Problematika klinické aplikace tekuté biopsie v uroonkologii

MUDr. Aneta Rozsypalová
Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

Tekutá biopsie představuje novou nadějnou možnost v diagnostice, monitoraci průběhu onemocnění a časné detekci relapsu. Velkou výhodou je její miniinvazivita, možnost častého opakovaní, a tím monitorace onemocnění v reálném čase. V tomto článku budou shrnuty dosavadní výsledky jejího použití u urologických nádorů.

Klíčová slova: tekutá biopsie, volná cirkulující DNA, cirkulující nádorové buňky, karcinom prostaty, karcinom močového měchýře, renální karcinom, testikulární nádory.

Clinical application of liquid biopsy in uro-oncology

The liquid biopsy is a new promising option in diagnosis, monitoring during the treatment and early detection of relapse. A big advantage of liquid biopsy is its mini-invasivity, the possibility of frequent repetition and thus real-time monitoring of the disease. This article summarizes the current results of liquid biopsy in urological malignancies.

Key words: liquid biopsy, free circulating DNA, circulating tumor cells, prostate cancer, bladder cancer, renal carcinoma, testicular tumors.

Tekutá biopsie (Liquid biopsy)

Tekutá biopsie představuje novou možnost detekce nádorového onemocnění. Jedná se o způsob, jak detekovat nádorové biomarkery ve snadno dostupných tělních tekutinách – krev, moč, sliny, mozkomíšní mok atd. Své využití by mohla najít ve screeningu nádorových onemocnění, v časné detekci, diagnostice, monitorování odpovědi na léčbu, stanovení prognostických markerů, předpovědi senzitivity na léčbu i v časné detekci relapsu onemocnění, znázorněno na obrázku 1 (1).

Hlavní výhodou oproti klasické tkáňové biopsii je miniinvazivní přístup. Odběr je snadno opakovatelný, takže ho lze provádět i častěji a bez větší zátěže pro pacienta. Umožňuje tak monitorovat onemocnění v reálném čase. Zároveň lépe reprezentuje heterogenitu nádoru a poskytuje nám informace nejen o primárním nádoru, ale i metastázách v případě diseminovaného onemocnění (2).

Nejčastějším materiálem pro tekutou biopsii je periferní krev. Vyšetření se provádí převážně z krevní plazmy. Doporučuje se odběr alespoň 10 ml krve, což odpovídá přibližně 4 ml plazmy. Odběr krve se provádí do EDTA zkumavky. Následuje centrifugace a odběr plazmy s jejím okamžitým zmrazením, nejpozději do 1 hodiny od odběru. Provedení vyšetření ze séra je možné, ale je zatíženo rizikem zředění bezbuněčné DNA lýzou bílých krvinek, a tím snížením citlivosti vyšetření (3).

U urologických nádorů je dalším možným zdrojem pro analýzu nádorových biomarkerů moč. Hlavním problémem se zprvu zdála nízká senzitivita a specificita, a proto i u nádorů močového měchýře byla ve studiích využívána převážně krevní plazma. V posledních několika letech došlo ale ke značnému posunu a své místo by vyšetření biomarkerů v moči mohlo najít už v časných stadiích karcinomů močového měchýře neinvadujících do svaloviny. Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv, vládní agenturou Spojených států amerických (Food and Drug Administration, FDA) je v diagnostice a sledování pacientů s karcinomem močového měchýře schváleno šest esejí k vy-

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. 2024;25(4):213-217**
https://**doi**.org/**10.36290/uro.2024.074**
Článek přijat redakcí: 2. 6. 2024
Článek přijat k tisku: 15. 7. 2024

