

Predikce reziduálního onemocnění po chemoterapii u pokročilých NSGCT – má mikroRNA klinický přínos?

Prediction of residual disease after chemotherapy in advanced NSGCT – does microRNA provide clinical benefits?

Pokrivčák T.¹, Hrstka R.², Švancara J.³, Lakomý R.¹, Poprach A.¹, Staník M.⁴, Babánková I.⁵, Křístek J.⁶, Kiss I.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

² Výzkumné centrum aplikované molekulární onkologie, MOÚ, Brno

³ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

⁴ Oddělení urologické onkologie, Klinika operační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

⁵ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

⁶ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Souhrn

Východiska: Standardním postupem u pokročilých neseminomových germinálních nádorů varlat (NSGCT) po kurativní chemoterapii je chirurgická resekce reziduálních retroperitoneálních mas (RPLND). Přibližně u 40–50 % pacientů je však v resekátu přítomna pouze nekróza nebo fibróza. Sérové mikroRNA představují perspektivní biomarkery germinálních nádorů, které by mohly přispět k identifikaci reziduálního viabilního nádoru po systémové léčbě. Cílem práce bylo zhodnotit diagnostickou výtěžnost vybraných mikroRNA při predikci histopatologického nálezu u pacientů indikovaných k RPLND po chemoterapii. **Soubor pacientů a metody:** V letech 2021–2023 byl na Masarykově onkologickém ústavu analyzován soubor 18 pacientů s NSGCT klinického stadia II a III po ukončení kurativní chemoterapie. U všech pacientů byla před zahájením chemoterapie a následně před plánovaným operačním výkonem (RPLND) a po něm analyzována hladina pěti specifických sérových mikroRNA (miR-371a-3p, miR-223-3p, miR-383-3p, miR-517a-3p a miR-519a-3p). Výsledky byly korelovány s definitivním histopatologickým nálezem v resekátu s cílem posoudit diagnostickou výtěžnost a prediktivní hodnotu těchto biomarkerů pro přítomnost viabilního tumoru, teratomu nebo nekrózy. **Výsledky:** Do analýzy bylo zařazeno 18 pacientů s pokročilým NSGCT. Nejčastějším výchozím klinickým stadiem bylo stadium IIB (33 %; n = 6) a IIC (22 %; n = 4). Histologické vyšetření reziduální tkáně po PC-RPLND prokázalo nekrózu u 55 % (n = 10), teratom u 38 % (n = 7) a viabilní nádor u 5 % (n = 1) pacientů. Dynamika sérových tumorových markerů alfa-fetoprotein (AFP), lidský choriový gonadotropin (hCG) a laktátdehydrogenáza (LDH) vykazovala v celém souboru očekávaný pokles po zahájení systémové terapie, který přetrvával i po provedení RPLND. Medián hladiny AFP klesl z hodnoty 17,4 před zahájením terapie na 3,7 před RPLND a dále na 2,5 po RPLND. Podobný trend byl pozorován i u hCG a LDH. ROC analýza miRNA jako potenciálních prediktorů teratomu nebo viabilního nádoru po RPLND neprokázala dostatečnou diskriminační schopnost žádné z hodnocených proměnných. Hodnoty plochy pod křivkou se u většiny miRNA pohybovaly v rozmezí 0,45–0,70 a žádný z testovaných modelů nedosáhl statistické významnosti. **Závěr:** Sérové mikroRNA v současnosti nedosahují dostatečné senzitivity ani specifity pro rozhodování o indikaci chirurgické resekce reziduálních mas po chemoterapii u pacientů s NSGCT. Přestože tyto biomarkery vykazují vysoký diagnostický potenciál v jiných fázích onemocnění, jejich využití v postchemoterapeutické indikaci zůstává zatím omezené a chirurgická resekce reziduálních mas nadále představuje standardní součást kurativního postupu.

