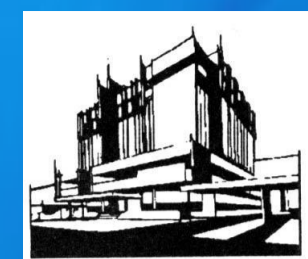




Panel nových markerů pro primární diagnostiku nádorů ledviny



Roman Sobotka¹, Otakar Čapoun¹, Viktor Soukup¹, Tomáš Zima², Luboš Petruželka³, Aleš Žák⁴, Štěpán Svačina⁵,
Marta Kalousová², Tomáš Hanuš¹

¹Urologická klinika, VFN a 1.LF UK, Praha, Česká republika

²Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, VFN a 1.LF UK, Praha, Česká republika

³Onkologická klinika, VFN a 1.LF UK, Praha, Česká republika

⁴IV. Interní klinika, VFN a 1.LF UK, Praha, Česká republika

⁵III. Interní klinika, VFN a 1.LF UK, Praha, Česká republika

Cíl práce:

Stanovení hladin sérových markerů u pacientů s nově diagnostikovaným nádorem ledviny a jejich korelace s klinickými a histopatologickými parametry.

Materiál a metody:

Celkem 113 podstoupilo mezi 09/2011-03/2013 chirurgický výkon pro nádor ledviny. Prospektivně jsme sledovali demografické, klinické a standardní laboratorní parametry. Histologické vyšetření stanovilo typ a velikost tumoru. U nádorů ledvin byl stanoven histologický typ a velikost tumoru, u karcinomu ledviny (RCC) pak stage, grade a další histologická kritéria. Kontrolní skupinu tvořilo 50 pacientů bez přítomnosti nádorového onemocnění. U pacientů byl proveden v den výkonu odběr krve nalačno a sérum bylo zamrazeno. Metodou ELISA bylo stanoveno celkem 21 sérových proteinů (leptin, midkine, sRAGE, uromodulin, CA9, CD117, fibronectin, clusterin, NGAL, MMP9, IGF1, S100P, APOA2, Tum2PK, TK1A, HPX, DcR3, parvalbumin, CRP, LDH, prealbumin). Korelace hladin jednotlivých markerů byla zhodnocena pomocí neparametrické ANOVA (Wilcoxon test, Kruskal-Wallis test). Multivariační analýza byla zpracována užitím Coxova regresního modelu. Prezentované výsledky dosahují statistické významnosti ($p \leq 0,050$).

Výsledky:

Průměrný věk pacientů byl 65 (22-84) let, 79 (70 %) tvořili muži. Průměrný body mass index (BMI) byl 28,2 (18,9-38,5). Aktivních kuřáků bylo 30 (26,5 %) pacientů. Benigní nádor byl zjištěn u 12 (10,6 %) pacientů, světlobuněčný RCC u 74 (65,5 %) pacientů, papilární a chromofobní RCC u 11 a 5 pacientů. Celkem 11 (9,7 %) pacientů podstoupilo cytoredukční nefrektomii pro metastatický RCC. Nejčastější grade byl u lokalizovaného RCC G2 (51,8 %), následovaný G1 a G3 (oba 20 %). Klinická stádia 1-4 byla zastoupena v 57,1 %, 10,2 %, 23,5 % a 9,2 %.

Jednotlivé markery, které byly významné pro jednotlivé klinické události se svou statistickou významností jsou uvedeny níže

Tabulka 1. Lokalizovaný versus metastatický karcinom ledviny

Marker	leptin	IGF1	Tum2PK	HPX	CRP
p hodnota	0,0324	0,0188	0,0399	0,0128	0,0043

Tabulka 2. Kontroly versus maligní tumory ledvin

Marker	CD117	Fibronectin	APOA2	Tum2PK	CRP
p hodnota	0,0161	0,0030	0,0001	0,0095	0,0216