MUDr. Aneta Rozsypalová
aneta.rozsypalova@ftn.cz

šetření biomarkerů v moči (4). Tyto eseje využívají různých technik – ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), FISH (Fluorescence in situ hybridization) nebo monoklonálních protilátek. Jedná se např. o proteiny jaderné matrix NMP22 (nuclear matrix proteins), což jsou non-chromatinové struktury, které se uplatňují v replikaci DNA a genové expresi, regulují distribuci chromatinu do dceřiných buněk a jejich hladiny jsou za normálních okolností velmi nízké. U urotelových nádorů byla prokázána zvýšená hladina NMP22 (4). Dále jsou to metody zaměřené na detekci faktoru H, který je důležitý v procesu aktivace komplementu. Velice podobný protein H produkují i buňky karcinomu močového měchýře. K jeho detekci se využívají tzv. BTA eseje (Bladder tumour antigen assays) (4). Dále jmenujme ještě UroVysion k detekci přítomnosti aneuploidie chromozomu 3, 7 a 17 a ztrátě genu p16 v lokusu 9p21 nebo Immunocyt/Ucyt +Test, který stanovuje pomocí monoklonálních protilátek karcinoembryonální antigen (CEA) a sulfátované mucinové glykoproteiny z exfoliovaných buněk nádoru močového měchýře (4).

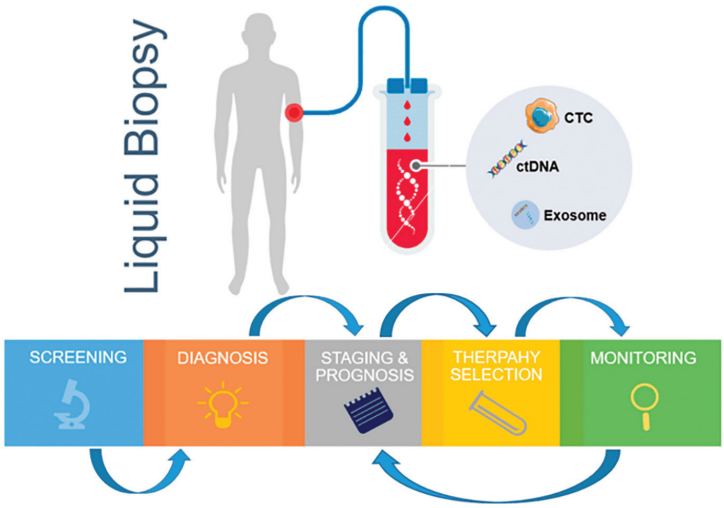
V rámci tekuté biopsie lze stanovit několik markerů. Jedná se o izolaci volné cirkulující nádorové DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) a mikroRNA (miRNA), cirkulujících nádorových buněk (circulating tumor cells, CTC) a exozomální mRNA.

Tekutá biopsie umožňuje detekovat nádorové biomarkery ve snadno dostupných tělních tekutinách. Své využití by mohla najít ve screeningu nádorových onemocnění, diagnostice, monitorování odpovědi na léčbu, stanovení prognostických markerů i v časné detekci relapsu (5).

Cirkulující nádorové buňky (CTC)

Cirkulující nádorové buňky představují buňky, které se uvolnily z primárního nádoru nebo metastázy do krevního oběhu. Aby tyto buňky byly schopné přežít v krevním oběhu, musí dojít ke ztrátě jejich epitelových znaků a tyto buňky musí získat vlastnosti mezenchymových buněk (2). K tomu dochází v procesu epitelomezenchymální tranzice (EMT), který usnadňuje metastatické šíření nádoru a také umožňuje buňkám uniknout apoptóze, senescenci i imunitním buňkám. Jedinou dosud validovanou metodou schválenou FDA