Klíčová slova

NSGCT – germinální nádory varlat – mikroRNA – miR-371a-3p – biomarkery – retroperitoneální lymfadenektomie – RPLND

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Tomáš Pokrivčák, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: tomas.pokrivcak@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 3. 2026

Přijato/Accepted: 12. 8. 2026

doi: 10.48095/ccko2026337

Summary

Background: Surgical resection of residual retroperitoneal masses (RPLND) is the standard of care for advanced non-seminomatous germ cell tumors of the testis (NSGCT) following curative chemotherapy. However, only necrosis or fibrosis is present in the resectate in approximately 40–50% of patients. Serum microRNAs represent promising biomarkers of germ cell tumors that could contribute to the identification of a residual viable tumor after systemic treatment. The aim of this study was to evaluate the diagnostic yield of selected microRNAs in predicting the histopathological findings in patients indicated for RPLND after chemotherapy. **Patients and methods:** A cohort of 18 patients with clinical stage II and III NSGCT was analyzed at the Masaryk Memorial Cancer Institute between 2021 and 2023 after completing curative chemotherapy. In all patients, levels of five specific serum microRNAs (miR-371a-3p, miR-223-3p, miR-383-3p, miR-517a-3p, and miR-519a-3p) were analyzed before beginning chemotherapy, and subsequently before and after the planned surgical procedure (RPLND). Results were correlated with the definitive histopathological findings in the resectate to assess the diagnostic yield and predictive value of these biomarkers for the presence of a viable tumor, teratoma, or necrosis. **Results:** Eighteen patients with advanced NSGCT were included in the analysis. The most frequent baseline clinical stages were stage IIB (33%; N = 6) and IIC (22%; N = 4). Histopathological examination of the residual tissue after PC-RPLND demonstrated necrosis in 55% (N = 10), teratoma in 38% (N = 7), and a viable tumor in 5% (N = 1). Serum tumor markers (alpha-fetoprotein – AFP, human chorionic gonadotropin – hCG, and lactate dehydrogenase – LDH) showed the expected decrease following the initiation of systemic therapy, which persisted after RPLND. The median AFP level decreased from 17.4 before therapy to 3.7 before RPLND and further to 2.5 after RPLND. A similar trend was observed for hCG and LDH. Receiver operating characteristic analysis of miRNAs as potential predictors of a teratoma or viable tumor after RPLND did not demonstrate sufficient discriminatory ability for any of the evaluated variables. Area under the curve values for most miRNAs ranged between 0.45 and 0.70, and none of the tested models reached statistical significance. **Conclusion:** Currently, serum microRNA levels do not reach sufficient sensitivity or specificity for decision-making regarding the indication of surgical resection of residual masses after chemotherapy in NSGCT patients. Although these biomarkers exhibit high diagnostic potential in other stages of the disease, their use in post-chemotherapy remains limited, and surgical resection of residual masses continues to represent a standard component of the curative approach.

Key words

NSGCT – testicular germ cell tumors – microRNA – miR-371a-3p – biomarkers – retroperitoneal lymph node dissection – RPLND

Úvod

Nádory z germinálních buněk (germ cell tumors – GCT) představují nejčastější solidní malignitu u mladých mužů. Přibližně 20–25 % neseminomových germinálních nádorů varlat (non-seminomatous germ cell tumors of the testis – NSGCT) je diagnostikováno v klinickém stadiu II a dalších 15–20 % ve stadiu III. Díky vysoké citlivosti na systémovou léčbu založenou na cisplatině dosahují pacienti s pokročilým onemocněním vysoké pravděpodobnosti vyléčení. I v případě nepříznivé prognózy dle IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) dosahuje tato skupina pacientů 5letého přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) v 54 % a 5letého celkového přežití (overall survival – OS) v 67 % [1].

