

Karcinomy močového měchýře, u kterých hloubka nádorové invaze nedosahuje do svaloviny detruzoru, patří mezi nejnákladnější nádorová onemocnění. Tyto nádory lze sice zcela odstranit transuretrální endoskopickou operací, ale v pooperačním období se vyznačují vysokou četností recidiv, která dosahuje až 80 %. Sledování u většiny těchto pacientů musí být doživotní a je založeno na opakovaných cystoskopických kontrolách. Cílem našeho výzkumného záměru bylo nalezení přesných prognostických faktorů, umožňujících v době diagnózy odhadnout další průběh onemocnění a přizpůsobit mu charakter adjuvantní léčby a intenzitu sledování, dále snaha o snížení četnosti recidiv a nalezení přesného diagnostického markeru, který by byl schopen nahradit alespoň část nutných cystoskopických kontrol během sledování.

U dvou jednotlivých molekulárních prognostických faktorů jsme zjistili, že dokáží přinést další, nezávislou prognostickou informaci vzhledem ke standardním klinickým prognostickým faktorům. Prvním z nich byla exprese genu *PAX-5* ve tkáni karcinomu močového měchýře, která v souboru 75 pacientů významně souvisela s rizikem recidivy. Druhým byla hladina močová a plasmatická hladina Placentárního růstového faktoru (PLGF), jež u 114 pacientů s primárním a recidivujícím Ta, T1 karcinomem močového měchýře významně předpovídala riziko budoucí recidivy, u recidivujících karcinomů znamenala močová hodnota PLGF větší než 32,7 pg/ml jedenáctinásobné riziko další recidivy. Prostřednictvím DNA čipu jsme zkoumali specifický genetický profil u 11 pacientů s časnou a 11 pacientů s pozdní recidivou v archivované tkáni Ta, T1 karcinomu močového měchýře. Soubor 15 rozdílně exprimovaných genů byl v rámci projektu doktorského studia prospektivně zkoumán na odlišném souboru 55 pacientů. Nejvýznamnější prognostickou informaci jsme ověřili u genu *SPTAN1*. Z klasických prognostických faktorů jsme zkoumali význam subklasifikace u T1 karcinomů. Nález hluboké invaze do muscularis propria (T1b karcinom) významně souvisel s dobou do progresu a délkou nádorově specifického i celkového přežití.

Použití metod zvyšujících senzitivitu diagnostické cystoskopie umožní dokonalejší provedení transuretrální endoskopické operace a snížení rizika perzistence nádoru, který se projeví obvykle formou časných recidiv při první kontrolní cystoskopii. V prospektivní, randomizované studii se 122 pacienty jsme při použití fluorescenční cystoskopie zjistili významně nižší výskyt časných recidiv (8 % vs 37 %) a významně delší přežití bez recidivy zejména u recidivujících a mnohočetných tumorů. Při použití metody úzkopásmového zobrazení jsme u 28 ze 78 pacientů zjistili alespoň jeden další nádor, který by jinak zůstal neošetřen.

V rámci různých studií zabývajících možnostmi neinvazivní detekce karcinomu močového měchýře jsme zkoumali diagnostickou přesnost následujících jednotlivých diagnostických markerů – volné DNA v moči (AUC- 0,725), miR-125b (AUC- 0,801), proteinových diagnostických markerů PLGF (AUC- 0,65) a APOA4 (AUC- 0,75). Kombinováním diagnostických markerů jsme byli schopni dosáhnout vyšší diagnostické přesnosti. Pro primární detekci karcinomu močového měchýře nám jako nej přesnější vyšla kombinace cytologie moče a markerů Midkin and Synuclein G (sensitivita 91,8 %, specificita 97,5 %, AUC- 0,949). Takto vysoká diagnostická přesnost by našla praktické využití v klinické praxi. Problematická zůstává detekce recidivujících tumorů u pacientů ve sledování, kde jde většinou o malé, neinvazivní tumory. Pro dosažení srovnatelné diagnostické přesnosti (sensitivita 92,7 %, specificita 90,2 %, AUC- 0,932) bylo nutné kombinovat více parametrů – počet erytrocytů v moči, cytologii, s hladinou močových markerů Midkine, Synuclein G, ZAG2, CEACAM1. U řady jednotlivých markerů jako PLGF, Calprotectin, CD147, APOA4, DJ-1 a volná DNA v moči jsme zjistili, že jsou k detekci recidivujících nádorů zcela nevhodné. Použitelný marker pro tuto klinickou situaci je nutné dále hledat.

Nejvýznamnější publikace k tématu přednášky:

Babjuk, M., Burger, M., Compérat, E., Gontero, P., Mostafid, A., Palou, J., van Rhijn, B., Rouprêt, M., Shariat, S., Sylvester, R., Zigeuner, R., Capoun, O., Cohen, D., Escrig, J., Hernández, V., Peyronnet, B., Seisen, T., **Soukup V.** European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. Eur Urol. 76, 2019, s. 639-657. **IF= 17,30**

**Soukup, V.**, Čapoun, O., Cohen, D., Hernández, V., Babjuk, M., Burger, M., Compérat, E., Gontero, P., Lam, T., MacLennan, S., Mostafid, AH., Palou, J., van Rhijn, B., Rouprêt, M., Shariat, SF., Sylvester, R., Yuan, Y., Zigeuner, R. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol. 72, 2017, s. 801-813. **IF= 17,58**

**Soukup, V.**, Kalousová, M., Capoun, O., Sobotka, R., Breyt, Z., Pešl, M., Zima, T., Hanuš, T. Panel of Urinary Diagnostic Markers for Non-Invasive Detection of Primary and Recurrent Urothelial Urinary Bladder Carcinoma. Urol Int. 95, č.1, 2015, s. 56-64. **IF= 1,07**