

UNIVERZITA KARLOVA  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

*Urologická klinika 3.LF UK a Fakultní Nemocnice Královké  
Vinohrady*



**Autoreferát dizertační práce:**

**Možnost nastavení diagnostických a terapeutických algoritmů ke  
skríningu a efektivní léčbě nádorů ledvin jako prevence selhání  
léčby.**

**MUDr. Petr Klézl, MBA**

Praha, červenec 2020

**Doktorské studijní programy v biomedicině**

*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

Obor, předseda oborové rady: Preventivní medicína

Doc. MUDr. Alexander Čelko, CSc.

Školící pracoviště: *Urologická klinika 3.LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady*

Autor: MUDr. Petr Klézl, MBA

Školitel: Doc. MUDr. Robert Grill, PhD, MHA

Školitel konsultant : Doc. MUDr. Alexander Čelko, CSc.

Oponenti: Prof. MUDr. Miloš Brod'ák, Ph.D.

Doc. MUDr. František Zát'ura, Ph.D.

Autoreferát byl rozeslán dne 14.8.2020

Obhajoba se koná dne 24.9.2020 , 3. LF UK Praha, Ruská 87, 100 00, Praha 10

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 3.lékařské.fakulty Univerzity Karlovy

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 20. července 2020

Petr Klézl

Podpis

# Obsah

<b>SOUHRN</b> .....	5
<b>SUMMARY</b> .....	7
<b>ÚVOD</b> .....	9
<b>1 STRUČNÝ PŘEHLED ŘEŠENÉ PROBLEMATIKY</b> .....	10
1.1    Obecná epidemiologická data.....	10
1.2    Epidemiologická situace v ČR.....	11
1.3    Markery v léčbě karcinomu ledviny .....	12
1.4    Cirkulující nádorové markery. ....	12
1.5    Analýza cirkulujících nádorových buněk (CTC) .....	12
<b>2 CÍL PRÁCE</b> .....	14
<b>3 PACIENTI A METODY</b> .....	16
3.1    Epidemiologická studie .....	16
3.1.1    Soubory vyšetřovaných pacientů v epidemiologické studii Vlastní soubor diagnostický a vlastní soubor operovaných pacientů v období 2011 – 2016....	16
3.1.2    Hodnocení diagnostických metod v iniciační diagnostice nádorů ledvin u pacientů operovaných v období 2011-2016.....	16
3.2    Materiál a metody ve studii CTC.....	17
3.2.1    Pacienti .....	17
<b>4 VÝSLEDKY</b> .....	17
4.1    Epidemiologická studie .....	17
4.2    Výsledky CTC.....	19
4.2.1    Prevalence CTC buněk .....	19
4.2.2    Cytomorfologické parametry CTC .....	19
4.2.3    Analýza genové exprese CTC .....	20
<b>5 DISKUZE</b> .....	20
<b>6 ZÁVĚR</b> .....	25
<b>7 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	26
<b>8 SEZNAM ZKRATEK</b> .....	44
<b>9 SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA</b> .....	45

## Souhrn

Renální karcinom (RCC z angl. Renal cell carcinoma) je třetí nejčastější urologická malignita, u které je zhruba ve 30% v době diagnózy zjištěn metastatický proces. Vzhledem k rezistenci na ozáření a chemorezistenci je prognóza těchto pacientů špatná. Optimální léčbou je proto kompletní odstranění nádoru - lokalizovaného onemocnění.

K zlepšení prognózy pacientů v posledních dekadách došlo díky zvýšení počtu náhodně zjištěných nádorů ledvin a též zavedením nových typů léčby. Vzhledem k obecnému trendu nárůstu náhodně zjištěných nádorů ledvin, jsme byli inspirováni k zhodnocení pacientů operovaných pro nádor ledvin s ohledem na typ záchytu onemocnění a metodu primárního vyšetření.

K vyšetřování cirkulujících nádorových buněk (CTC z angl. Cirulating tumor cells) nás vedl fakt, že pro sledování pacientů po operacích nádorů ledvin nemáme žádný biomarker odpovídající léčbě, případně rekurenci onemocnění. Vyšetření CTC patří do skupiny testů tekuté biopsie a jednou z jeho hlavních výhod je relativně minimální invazivita (odběr krve), která skutečně umožňuje sledování nádorové dynamiky. Primární otázkou bylo, zda CTC buňky mohou hrát nějakou roli při sledování pacientů po operační léčbě a event. při nastavení imunoterapeutické a antiangiogenní léčby díky molekulární CTC- analýze na úrovni genové exprese.

Do epidemiologické studie z období května 2011 do května 2016 bylo zařazeno 471 pacientů, kteří byli operováni pro RCC. Sběr dat probíhal retrospektivně. Hodnocen byl důvod vyšetření dle klinických obtíží a typ prvotního zobrazovacího vyšetření (UZ, CT, MRI). Mezi vyšetřovanými bylo 304 (64.5%) mužů. Průměrný věk pacientů byl 64 let (95% CI: 63-65) let. Průměrná hodnota BMI byla 28.5 (95% CI: 28-29). V sledovaném souboru jsme pozorovali záchyt 347 (73,7%) případů incidentálních, 77 (16,3%) symptomatických. U 47 pacientů (9.9%) nebylo možno rozlišit typ záchytu.

Rozložení jednotlivých stádií detekovaných nádorů je u mužů a žen stejné. Výskyt časných a pozdních stádií nebyl závislý na pohlaví, BMI ani na antihypertenzní terapii. Nižší stádium onemocnění bylo signifikantně více

diagnostikováno pomocí UZ. Histologicky dominoval světlobuněčný RCC (80%) následován papilárním renálním RCC (10%).

V rámci testování CTC byla všem pacientům odberána periferní krev (2x8 ml EDTA) v několika časových bodech (1. Před operací, 2. 4-10 dnů po operaci, 3. cca. 6 týdnů po operaci, 4. 6-12 měsíců po operaci). Celkem bylo odebráno 495 krevních vzorků pro CTC testování. Pro obohacení sporadických CTC buněk byl použitý separační protokol založený na velikosti buněk (MetaCell®). Po jednoduché filtraci krve přes porézní membránu jsou buňky větší než 8 µm kultivovány po dobu 3-5 dnů *in vitro*. Následně jsou buňky barveny vitálními fluorescenčními barvivy (NucBlue™, Celltracker™, Mitotracker™). Přítomnost CTC se hodnotí ve dvou krocích: 1. cytomorfológickou analýzou buněk a 2. molekulární analýzou (analýza genové exprese pomocí kvantitativní PCR). Genová exprese tumor – asociovaných genů (MUC1, KRT18, KRT19, VIM, CD24, CD44, CD68, CD45, PDL1 (CD274), VEGF, VEGFR (FLT1), HIF1A, WT1) byla porovnána ve frakcích CTC a bílých krvinek pro každého pacienta v různých časových typech odběrů

Přítomnost CTC byla prokázána u 86,7% testovaných vzorků krve pacientů operovaných pro nádor ledviny. Pravděpodobnost detekce CTC se zvyšovala s rostoucí velikostí nádoru zejména u světlobuněčného RCC. Analýza genové exprese odhalila zvýšenou expresi genů v obohacených CTC pro geny KRT18 a vimentin ve srovnání s frakcí bílých krvinek. Také se ukázalo, že charakter CTC se během sledovaného období mění. Z terapeutického hlediska byly nejvýznamnějšími zjištěnými změnami u pacientů, zvýšená VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor a/nebo PD-L1 (Programmed death ligand 1,CD274) exprese na CTC v závislosti na typu léčby.

## Summary

Renal cell carcinoma (RCC) is the third most common urological malignancy, in which about 30% are diagnosed with a metastatic disease at the time of diagnosis. Due to radiation resistance and chemoresistance, the prognosis of these patients is poor. Therefore, the optimal treatment is complete removal of the tumor from at the stage of localized disease.

The prognosis of patients has improved in recent decades due to an increase in the number of incidentally detected kidney tumors and also the introduction of new types of treatments. Given the general trend of increasing randomly diagnosed kidney tumors, we were inspired to evaluate patients operated for kidney cancer with respect to the type of disease detection and the method of primary examination.

The fact that we do not have a biomarker corresponding to the treatment or recurrence of the disease for monitoring patients after kidney cancer surgery led us to the CTC investigation. CTC examination belongs to the group of liquid biopsy tests and one of its main advantages is the relatively minimal invasiveness (blood collection), which really allows monitoring of tumor dynamics. The primary question was whether CTC cells could play a role in monitoring patients after surgery and event. In the setting of immunotherapeutic and antiangiogenic treatment thanks to molecular CTC analysis at the level of gene expression.

The epidemiological study from May 2011 to May 2016 included 471 patients who underwent surgery for RCC. Data collection took place retrospectively. The reason for the examination according to clinical difficulties and the type of initial examination (US, CT, MRI) were evaluated. Among those examined were 304 (64.5%) men. The mean age of the patients was 64 years (95% CI: 63-65) years. The mean BMI was 28.5 (95% CI: 28-29).

In the monitored group, we observed 347 (73.7%) cases of incidental, 77 (16.3%) symptomatic. In 47 patients (9.9%) it was not possible to distinguish the type of capture.

The distribution of individual stages of detected tumors is the same in men and women. The incidence of early and advanced stages was not dependent on gender, BMI or antihypertensive therapy. The lower stage of the disease was significantly more diagnosed with ultrasound. Histologically, clear cell RCC (80%) dominated, followed by papillary renal RCC (10%). The incidence of individual cancers was not dependent on early and late stage

As part of CTC testing, peripheral blood (2x8 ml EDTA) was collected from all patients at several time points (1. before surgery, 2. 4-10 days after surgery, 3. approx. 6 weeks after surgery and 4. at 6-12 months after surgery. operations). A total of 495 CTC tests were collected.). A cell size separation protocol (MetaCell®) was used to enrich CTC. After simple filtration of the blood through a porous membrane, the captured cells (greater than 8 µm) are incubated in vitro for a short time (3-5 days). After incubation, cells are stained with vital fluorescent dyes (NucBlue®, Celltracker®). The presence of CTC is evaluated in two steps: first by cellular cytomorphology, second by molecular testing (qPCR analysis). Gene expression analysis of the following genes (ACTB, MUC1, KRT18, KRT19, VIM, CD24, CD44, CD68, CD45, PD-L1 (CD274), VEGF, VEGFR (FLT1), HIF1A, WT) was performed in the fraction of captured cells and was comparison was made with the white blood cell fraction for each patient at different sampling times.

In our study, we demonstrated the presence of CTC in up to 86.7% of tested blood samples from patients operated for kidney cancer. The likelihood of detecting CTC increased with increasing tumor size, especially in clear cell RCC. Gene expression analysis revealed increased gene expression in enriched CTCs for the KRT18 and vimentin genes compared to the white blood cell fraction. It also turned out that the nature of CTC changes during the period under review. From a therapeutic point of view, the most significant changes observed in patients were increased VEGF (vascular endothelial growth factor and / or PD-L1 (Programmed death ligand 1, CD274) expression on CTC.



## Úvod

Téma dizertační práce bylo vybráno na základě mého dlouholetého zájmu o problematiku nádorů ledvin jak z pohledu diagnostického, tak z pohledu chirurgického.

K zhodnocení možností časné diagnostiky mě vedl hlavně fakt, že nádory ledvin jsou chemo- a radiorezistentní a pouze časná stadia onemocnění mají na naději na úplné vyléčení pacienta. S tím souvisí skutečnost, že časná diagnostika nádorů ledvin aktuálně není zahrnuta v preventivních programech Ministerstva zdravotnictví ČR.

V druhé části mé práce je detailně zdokumentována problematika cirkulujících nádorových buněk (CTC z angl. Circulating tumor cells) u nádorů ledvin. Zejména jejich možné využití při sledování pacientů po operacích ledvin, kdy lze standardním odběrem periferní krve a testem na přítomnost CTC odhalit počáteční stav rekurence nádorového onemocnění. Zároveň je možné do budoucna pomocí analýzy genové exprese CTC lépe cílit stále rozšířenější a pro pacienty dostupnější biologickou léčbu.

# 1 Stručný přehled řešené problematiky

## 1.1 Obecná epidemiologická data

Karcinom ledviny představuje 2-3% všech maligních nádorů (European Network of Cancer Registries, 2016) (s nejvyšší incidencí v západních zemích. V posledních dvou dekádách se incidence karcinomu ledviny zvýšila asi o 2%, celosvětově a i v Evropě. V západních zemích se v poslední dekádě incidence ustálila (Lindblad, 2016). V roce 2012 bylo v Evropské Unii zjištěno 84,400 nových případů karcinomu ledviny a 34,700 úmrtí spojených s karcinomem ledviny (Ferlay, 2018). V Evropě se celková mortalita zvyšovala až do 90. let a poté se stabilizovala nebo se snižovala (Levi, 2008). Mortalita se snížila od 80. tých let ve skandinávských zemích, od 90. let ve Francii, Německu, Rakousku, Holandsku a v Itálii. Nicméně v některých evropských zemích ( Chorvatsko, Estónsko, Řecko, Irsko, Slovensko) mortalita má stoupající trend (King, 2014).