K posouzení efektu léčby se standardně využívá monitorace hladin sérových nádorových markerů (alfa-fetoprotein (AFP), lidský choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin – hCG), laktátdehydrogenáza (LDH)) a kontrolní CT vyšetření hrudníku, břicha a pánve, případně magnetická rezonance, prováděné 3–4 týdny po ukončení posledního cyklu léčby. Pokud po ukončení systémové terapie přetrvává v retroperitoneu

reziduální ložisko o velikosti > 10 mm v transverzální rovině při současné negativitě nádorových markerů, je indikována chirurgická resekce – retroperitoneální lymfadenektomie (RPLND) [2–5]. Hlavním účelem tohoto výkonu je odstranění potenciálně viabilního tumoru nebo teratomu, který je rezistentní k chemoterapii a nese riziko další progresu (tzv. growing teratoma syndrome) či somatické transformace (histologická transformace teratomu do somatického maligního nádoru, např. sarkomu či karcinomu).

Zásadním klinickým problémem však zůstává nízká specifita současných zobrazovacích metod. Histologické vyšetření resekátu po 1. linii chemoterapie prokazuje nekroticko-fibrotické změny až u 40–50 % pacientů [6]. Tito pacienti jsou tak vystaveni riziku závažné pooperační morbidit, zahrnující zejména poškození sympatických nervových vláken s následnou retrográdní ejakulací a trvalou neplodností, aniž by z náročného výkonu měli přímý onkologický benefit. Současné konvenční biomarkery ani PET/CT nedokážou s dostatečnou přesností odlišit nekrózu od teratomu či viabilního nádoru v postchemoterapeutickém terénu [7].

V posledních letech se do popředí zájmu dostávají nové biomarkery na bázi mikroRNA (miRNA), zejména miR-371a-3p. Studie potvrzují její vysokou senzitivitu pro primární diagnostiku v rozmezí 93–96 %, specifitu blížíci se 100 % a plochu pod křivkou (area under curve – AUC) 0,97–0,98 [8,9]. Nicméně její role v predikci histologie u reziduálních mas po chemoterapii zůstává kontroverzní. Dieckmann et al. ve své práci prokázali senzitivitu 68,9 % pro identifikaci viabilního tumoru, avšak limitem byly případy s nízkým zastoupením viabilní složky (< 10 %), které unikaly detekci [10]. Zásadní data přinesla studie Thor et al. (SWENOTECA-MIR), která demonstrovala výrazný rozdíl ve výtěžnosti markeru podle klinického kontextu. Zatímco u pacientů se seminomem podstupujících primární RPLND vykazovala miR-371a-3p vysokou senzitivitu (74 %) i specifitu (100 %), ve skupině s neseminomem po kurativní chemoterapii v indikaci PC-RPLND (Post-Chemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection) senzitivita pro detekci viabilního nádoru dramaticky klesla na pouhých 9 % [11]. Teratomy i nekroticko-fibrotická tkáň vykazují v testech na miRNA konzistentní negativitu, což jako hlavní

limitaci potvrdila i recentní metaanalýza Kardousta et al. [12].

S ohledem na nekonzistentní výsledky dosavadních studií a potřebu validace těchto markerů v reálné klinické praxi jsme se zaměřili na zhodnocení prediktivního významu panelu pěti miRNA (miR-371a-3p, miR-223-3p, miR-383-3p, miR-517a-3p a miR-519a-3p) u pacientů s pokročilým NSGCT léčených na Masarykově onkologickém ústavu v Brně (MOÚ). Cílem práce bylo posoudit, zda dynamika hladin těchto miRNA před zahájením a po ukončení chemoterapie může zpřesnit indikaci k PC-RPLND a identifikovat pacienty, u kterých by bylo možné bezpečně zvolit observaci.

