařová P, et al. *Onkologie v kostce*. Current Media, s. r. o., 2018; ISBN: 978-80-88129-37-0: 272 stran, 1. vydání.
3. Fínek J, et al. Systémová léčba pokročilého a metastatického karcinomu ledviny v 21. století. *Farmakon Přes*, spol. s r. o., 2020; ISBN 978-80-907656-4-1; 84 stran; 1. vydání.
4. Jurga LM, et al. *Klinická a radiační onkologie*. Osveta spol. s r. o., 2010; ISBN 978-80-8063-302-8; 1658 stran, 1. vydání.
5. Ljungberg B, Bex A, Albiges L, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. <https://uroweb.org/guidelines>.
6. Goswami PR, Singh G, Patel T, et al. The WHO 2022 Classification of Renal Neoplasms (5th Edition): Salient Updates.
7. Tran HT, Liu Y, Zurita AJ, et al. Prognostic or predictive plasma cytokines and angiogenic factors for patients treated with pazopanib for metastatic renal-cell cancer: a retrospective analysis of phase 2 and phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):827-837.
8. Mukai S, Yamasaki K, Fujii M, et al. Dysregulation of Type II Transmembrane Serine Proteases and Ligand-Dependent Activation of MET in Urological Cancers. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2663.
9. www.researchgate.net/figure/HGF-MET-signaling-pathway_fig1_263354883.
10. Shinjima T, Oya M, Takayanagi A, et al. Renal cells lacking hypoxia inducible factor (HIF)-1 α expression maintain vascular endothelial growth factor expression through HIF-2 α . *Carcinogenesis.* 2007;28(3):529-536.
11. Carroll VA, Ashcroft M. Role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α versus HIF-2 α in the regulation of HIF target genes in response to hypoxia, insulin-like growth factor-I, or loss of von Hippel-Lindau function: implications for targeting the HIF pathway. *Cancer Res.* 2006;66(12):6264-6270.
12. www.radcliffecardiology.com/image-gallery/31343/18793/hypoxia-inducible-factor-1a-regulation-by-proline-hydroxylation.
13. Szendrői A, Szász AM, Kardos M, et al. Opposite prognostic roles of HIF1 α and HIF2 α expressions in bone metastatic clear cell renal cell cancer. *Oncotarget.* 2016;7(27).
14. Tafreshi NK, Lloyd MC, Bui MM, et al. Carbonic anhydrase IX as an imaging and therapeutic target for tumors and metastases. *Subcell Biochem.* 2014;75:221-54. *Cureus.* 2024;16(4):e58470.
15. Benej M, Pastorekova S, Pastorek J. Carbonic anhydrase IX: regulation and role in cancer. *Subcell Biochem.* 2014;75:199-219.
16. Shou Y, Liu Y, Xu J, et al. TIMP1 Indicates Poor Prognosis of Renal Cell Carcinoma and Accelerates Tumorigenesis via EMT Signaling Pathway. *Front Genet.* 2022;25:13:648134.
17. Tang Q, Chen Y, Li X, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers. *Front Immunol.* 2022;13:964442.
18. Kytheroutou A, Siddique A, Mauri FA, et al. PD-L1. *J Clin Pathol.* 2018;71:189-194.
19. Van Coillie S, Wiernicki B, Xu J. Molecular and Cellular Functions of CTLA-4. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1248:7-32.
20. Zhang H, Liu L, Liu J, et al. Roles of tumor-associated macrophages in anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for solid cancers. *Mol Cancer.* 2023;22(1):58.