Predominance postižení mužů je 1.5:1 a vrchol incidence mezi 60 a 70 lety (Levi, 2008). Mezi etiologické faktory patří kouření a obezita (Bergström, 2001) a hypertenze. Mnoho dalších faktorů je spojeno s nižším nebo vyšším rizikem karcinomu ledviny. Tyto faktory zahrnují specifické dietní návyky, expozice kancerogenům při výkonu povolání, acetaminophen a nesteroidní antiflogistika (Choueiri, 2014), košťálová zelenina (Liu, 2013), nefrolitiáza (Cheungpasitporn, 2015), a virová hepatitida (Gonzalez, 2015), (Macleod, 2013), . Současná data nejsou zatím přesvědčivá (Daniel, 2012) (Weikert, 2008). Efektivní způsob profylaxe zahrnuje vynechání kouření a redukce hmotnosti (Tahbaz, 2018).

Renální karcinom je nejčastějším solidním nádorem ledviny a představuje asi 90% všech nádorů ledviny. Pojem renální karcinom v sobě zahrnuje řadu histologických podtypů a jsou popsány v klasifikaci WHO z roku 2016 (Moch, 2016). Hlavní tři histologické typy RCC jsou světlobuněčný, papilární a chromofobní. Vedle klasifikace histologického typu ještě hodnotíme jaderní grade, lymfovaskulární invaze, sarkomatoidní rysy, nekrozy a invazi do perirenální tukové tkáně nebo vývodného systému ledviny.

## 1.2 Epidemiologická situace v ČR

V České Republice jsme svědky trvale narůstající incidence karcinomu ledviny, ale stabilní mírou mortality od druhé poloviny 90. let. Tento vývoj svědčí pro odhalení časných stádií (Ústav Zdravotnických Informací a Statistiky, 2020) . Mnoho nádorů ledvin je asymptomatických až do pozdních stádií. Více než 50% renálních karcinomů je zjištěno náhodně při vyšetřování zobrazovacími metodami provedenými pro nespecifické symptomy (Jayson, 1998). Klesající míru úmrtnosti navzdory rostoucí incidenci ovlivňuje zvyšující se kvalita lékařské péče a lepší organizace protinádorové léčby (např. vznik Komplexních onkologických center v roce 2005). Dalším faktorem je dostupnost nových diagnostických prostředků a časnější diagnostika nádorových onemocnění. Zvýšená detekce nádorů ledvin ultrazvukem a počítačovou tomografií vede ke zvýšení incidentálně zjištěných nádorů ledvin. Tyto nádory jsou obvykle menší a nižších stádií (Patard, 2002), (TSUI, 2000). Vyšší procento případů je diagnostikováno v prognosticky příznivějších stádiích onemocnění i v souvislosti se skrínigovými programy (Ústav Zdravotnických Informací a Statistiky, 2020).

Ultrazvukové vyšetřování k detekci nádorů ledvin chápeme jako sekundární prevenci, tj. vyšetření je zaměřeno na zachycení zhoubných nádorů v časném, plně léčitelném stadiu. V současné době je v ČR realizováno preventivní skrínigové vyšetřování pro nádory prsu, děložního čípku a nádory tlustého střeva. Ministerstvo zdravotnictví ČR ve spolupráci se zdravotními pojišťovkami připravilo projekt „Systém podpory prevence vybraných nádorových onemocnění v ČR – skrínigové programy, který byl zahájen v roce 2014 (Screeningové programy MZČR, 2020).

### **1.3 Markery v léčbě karcinomu ledviny**

V druhé části své dizertační práce jsem se věnoval vyšetření cirkulujících nádorových buněk (CTC z angl. Circulating tumor cells). Vzhledem k absenci biomarkeru charakterizujícímu nádory ledvin bylo snahou využít možnosti vyšetření CTC u pacientů operovaných pro nádor ledvin. Vyšetření CTC buněk je součástí skupiny vyšetření tzv. tekuté biopsie (liquid biopsy). Tato metoda byla ověřena a částečně metodicky schválena FDA, jako užitečný prognostický nástroj pro řadu onkologických onemocnění (Bielčíková, 2017) Toto vyšetření splňuje charakter přístupu personalizované léčby, která přizpůsobuje preventivní a terapeutické plány objektivním parametrům, které charakterizují biologickou individualitu jednotlivého pacienta a jeho onemocnění. Tento přístup přináší větší naději na dosažení lepších výsledků léčby. Zmíněný přístup je umožněn současnou mírou znalostí o etiopatogenezi nádorových onemocnění a technickou vyspělostí na úrovni diagnostických metod a léčebných prostředků. Tímto způsobem lze navíc dosáhnout lepších výsledků, větší spokojenost pacienta a zároveň účinné využití vynaložených prostředků na zdravotní péči.

### **1.4 Cirkulující nádorové markery.**

Cirkulující nádorová DNA (ctDNA) a cirkulující nádorové buňky (CTC) pocházející z nádorových buněk, jsou detekovatelné v periférii, a proto poskytují příležitost neinvazivně hodnotit primární a metastatická tkáně.

### **1.5 Analýza cirkulujících nádorových buněk (CTC)**

Zdá se, že kterýkoli aspekt diagnostiky, léčby a farmakokinetiky onkologického onemocnění může být zásadním způsobem ovlivněn identifikací cirkulujících či diseminovaných nádorových buněk (Lugo, 2003).

Pro nádory urogenitálního systému, nežádka diagnostikované ve stadiu generalizace, je každý příspěvek ke včasnému zahájení terapie velice cenný. Proto bychom se chtěli pokusit o zařazení těchto vyšetření do diagnostického algoritmu nejen tam, kde jde o relativně známý výzkum (prostata), ale i v oblasti

dalších orgánů, zejména tam, kde neexistují spolehlivé biomarkery vypovídající o přítomnosti a rozsahu onemocnění.

CTC jsou maligní buňky nacházející se v periferní krvi, pocházející z tumoru ať už primárního či sekundárního ložiska. Přibývá důkazů o tom, že přítomnost CTC naznačuje přítomnost metastatického onemocnění a horší prognózu (Paterlini-Brechot, 2007), (Pantel, 2008). V současné době existuje několik technik vyvinutých k izolaci a charakterizaci CTC. Počty CTC korelují s klinickými výsledky u několika druhů malignit: prsu, prostaty, tlustého střeva a plic. Molekulární analýza subpopulace CTC zdůrazňuje význam epiteliálně-mezenchymálního přechodu (EMT z angl. Epithelial mesenchymal transition), procesu, který může být rozhodující pro umožnění nádorovým buňkám napadnout a růst v místech vzdálených od původního místa nádoru. Obdobně může mít významný vliv i objevení markerů rezistence na léčbu, které jsou exprimovány na úrovni CTC. Analýza genomu CTC by mohla pomoci nalézt nové terapeutické cíle v boji proti rezistenci na léčbu. CTC by se mohli stát cenným zdrojem biomarkerů, pakliže není k dispozici biopsie tkáně. In vitro kultury buněk pacientů získaných z CTC-populace mohou umožnit hodnocení terapeutických strategií prováděných ex vivo a v reálném čas (Friedlander, 2014).

## 2 Cíl práce

Zhodnotit možnosti medicínsky efektivního skríníngu záchytu tumorů ledvin, porovnáním využití jednotlivých vyšetřovacích metod při primárním zjištění nádoru ledviny jako jsou ultrazvuk, počítačová tomografie a magnetická rezonance. Hodnocen byl soubor pacientů, kteří byli operováni na urologické klinice FN Královské Vinohrady v období květen 2011 až květen 2016, u kterého byl hodnocen důvod pro primární vyšetření, které následně vedlo k zjištění nádoru ledviny a proporcionální zastoupení jednotlivých stádií onemocnění podle typu záchytu (náhodný nález vs při symptomech nádoru ledviny). Současně bylo cílem vytipovat skupiny pacientů, které by maximálně profitovaly ze zavedeného skríníngu.

Dalším cílem práce bylo zhodnotit soubor operovaných pacientů, u kterých jsme provedli odběr periferní žilní krve na přítomnost cirkulujících nádorových buněk (CTC). Odběr periferní krve na přítomnost CTC byl prováděn ve 4 časových bodech: 1. před operací, 2. 4.-10. den po operaci, 3. cca 6 týdnů po operaci a 4. 6-12 měsíců po operaci. Po odběru krve bylo prováděno obohacování a kultivace, po kterém následovala cytomorfológická analýza pomocí fluorescenční mikroskopie ve třech krocích

1. Cytomorfológická analýza CTC (vitální fluorescenční mikroskopie)
  - Vyhodnocení počtu CTC, přičemž CTC buňky jsou charakterizovány velikostí jádra, nepravidelností jaderné membrány, přítomností viditelné cytoplasy, přítomností prominentních jadérek a jejich počtem a vysokým jaderným cytoplasmatickým poměrem
  - Hodnocena byla též metabolická aktivita pomocí aktivních mitochondrií
2. Analýza genové exprese obohacených CTC
  - Testovány jsou tumor – asociované geny jak v populaci obohacených CTC , tak ve frakci bílých krvinek pro jednotlivé pacienty

Cílem bylo určit přítomnost CTC buněk v krvi pacientů s nádory ledvin, zhodnotit počty CTC dle velikosti nádoru a jednotlivých histologických typů a zhodnotit, zda může průkaz CTC napomoci k cílenému nastavení léčby v případě pokročilých stádií nádorů ledvin a zároveň jestli má vyšetření

potenciál stát se vyšetřením používaným při určení stádia onemocnění renálním karcinomem a při sledování pacientů po operacích v rámci restagingu.

## **3 Pacienti a Metody**

### **3.1 Epidemiologická studie**

#### **3.1.1 Soubory vyšetřovaných pacientů v epidemiologické studii Vlastní soubor diagnostický a vlastní soubor operovaných pacientů v období 2011 – 2016.**

V období od května 2011 do května 2016 bylo pro patologický nález ledviny na Urologické klinice Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV) operováno celkem 569 pacientů. Do studie bylo zařazeno 471 pacientů. Z výzkumu byli vyřazeni pacienti s benigními afekcemi (Mitchell, 2018) , benigními nádory (Tahbaz, 2018), metachronně zjištěnými nádory ledvin (Patard, 2002) a s uroteliálními karcinomy (Jayson, 1998) vzhledem k výrazně odlišné symptomatologii. Sběr dat probíhal retrospektivně na Urologické klinice FNKV a klinická data byla získána ze zdravotní dokumentace a z databáze UNIS (Univerzální nemocniční informační systém) nemocničního systému FNKV. Hodnotili jsme důvod vyšetření dle klinických obtíží a typ prvotního vyšetření (ultrazvuk, počítačová tomografie, magnetická rezonance). Výzkum byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze dne 4.9.2019, jednací číslo EK-VP/55/0/2019.

#### **3.1.2 Hodnocení diagnostických metod v iniciální diagnostice nádorů ledvin u pacientů operovaných v období 2011-2016.**

Duplictní nádor byl zjištěn u 55 pacientů v celém souboru. Nejčastějším duplictním nádorem v našem souboru byl karcinom prostaty u 21 pacientů, karcinom mammy u 14 pacientek, hematologické onemocnění u 12 pacientů, karcinom tlustého střeva u 5 pacientů, karcinom močového měchýře u 4 pacientů, nádor varlete u 3 pacientů, maligní melanom u 2 pacientů. Po jednom pacientovi byl zaznamenán karcinom děložního čípku, karcinom ovaria, karcinom štítné žlázy, karcinom tonsily a prolaktinom. Důležitým faktem je, že nádor ledviny byl zjištěn u 47 pacientů na základě stagingových vyšetření



v rámci sledování pro jiné maligní onemocnění. U čtyř pacientů byla zaznamenána triplicita.

## 3.2 Materiál a metody ve studii CTC

V této části práce podrobněji popisují data, která byla zpracována a publikována v článku *Klezl P a kol. Detection of Circulating Tumor Cells in Renal Cell Carcinoma: Disease Stage Correlation and Molecular Characterization, který je v plném znění uveden v práci jako příloha (Klezl, 2020).*

### 3.2.1 Pacienti

Do studie bylo v letech 2016–2018 zařazeno celkem 186 pacientů ( $n = 186$ ), kteří podstoupili chirurgickou renální resekci z důvodu přítomnosti nádorové tkáně, resp. suspektní nádorové hmoty. Periferní krev (2x8 ml, EDTA) byla pacientům odebrána v několika časových bodech: 1. před operací, 2. 4-10 dnů po operaci, 3. ve 6týdnech sledování po operaci, 4. při sledování každých 6 měsíců. Hodnocení pacienti měli odběr nejméně 2 krevních vzorků. Celkem bylo provedeno 495 CTC testů. Test CTC byl založen na vyhodnocení biologických replikátů 2 odběrové zkumavky krve = 2 CTC testy).

