



Prognostický význam sérových markerů ve vztahu k délce přežití pacientů s karcinomem ledviny

Roman Sobotka¹, Otakar Čapoun¹, Viktor Soukup¹, Michal Pešíl¹, Marta Kalousová², Tomáš Zima², 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



Cíl práce:

Vytvoření prognostického modelu u pacientů s karcinomem ledviny (RCC) s využitím hladiny sérových biomarkerů a klinicko-patologických parametrů.

Materiál a metody:

V prospektivní studii podstoupilo celkem 115 pacientů v období 09/2011 až 03/2013 operaci pro nádor ledviny. Celkem bylo hodnoceno 99 pacientů s histologicky verifikovaným karcinomem ledviny, pacienti s nezhoubným nádorem byli ze studie vyřazeni. Krevní odběr byl nalačno v den výkonu, bylo separováno sérum a zamrazeno. Byly zaznamenány klinické a histopatologické parametry. Celkem bylo stanoveno 21 sérových proteinů metodou ELISA (leptin, midkine, sRAGE, uromodulin, CA9, CD117, fibronectin, clusterin, NGAL, MMP9, IGF1, S100P, APOA2, Tum2PK, TK1A, HPX, DcR3, parvalbumin, CRP, LDH, prealbumin). Pacienti byli dále prospektivně sledováni dle standardního protokolu. Celkové přežití (OS), nádorově specifické přežití (DSS), přežití do recidivy (RFS) bylo počítáno pomocí Kaplan – Meierovy metody s využitím Log-rank testu a Wilcoxonova testu a Coxova regresivního modelu. Na základě multivariační analýzy byla stanovena statisticky nejsilnější kombinace parametrů pro jednotlivé události.

Výsledky:

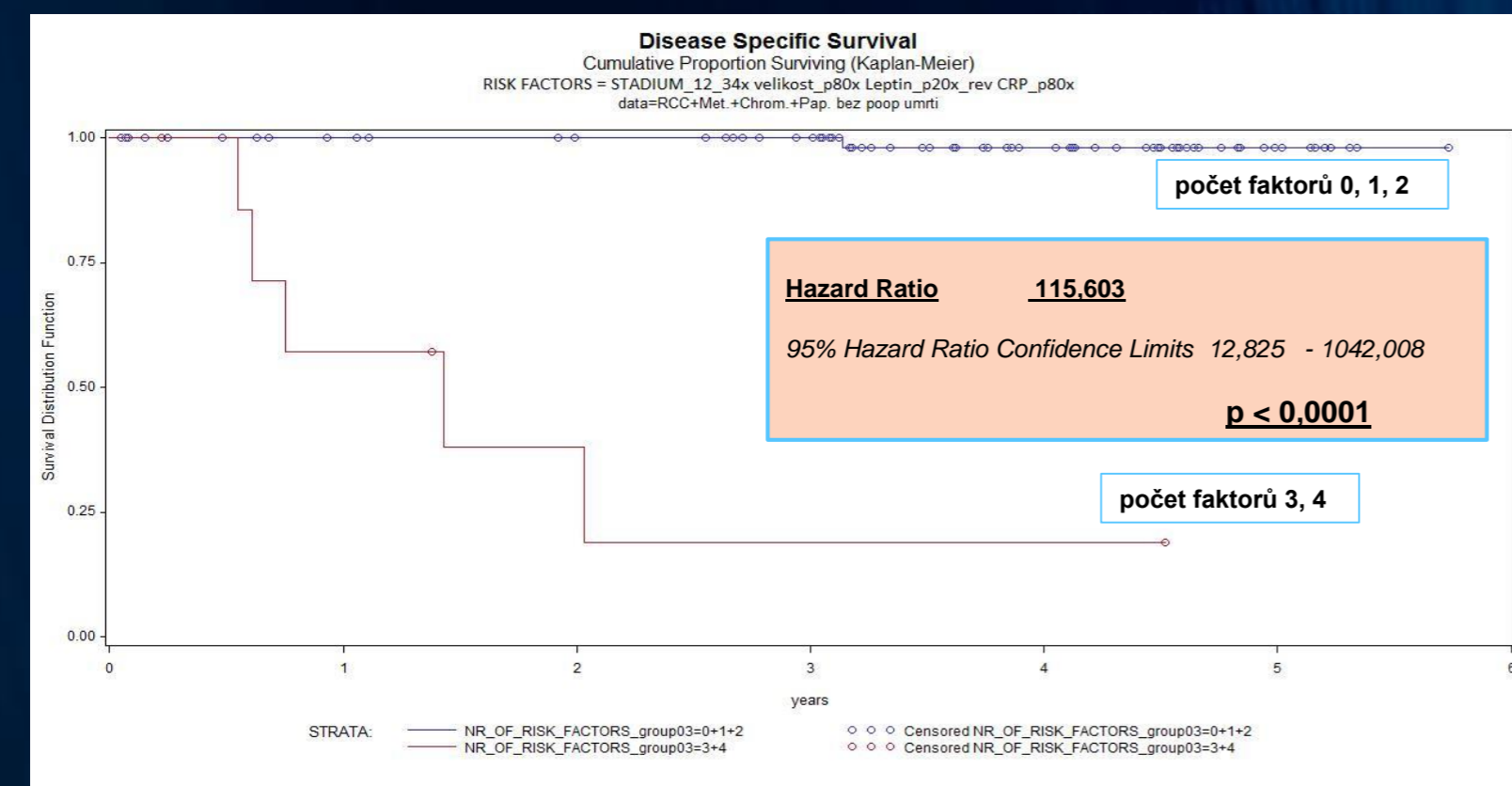
Karcinom byl zjištěn u 99 (86,1 %) pacientů, z toho u 12 (12,1 %) byly známé metastázy v době diagnózy. U ostatních pacientů (13,9 %) byl histologicky prokázán benigní tumor ledviny a tyto pacienti byli ze studie vyloučeni. V průběhu sledování (medián 39 měsíců) došlo u 10 pacientů ke vzniku metastáz nebo lokální recidivy, celkem 22 pacientů zemřelo, z toho 12 na RCC.