Tabulka 3. Benigní tumory vs maligní tumory ledvin

Marker	CA9	CD117	IGF1
p hodnota	0,0031	0,0054	0,0434

Tabulka 5. Karcinom ledviny: stage 1 versus stage 2 versus stage 3 versus stage 4

Marker	leptin	CA9	NGAL	Tum2PK	HPX	CRP	Prealbumin
p hodnota	0,0323	0,0024	0,0079	0,0045	0,0071	0,0001	0,0222

Tabulka 4. Karcinom ledviny: grade 1+2 versus 3+4

Marker	leptin	HPX
p hodnota	0,0119	0,0406

Zkratky:

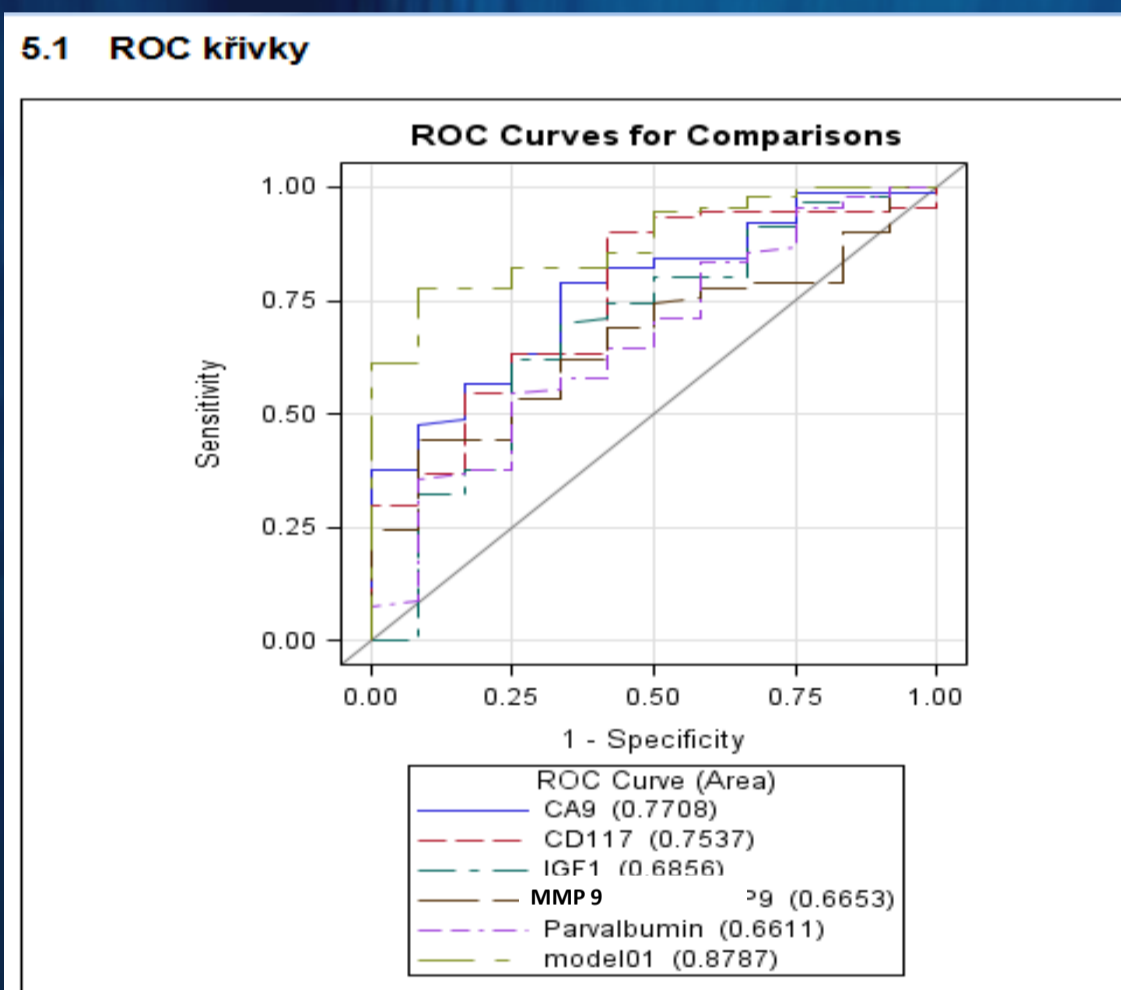
RCC = renal cell cancer
chromo = chromophobe renal cell cancer
papillar = papillary renal cell cancer
benign = oncocytoma, angiomyolipoma + iuxtaglomerular tumor

