

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 imunofeotyp 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-apoptickou 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 hepsinu. 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)