Obr. 1. *Tekutá biopsie umožňuje detekovat nádorové biomarkery ve snadno dostupných tělních tekutinách; své využití by mohla najít ve screeningu nádorových onemocnění, diagnostice, monitorování odpovědi na léčbu, stanovení prognostických markerů i v časné detekci relapsu (5)*



k detekci CTC je CellSearch. V rámci této metody jsou počítány pouze viabilní nádorové buňky. Fragmenty buněk, nekrotické buňky a bezjaderné elementy se nezapočítávají. Výsledkem je počet takových buněk v 7,5 ml krve. S ohledem na užití takto malého vzorku je toto vyšetření zatíženo relativně malou senzitivitou. O překonání tohoto problému se snaží Cellcolector, který spočívá v izolaci CTC in vivo z mnohem většího krevního objemu s aplikací antiEpCam protilátek, které umožňují odlišit viabilní a apoptotické CTC (EPISPOT – The epithelial immuno spot). Problémem v tomto případě může být fakt, že detekci uniknou buňky, které prošly EMT, tyto buňky jsou ale zároveň i agresivnější (2).

Vyšetření CTC může mít prognostický význam, může být i ukazatelem rezistence na léčbu.

Volná cirkulující DNA (cfDNA)

Volná cirkulující DNA představuje fragmenty mimobuněčné DNA, které se přirozeně uvolňují do krve během apoptózy a nekrózy buněk. Nízké koncentrace cfDNA jsou tedy v krvi přítomné fyziologicky (10–100 ng/ml) a jsou poměrně rychle odbourávány játry, ledvinami, případně slezinou (1). V případě patologických stavů, jako jsou zánět nebo nádorová onemocnění, je cfDNA detekovatelná v mnohem vyšších koncentracích. Nádorově specifická volná DNA (ctDNA) se do oběhu uvolňuje nekrózou nádorových buněk a velikost fragmentů je větší než 180 bp, jedná se tedy o velké fragmenty DNA, které často vytváří komplexy. Tyto fragmenty mohou být detekovány pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) (1). Jelikož se tyto fragmenty uvolňují ze všech nádorových ložisek, poskytují nám komplexní informaci o primárním nádoru i metastázách a představují tak kompletní genetické portfolio. Výrazné zvýšení ctDNA je přítomné především u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním, s generalizací. Hladiny ctDNA umožňují kontinuálně monitorovat stav onemocnění, jeho odpověď na probíhající léčbu (snížení ctDNA – dobrá odpověď na léčbu; přetrvávající vysoké hladiny ctDNA – rezistence na léčbu se špatnou prognózou), umožňuje sledovat minimální reziduální chorobu, detekovat relaps onemocnění a časně zahájit léčbu (2).

Exozomální mRNA

Exozómy jsou drobné membránou ohraničené váčky, které jsou buňkami uvolňovány do extracelulárního prostoru. Jedná se o nanočástice o velikosti 30–150 nm, které zprostředkovávají mezibuněčnou komunikaci, a je prokázáno, že mají svou úlohu i v onkogenezi a progresi nádorových onemocnění. Obsahem těchto vezikul jsou specifické proteiny, lipidy a také mesengerové mRNA a microRNA (2). Právě jejich přítomnost v různých tělních tekutinách z nich dělá potenciální zdroj nádorových biomarkerů a exozomy se v minulých několika letech staly jedním z hlavních cílů v tekuté biopsii u různých druhů nádorových

onemocnění včetně nádorů močového měchýře a prostaty (2).

Využití tekuté biopsie v uroonkologii

Urologické malignity představují v rámci České republiky jedny 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 specificitou 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 kastračně 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 karcinomů močového měchýře je cystoskopické vyšetření s odběrem tkáňové biopsie. Doplňkově 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 časné 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 rekurence, celkovým přežitím a nádorově specifickým přežitím pacientů po radikální cystektomii. Detekce CTC se ukazuje jako silný prediktor progrese 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 rekurence a progrese onemocnění, tito 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 rekurence 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.

Poločas ctDNA v plazmě je krátký (< 2 hodiny) a představuje jen malou část volně cirkulující DNA (někdy i méně než 0,01 %). ctDNA je nositelkou charakteristických znaků, které ji odlišují od normální cfDNA (mutace nukleotidů, methylace, tumor viral sequences…) (14).