Závěr:

Kombinace různých sérových markerů mají potenciál zpřesnit primární diagnostiku RCC, odlišit benigní a maligní tumory ledvin, event. odhadnout vyšší stage a grade karcinomu ledviny. Tyto poznatky jsou cenné např. v režimech odložené léčby u polymorbidních pacientů. Jednotlivé statistické modely by měly být předmětem dalších studií zahrnující vyšší počty případů.

Práce je podpořena grantem MPO TIP FR-TI3/666.

Diagram 1. Multivariantní analýza: ROC křivky a AUC pro benigní versus maligní tumory ledvin



	Hodnota	Specifita	Senzitivita
Model 01	0,82593	91,7	77,8

ROCmodel	Area	95% Confidence Limits	
CA9	0,7708	0,6414	0,9003
CD117	0,7537	0,6049	0,9025
MMP 9	0,6653	0,5255	0,8050
---	0,6856	0,5043	
Parvalbumin	0,6611	0,4903	0,8319
model01	0,8787	0,7973	0,9601

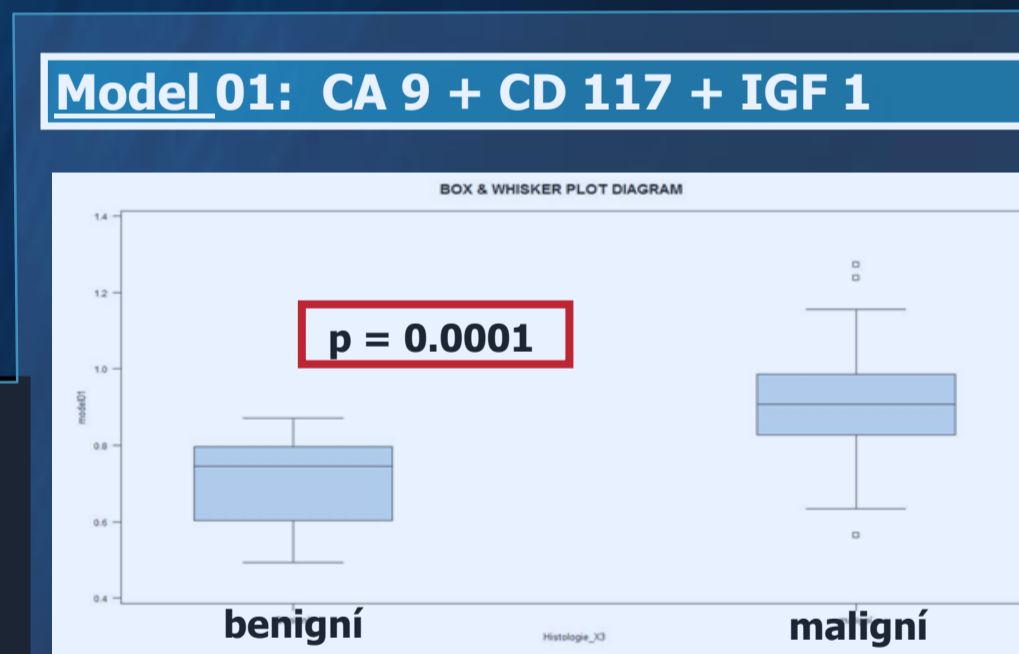
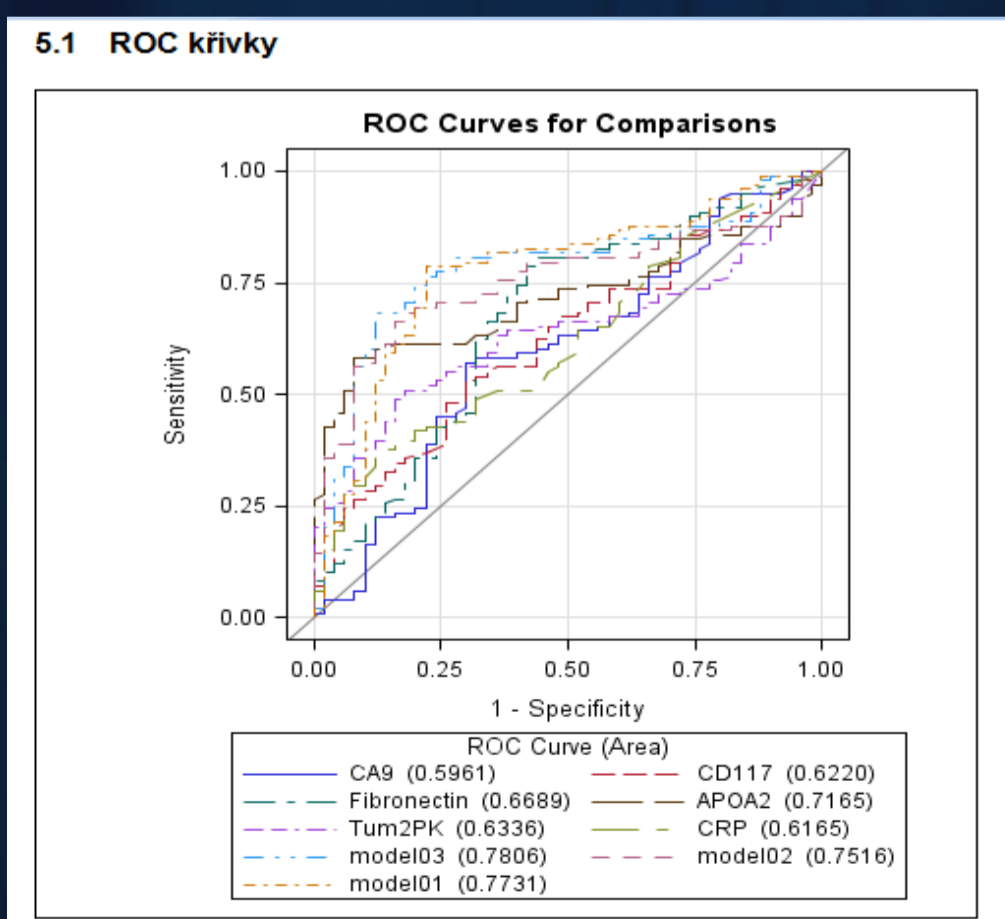


Diagram 2. Multivariantní analýza: ROC křivky a AUC pro kontroly vs maligní tumory ledvin



	Hodnota	Specifita	Senzitivita
Model 03	0,63432	76	76,5
Model 03	0,65372	80	74,5

ROCModel	Area	Confidence Limits	
CA9	0,5961	0,4976	0,6947
CD117	0,6220	0,5297	0,7144
Fibronectin	0,6689	0,5734	0,7644
APOA2	0,7165	0,6358	0,7972
Tum2PK	0,6336	0,5453	0,7218
CRP	0,6165	0,5246	0,7084
model01	0,7731	0,6918	0,8543
model02	0,7516	0,6727	0,8306
model03	0,7806	0,7019	0,8593

Model 03:
ApoA2 + Tum2PK + fibronectin + CRP