## 4 Výsledky

### 4.1 Epidemiologická studie

Z analýzy demografických dat je patrné, že rozložení jednotlivých stádií detekovaných nádorů je u mužů i žen velmi shodné. Výskyt časných a pozdních stádií nebyl závislý na pohlaví, BMI ani užívání antihypertenzivní medikace. Častěji však pozorujeme záchyt nižších stádií onemocnění.

Nejčastěji byl proveden záchyt RCC pomocí UZ a CT. Signifikantním nálezem pak bylo, že náhodný záchyt dominoval v časném stádiu a naopak symptomatický v pozdním stádiu. Výskyt jednotlivých karcinomů nebyl na časném a pozdním stádiu závislý; dominoval světlobuněčný z 80 % a z 10 %

papilární, ostatních 10 % byly nádory chromofóbní, onkocyty, sarkomy a jiné.

Tabulka 1: Typ vyšetřovací metody a význam detekce časného a pozdního stádia onemocnění, typ histopatologického nálezu karcinomu a jeho závislost na pokročilosti stádia onemocnění.

Stádium		I+II (N=285)	III+IV (N=152)	Celkem (N=471)
Charakteristiky		Proporce % (95% CI)	Proporce % (95% CI)	Proporce % (95% CI)
Metoda	UZ	52.6 (46.7-58.5)	48 (39.9-56.3)	50.7 (46.1-55.3)
	CT	40 (34.3-45.9)	43.4 (35.4-51.7)	41.8 (37.3-46.4)
	MRI	0.7 (0.1-2.5)	0.7 (0.0-3.6)	0.6 (0.1-1.9)
	Neznámo	6.7 (4.1-10.2)	7.9 (4.1-13.4)	6.6 (4.5-9.2)
Důvod	Náhodný nález	83.5 (78.7-87.6)*	52.6 (44.4-60.8)*	73.7 (69.4-77.6)
	Symptomatické onemocnění	7.4 (4.6-11)*	35.5 (27.9-43.7)*	16.3 (13.1-20)
	Neznámo	9.1 (6.0-13.1)	11.8 (7.2-18.1)	10 (7.4-13)
Karcinom	Světlobuněčný RCC	81.4 (76.4-85.7)	88.2 (81.9-92.8)	78.3 (74.3-82)
	Papilární RCC	11.9 (8.4-16.3)	6.6 (3.2-11.8)	9.6 (7.1-12.6)
	Onkocytom	0 (0.0-1.3)	0 (0.0-2.4)	5.9 (4.0-8.5)
	Chromofobní RCC	3.9 (1.9-6.8)	4.6 (1.9-9.3)	3.8 (2.3-6)
	Sarkom	0.4 (0.0-1.9)	0 (0.0-2.4)	0.4 (0.1-1.5)
	Ostatní	2.5 (1.0-5)	0.7 (0.0-3.6)	1.9 (0.9-3.6)

\*) P<0.0001 ... významnost mezi stádii, RK – renální karcinom

Z výsledků statistické analýzy a dat v tabulce č.5. vyplývá, že incidentální karcinomy zachycené vyšetřením pomocí UZ jsou čtenější ve stádiu I (OR=1,57 (1,20-2,05),  $p = 0,001$ ) a dále v podskupině pacientů ve stádiu I+II (OR=1,56 (1,20-2,02)  $p = 0,001$ ). Tento rozdíl však není statisticky signifikantní ve stádiu III a IV.

Při celkovém hodnocení všech pacientů bez ohledu na stádium onemocnění je též patrné, že incidentální karcinomy zachycené pomocí UZ bývají čtenější než ostatní (OR=1,44 (1,17-1,79),  $p = 0,001$ ).

## **4.2 Výsledky CTC**

### **4.2.1 Prevalence CTC buněk**

CTC byly detekovány nezávisle na pořadí odběru až u 86,7% testovaných vzorků krve ( $n=495$ ) u pacientů podstupujících chirurgický zákrok. CTC byly detekovány u pacientů s nádory ledvin různých histologických typů. Průměrný počet CTC je mírně vyšší u světlobuněčného renálního karcinomu (ccRCC) několik měsíců po operaci, ve srovnání s papilárními RCC. Celkem 270 vzorků bylo testováno jako pozitivních u ccRC, 36 vzorků bylo testováno jako pozitivních u papilárních RCC a 30 vzorků u jiných typů RCC.

### **4.2.2 Cytomorfologické parametry CTC**

Cytomorfologická analýza CTC se skládala ze 2 mikroskopických hodnocení ve 2 různých časových bodech (den 3 a 5 po obohacení a kultivaci in vitro), které poskytli 2 nezávislí hodnotitelé. Průměrná velikost CTC pro skupiny světlobuněčných RK je  $24 \pm 6,3$ , průměrná velikost CTC pro skupinu rakoviny papilárního RK je  $22 \pm 3,4$  a pro ostatní typy je  $27 \pm 3,7$  um. Průměrný počet CTC se zdvojnásobil mezi 3. a 5. dnem, což odpovídá očekávání rychlosti růstu buněk (1. mikroskopické vyhodnocení = 4,18 buněk, 2. mikroskopické hodnocení = 7,93 buněk). Je vyšší pravděpodobnost detekce CTC s rostoucí velikostí nádoru (obr. 4.), zejména v případech světlobuněčného RK.

Velikost nádoru odpovídá přítomnosti metastáz a pozitivitě lymfatických uzlin a CTC - aktivitě.

#### 4.2.3 Analýza genové exprese CTC

Analýza genové exprese odhalila zvýšenou expresi genů v obohacených CTC pro geny KRT18 (keratin 18), VIM (vimentin) ve srovnání s frakcí bílých krvinek (Obr. 15). Dále se ukázalo, že charakter CTC se během sledovacího období mění (Obr. 15). Z terapeutického hlediska byly nejzajímavější změny pozorovány u pacientů exprimujících zvýšený VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor) a / nebo PD-L1 (Programmed death ligand 1, CD274) na CTC. VEGF a PD-L1 jsou znázorněny na následných obrázcích (obr. 15xx pod grafy a obr. 15).

## 5 Diskuze

V sledovaném souboru incidentálních pacientů jsme nejčastěji pozorovali záchyt nádorů ledvin u pacientů přichozích s potížemi prostaty (až 22% náhodných pacientů). Signifikantním nálezem bylo, že náhodný záchyt dominoval v časném stádiu karcinomu ledviny. Výskyt časných a pozdních stádií nebyl závislý na pohlaví, BMI ani na užívání antihypertenzní medikace. Náhodně zjištěné nádory ledvin v I. stádiu jsou zpravidla zjištěny pomocí ultrazvuku (UZ). Dle našich výsledků a také ve shodě se zahraničními studiemi (Palsdottir, 2012), bylo prokázáno, že bez ohledu na stádium onemocnění je zřejmé, že incidentální karcinomy ledviny zachycené pomocí UZ bývají četnější než ostatní typy solidních tumorů a proto by se tato metoda mohla osvědčit jako vhodná diagnostická metoda pro skríníng renálních karcinomů. CT je pak spíše uplatňována jako metoda detekce u symptomatických případů (cca.30%) pro přesnění stagingu onemocnění.

V korelaci s našimi daty německá metaanalýza 25 studií prokázala, že náhodně zjištěné RCC korelují s nižšími T-stadii a též, že jsou tyto nádory prokázány v nižším věku. V našem výzkumu se věk dle jednotlivých stádií významně nelišil, ale je patrný rozdíl průměrného věku ve stádiu I 63,4 (62,0-64,7) a ve stádiu III 65,3 (63,6-67,1). Z tohoto výsledku odhadujeme, že

progrese karcinomu ledviny do pokročilejšího a klinicky manifestovaného onemocnění trvá minimálně 2 roky.

Problémem se zavedením plošného skrínungu u nádorů ledvin je relativně nízká incidence onemocnění v populaci, která dle výzkumu Mezinárodní agentury pro výzkum nádorových onemocnění (IARC) z roku 2018 činila zhruba 2,5 % z celkového počtu nově vzniklých nádorových onemocnění po celém světě (International Agency for Research on Cancer, 2020).

I když plošný skrínung je dosti finančně nákladný, prognóza nádoru závisí na čase primozáchytu. UZ se jeví jako potencionálně nejlepší možná metoda skrínungu pro RCC. Jedná se totiž o plošně užívanou, levnou, neinvazivní techniku identifikace renálních lézí bez expozice ionizačního záření. UZ má menší sensitivitu a specificitu ve srovnání s CT v rámci diagnostiky RCC, ale zůstává metodou první volby zejména z důvodu dostupnosti i na pracovištích nižšího typu. Záchyt nádoru ledvin je závislý na jeho velikosti. UZ má rozlišovací schopnost zjistit nádor vel. >3cm v 85-100%, zatímco u velikosti ložiska 2-3 cm je toto číslo 67-82% (Schmidt, 2003). Obecným doporučením je u pacientů indikovaných k vyšetření UZ břicha doplnit toto vyšetření o UZ ledvin, zejména pokud se jedná o pacienty starší > 45 let (Reu, 1994). Ve Velké Británii a Švédsku jsou již programy skrínungu pomocí UZ zavedeny pro detekci aneurysmatu břišní aorty u mužů starších 65 let. Díky obdobné symptomatologii a v souvislosti se stejnými rizikovými faktory pro obě onemocnění by mohl být případně vytvořen i společný skrínung těchto dvou chorob (Wanhainen, 2016).

Meta-analýza z poslední doby shrnující data 11 studií zabývajících se prevalencí RCC zjištěného skrínungovým UZ odhaduje, že vyšetřením pomocí UZ celkové populace zjistí 1-2 případy RCC na 1000 asymptomatických pacientů (Rossi, 2017).

Každoroční vyšetření UZ břicha je indikované u pacientů Von-Hippel Lindau chorobou, jelikož RCC se u těchto pacientů projeví cca v 70% (Ljungberg, 2019). Další ohroženou skupinou pacientů jsou jedinci s ESRD (end stage renal disease), u kterých se riziko RCC oproti zdravé populaci zvyšuje 5-35x (Wong, 2011). Kidney Health Australia guideline doporučuje UZ skrínung

pouze u těch pacientů po transplantaci ledviny, u kterých je zvýšení riziko vzniku RCC (RCC v anamnéze nebo v rodině, analgetická nefropatie (CHADBAN, 2012).

Jednou se slibně se vyvíjejících skupin biomarkerů solidních tumorů je tekutá biopsie, která zahrnuje vyšetření tělních tekutin, zejména periferní krve. V rámci periferní krve se vyšetřují jak cirkulující buněčné elementy nehematologického původu, tak cirkulující DNA s důrazem na nádorovou DNA.

Pouze málo studií publikovalo analýzu CTC u pacientů s RCC (Broncy, 2018b). Detekce CTC obecně vyžaduje specifické techniky schopné překonat problémy spojené s identifikací a izolací nádorových buněk z krve. Ve skutečnosti neexistuje žádný specifický marker, který umožňuje jedinečně odlišit CTC od jiných krevních buněk, protože nádory s různými histologickými a molekulárními znaky exprimují různé vzorce markerů, a dokonce i jediný histologický typ nádoru může představovat heterogenní markery. Navíc, vzhledem k značně malému počtu CTC, které mohou být přítomny v periferní krvi ve srovnání s jinými krevními cirkulujícími buňkami, jsou pro zvýšení citlivosti na přijatelnou úroveň nezbytné techniky obohacování. Věříme, že pozorování buněk obohacených na základě velikosti v životaschopném stádiu může pomoci rozlišit rakovinový charakter zachycených buněk ve srovnání se standardními cytomorfológickými parametry a navíc mitochondriální síti tumorigenních vs. benigních buněk.

Rakovinové buňky pacientů s RCC jsou náchylné k mezenchymálnímu epiteliálnímu přechodu (EMT) (Mandriota, 2002) , (Harten, 2009), (De Bono, 2008) a často postrádají epitelové antigeny, které mohou narušit jejich zachycení z krve a analýzy, pokud se použijí metody odběru / detekce závislé na epiteliálních markerech. Například systém CellSearch, platforma schválená FDA, vykazoval velmi nízkou míru detekce u pacientů s lokalizovaným a metastatickým RCC (Mandriota, 2002).