Na OS měla vliv velikost tumoru, hladina sRAGE a CRP. Pacienti, kteří měli více než 2 faktory nad hraniční hodnotou, měli 19 x vyšší riziko úmrtí. **Na CSS mělo vliv** stádium onemocnění, velikost, hladina leptinu a CRP. Pacienti, kteří měli 3 a více faktorů nad hraniční hodnotou, měli až 115 x vyšší riziko úmrtí. **Na RFS má největší vliv** velikost tumoru, hladina Tum2PK a CRP. Pacienti, kteří mají všechny 3 faktory nad hraniční hodnotou, mají 21 x vyšší riziko recidivy onemocnění.

Tab 1. Faktory s vlivem na CSS

Označení	členění	FAKTOR
STADIUM	Stádium 1, 2	0
	Stádium 3,4	1
Velikost tumoru	pod 80 mm	0
	nad 80 mm	1
Leptin (ng/ml)	pod 2,1	1
	nad 2,1	0
CRP (mg/l)	pod 14,6	0
	nad 14,6	1

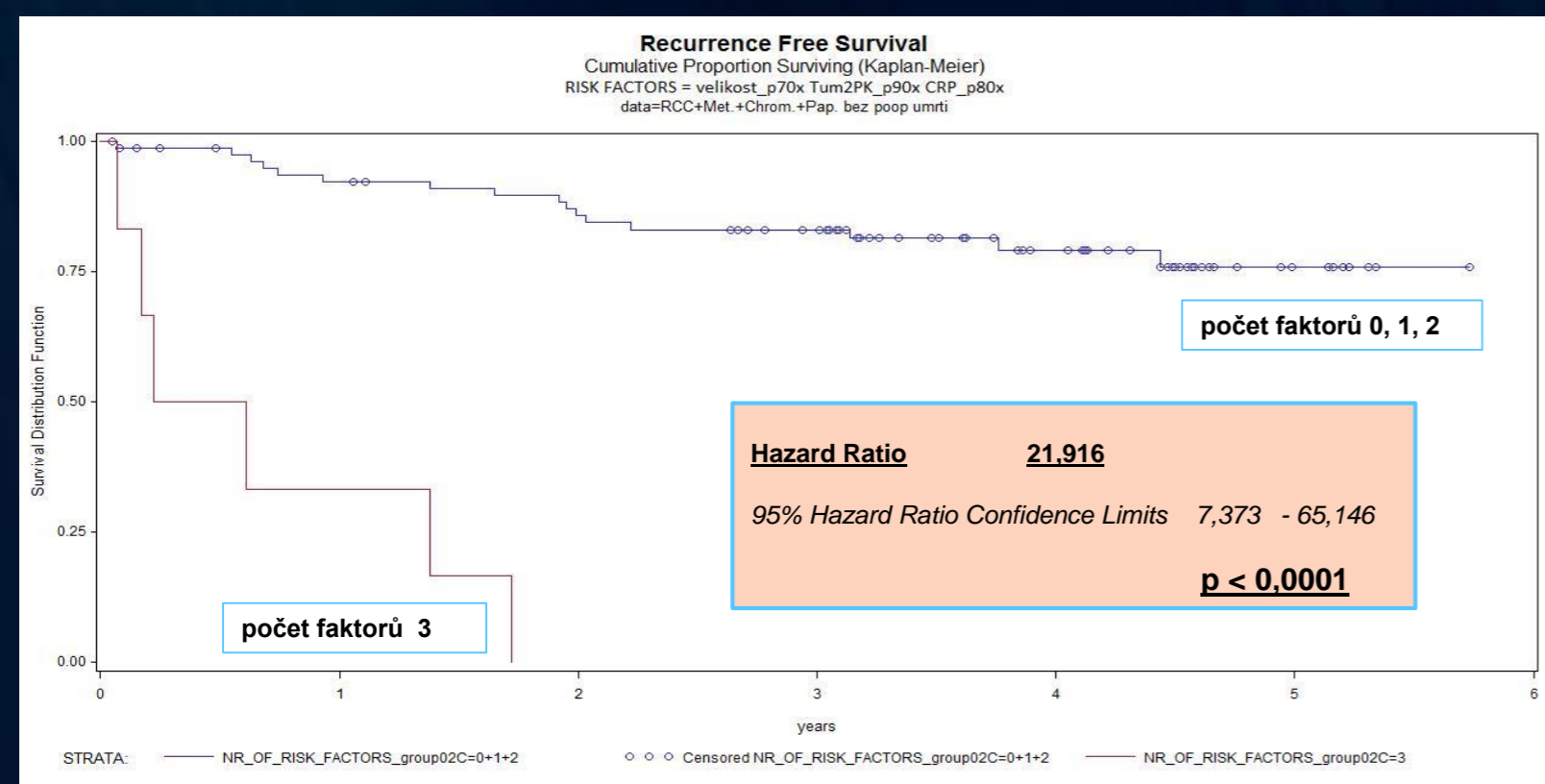
Diagram 1. Multivariant analysis: CSS členění faktorů: 0+1+2 vs. 3+4



Tab 3. Faktory s vlivem na RFS

Označení	členění	FAKTOR
Velikost tumoru	pod 70 mm	0
	nad 70 mm	1
Tum2PK (U/ml)	pod 16 300	0
	nad 16 300	1
CRP (mg/l)	pod 14,6	0
	nad 14,6	1

Diagram 3. : Multivariant analysis: RFS členění faktorů: 0+1+2 vs. 3



Závěr:

Na základě kombinace klinických parametrů a vybraných sérových markerů lze již předoperačně určit riziko úmrtí na RCC a riziko recidivy onemocnění.

Práce byla podpořena granty RVO VFN64165 a SVV 260370-2017.