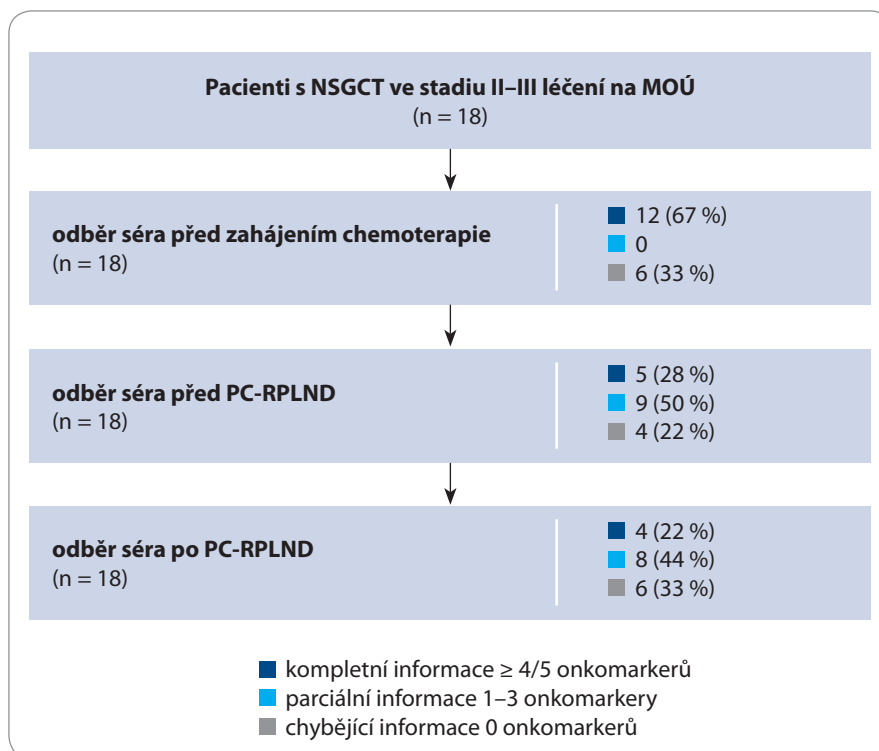
Soubor pacientů a metody

Soubor pacientů

V letech 2021–2023 byl na MOÚ retrospektivně analyzován soubor 18 pacientů s diseminovaným NSGCT v klinickém stadiu II–III po ukončení kurativní chemoterapie 1. linie. Inkluzním kritériem byla přítomnost reziduální retroperitoneální masy indikované k postchemoterapeutické RPLND (PC-RPLND) při normalizaci klasických sérových nádorových markerů (AFP, hCG, LDH). U všech pacientů byly z klinické dokumentace získány demografické a klinicko-patologické údaje, vč. věku v době diagnózy, histologie primárního tumoru a charakteru podané systémové léčby.

Odběr vzorků a analýza miRNA

Odběr séra k analýze miRNA probíhal ve spolupráci s Bankou biologického materiálu MOÚ u všech pacientů ve třech časových bodech – před zahájením chemoterapie, před plánovaným operačním výkonem (PC-RPLND) a v pooperačním období. Zkoumaný panel zahrnoval pět specifických miRNA (miR-371a-3p, miR-223-3p, miR-383-3p, miR-517a-3p a miR-519a-3p). Celková RNA byla izolována pomocí TRIZOL reagentu (Thermo Fisher Scientific, USA). Po izolaci RNA byla stanovena její čistota a koncentrace a proveden přepis do cDNA pomocí TaqMan™ Advanced miRNA cDNA Synthesis Kitu (Thermo Fisher Scientific, USA) s následnou preamplifikací 14 cyklů. Příslušné miRNA byly stanoveny pomocí



Obr. 1. Diagram souboru pacientů s NSGCT ve stadiu II–III léčených na MOÚ a dostupnost údajů o sérových mikroRNA v jednotlivých fázích sledování.

MOÚ – Masarykův onkologický ústav, NSGCT – neseminomový germinální nádor varlat, PC-RPLND – post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection

kvantitativní polymerázové řetězové reakce (QuantStudio 5) s použitím TaqMan MicroRNA Assays (vše Thermo Fisher Scientific, USA). Dostupnost a kompletnost dat (kompletní, parciální vs. chybějící informace) u celého souboru 18 pacientů v jednotlivých fázích sledování je přehledně znázorněna na obr. 1.