Hlavní metodou detekce ctDNA zůstává kvantitativní polymerázová řetězová reakce (qPCR) a digitální polymerázová řetězová reakce (dPCR), které spočívají v kvantitativním stanovení kandidátních genů. Jedná se o poměrně rychlá, finančně dostupná a vysoce senzitivní a specifická vyšetření. Lze jimi monitorovat pouze předem jasně definované genomické změny. Překonat tento problém umožňuje využití sekvenování nové generace (NGS) resp. panelů celogenomového sekvenování (WGS), které detekují známé i neznámé mutace (14). Tyto metody jsou však mnohem časově i finančně náročnější a obtížnější je i interpretace získaných dat.

Vzestup ctDNA nastává dříve, než je zachycena radiologická progrese, dle některých studií dokonce o 101 dní dříve (16). Analýza předoperačních vzorků ukázala signifikantní asociaci mezi methylací ctDNA a methylací tumorsupresorových genů. Nejčastěji se jednalo o methylaci p16 DNA případně hypermethylaci APC, GSTP1, CDH13 genů (14). Hlavním limitem jsou opět nízké koncentrace. Nejsilnější data pro využití ctDNA pochází ze studií, které hodnotily prognostické využití ctDNA v časné detekci rekurence onemocnění po radikální cystektomii, což by umožnilo časnou systémovou léčbu. Detekce ctDNA byla signifikantně vyšší u pacientů s progresí onemocnění/generalizací než u pacientů bez relapsu (14). Zde jistě stojí za zmínku data publikovaná Powelsem et al. (2021), kde hodnotili 581 pacientů po radikální operaci v rámci studie fáze III. Pacientům byla monitorována hladina ctDNA a pacienti byli randomizováni do ramene s adjuvantním atezolizumabem, nebo pouze k observaci. Studie prokázala, že před zahájením léčby byla ctDNA detekována u 37 % pacientů, kteří měli tudíž horší prognózu. Pacienti s detekovatelnou ctDNA, kteří byli léčeni atezolizumabem, měli zlepšené přežití bez nemoci (disease-free survival, DFS) i celkové přežití (overall survival, OS) ve srovnání s těmi, kteří byli jen sledováni [DFS hazard ratio = 0,58 (95% confidence interval: 0,43–0,79); P = 0,0024, OS hazard ratio = 0,59 (95% confidence interval: 0,41–0,86)]. Tato studie nedosáhla svého cíle v léčené skupině pacientů (intention to treat population, ITT) (17). Benefit v neselektované populaci nebyl prokázán, ale na základě získaných dat se předpokládá benefit pro ctDNA pozitivní skupinu pacientů. Na tomto je postavena studie IMVIGOR 011. Do studie byli zařazeni pacienti s high risk karcinomem močového měchýře s invazí do svaloviny s pozitivitou ctDNA po radikální cystektomii. Pacienti byli opakovaně testováni na ctDNA každých 6 týdnů po dobu 36 týdnů, pak každých 12 týdnů po dobu 21 měsíců. Pokud byla v tomto období detekována ctDNA (≥ 2 mutacemi), pacienti v dobrém klinickém stavu PS ECOG 0–2 a bez známek rekurence na zobrazovacích metodách byli randomizováni v poměru 2 : 1 do ramene s atezolizumabem versus placebo à 28 dní po dobu 1 roku. Primárním cílem bylo DFS u pacientů s pozitivní detekcí ctDNA ≤ 20 týdnů po cystektomii. Sekundárním cílem bylo celkové přežití a DFS u pacientů s pozitivní detekcí ctDNA ≥ 20 týdnů po cystektomii (18). První výsledky byly prezentovány na ASCO 2024 – u 90,1 % (n = 154) pacientů s negativní ctDNA nedošlo během 2 let k relapsu onemocnění. Tyto výsledky byly bez ohledu na pokročilost onemocnění i expresi PDL1. Výsledky jsou slibné a je očekáváno finální zhodnocení studie s delším follow up.