Ve studii Farace et al. byly u pacientů s rakovinou plic zjištěny významné nesrovnalosti mezi počtem CTC stanoveným pomocí CellSearch<sup>®</sup> a další

filtrační metodou (systémy ISET) (Farace, 2011). Podle CellSearch bylo negativních 30% pacientů, zatímco pomocí ISET bylo negativních pouze 5%. Shodné výsledky se týkají pouze 47% pacientů. Podobné výsledky byly popsány u studovaných pacientů s RCC: CTC byly u 13 z 36 pacientů (36,1%) užívajících ISET a pouze u 7 z 36 pacientů (19,4%) využívajících platformu CellSearch® (Bai, 2018). Obecně byla v řadě studií dokumentována lepší detekce CTC u pacientů pomocí filtračních metod než u CellSearch (Bankó, 2019). Filtrační systémy mohou být mnohem účinnější při identifikaci CTC, jelikož CellSearch® nemůže detekovat ztrátu epiteliálních markerů, která je spojena s nádorovými buňkami podstupujícími EMT proces.

Naše data z imunohistochemické analýzy ukázala, že CTC pacientů s RCC mohou exprimovat cytokeratiny i vimentin. Dualita strukturálních vláken potvrzuje dynamiku změn zjištěných v nádorových hmotách.

Metoda separace založená na velikosti, kterou jsme představili v kombinaci s vitálním barvením mitochondrií, umožňuje charakterizovat ne-hematopoetické buňky v periferním krevním řečišti s proměnlivými charakteristikami a definovat podskupiny CTC, které by mohly být zřetelně spojeny s metastatickým potenciálem.

I když jsou k dispozici různé léčebné strategie, do klinické praxe nebyly zahrnuty žádné prediktivní ukazatele odezvy léčby, takže volba mezi těmito různými léky se obvykle provádí na základě klinického výsledku, preferencí pacienta a profilu toxicity každého činidla. Výsledná množina dostupných léčebných možností je významně omezena dostupnými parametry pro personalizovanou implementaci těchto agentů. Věříme proto, že testování profilů CTC analýzou genové exprese cílených genů může změnit a zlepšit výsledky terapie RCC.

Imunoterapie pomocí inhibice kontrolního bodu zaměřující se na programovanou dráhu 1 receptoru buněčné smrti (PD-1) se stala běžnou léčbou u různých typů nádorů. Nivolumab byl první terapií typu PD-1 ve své třídě a byl schválen pro léčbu RCC na základě výsledků studie fáze III srovnávající

nivolumab s everolimusem (Motzer, 2015b). Nadměrná exprese PD-L1 byla identifikována jako cesta, kterou metastatické nádorové buňky používají k vyhýbání se detekci imunitního systému. Dnes jsou pacienti se solidním nádorem vyšetřováni na expresi PD-L1 v nádorových buňkách ve tkáňové biopsii. Hladiny exprese PD-L1 byly prokázány jako validný biomarker pro stratifikaci pacientů, kteří budou lépe reagovat na imunoterapii.

Využití biopsií pro tuto stratifikaci pacienta má svá omezení. Konkrétně, nádorové biopsie jsou riskantní, drahé a nemohou být provedeny sériově, aby porozuměly stavu nádoru v průběhu léčby. Tekutá biopsie může možná ilustrovat kontrolu onemocnění, protože je minimálně invazivní a lze ji snadno opakovat. Nízká specificita je bohužel největší nevýhodou prezentované separační metody založené na velikosti. Výhodou je vysoká citlivost a izolace životaschopných buněk s následnou kultivací. Izolace celých buněk poskytuje další možnost molekulární charakterizace a specifikaci buněk.

Měření exprese PD-L1 na CTC jednoduchým odběrem krve představuje nízkorizikový přístup k počáteční stratifikaci pacienta s minimálními náklady a dává nám příležitost sledovat expresi PD-L1 nádorových buněk pacienta v průběhu onemocnění.



## 6 Závěr

Vzhledem k četnosti záchytu nádorů ledvin při ultrazvukovém vyšetření z různých důvodů při jejich asymptomatickém průběhu se domníváme, že zařazení ultrazvuku ledvin, resp. ultrazvuku břicha do skriningových programů má možnost snížit výskyt karcinomu ledvin pozdních stádií, snížit úmrtnost a zároveň zvýšit průměrné přežívání.

Významné je zejména urologické vyšetření, které by v rámci preventivních kontrol a skriningu karcinomu prostaty mělo obsahovat též ultrazvukové vyšetření ledvin a to především ve skupinách pacientů s vyšším BMI, s antihypertenzní terapií a abúzem cigaret a pacientů v dialyzačním programu zvláště tam, kde se kombinuje vícero zmíněných nepříznivých faktorů.

Výzkum na poli CTC se aktuálně přesunul z pouhého počítání izolovaných CTC buněk k jejich molekulární charakterizaci, co by mělo umožnit monitoraci vývoje fenotypu nemoci v čase a poskytnout potenciální prediktivní markery odpovědi nebo rezistence na léčbu.

Doposud u RCC nebyly dokončeny žádné studie biologických markerů detekovaných na CTC. Přesto existuje silný racionální důvod studovat expresi specifických, s léčbou spojených markerů např. tyrosin-kinázových receptorů zapojených do angiogeneze a invazivity nádoru, jako je například VEGF, VEGFR.

Alternativně velký význam může mít testování CTC za účelem studia exprese PD-1 a jeho ligandu PD-L1, jakož i mnoha dalších markerů ovlivňujících reakci imunitního systému po podání nových imunoterapeutik v kombinaci s anti-angiogenní léčbou, zejména před paliací.

Kombinace časného záchytu nádorů ledvin ve stádiu vyléčitelného onemocnění a využití možností vyšetření genových expresí a potenciálních biomarkerů RCC může vést k cílenému působení na pokročilá stadia RCC a tím způsobem k efektivnímu vynaložení prostředků veřejného zdravotnictví.

## 7 Seznam použité literatury

- AGUIRRE-GHISO, Julio A., 2007. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nature Reviews Cancer* [online]. **7**(11), 834-846 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1038/nrc2256. ISSN 1474-175X. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nrc2256>
- ALIX-PANABIÈRES, Catherine, Jean-Pierre VENDRELL, Olivier PELLÉ, Xavier REBILLARD, Sabine RIETHDORF, Volkmar MÜLLER, Michel FABBRO a Klaus PANTEL, 2007. Detection and Characterization of Putative Metastatic Precursor Cells in Cancer Patients. *Clinical Chemistry* [online]. **53**(3), 537-539 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1373/clinchem.2006.079509. ISSN 0009-9147. Dostupné z: <https://academic.oup.com/clinchem/article/53/3/537/5627251>
- ANDREE, Kiki C., Guus VAN DALUM a Leon W.M.M. TERSTAPPEN, 2016. Challenges in circulating tumor cell detection by the CellSearch system. *Molecular Oncology* [online]. **10**(3), 395-407 [cit. 2020-07-30]. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.12.002. ISSN 15747891. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.molonc.2015.12.002>
- APARICIO, Samuel a Carlos CALDAS, 2013. The Implications of Clonal Genome Evolution for Cancer Medicine. *New England Journal of Medicine* [online]. **368**(9), 842-851 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1056/NEJMra1204892. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1204892>
- ASHWORTH, TR, 1869. A case of cancer in which cells similar to those in tumors were seen in the blood after death. *Aust Med J.* **14**(1), 146-149.
- BAI, Menglin, Benkui ZOU, Zhendan WANG et al., 2018. Comparison of two detection systems for circulating tumor cells among patients with renal cell carcinoma. *International Urology and Nephrology* [online]. **50**(10), 1801-1809 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1007/s11255-018-1954-2. ISSN 0301-1623. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11255-018-1954-2>
- BANKÓ, Petra, Sun Young LEE, Viola NAGYGYÖRGY, Miklós ZRÍNYI, Chang Hoon CHAE, Dong Hyu CHO a András TELEKES, 2019. Technologies for circulating tumor cell separation from whole blood. *Journal of Hematology & Oncology* [online]. **12**(1) [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1186/s13045-019-0735-4. ISSN 1756-8722. Dostupné z: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-019-0735-4>
- BERGSTRÖM, A, C-C HSIEH, P LINDBLAD, C-M LU, N R COOK a A WOLK, 2001. Obesity and renal cell cancer – a quantitative review. *British Journal of Cancer* [online]. **85**(7), 984-990 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1054/bjoc.2001.2040. ISSN 0007-0920. Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/10.1054/bjoc.2001.2040>
- BIELČIKOVÁ, Zuzana, Anna JAKABOVÁ, Michael PINKAS, Milada ZEMANOVÁ, Katarína KOLOŠTOVÁ a Vladimír BOBEK, 2017. Circulating tumor cells: what we know, what do we want to know about them and are they ready to be used in clinics?. *Am J Transl Res.* **9**(6), 2807-2823.

BILKENROTH, Udo, Helge TAUBERT, Dagmar RIEMANN, Udo REBMANN, Hans HEYNEMANN a Axel MEYE, 2001. Detection and enrichment of disseminated renal carcinoma cells from peripheral blood by immunomagnetic cell separation. *International Journal of Cancer* [online]. **92**(4), 577-582 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1002/ijc.1217. ISSN 0020-7136. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.1217>

BOSSOLASCO, Patrizia, Clara RICCI, Gabriella FARINA, Davide SOLIGO, Donata PEDRETTI, Alberto SCANNI a Giorgio Lambertenghi DELILIERI, 2002. Detection of micrometastatic cells in breast cancer by RT-PCR for the mammaglobin gene. *Cancer Detection and Prevention* [online]. **26**(1), 60-63 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/S0361-090X(02)00009-0. ISSN 0361090X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0361090X02000090>

BRANNON, A. R., A. REDDY, M. SEILER et al., 2010. Molecular Stratification of Clear Cell Renal Cell Carcinoma by Consensus Clustering Reveals Distinct Subtypes and Survival Patterns. *Genes & Cancer* [online]. **1**(2), 152-163 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1177/1947601909359929. ISSN 1947-6019. Dostupné z: <http://gan.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/1947601909359929>

BRONCY, Lucile, Basma Ben NJIMA, Arnaud MÉJEAN et al., 2018a. Single-cell genetic analysis validates cytopathological identification of circulating cancer cells in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncotarget* [online]. **9**(28), 20058-20074 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.18632/oncotarget.25102. ISSN 1949-2553. Dostupné z: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.25102>

BRONCY, Lucile a Patrizia PATERLINI-BRÉCHOT, 2018b. Circulating Tumor Cells for the Management of Renal Cell Carcinoma. *Diagnostics* [online]. **8**(3) [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.3390/diagnostics8030063. ISSN 2075-4418. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2075-4418/8/3/63>

CALLEA, M., L. ALBIGES, M. GUPTA et al., 2015. Differential Expression of PD-L1 between Primary and Metastatic Sites in Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunology Research* [online]. **3**(10), 1158-1164 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0043. ISSN 2326-6066. Dostupné z: <http://cancerimmunolres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/2326-6066.CIR-15-0043>

*Cellsearch* [online], 2020. Italy: Menarini Silicon Biosystems, Inc 2020 [cit. 2020-07-30]. Dostupné z: [www.cellsearchctc.com](http://www.cellsearchctc.com)

CRISTOFANILLI, Massimo, Kristine R. BROGLIO, Valentina GUARNERI et al., 2007. Circulating Tumor Cells in Metastatic Breast Cancer: Biologic Staging Beyond Tumor Burden. *Clinical Breast Cancer* [online]. **7**(6), 34-42 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.3816/CBC.2007.n.004. ISSN 15268209. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526820911707352>

CULP, Stephen H., Nizar M. TANNIR, E. Jason ABEL, Vitaly MARGULIS, Pheroze TAMBOLI, Surena F. MATIN a Christopher G. WOOD, 2010. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy?. *Cancer*

[online]. **116**(14), 3378-3388 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1002/cncr.25046. ISSN 0008543X. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.25046>

ČEGAN, Martin, Katarína KOLOŠTOVÁ, Rafal MATKOWSKI, Marek BROUL, Jan ŠRAML, Marek FIUTOWSKI a Vladimír BOBEK, 2014. In vitro culturing of viable circulating tumor cells of urinary bladder cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* **7**(10), 7164-7171.

