

onemocnění včetně nádorů močového měchýře a prostaty (2).

Využití tekuté biopsie v uroonkologii

Urologické malignity představují v rámci České republiky jednu z nejčastějších malignit. U mužů je karcinom prostaty na první příčce incidence onkologických onemocnění (po nemelanomových kožních nádorech). Nádorům močového měchýře patří páté místo hned za nádory ledvin. A jsou to právě nádory ledvin, v jejichž incidenci opakovaně Česká republika obsazuje celosvětové prvenství. Poněkud stranou se zdají být testikulární tumory, které tvoří necelá 2 % nádorů v mužské populaci, ale je zapotřebí zdůraznit, že se jedná o nejčastější solidní nádorové onemocnění mladých mužů ve věku 18–40 let a současně jde i o nejčastější příčinu úmrtí na solidní malignitu v tomto věku. U žen se nádory ledvin nachází na sedmém místě a nádory močového měchýře na místě třináctém (6).

V diagnostice těchto onemocnění se uplatňují zejména zobrazovací metody v podobě sonografického vyšetření (UZ) a počítačové tomografie (CT), k definitivnímu stanovení diagnózy je nezbytná histologická verifikace. Nápomocné mohou být nádorové markery stanovené v krvi. Dominantní postavení těchto markerů je v diagnostice a monitorování onemocnění u karcinomu prostaty – prostatický specifický antigen (PSA) a u testikulárních tumorů – alfa fetoprotein (AFP), laktát dehydrogenáza (LD) a beta podjednotka lidského choriogonadotropinu (betaHCG). U nádorů ledvin a močového měchýře v současnosti obdobné nádorové markery nejsou k dispozici.

Možnost provedení tekuté biopsie z krve případně z moči a její využití zejména v monitoraci průběhu onemocnění a časné diagnostiky relapsu je lákavou představou i na poli urologických malignit. V následujícím textu se pokusíme zmapovat, jaké jsou perspektivy využití tekuté biopsie napříč urologickými nádory.

Karcinom prostaty (C61)

Tekutá biopsie by v případě karcinomu prostaty mohla představovat užitečný doplněk k již zavedeným diagnostickým metodám, ale i v monitorování metastatického

onemocnění. Úskalím využití PSA v primodiagnostice je, že PSA může být zvýšen i z nenádorových příčin (benigní hyperplazie prostaty, zánět prostaty). V různých studiích bylo zjištěno, že cfDNA je výrazně vyšší u pacientů s karcinomem prostaty ve srovnání s pacienty s benigní hyperplazií i zdravými kontrolami. Se senzitivitou až 80 % a specifivitou kolem 82 % se může jednat o potenciální diagnostický biomarker (2, 7). Ve studiích fáze III během let 2014–2016 byla prokázána korelace mezi vzestupem hladiny CTC u kastročně rezistentního karcinomu prostaty a horší prognózou (8, 9). Prediktivní hodnota vzestupu CTC se prokázala také u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty léčených docetaxelem a abirateronem (7, 10). Důležitou změnou typickou pro nádorové buňky je methylace tumor-asociovaných genů. Tyto změny mohou iniciovat i progresi onemocnění a methylační status může být stanoven právě v cfDNA. V rámci karcinomu prostaty byly detekované hypermethylační změny genů RASSF1, GSTP1 and RARB2, ve srovnání se zdravými kontrolami (11). Pokles hladiny methylovaného GSTP1 u pacientů s karcinomem prostaty léčených chemoterapií by mohl být prediktorem odpovědi na léčbu (12). Elevace methylovaného SRD5A2 a CYP11A1 byla zaznamenána u pacientů s biochemickým relapsem po radikální prostatektomii (13). Detekce methylačních změn cfDNA by mohla být časným prediktorem návratu onemocnění. Potvrzení těchto výsledků bude nutné na větších souborech pacientů (7).

Karcinom močového měchýře (C67)

Zlatým standardem v diagnostice karcinomu močového měchýře je cystoskopické vyšetření s odběrem tkáňové biopsie. Doplnkově lze využít i cytologické vyšetření moče, které je ale limitováno nízkou senzitivitou, zejména u low grade tumorů (14). Další vyšetření představují zobrazovací metody, které mají své limity zejména v časně diagnostice, protože při nálezu na těchto vyšetřeních už se většinou jedná o poměrně rozsáhlý relaps onemocnění nebo diseminaci.

Tekutá biopsie by mohla být metodou, která zachytí relaps onemocnění dříve, než

bude detekovatelný na zobrazovacích metodách.

Při stanovení CTC byla nejčastěji používanou metodou EpCAM (většina nádorů je epitelového původu, proto je nejčastěji využívaným tzv. „univerzálním markerem nádorů“ epiteliální adhezivní molekula EpCAM). High grade pokročilé nádory močového měchýře byly signifikantně asociovány s EpCAM expresí a tato byla asociována s horším celkovým přežitím (15). Na základě proběhlých studií by EpCAM pozitivní CTC mohly být robustním a senzitivním biomarkerem. Z technik pro stanovení CTC se rozlišují physical property based metody (zaměřují se na morfologické rozdíly mezi nádorovými buňkami a krevními elementy) a biological property based metody (staví na imunoafinitě – interakci antigenu a protilátky). Nejčastěji používanou metodou byla CellSearch. Limitem této metody je nízká exprese CTC u nemetastatických nádorů močového měchýře. Pro tato stadia onemocnění se začínají zkoušet nanotechnology based technologie.

Řada studií také potvrdila asociaci mezi přítomností CTC a nárůstem rizika recurence, celkovým přežitím a nádorově specifickým přežitím pacientů po radikální cystektomii. Detekce CTC se ukazuje jako silný prediktor progresu onemocnění a horší prognózy u pacientů s časným karcinomem močového měchýře. V recentní metaanalýze 30 studií byla přítomnost CTC v periferní krvi nezávislým prediktorem špatné prognózy (14). Tyto výsledky by mohly mít dopad na indikaci adjuvantní léčby po radikální cystektomii (detekce CTC po radikální cystektomii představuje vysoké riziko recurence a progresu onemocnění, tyto pacienti by měli mít benefit z podání adjuvantní léčby) (14). Zároveň mohou být i ukazatelem odpovědi na léčbu – u pacientů, kteří odpovídají na léčbu, dochází k poklesu CTC. U pacientů s karcinomem močového měchýře infiltrujícího svalovinu, kteří neměli detekovatelné CTC, měli i nižší riziko recurence po radikální cystektomii, naproti tomu pacienti s detekovatelným CTC by mohli profitovat z podání neoadjuvantní chemoterapie (14).

Další možností je stanovení cirkulující nádorové DNA (ctDNA), která představuje hlavní část volné cirkulující DNA, která je uvolňována z nádorových buněk do krevního oběhu.