Renální karcinom (C64)

Nádory ledvin bývají často diagnostikovány náhodně, při provedení UZ vyšetření břicha z jiné indikace. Zároveň se nádory ledvin nezřídka vyznačují i velmi pozdními recidivami od primodiagnózy. Diagnostika se opírá zejména o zobrazovací vyšetření a následnou histologickou verifikaci (ve většině případů z resekce tumoru či nefrektomie, případně z bioptické verifikace). U nádorů ledvin nejsou dosud k dispozici žádné sérové markery k potvrzení diagnózy nebo monitorování onemocnění. Řada studií ukázala, že u pacientů s renálním karcinomem jsou v cfDNA/ctDNA s vyšší frekvencí zastoupeny mutace VHL, TP53, BAP1 a PBRM1 (19). Stran využití detekce miRNA se ukazuje, že u renálního karcinomu bude efektivnější použití panelů miRNA (zatím nebyla nalezena jediná miRNA, která by samostatně měla dostatečnou senzitivitu a specificitu) (19). I u nádorů ledvin se potvrdil vztah mezi zvýšenou hladinou CTC a pokročilostí onemocnění a horší prognózou. Zároveň stanovení CTC v kombinaci se stanovením exprese vimentinu na CTC bylo signifikantně asociováno s progresí renálního karcinomu (7).

Testikulární tumory (C62)

Na poli testikulárních tumorů stran diagnostiky a léčby nedochází již řadu let k většímu vývoji. Zcela převratným byl okamžik zavedení terapie platinovými deriváty, který dokázal snížit mortalitu z 50 % na necelých 5 %. Z toho vyplývá, že i značně pokročilé onemocnění může být v tomto případě vyléčitelné. V diagnostice a monitoraci onemocnění mají v tomto případě důležité postavení nádorové markery (AFP, LD, betaHCG) detekovatelné v krvi. Problémem může být, že tyto markery mohou být elevovány také z nenádorových příčin (20). Proto se i zde hledají nové možnosti a nejslibněji vypadají výsledky s detekcí miRNA.

Studie J. Ellingera et al. byla zaměřená na hodnocení cfDNA u 74 pacientů s testikulárním nádorem (39 seminom, 35 nonseminom a 35 zdravých jedinců). Výsledkem byl signifikantní nárůst cfDNA u pacientů s nádorem ve srovnání se zdravými jedinci (87% senzitivita, 97% specificita). Výrazně vyšší hladiny byly prokázány u pacientů s pokročilým onemocněním, ve stadiu III ve srovnání s pacienty stadia I a II (21). Vysoká senzitivita cfDNA by mohla být nápomocná zejména u pacientů, kteří mají konvenční markery negativní (20).

V rámci projektu vedeného MUDr. Boublíkovou v rámci Fakultní Thomayerovy nemocnice a Fakultní nemocnice Motol byla v roce 2022 publikována data hodnotící koncentraci cfDNA u pacientů s germinálními tumory a zdravými kontrolami. Celkem bylo vyšetřeno 96 pacientů s germinálním tumorem a 31 kontrol. Celkové hladiny cfDNA byly u pacientů s nádorem signifikantně vyšší než u zdravých kontrol a byl zde zaznamenán také zvýšený výskyt dlouhých fragmentů cfDNA, a to zejména u pacientů s progresí onemocnění. To z nich činí potenciální nový marker k monitoraci pacientů s testikulárními nádory (22).

Pozornost se nyní soustředí zejména na clustery miRNA případně piRNAs (PIWI-

interacting RNAs). Největším přínosem v diagnostice germinálních tumorů za posledních 10 let je miR371a-3p. miR371a-3p je malá nekódující RNA, která je specificky over exprimována u seminomů a neseminomů, nikoliv u teratomů (u teratomů jsou její hodnoty obdobné jako u zdravých kontrol) (23). miR371 je velice stabilní, detekovatelná v plazmě nebo séru a její hladiny korelují s rozsahem onemocnění. Již za 24–28 hodin po orchiektomii můžeme zachytit její pokles u pacientů s časným stadiem onemocnění (23).