DANIEL, Carrie R, Amanda J CROSS, Barry I GRAUBARD et al., 2012. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. **95**(1), 155-162 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.3945/ajcn.111.019364. ISSN 0002-9165. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ajcn/article/95/1/155/4576527>

D'ARCY, Pdraig, Xin WANG a Stig LINDER, 2015. Deubiquitinase inhibition as a cancer therapeutic strategy. *Pharmacology & Therapeutics* [online]. **147**, 32-54 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.002. ISSN 01637258. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725814002022>

DE BONO, J. S., H. I. SCHER, R. B. MONTGOMERY et al., 2008. Circulating Tumor Cells Predict Survival Benefit from Treatment in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research* [online]. **14**(19), 6302-6309 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0872. ISSN 1078-0432. Dostupné z: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-08-0872>

DE MARTINO, Michela, Tobias KLATTE, Christoph SEEMANN, Matthias WALDERT, Andrea HAITEL, Georg SCHATZL, Mesut REMZI a Peter WEIBL, 2013. Validation of serum C-reactive protein (CRP) as an independent prognostic factor for disease-free survival in patients with localised renal cell carcinoma (RCC). *BJU International* [online]. **111**(8), 348-353 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1111/bju.12067. ISSN 14644096. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/bju.12067>

DEKERNION, JB a A BELLDEGRUN, 1992. Renal tumors. *Campbell's Urology*. 6th. Philadelphia: WB Saunders, s. 1053-1093. ISBN xxx.

DI CARLO, ANGELINA, 2012. Matrix metalloproteinase-2 and -9 in the sera and in the urine of human oncocytoma and renal cell carcinoma. *Oncology Reports* [online]. **28**(3), 1051-1056 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.3892/or.2012.1864. ISSN 1021-335X. Dostupné z: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2012.1864>

DI CARLO, ANGELINA, 2013. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in sera and urine of patients with kidney tumors. *Oncology Letters* [online]. **5**(5), 1677-1681 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.3892/ol.2013.1252. ISSN 1792-1074. Dostupné z: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2013.1252>

DIZMAN, Nazli, Paulo BERGEROT, Cristiane BERGEROT, Richard B. LANMAN, Victoria M. RAYMOND, Kimberly C. BANKS, Jeremy JONES a Sumanta K. PAL, 2018. Exceptional Response to Nivolumab Rechallenge in Metastatic Renal Cell Carcinoma with Parallel

Changes in Genomic Profile. *European Urology* [online]. **73**(2), 308-310 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.08.006. ISSN 03022838. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283817306929>

ESMAEILSABZALI, Hadi, Timothy V. BEISCHLAG, Michael E. COX, Ash M. PARAMESWARAN a Edward J. PARK, 2013. Detection and isolation of circulating tumor cells: Principles and methods. *Biotechnology Advances* [online]. **31**(7), 1063-1084 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2013.08.016. ISSN 07349750. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073497501300150X>

*European Association of Urology Guidelines* [online], 2020. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office [cit. 2020-07-30]. Dostupné z: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

*European Network of Cancer Registries* [online], 2016. Belgium: EU [cit. 2020-07-30]. Dostupné z: [www.enrcr.eu](http://www.enrcr.eu)

FARACE, F, C MASSARD, N VIMOND et al., 2011. A direct comparison of CellSearch and ISET for circulating tumour-cell detection in patients with metastatic carcinomas. *British Journal of Cancer* [online]. **105**(6), 847-853 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1038/bjc.2011.294. ISSN 0007-0920. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/bjc2011294>

FERLAY, J., M. COLOMBET, I. SOERJOMATARAM et al., 2018. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer* [online]. **103**, 356-387 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005. ISSN 09598049. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804918309559>

FISCHER, K, G TEIL, R HODA a P FORNARA, 2012. Serum amyloid A: a biomarker for renal cancer. *Anticancer Research*. **32**(5), 1801-1804.

FLANIGAN, Robert C., Sydney E. SALMON, Brent A. BLUMENSTEIN et al., 2001. Nephrectomy Followed by Interferon Alfa-2b Compared with Interferon Alfa-2b Alone for Metastatic Renal-Cell Cancer. *New England Journal of Medicine* [online]. **345**(23), 1655-1659 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1056/NEJMoa003013. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa003013>

FLOWER, Darren R., 1996. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochemical Journal* [online]. **318**(1), 1-14 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1042/bj3180001. ISSN 0264-6021. Dostupné z: <https://portlandpress.com/biochemj/article/318/1/1/33240/The-lipocalin-protein-family-structure-and>

FREW, Ian J. a Holger MOCH, 2015. A Clearer View of the Molecular Complexity of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* [online]. **10**(1), 263-289 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012414-

040306. ISSN 1553-4006. Dostupné z:

<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-012414-040306>

FRIEDLANDER, Terence W., Gayatri PREMASEKHARAN a Pamela L. PARIS, 2014. Looking back, to the future of circulating tumor cells. *Pharmacology & Therapeutics* [online].

**142**(3), 271-280 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.12.011. ISSN 01637258. Dostupné z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725813002532>

FURRER, Daniela, François SANSCHAGRIN, Simon JACOB a Caroline DIORIO, 2015.

Advantages and Disadvantages of Technologies for HER2 Testing in Breast Cancer Specimens: Table 1. *American Journal of Clinical Pathology* [online]. **144**(5), 686-703 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1309/AJCPT41TCBUEVDQC. ISSN 0002-9173. Dostupné z:

<https://academic.oup.com/ajcp/article-lookup/doi/10.1309/AJCPT41TCBUEVDQC>

GERGES, N., J. RAK a N. JABADO, 2010. New technologies for the detection of circulating tumour cells. *British Medical Bulletin* [online]. **94**(1), 49-64 [cit. 2020-07-28].

DOI: 10.1093/bmb/ldq011. ISSN 0007-1420. Dostupné z:

<https://academic.oup.com/bmb/article-lookup/doi/10.1093/bmb/ldq011>

GERLINGER, Marco, Andrew J. ROWAN, Stuart HORSWELL et al., 2012. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *New England Journal of Medicine* [online]. **366**(10), 883-892 [cit. 2020-07-28]. DOI:

10.1056/NEJMoa1113205. ISSN 0028-4793. Dostupné z:

<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1113205>

GERSTUNG, Moritz, Christian BEISEL, Markus RECHSTEINER, Peter WILD, Peter SCHRAML, Holger MOCH a Niko BEERENWINKEL, 2012. Reliable detection of subclonal single-nucleotide variants in tumour cell populations. *Nature Communications* [online].

**3**(1) [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1038/ncomms1814. ISSN 2041-1723. Dostupné z:

<http://www.nature.com/articles/ncomms1814>

GHOSSEIN, R A, H I SCHER, W L GERALD, W K KELLY, T CURLEY, A AMSTERDAM, Z F ZHANG a J ROSAI, 1995. Detection of circulating tumor cells in patients with localized and metastatic prostatic carcinoma: clinical implications. *Journal of Clinical Oncology* [online].

**13**(5), 1195-1200 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.5.1195. ISSN 0732-183X. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1995.13.5.1195>

GONZALEZ, Humberto C., Lois LAMERATO, Craig G. ROGERS a Stuart C. GORDON, 2015. Chronic Hepatitis C Infection as a Risk Factor for Renal Cell Carcinoma. *Digestive Diseases and Sciences* [online].

**60**(6), 1820-1824 [cit. 2020-07-27]. DOI:

10.1007/s10620-015-3521-3. ISSN 0163-2116. Dostupné z:

<http://link.springer.com/10.1007/s10620-015-3521-3>

HAHN, Andrew W., David M. GILL, Benjamin MAUGHAN et al., 2017. Correlation of genomic alterations assessed by next-generation sequencing (NGS) of tumor tissue DNA and circulating tumor DNA (ctDNA) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC):

potential clinical implications. *Oncotarget* [online]. **8**(20), 33614-33620 [cit. 2020-07-

28]. DOI: 10.18632/oncotarget.16833. ISSN 1949-2553. Dostupné z: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.16833>

HARASS, A, 1996. *Cancer Rates and Risks*. 14th. Bethesda: National Institutes of Health Publication. ISBN xx. 96-691.

HARTEN, Sarah K., Deepa SHUKLA, Ravi BAROD et al., 2009. Regulation of Renal Epithelial Tight Junctions by the von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Gene Involves Occludin and Claudin 1 and Is Independent of E-Cadherin. *Molecular Biology of the Cell* [online]. **20**(3), 1089-1101 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1091/mbc.e08-06-0566. ISSN 1059-1524. Dostupné z: <https://www.molbiolcell.org/doi/10.1091/mbc.e08-06-0566>

HENG, Daniel Y.C., J. Connor WELLS, Brian I. RINI et al., 2014. Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastases from Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European Urology* [online]. **66**(4), 704-710 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.034. ISSN 03022838. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283814004941>

HOFBAUER, S L, K I STANGL, M DE MARTINO, I LUCCA, A HAITEL, S F SHARIAT a T KLATTE, 2014. Pretherapeutic gamma-glutamyltransferase is an independent prognostic factor for patients with renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer* [online]. **111**(8), 1526-1531 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1038/bjc.2014.450. ISSN 0007-0920. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/bjc2014450>

CHADBAN, STEVEN J, KATHERINE A BARRACLOUGH, SCOTT B CAMPBELL et al., 2012. KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Nephrology* [online]. **17**(3), 204-214 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2011.01559.x. ISSN 13205358. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1797.2011.01559.x>

CHEN, Lichan, Ann M BODE a Zigang DONG, 2017. Circulating Tumor Cells: Moving Biological Insights into Detection. *Theranostics* [online]. **7**(10), 2606-2619 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.7150/thno.18588. ISSN 1838-7640. Dostupné z: <http://www.thno.org/v07p2606.htm>

CHEUNG PASITPORN, W., C. THONGPRAYOON, O.A. O'CORRAGAIN, P.J. EDMONDS, P. UNGPRASERT, W. KITTANAMONGKOLCHAI a S.B. ERICKSON, 2015. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM* [online]. **108**(3), 205-212 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1093/qjmed/hcu195. ISSN 1460-2725. Dostupné z: <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcu195>

CHOU EIRI, T. K., D. J. FIGUEROA, A. P. FAY et al., 2015. Correlation of PD-L1 Tumor Expression and Treatment Outcomes in Patients with Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib or Pazopanib: Results from COMPARZ, a Randomized Controlled Trial. *Clinical Cancer Research* [online]. **21**(5), 1071-1077 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1158/1078-

- 0432.CCR-14-1993. ISSN 1078-0432. Dostupné z:  
<http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-14-1993>
- CHOUERI, Toni K., Mayer N. FISHMAN, Bernard ESCUDIER et al., 2016. Immunomodulatory Activity of Nivolumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research* [online]. **22**(22), 5461-5471 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2839. ISSN 1078-0432. Dostupné z:  
<http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-15-2839>
- CHOUERI, Toni K., Youjin JE a Eunyoung CHO, 2014. Analgesic use and the risk of kidney cancer: A meta-analysis of epidemiologic studies. *International Journal of Cancer* [online]. **134**(2), 384-396 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1002/ijc.28093. ISSN 00207136. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.28093>
- CHOW, Wong-Ho, 1999. Rising Incidence of Renal Cell Cancer in the United States. *JAMA* [online]. **281**(17) [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1001/jama.281.17.1628. ISSN 0098-7484. Dostupné z:  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.281.17.1628>
- IACOVELLI, Roberto, Franco NOLè, Elena VERRI et al., 2016. Prognostic Role of PD-L1 Expression in Renal Cell Carcinoma. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Targeted Oncology* [online]. **11**(2), 143-148 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1007/s11523-015-0392-7. ISSN 1776-2596. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11523-015-0392-7>
- IKEDA, Sadakatsu, Maria SCHWAEDERLE, Mandakini MOHINDRA, Denis L. FONTES JARDIM a Razelle KURZROCK, 2018. MET alterations detected in blood-derived circulating tumor DNA correlate with bone metastases and poor prognosis. *Journal of Hematology & Oncology* [online]. **11**(1) [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1186/s13045-018-0610-8. ISSN 1756-8722. Dostupné z:  
<https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-018-0610-8>
- International Agency for Research on Cancer* [online], 2020. France: WHO [cit. 2020-07-30]. Dostupné z: [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr)
- JAYSON, Mary a Holt SANDERS, 1998. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* [online]. **51**(2), 203-205 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00506-2. ISSN 00904295. Dostupné z:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429597005062>
- JUNG, Kyu-Won, Young-Joo WON, Hyun-Joo KONG, Chang-Mo OH, Hyunsoon CHO, Duk Hyoung LEE a Kang Hyun LEE, 2015. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2012. *Cancer Research and Treatment* [online]. **47**(2), 127-141 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.4143/crt.2015.060. ISSN 1598-2998. Dostupné z: <http://e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2015.060>
- KAYA, K., S. AYAN, G. GOKCE, H. KILICARSLAN, E. YILDIZ a E. Y. GULTEKIN, 2009. Urinary nuclear matrix protein 22 for diagnosis of renal cell carcinoma. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* [online]. **39**(1), 25-29 [cit. 2020-07-28]. DOI:



10.1080/00365590410002500. ISSN 0036-5599. Dostupné z:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365590410002500>

KESSLER, Oded, Eliahu MUKAMEL, Gabriel GILLON, Ciro SERVADIO, Herzlia HADAR a Miriam KONECHEZKY, 1994. Effect of improved diagnosis of renal cell carcinoma on the course of the disease. *Journal of Surgical Oncology* [online]. **57**(3), 201-204 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1002/jso.2930570313. ISSN 00224790. Dostupné z:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/jso.2930570313>

KHODAKOV, Dmitriy, Chunyan WANG a David Yu ZHANG, 2016. Diagnostics based on nucleic acid sequence variant profiling: PCR, hybridization, and NGS approaches. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. **105**, 3-19 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/j.addr.2016.04.005. ISSN 0169409X. Dostupné z:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X16301041>

KING, Sallyann Coleman, Lori A. POLLACK, Jun LI, Jessica B. KING a Viraj A. MASTER, 2014. Continued Increase in Incidence of Renal Cell Carcinoma, Especially in Young Patients and High Grade Disease: United States 2001 to 2010. *Journal of Urology* [online]. **191**(6), 1665-1670 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1016/j.juro.2013.12.046. ISSN 0022-5347. Dostupné z: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2013.12.046>

KLEZL, Petr, Eliska POSPISILOVA, Katarina KOLOSTOVA, Jindrich SONSKY, Ondrej MALY, Robert GRILL, Ireneusz PAWLAK a Vladimír BOBEK, 2020. Detection of Circulating Tumor Cells in Renal Cell Carcinoma: Disease Stage Correlation and Molecular Characterization. *Journal of Clinical Medicine* [online]. **9**(5) [cit. 2020-07-30]. DOI: 10.3390/jcm9051372. ISSN 2077-0383. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1372>

KOLOSTOVA, Katarina, Rafal MATKOWSKI, Robert GÜRLICH, Krzysztof GRABOWSKI, Katarzyna SOTER, Robert LISCHKE, Jan SCHÜTZNER a Vladimír BOBEK, 2016. Detection and cultivation of circulating tumor cells in gastric cancer. *Cytotechnology* [online]. **68**(4), 1095-1102 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1007/s10616-015-9866-9. ISSN 0920-9069. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10616-015-9866-9>

KOLOŠTOVÁ, Katarína, Rafal MATKOWSKI, Marcin JEDRYKA, Katarzyna SOTER, Martin ČEGAN, Jiří PAVLÁSEK, Jan ŠPIČKA a Vladimír BOBEK, 2015. The added value of circulating tumor cells examination in ovarian cancer staging of ovarian cancer. *Am J of Cancer Res.* **155**(11), 6333-75.

KONNAK, John W. a H. Barton GROSSMAN, 1985. Renal Cell Carcinoma as an Incidental Finding. *Journal of Urology* [online]. **134**(6), 1094-1096 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)47639-7. ISSN 0022-5347. Dostupné z:  
<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2947639-7>

KONNAK, John W. a H. Barton GROSSMAN, 1985. Renal Cell Carcinoma as an Incidental Finding. *Journal of Urology* [online]. **134**(6), 1094-1096 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)47639-7. ISSN 0022-5347. Dostupné z:  
<http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2947639-7>

KOTECHA, Ritesh R., Robert J. MOTZER a Martin H. VOSS, 2019. Towards individualized therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Nature Reviews Clinical Oncology* [online]. **16**(10), 621-633 [cit. 2020-07-30]. DOI: 10.1038/s41571-019-0209-1. ISSN 1759-4774. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/s41571-019-0209-1>

LEVI, Fabio, Jacques FERLAY, Carlotta GALEONE, Franca LUCCHINI, Eva NEGRI, Peter BOYLE a Carlo LA VECCHIA, 2008. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU International* [online]. **101**(8), 949-958 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07451.x. ISSN 14644096. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.2008.07451.x>

LICHT, Mark R., Andrew C. NOVICK a Marlene GOORMASTIC, 1994. Nephron Sparing Surgery in Incidental Versus Suspected Renal Cell Carcinoma. *Journal of Urology* [online]. **152**(1), 39-42 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)32810-0. ISSN 0022-5347. Dostupné z: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2932810-0>

LINDBLAD, P., 2016. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Scandinavian Journal of Surgery*. **93**(2), 88-96. ISSN 1457-4969. Dostupné také z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/145749690409300202>

LI, Pengxiang, Yu-Ning WONG, Katrina ARMSTRONG, Naomi HAAS, Prasun SUBEDI, Margaret DAVIS-CERONE a Jalpa A. DOSHI, 2016. Survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the pretargeted versus targeted therapy eras. *Cancer Medicine* [online]. **5**(2), 169-181 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1002/cam4.574. ISSN 20457634. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cam4.574>

LIU, Ben, Qiqi MAO, Xiao WANG et al., 2013. Cruciferous Vegetables Consumption and Risk of Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer* [online]. **65**(5), 668-676 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1080/01635581.2013.795980. ISSN 0163-5581. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01635581.2013.795980>

LJUNGBERG, Börje, Laurance ALBIGES, Yasmin ABU-GHANEM et al., 2019. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *European Urology* [online]. **75**(5), 799-810 [cit. 2020-07-30]. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011. ISSN 03022838. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283819301526>

LJUNGBERG, Borje, Karim BENSALAH, Steven CANFIELD et al., 2015. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *European Urology* [online]. **67**(5), 913-924 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005. ISSN 03022838. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283815000196>

LUGO, Tracy G., Stephan BRAUN, Richard J. COTE, Klaus PANTEL a Valerie RUSCH, 2003. Detection and Measurement of Occult Disease for the Prognosis of Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology* [online]. **21**(13), 2609-2615 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.153. ISSN 0732-183X. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.01.153>

MACLEOD, Liam C., James M. HOTALING, Jonathan L. WRIGHT, Michael T. DAVENPORT, John L. GORE, Jonathan HARPER a Emily WHITE, 2013. Risk Factors for Renal Cell Carcinoma in the VITAL Study. *Journal of Urology* [online]. **190**(5), 1657-1661 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.130. ISSN 0022-5347. Dostupné z: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2013.04.130>

MAIA, Manuel Caitano, Paulo Gustavo BERGEROT, Nazli DIZMAN, JoAnn HSU, Jeremy JONES, Richard B. LANMAN, Kimberly C. BANKS a Sumanta K. PAL, 2017. Association of Circulating Tumor DNA (ctDNA) Detection in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) with Tumor Burden. *Kidney Cancer* [online]. **1**(1), 65-70 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.3233/KCA-170007. ISSN 24684562. Dostupné z: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/KCA-170007>

MALAEB, Bahaa S., David J. MARTIN, Fred N. LITTOOY, Yair LOTAN, William B. WATERS, Robert C. FLANIGAN a Kenneth S. KOENEMAN, 2005. The utility of screening renal ultrasonography: identifying renal cell carcinoma in an elderly asymptomatic population. *BJU International* [online]. **95**(7), 977-981 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05451.x. ISSN 1464-4096. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.2005.05451.x>

MANDRIOTA, Stefano J, Kevin J TURNER, David R DAVIES et al., 2002. HIF activation identifies early lesions in VHL kidneys. *Cancer Cell* [online]. **1**(5), 459-468 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/S1535-6108(02)00071-5. ISSN 15356108. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535610802000715>

MASUDA, Taka-Aki, Akemi KATAOKA, Shinji OHNO et al., 2005. Detection of occult cancer cells in peripheral blood and bone marrow by quantitative RT-PCR assay for cytokeratin-7 in breast cancer patients. *International Journal of Oncology* [online]. [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.3892/ijo.26.3.721. ISSN 1019-6439. Dostupné z: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.26.3.721>

MÉJEAN, Arnaud, Alain RAVAUD, Simon THEZENAS et al., 2018. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [online]. **379**(5), 417-427 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1056/NEJMoa1803675. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1803675>

MICKISCH, GHJ, A GARIN, H VAN POPPEL, L DE PRIJCK a R SYLVESTER, 2001. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *The Lancet* [online]. **358**(9286), 966-970 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06103-7. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673601061037>

MIHARA, Shuichi, Keiichiro KURODA, Ritsuko YOSHIOKA a Wasaku KOYAMA, 1999. Early detection of renal cell carcinoma by ultrasonographic screening—based on the results of 13 years screening in Japan. *Ultrasound in Medicine & Biology* [online]. **25**(7),

1033-1039 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/S0301-5629(99)00070-8. ISSN 03015629.  
Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301562999000708>

MITCHELL, Thomas J., Samra TURAJLIC, Andrew ROWAN et al., 2018. Timing the Landmark Events in the Evolution of Clear Cell Renal Cell Cancer: TRACERx Renal. *Cell* [online]. **173**(3), 611-62317 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.020. ISSN 00928674. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867418301648>

MOCH, Holger, Antonio L. CUBILLA, Peter A. HUMPHREY, Victor E. REUTER a Thomas M. ULBRIGHT, 2016. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European Urology* [online]. **70**(1), 93-105 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.029. ISSN 03022838. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283816002062>

MORRISSEY, Jeremiah J., Amy N. LONDON, Matthew C. LAMBERT a Evan D. KHARASCH, 2011. Sensitivity and Specificity of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule-1 for the Diagnosis of Renal Cell Carcinoma. *American Journal of Nephrology* [online]. **34**(5), 391-398 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1159/000330851. ISSN 0250-8095. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/330851>

MORRISSEY, Jeremiah J., Amy N. LONDON, Jingqin LUO a Evan D. KHARASCH, 2010. Urinary Biomarkers for the Early Diagnosis of Kidney Cancer. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. **85**(5), 413-421 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.4065/mcp.2009.0709. ISSN 00256196. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619611603261>

MOTZER, Robert J., Bernard ESCUDIER, David F. MCDERMOTT et al., 2015b. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [online]. **373**(19), 1803-1813 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1510665>

MOTZER, Robert J., Brian I. RINI, David F. MCDERMOTT et al., 2015a. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology* [online]. **33**(13), 1430-1437 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0703. ISSN 0732-183X. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.59.0703>

MOTZER, Robert J., Nizar M. TANNIR, David F. MCDERMOTT et al., 2018. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [online]. **378**(14), 1277-1290 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1712126>

MUŽÍK, J, L DUŠEK, M BABJUK, M KUBÁSEK, J FÍNEK a L PETRUŽELKA, 2020. Uroweb – webový portál pro analýzu a vizualizaci epidemiologie, diagnostiky a léčby urologických

malignit. *UROWEB: ISSN 1804-6371* [online]. Brno: Masarykova univerzita [cit. 2020-07-30]. Dostupné z: <http://www.uroweb.cz>.

NAGRATH, Sunitha, Lecia V. SEQUIST, Shyamala MAHESWARAN et al., 2007. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature* [online]. **450**(7173), 1235-1239 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1038/nature06385. ISSN 0028-0836. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nature06385>

NAOE, Michio, Yoshio OGAWA, Kumiko TAKESHITA, Sanju IWAMOTO a Akira MIYAZAKI, 2008. Use of the CellSearch™ Circulating Tumor Cell Test for Monitoring Urothelial Cancer: Two Case Reports of Metastatic Urothelial Cancer. *Southern Medical Journal* [online]. **101**(4), 439-441 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181684fe1. ISSN 0038-4348. Dostupné z: <http://sma.org/southern-medical-journal/article/use-of-the-cellsearch-circulating-tumor-cell-test-for-monitoring-urothelial-cancer-two-case-reports-of-metastatic-urothelial-cancer>

NEGRIER, Sylvie, Bernard ESCUDIER, Christine LASSET et al., 1998. Recombinant Human Interleukin-2, Recombinant Human Interferon Alfa-2a, or Both in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [online]. **338**(18), 1272-1278 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1056/NEJM199804303381805. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199804303381805>

NISMAN, Benjamin, Vladimir YUTKIN, Hovav NECHUSHTAN, Ofer N. GOFRIT, Tamar PERETZ, Simon GRONOWITZ a Dov PODE, 2010. Circulating Tumor M2 Pyruvate Kinase and Thymidine Kinase 1 Are Potential Predictors for Disease Recurrence in Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy. *Urology* [online]. **76**(2), 5131-5136 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/j.urology.2010.04.034. ISSN 00904295. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429510005959>

OCK, Chan-Young, Bhumsuk KEAM, Sehui KIM et al., 2016. Pan-Cancer Immunogenomic Perspective on the Tumor Microenvironment Based on PD-L1 and CD8 T-Cell Infiltration. *Clinical Cancer Research* [online]. **22**(9), 2261-2270 [cit. 2020-07-30]. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2834. ISSN 1078-0432. Dostupné z: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-15-2834>