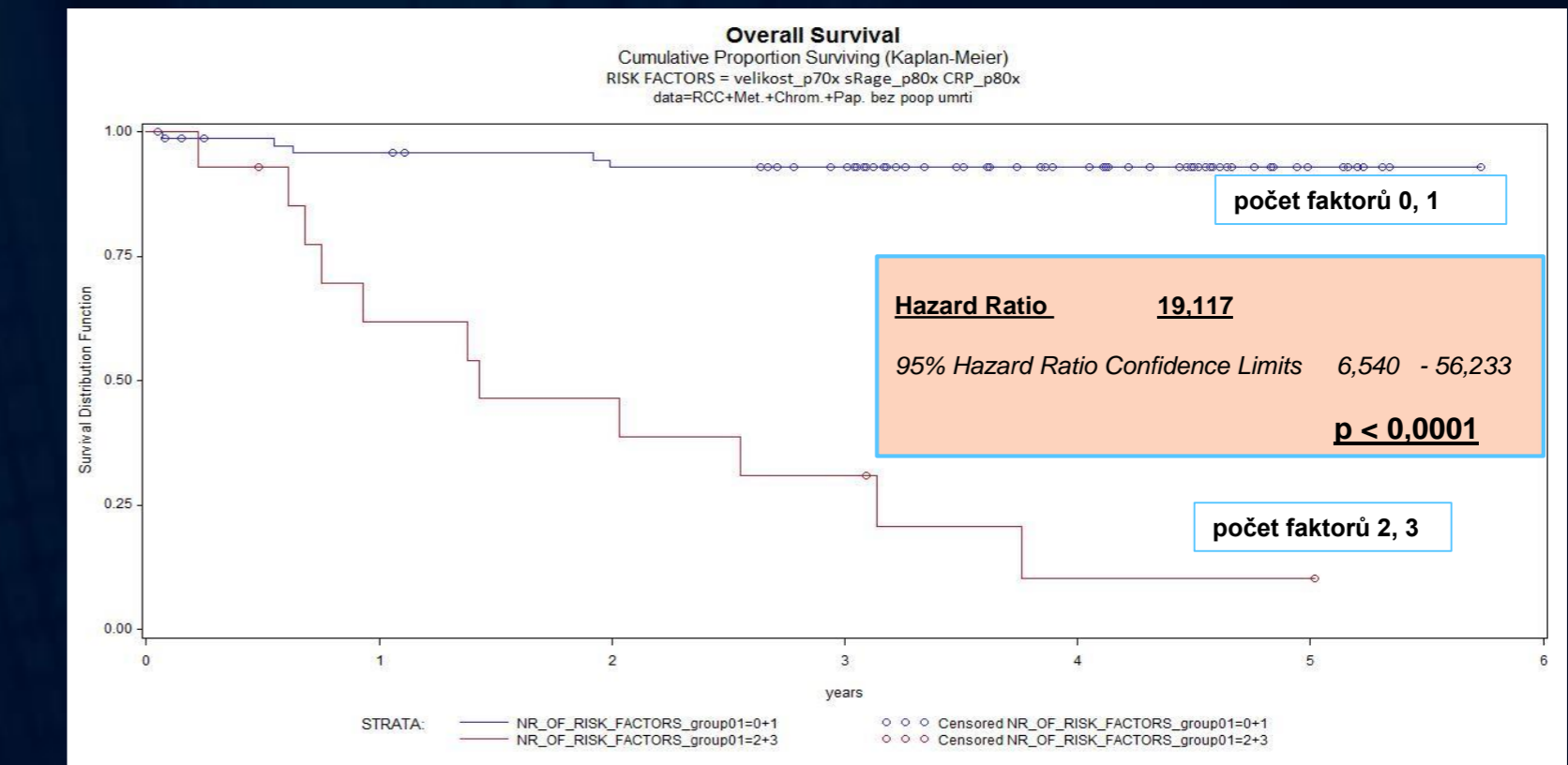
Tab 4. Sérové hladiny testovaných markerů a jejich souvislost s celkovým přežitím (OS), nádorově specifickým přežitím (CSS) a přežitím pacientů bez recidivy onemocnění (RFS)

MARKER	OS	CSS	RFS
Leptin	0,0021	0,0004	0,0017
Midkine	0,0116	0,033	0,033
sRage	0,0224	NS	NS
Uromodulin	NS	NS	0,0391
CA-9	NS	NS	NS
CD117	NS	NS	NS
Fibronectin	NS	NS	NS
Clusterin	NS	NS	NS
NGAL	0,0033	0,0170	0,0166
MMP-9	NS	NS	NS
IGF-1	0,0255	0,0009	0,0071
S100P	NS	0,0475	NS
APOA2	0,0390	NS	0,0124
TK1P	NS	NS	NS
Tum2-PK	0,0001	0,0001	0,0001
TK1A	NS	NS	NS
Hemopexin	0,0014	0,0001	0,0003
DcR3	NS	0,0023	NS
CRP	0,0001	0,0001	0,0001
Parvalbumin	0,0325	NS	0,0095
Prealbumin	0,0001	0,0008	0,0001

Tab 2. Faktory s vlivem na OS

Označení	členění	FAKTOR
Velikost tumoru	pod 70 mm	0
	nad 70 mm	1
sRage (pg/ml)	pod 709	0
	nad 709	1
CRP (mg/l)	pod 14,6	0
	nad 14,6	1

Diagram 2. : Multivariant analysis: OS členění faktorů: 0+1 vs. 2+3



Počet pacientů s karcinomem ledviny: 99

Délka sledování: medián 39 měs

- počet pacientů s meta RCC v době dg: 12

- vznik meta nebo lokální recidivy v době sledování: 10

- Počet úmrtí celkem: 22

- Počet úmrtí z toho na RCC: 12

Sledované klinickopatologické parametry

- Věk
- Pohlaví
- Velikost tumoru
- Histologický subtyp
- Stádium
- TNM
- Grade
- Doba do recidivy,
- Doba do úmrtí, příčina úmrtí