Bohužel zatím není dostatek podkladů k tomu, aby její detekce byla inkorporována do běžné praxe.

Závěr

Tekutá biopsie představuje slibný nástroj v diagnostice i monitorování napříč onkologickými diagnózami. V současné chvíli je její využití v běžné klinické praxi v rámci České republiky schváleno pouze u plicních tumorů případně u hematologických malignit. Na její širší zavedení do praxe se stále čeká. Jak se ukazuje, mohla by být velmi užitečnou metodou např. ve stratifikaci pacientů po operaci, ke zhodnocení rizika relapsu onemocnění, a tím k indikaci podání adjuvantní léčby. Jistě zajímavou možností by byla i možnost detekce biomarkerů v moči.

LITERATURA

1. Kubaczková V, Sedlaříková L, Bešše L, et al. Potenciál volné cirkulující DNA v diagnostice nádorových onemocnění. [Internet] Klin Onkol. 2015;28(4):251-259. [Citace: 15. 5 2024.] DOI: 10.14735/amko2015251.

2. Chehade L, Abdel Sater AH, Kourie HL, et al. Clinical implications of liquid biopsies in urogenital tumors: a narrative review. [Internet] Precision cancer medicine. 2022. https://pcm.amegroups.org/article/view/7288.

3. BIOGEN PRAHA, s.r.o. BIOGEN, molekulární biologie a genetika. Tekuté biopsie - detekce cirkulující nádorové DNA | Biogen.cz. [Internet] Společnost BIOGEN PRAHA, s.r.o. [Citace: 17. 5 2024.] https://biogen.cz/gatcliquid-detekce-cirkulujici-nadorove-dna-pomoci-tekute-biopsie.

4. Sugeeta SS, Sharma A, Ng K, et al. Biomarkers in Bladder Cancer Surveillance. [Internet] Front Surg. 202;8:735868. [Citace: 20. 5 2024.] https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.735868.

5. Kulasinghe A, Wu H, Punyadeera C, Warkiani ME. The Use of Microfluidic Technology for Cancer Applications and Liquid Biopsy. [Internet] Micromachines. 2018;9(8),397. https://www.mdpi.com/2072-666X/9/8/397.

6. Ústav zdravotnických informací a statistiky, ČR. Novotvary 2019-2021. [Internet] 2023. [Citace: 17. 5 2024.] https://www.uzis.cz/index.php?pg=record&id=8447.

7. Di Meo A, Bartlett J, Cheng Y, et al. Liquid biopsy: a step forward towards precision medicine in urologic malignancies. [Internet] Mol Cancer. 2017;16(1):80. [Citace: 17. 5 2024.] doi: 10.1186/s12943-017-0644-5.

8. Goldkorn A, Ely B, Quinn DI, et al. Circulating tumor cell counts are prognostic of overall survival in SWOG S0421: a phase III trial of docetaxel with or without atrasentan for metastatic castration-resistant prostate cancer. [Internet] J Clin Oncol. 2014;32(11):1136-1142. [Citace: 20. 5 2024.] doi: 10.1200/JCO.2013.51.7417. .

9. Vogelzang NJ, Fizazi K, Burke JM, et al. Circulating Tumor Cells in a Phase 3 Study of Docetaxel and Prednisone with or without Lenalidomide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. [Internet] Eur Urol. 2017;71(2):168-171. [Citace: 20. 5 2024.] doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.051.

10. Scher HI, Heller G, Molina A, et al. Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. [Internet] J Clin Oncol. 2015;33(12):1348-1355. [Citace: 20. 5. 2024.] doi: 10.1200/JCO.2014.55.3487.