PALSDOTTIR, Helga Bjork, Sverrir HARDARSON, Vigdis PETURSDOTTIR, Armann JONSSON, Eirikur JONSSON, Martin Ingi SIGURDSSON, Gudmundur Vikar EINARSSON a Tomas GUDBJARTSSON, 2012. Incidental Detection of Renal Cell Carcinoma is an Independent Prognostic Marker: Results of a Long-Term, Whole Population Study. *Journal of Urology* [online]. **187**(1), 48-53 [cit. 2020-07-30]. DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.025. ISSN 0022-5347. Dostupné z: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2011.09.025>

PAL, Sumanta K., Guru SONPAVDE, Neeraj AGARWAL et al., 2017. Evolution of Circulating Tumor DNA Profile from First-line to Subsequent Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *European Urology* [online]. **72**(4), 557-564 [cit. 2020-07-28]. DOI:

10.1016/j.eururo.2017.03.046. ISSN 03022838. Dostupné z:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283817302774>

PANTEL, Klaus a Catherine ALIX-PANABIÈRES, 2007. The clinical significance of circulating tumor cells. *Nature Clinical Practice Oncology* [online]. **4**(2), 62-63 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1038/ncponc0737. ISSN 1743-4254. Dostupné z:  
<http://www.nature.com/articles/ncponc0737>

PANTEL, Klaus, Ruud H. BRAKENHOFF a Burkhard BRANDT, 2008. Detection, clinical relevance and specific biological properties of disseminating tumour cells. *Nature Reviews Cancer* [online]. **8**(5), 329-340 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1038/nrc2375. ISSN 1474-175X. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nrc2375>

PAPWORTH, Karin, Anders BERGH, Kjell GRANKVIST, Börje LJUNGBERG, Johanna SANDLUND a Torgny RASMUSON, 2012. Osteopontin but not parathyroid hormone-related protein predicts prognosis in human renal cell carcinoma. *Acta Oncologica* [online]. **52**(1), 159-165 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.3109/0284186X.2012.693623. ISSN 0284-186X. Dostupné z:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2012.693623>

PATARD, J.-J., A. RODRIGUEZ, N. RIOUX-LECLERCQ, F. GUILLÉ a B. LOBEL, 2002. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU International* [online]. **90**(4), 358-363 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1046/j.1464-410X.2002.02910.x. ISSN 14644096. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1464-410X.2002.02910.x>

PATERLINI-BRECHOT, Patrizia a Naoual Linda BENALI, 2007. Circulating tumor cells (CTC) detection: Clinical impact and future directions. *Cancer Letters* [online]. **253**(2), 180-204 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/j.canlet.2006.12.014. ISSN 03043835. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383506006860>

RAJANDRAM, R., N.Y. YAP, J. PAILOOR, A.H.A. RAZACK, K.L. NG, T.A. ONG, C. MORAIS a G.C. GOBE, 2014. Tumour necrosis factor receptor-associated factor-1 (TRAF-1) expression is increased in renal cell carcinoma patient serum but decreased in cancer tissue compared with normal: potential biomarker significance. *Pathology* [online]. **46**(6), 518-522 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1097/PAT.000000000000145. ISSN 00313025. Dostupné z:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031302516305360>

REU, BJ a G RETTENMAIER, 1994. Der Nieren tumor als sonographischer zufallsbefund. *Ultraschal Med.* **15**(15), 163-7.

RINI, Brian I., Elizabeth R. PLIMACK, Viktor STUS et al., 2019. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [online]. **380**(12), 1116-1127 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714. ISSN 0028-4793. Dostupné z:  
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1816714>

RINI, Brian I, Thomas POWLES, Michael B ATKINS et al., 2019. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet* [online]. **393**(10189), 2404-2415 [cit. 2020-07-30]. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30723-8. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619307238>

RODRIGUEZ-RUBIO, F.I., F. DIEZ-CABALLERO, A. MARTIN-MARQUINA, J.I. ABAD a J.M. BERIAN, 1996. Incidentally detected renal cell carcinoma. *BJU International* [online]. **78**(1), 29-32 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1046/j.1464-410X.1996.00536.x. ISSN 1464-4096. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1464-410X.1996.00536.x>

ROSENBERG, R., R. GERTLER, J. FRIEDERICHS et al., 2002. Comparison of two density gradient centrifugation systems for the enrichment of disseminated tumor cells in blood. *Cytometry* [online]. **49**(4), 150-158 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1002/cyto.10161. ISSN 0196-4763. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cyto.10161>

ROSSI, S. H., R. HSU, C. BLICK et al., 2017. Meta-analysis of the prevalence of renal cancer detected by abdominal ultrasonography. *British Journal of Surgery* [online]. **104**(6), 648-659 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1002/bjs.10523. ISSN 00071323. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.10523>

*Screeningové programy MZČR* [online], 2020. Česká Republika: MZČR [cit. 2020-07-30]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/category/programy-a-strategie/screeningove-programy/>

SEIDEN, M V, P W KANTOFF, K KRITHIVAS et al., 1994. Detection of circulating tumor cells in men with localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* [online]. **12**(12), 2634-2639 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.12.2634. ISSN 0732-183X. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1994.12.12.2634>

ŞENBABAĞLU, Yasin, Ron S. GEJMAN, Andrew G. WINER et al., 2016. Tumor immune microenvironment characterization in clear cell renal cell carcinoma identifies prognostic and immunotherapeutically relevant messenger RNA signatures. *Genome Biology* [online]. **17**(1) [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1186/s13059-016-1092-z. ISSN 1474-760X. Dostupné z: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-016-1092-z>

SCHENA, F.P., F.P. SELVAGGI, L. GESUALDO, M. BATTAGLIA a Marco LOMBARDI, 2018. Malattie dei Reni e delle Vie Urinarie. *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche* [online]. **20**(3-4), 37-37 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1177/039493620802003-410. ISSN 0394-9362. Dostupné z: <https://journals.aboutscience.eu/index.php/gcnd/article/view/1546>

SCHMIDT, Thorsten, Christian HOHL, Patrick HAAGE, Marcus BLAUM, Dagmar HONNEF, Claudia WEIß, Gundula STAATZ a R. W. GÜNTHER, 2003. Diagnostic Accuracy of Phase-Inversion Tissue Harmonic Imaging Versus Fundamental B-Mode Sonography in the Evaluation of Focal Lesions of the Kidney. *American Journal of Roentgenology* [online].

**180**(6), 1639-1647 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.2214/ajr.180.6.1801639. ISSN 0361-803X. Dostupné z: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.180.6.1801639>

SINGANAMALA, Swathi a Ursula C. BREWSTER, 2011. Should screening for acquired cystic disease and renal malignancy be undertaken in dialysis patients?. *Seminars in Dialysis* [online]. **24**(4), 365-366 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2011.00908.x. ISSN 08940959. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1525-139X.2011.00908.x>

SOEKOJO, Cinnie, Sanjay DE MEL, Melissa OOI, Benedict YAN a Wee CHNG, 2018. Potential Clinical Application of Genomics in Multiple Myeloma. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **19**(6) [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.3390/ijms19061721. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/6/1721>

STARKE, Nathan, Nirmish SINGLA, Ahmed HADDAD a Yair LOTAN, 2016. Long-term outcomes in a high-risk bladder cancer screening cohort. *BJU International* [online]. **117**(4), 611-617 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1111/bju.13154. ISSN 14644096. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/bju.13154>

TAHBAZ, Rana, Marianne SCHMID a Axel S. MERSEBURGER, 2018. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence. *Current Opinion in Urology* [online]. **28**(1), 62-79 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000454. ISSN 0963-0643. Dostupné z: <https://journals.lww.com/00042307-201801000-00011>

TAKACOVA, MARTINA, MARIA BARTOSOVA, LUCIA SKVARKOVA et al., 2013. Carbonic anhydrase IX is a clinically significant tissue and serum biomarker associated with renal cell carcinoma. *Oncology Letters* [online]. **5**(1), 191-197 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.3892/ol.2012.1001. ISSN 1792-1074. Dostupné z: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2012.1001>

TANAKA, Toshiaki, Hiroshi KITAMURA, Toshihiko TORIGOE, Yoshihiko HIROHASHI, Eiji SATO, Naoya MASUMORI, Noriyuki SATO a Taiji TSUKAMOTO, 2011. Autoantibody against hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-3 is a potential serological marker for renal cell carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* [online]. **137**(5), 789-794 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1007/s00432-010-0940-6. ISSN 0171-5216. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00432-010-0940-6>

THOMPSON, Ian M. a Michael PEEK, 1988. Improvement in Survival of Patients with Renal Cell Carcinoma—The Role of the Serendipitously Detected Tumor. *Journal of Urology* [online]. **140**(3), 487-490 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)41698-3. ISSN 0022-5347. Dostupné z: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2941698-3>

THOMPSON, R. H., M. D. GILLETT, J. C. CHEVILLE et al., 2004. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. **101**(49), 17174-17179 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1073/pnas.0406351101. ISSN 0027-8424. Dostupné z: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0406351101>



THOMPSON, R. Houston, Haidong DONG a Eugene D. KWON, 2007. Implications of B7-H1 Expression in Clear Cell Carcinoma of the Kidney for Prognostication and Therapy. *Clinical Cancer Research* [online]. **13**(2), 709-715 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1868. ISSN 1078-0432. Dostupné z:

<http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-06-1868>

TOIYAMA, DAISUKE, NATSUKI TAKAHA, MASAHIDE SHINNOH et al., 2013. Significance of serum tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand as a prognostic biomarker for renal cell carcinoma. *Molecular and Clinical Oncology* [online]. **1**(1), 69-74 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.3892/mco.2012.35. ISSN 2049-9450. Dostupné z:

<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2012.35>

TRZPIS, Monika, Pamela M.J. MCLAUGHLIN, Lou M.F.H. DE LEIJ a Martin C. HARMSEN, 2007. Epithelial Cell Adhesion Molecule. *The American Journal of Pathology* [online]. **171**(2), 386-395 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070152. ISSN 00029440. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944010619724>

TSUI, KE-HUNG, OLEG SHVARTS, ROBERT B. SMITH, ROBERT FIGLIN, JEAN B. DE KERNION a ARIE BELLDEGRUN, 2000. RENAL CELL CARCINOMA: PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INCIDENTALY DETECTED TUMORS. *Journal of Urology* [online]. **163**(2), 426-430 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67892-5. ISSN 0022-5347. Dostupné z: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2805%2967892-5>

TSUI, KE-HUNG, OLEG SHVARTS, ROBERT B. SMITH, ROBERT FIGLIN, JEAN B. DE KERNION a ARIE BELLDEGRUN, 2000. RENAL CELL CARCINOMA: PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INCIDENTALY DETECTED TUMORS. *Journal of Urology* [online]. **163**(2), 426-430 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67892-5. ISSN 0022-5347. Dostupné z: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2805%2967892-5>

TURAJLIC, Samra, Hang XU, Kevin LITCHFIELD et al., 2018a. Deterministic Evolutionary Trajectories Influence Primary Tumor Growth: TRACERx Renal. *Cell* [online]. **173**(3), 595-61011 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.043. ISSN 00928674. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867418303751>

TURAJLIC, Samra, Hang XU, Kevin LITCHFIELD et al., 2018b. Tracking Cancer Evolution Reveals Constrained Routes to Metastases: TRACERx Renal. *Cell* [online]. **173**(3), 581-59412 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.057. ISSN 00928674. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867418303891>

*Ústav Zdravotnických Informací a Statistiky* [online], 2020. Česká Republika: NZIS [cit. 2020-07-30]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz>

VALASTYAN, Scott a Robert A. WEINBERG, 2011. Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell* [online]. **147**(2), 275-292 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.024. ISSN 00928674. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867411010853>

WAHLGREN, T, U HARMENBERG, P SANDSTRÖM, S LUNDSTAM, J KOWALSKI, M JAKOBSSON, R SANDIN a B LJUNGBERG, 2013. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000–2008). *British Journal of Cancer* [online]. **108**(7), 1541-1549 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1038/bjc.2013.119. ISSN 0007-0920. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/bjc2013119>

WANHAINEN, Anders, Rebecka HULTGREN, Anneli LINNÉ et al., 2016. Outcome of the Swedish Nationwide Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program. *Circulation* [online]. **134**(16), 1141-1148 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022305. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022305>

WEIKERT, S., H. BOEING, T. PISCHON et al., 2008. Blood Pressure and Risk of Renal Cell Carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *American Journal of Epidemiology* [online]. **167**(4), 438-446 [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1093/aje/kwm321. ISSN 0002-9262. Dostupné z: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwm321>

WHITE, Nicole M.A., Olena MASUI, Leroi V. DESOUZA et al., 2014. Quantitative proteomic analysis reveals potential diagnostic markers and pathways involved in pathogenesis of renal cell carcinoma. *Oncotarget* [online]. **5**(2), 506-518 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.18632/oncotarget.1529. ISSN 1949-2553. Dostupné z: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.1529>

WIEDSWANG, Gro, Elin BORGEN, Cecilie SCHIRMER, Rolf KÅRESEN, Gunnar KVALHEIM, Jahn M. NESLAND a Bjørn NAUME, 2006. Comparison of the clinical significance of occult tumor cells in blood and bone marrow in breast cancer. *International Journal of Cancer* [online]. **118**(8), 2013-2019 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1002/ijc.21576. ISSN 00207136. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.21576>

WIND, J., J.B. TUYNMAN, A.G.J. TIBBE, J.F. SWENNENHUIS, D.J. RICHEL, M.I. VAN BERGE HENEGOUWEN a W.A. BEMELMAN, 2009. Circulating tumour cells during laparoscopic and open surgery for primary colonic cancer in portal and peripheral blood. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* [online]. **35**(9), 942-950 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.12.003. ISSN 07487983. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798308018702>

WONG, G., K. HOWARD, A. C. WEBSTER, J. R. CHAPMAN a J. C. CRAIG, 2011. Screening for renal cancer in recipients of kidney transplants. *Nephrology Dialysis Transplantation* [online]. **26**(5), 1729-1739 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1093/ndt/gfq627. ISSN 0931-0509. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfq627>

WU, C. H., S. R. LIN, J. S. HSIEH et al., 2006. Molecular Detection of Disseminated Tumor Cells in the Peripheral Blood of Patients with Gastric Cancer: Evaluation of Their Prognostic Significance. *Disease Markers* [online]. **22**(3), 103-109 [cit. 2020-07-28].

DOI: 10.1155/2006/281315. ISSN 0278-0240. Dostupné z:  
<http://www.hindawi.com/journals/dm/2006/281315/abs/>

YAMAMOTO, Yoshiyuki, Motohide UEMURA, Kosuke NAKANO et al., 2018. Increased level and fragmentation of plasma circulating cell-free DNA are diagnostic and prognostic markers for renal cell carcinoma. *Oncotarget* [online]. **9**(29), 20467-20475 [cit. 2020-07-30]. DOI: 10.18632/oncotarget.24943. ISSN 1949-2553. Dostupné z: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.24943>

YATES, Lucy R. a Peter J. CAMPBELL, 2012. Evolution of the cancer genome. *Nature Reviews Genetics* [online]. **13**(11), 795-806 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1038/nrg3317. ISSN 1471-0056. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nrg3317>

YILDIZ, Ibrahim, Fatma SEN, Leyla KILIC et al., 2013. Serum M65 as a Biomarker for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer* [online]. **11**(3), 290-296 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.01.001. ISSN 15587673. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1558767313000025>

ZHU, Jason, Andrew J. ARMSTRONG, Terence W. FRIEDLANDER, Won KIM, Sumanta K. PAL, Daniel J. GEORGE a Tian ZHANG, 2018. Biomarkers of immunotherapy in urothelial and renal cell carcinoma: PD-L1, tumor mutational burden, and beyond. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* [online]. **6**(1) [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1186/s40425-018-0314-1. ISSN 2051-1426. Dostupné z: <http://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1186/s40425-018-0314-1>

ZIZZARI, Ilaria Grazia, Chiara NAPOLETANO, Andrea BOTTICELLI et al., 2018. TK Inhibitor Pazopanib Primes DCs by Downregulation of the  $\beta$ -Catenin Pathway. *Cancer Immunology Research* [online]. **6**(6), 711-722 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0594. ISSN 2326-6066. Dostupné z: <http://cancerimmunolres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/2326-6066.CIR-17-0594>

## 8 Seznam zkratek

ACTB – aktín beta gen  
AQP-1 – Aquaporine 1  
BAP 1- ubikvitín carboxyl terminální transferáza gen  
BHP – benigní hyperplazie prostaty  
CA – karbon anhydráza  
CK – cytokeratiny  
CRP – C reaktivní protein  
CTC – circulating tumor cells, cirkulující nádorové buňky  
DNA – deoxynukleová kyselina  
EDTA – kyselina ethylendiamintetraoctová  
ELISA – enzyme linked immunosorbent assay  
EMT – epiteliálně-mesenchymový přechod  
EpCAM - Epithelial Cell Adhesion Molecule  
ESRD – end stage renal disease  
FDA – Food ad drug administration – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv USA  
GGT – gamma glutamyl transferáza  
HIF – hypoxia induced factor  
HR – hazard ratio  
HSP 27 – Heat Shock Protein 27  
ICI – Immune checkpoint inhibitors  
IL – interleukin  
IARC - Mezinárodní agentura pro výzkum nádorových onemocnění  
LOH – lost of heterosigozity  
KDM5C – lyzín demethyláza 5C  
KIM – kidney injury molecule  
mAb – monoclonal antibody  
MET – protoonkogen – tyrozin kináza  
MMP – matrix metalloproteináza  
MUC1 – onkoprotein mucín 1  
NGAL – neurofilní s gelatinozou asociovaný Lipocalin  
NGS – sekvenování nové generace  
NMP – nuclear matrix protein  
MTOR – mammalian target of Rapamycin  
ORR – overall response rate  
OS – overall survival  
PBRM1 – gen polybromo 1  
PFS – progression free survival  
PHD3 – prolyl hydroxyláza 3  
PIK3CA - fosfatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase katalytická podjednotka Alpha  
PLIN2 – Perilipin 2  
PSA – prostatický specifický antigen  
PTEN – gen fosfatáza a tenzín homolog  
RCC – renální karcinom – renal cell carcinoma  
RNA – ribonukleová kyselina

SETD2 – gen histon lyzín N-metyl transferáza  
SMARCB1 - aktín  
stDNA – satellite DNA  
TAM – tumor associated macrophage  
TERT – reverzní transkriptáza telomer  
TK – thymidin kináza  
TNF – tumor necrosis factor  
TNM – TNM systém  
TME – tumor microenvironment  
TRAIL – tumor necrosis factor-related apoptosis factor  
UZ - ultrazvuk  
VEGF – vascular endothelial growth factor  
VHL – Von-Hippel Lindau  
WT – Wilmsův tumor

## 9 Seznam publikací doktoranda

### 8.1 Publikace, které jsou podkladem dizertace

a) s IF

**Klezl P**, Kaspar M, Klecka J, Richterova R, Stanc O, Burgetova A, Fischerova D, Dusek L, Popken G, Zatura F. (2018). The role of contrast-enhanced pulse inversion harmonic imaging (CEUS) and contrast-enhanced computed tomography (CECT) in the preoperative diagnosis of renal lesions.

*Urologe A*. 57(2):181-190. doi: 10.1007/s00120-018-0572-z. IF 0.401

**Klezl P**, Pospisilova E, Kolostova K, Sonsky J, Maly O, Grill R, Pawlak I, Bobek V. (2020). Detection of Circulating Tumor Cells in Renal Cell Carcinoma: Disease Stage Correlation and Molecular Characterization. *J Clin Med*. 7;9(5):1372. doi: 10.3390/jcm9051372 IF 5.583

b) bez IF

**Klézl P.**, Šonský J., Pospíšilová E., Kološtová K., Bobek V., Grill R. (2020). Vyšetření cirkulujících nádorových buněk u karcinomu ledviny *Ces Urol* 24(2):100-104

**Klézl P.**, Licková K., Šonský J., Fiala A., Nencka P., Grill R. (2018). Kazuistika pacientky s renálním karcinomem a metachronním postižením bilaterálních nadledvin a kontralaterální ledviny průběhu 16 let. *Ces Urol* 22(4):285-290

### 8.2 Publikace bez vztahu k tématu dizertace

a) s IF

Bakardjieva-Mihaylova V, Skvarova Kramarzova K, Slamova M, Svaton M, Rejllova K, Zaliova M, Dobiasova A, Fiser K, Stuchly J, Grega M, Rosova B, Zachoval R, **Klezl P**, Eis V, Kindlova E, Buchler T, Trka J, Boublikova L. *Cancers* (Basel). (2019).

Molecular Basis of Cisplatin Resistance in Testicular Germ Cell Tumors. 11(9):1316.  
doi: 10.3390/cancers11091316 IF 6.102

Gregušová A, **Klézl P**, Mašková V, Smíšková D, Pícha D, Malikova H. (2019). Acute Urinary Retention in Aseptic Meningitis: Meningitis-retention Syndrome. *Neuro Endocrinol Lett.* Nov;40(4):166-168.PMID: 32087091 IF 0.918

Hrudka J, Eis V, Šach J, **Klézl P**, Schilling S, Bandke D.(2018). Two synchronous malignancies in a single nephrectomy specimen. *Pathologe.* 39(1):65-70. doi: 10.1007/s00292-017-0401-y IF 0.586

Benešová M, Trejbalová K, Kučerová D, Vernerová Z, Hron T, Szabó A, Amouroux R, **Klézl P**, Hajkova P, Hejnar J. (2017). Overexpression of TET dioxygenases in seminomas associates with low levels of DNA methylation and hydroxymethylation. *Mol Carcinog.*;56(8):1837-1850. doi: 10.1002/mc.22638. Epub 2017 May 24 IF 3.825

Boublikova L, Bakardjieva-Mihaylova V, Skvarova Kramarzova K, Kuzilkova D, Dobiasova A, Fiser K, Stuchly J, Kotrova M, Buchler T, Dusek P, Grega M, Rosova B, Vernerova Z, **Klezl P**, Pesl M, Zachoval R, Krolupper M, Kubecova M, Stahalova V, Abrahamova J, Babjuk M, Kodet R, Trka J. (2016). Wilms tumor gene 1 (WT1), TP53, RAS/BRAF and KIT aberrations in testicular germ cell tumors. *Cancer Lett.* 376(2):367-76. doi: 10.1016/j.canlet.2016.04.016. Epub 2016 Apr 13 IF 6.375

Novák J, Bárta J, **Klézl P**. (2007). Karcinom Penisu. *Cas Lek Cesk* 146: 767-770 IF 0.26

b) bez IF

Čapka D., Mašková V., Kolombo I., **Klézl P.**, Nencka P., Šach J., Grill R. (018). Nediferencovaný sarkom ledviny šířící se do retroperitonea *Urol. Praxi* 19(4):188-191

Čapka D., Nencka P., **Klézl P.**, Kolombo I., Grill R. (2018). Laparoskopická pyeloplastika u 82leté pacientky s pelvis duplex *Urol. Praxi* 19(4):192-194

Čapka D., Kolombo I., **Klézl P.**, Nencka P., Mašková V., Štanc O., Soška M., Šonský J., Gregušová A., Hruška M., Grill R. (2017). Radikální cystektomie v éře ERAS *Urol. Praxi* 18(3):98-104

Hrušky M., Klézl P., Nencka P., Klečka J., Kolombo I., Jirásek T., Kujal P., Grill (2015). R.Liposarkom a ganglioneurom jako primární nádory retroperitonea, *Ces Urol* 5, 19(2):149-156

Kolombo I., Klézl P., Klečka J., Bittner L., Mašková V., Hruška M., Nencka P., Gregušová A., Jílek J., Baitler T., Grill R. (2014). Karcinom ledviny z pohledu urologa, *Onkologie* 8 (5): 201-207

Klečka J., Klézl P., Nencka P., Mašková V., Grill R. (2014). Příklad monstrózní benigní hyperplazie prostaty. *Ces Urol* 18(2):144-149

Endometrióza urogenitálního traktu Klečka J., Klézl P., Mašková V., Grill R. *Urol List* 2013; 11(3): 40-42

Klézl P., Richterová R., Štanc O., Klečka J., Zát'ura F.(2013).Objemný angiomyolipom pravé ledviny u mladé ženy. *Urol List* 11(4): 45-48

- Klézl P**, Stanc O, Richterová R, Gilbert Z, Zát'ura F. (2013). Benign fibroepithelial polyp of the ureter. *Cent European J Urol*. 66(2):168-71. doi: 10.5173/ceju.2013.02.art15. Epub 2013 Aug 13.
- Bárta J, Ryznarová Z, **Klézl P**, Zát'ura F, Adamová M, Kašpar M, Novák J. (2010). Postavení magnetické rezonance a magnetické rezonanční spektroskopie při detekci ca prostaty *Ces Urol* 14(3): 186 – 196
- Hoskovec D., Hladík E., Kašpar J., **Klézl P.**, Benková K., Varga J. 2005). Méně obvyklý sekundární tumor pankreatu *Ces.Slov.Gastroent.Hepatol* 59(4): 162-164
- Pavelková R, **Klézl P.** (2008). Epidermoidní cysta praeputia. *Ces Urol* 12(3): 05-208