11. Sunami E, Shinozaki M, Higano CS, et al. Multimarker circulating DNA assay for assessing blood of prostate cancer patients. [Internet] Clin Chem. 2009;55:559-567, 2009. [Citace: 18. 5 2024.] doi: 10.1373/clinchem.2008.108498.

12. Mahon KL, Qu W, Devaney J, et al. Methylated Glutathione S-transferase 1 (mGSTP1) is a potential plasma free DNA epigenetic marker of prognosis and response to chemotherapy in castrate-resistant prostate cancer. [Internet] Br J Cancer. 2014;111:1802-1809. [Citace: 18. 5 2024.] doi: 10.1038/bjc.2014.463.

13. Horning AM, Awe JA, Wang CM, et al. DNA methylation screening of primary prostate tumors identifies SRD5A2 and CYP11A1 as candidate markers for assessing risk of biochemical recurrence. [Internet] Prostate. 2015;75:1790-1801. [Citace: 18. 5 2024.] doi: 10.1002/pros.23052.

14. Li S, Xin K, Pan S, et al. Blood-based liquid biopsy: insights into early detection, prediction, and treatment monitoring of bladder cancer. [Internet] Cell Mol Biol Lett. 2023;28(1):28. [Citace: 19. 5 2024.] doi: 10.1186/s11658-023-00442.

15. Brunner A, Prelog M, Verdorfer I, et al. EpCAM is predominantly expressed in high grade and advanced stage urothelial carcinoma of the bladder. [Internet] J Clin Pathol. 2008;61:307-310. [Citace: 20. 5 2024.] doi: 10.1136/jcp.2007.049460.

16. Birkenkamp-Demtröder K, Christensen E, Nordentoft I, et al. Monitoring treatment response and metastatic relapse in advanced bladder cancer by liquid biopsy analysis. [Internet] Eur Urol. 2018;73:535-554. [Citace: 20. 5 2024.] doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.011.

17. Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. [Internet] Nature. 2021;595(7867):432-437. [Citace: 17. 5 2024.]oi: 10.1038/s41586-021-03642-9.

18. Nawaf C, Shiang A, Chauhan PS, et al. Circulating tumor DNA based minimal residual disease detection and adjuvant treatment decision-making for muscle-invasive bladder cancer guided by modern clinical trials. [Internet] Transl Oncol. 2023;37:101763. [Citace: 20. 5. 2024.]doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101763.

19. Li M, Li L, Zheng Jet al. Liquid biopsy at the frontier in renal cell carcinoma: recent analysis of techniques and clinical application. [Internet] Mol Cancer. 2023;22(1):37. [Citace: 20. 5. 2024.] doi.org/10.1186/s12943-023-01745-7.

20. Rozsypalová A. Význam onkomarkerů u testikulárních nádorů. [Internet] Urol. praxi. 2018;19(4):172-175. [Citace: 20. 5. 2024.] DOI: 10.36290/uro.2018.081.

21. Ellinger J, Wittkamp V, Albers P, et al. Cell-Free Circulating DNA: Diagnostic Value in Patients With Testicular Germ-Cell Cancer. [Internet] J Urol. 2009;181(1):363-371. [Citace: 17. 5- 2024.] DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.118.

22. Boubliková L, Kramarzova KS, Zwyrtkova M , et al. The clinical value of circulating free tumor DNA in testicular germ cell tumor patients. [Internet] Urol Oncol. 2022;40(9):412. [Citace: 17. 5 2024.] doi.org/10.1016/j.urolonc.2022.04.021.

23. Nappi L, Nichols C, Kollmannsberger C. Game Changer in Testicular Cancer: Is miR371a-3p Primed for Clinical Utility? [Internet] 2023. [Citace: 20. 5 2024.] https://dailynews.ascopubs.org/do/game-changer-testicular-cancer-mir371a-3p-primed-clinical-utility.