Statistické zpracování

Kategoriální proměnné byly popsány absolutními a relativními četnostmi. Spojité proměnné byly charakterizovány mediánem a interkvartilovým rozpětím, případně rozsahem (min–max). K posouzení rozdílů mezi skupinami (nekróza vs. viabilní tumor/teratom) byl použit neparametrický Mann-Whitneyův test. Diagnostická výkonnost jednotlivých miRNA byla hodnocena pomocí ROC (receiver operating characteristic) analýzy. Pro každý marker byla vypočtena AUC a stanovena optimální prahová hodnota (cut-off) na základě Youdenova indexu spolu s hodnotami senzitivity a specifity. Statistická významnost AUC

každého markeru byla hodnocena jednostranným z-testem proti nulové hypotéze H_0 : AUC = 0,5, přičemž standardní chyba AUC byla odhadnuta metodou dle Hanleyho et al. [13]. Analýzy byly provedeny v prostředí Python 3 s využitím knihoven scikit-learn (v. 1.8) a scipy (v. 1.17). Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací a schválena Etickou komisí MOÚ.

Výsledky

Charakteristika souboru a histopatologický nále

Do retrospektivní analýzy bylo zahrnuto 18 pacientů s NSGCT (klinické stadium II–III). Podrobná demografická a klinicko-patologická charakteristika souboru je uvedena v tab. 1. Histologické vyšetření reziduální tkáně po PC-RPLND prokázalo u 10 pacientů (55,6 %) nekrózu, u sedmi pacientů (38,9 %) teratom a u jednoho pacienta (5,6 %) viabilní nádor somatického typu. Pro účely prediktivní analýzy byli pacienti s teratomem a viabilním nádorem sloučeni do jedné skupiny (n = 8).

Tab. 1. Popis souboru (n = 18).

Charakteristika		Popisná statistika
Věk v době OE	(roky)	39,6 ± 12,2 37,5 (32,2; 46,2)
pT	1	8 (44,4 %)
	2	6 (33,3 %)
	3	2 (11,1 %)
	extragonadální	1 (5,6 %)
	neznámo	1 (5,6 %)
N	1	4 (22,2 %)
	2	9 (50 %)
	3	5 (27,8 %)
M	0	14 (77,8 %)
	1	1 (5,6 %)
	1a	2 (11,1 %)
	1b	1 (5,6 %)
Stadium	IIA	4 (22,2 %)
	IIB	6 (33,3 %)
	IIC	1 (5,6 %)
	IIIA	2 (11,1 %)
	IIIB	3 (16,7 %)
	IIIC	2 (11,1 %)
LVI	absence	9 (50,0 %)
	výskyt	7 (38,9 %)
	neznámo	2 (11,1 %)
Histologie*	embryonální karcinom	13 (72,2 %)
	yolk sac tumor	7 (38,9 %)
	teratom	6 (33,3 %)
	choriokarcinom	4 (22,2 %)
	seminom	9 (50,0 %)
Doba do zahájení CHT	(dny)	31,1 ± 13,7 29,0 (22,8; 34,8)
Kurativní terapie*	3× BEP	12 (66,7 %)
	4× BEP	5 (27,8 %)
	4× VIP	1 (5,6 %)
	6× CBDCA/etoposid	1 (5,6 %)

BEP – bleomycin, etoposid, cisplatina, CBDCA – karboplatina, CHT – chemoterapie, LVI – lymfovaskulární invaze, OE – orchiektomie, VIP – etoposid, ifosfamid, cisplatina

U spojitých proměnných je uveden průměr ± směrodatná odchylka a medián (dolní kvartil; horní kvartil), u kategoriálních proměnných je uvedena absolutní (relativní) četnost.

*Jeden pacient mohl mít kombinaci více histologií, resp. kurativních terapií, a součet relativních četností nemusí dávat 100 %.

Dynamika biomarkerů v průběhu léčby

Hladiny konvenčních nádorových markerů a sledovaného panelu miRNA v jednotlivých fázích léčby shrnuje tab. 2.

Dynamika sérových tumorových markerů AFP, hCG a LDH vykazovala v celém souboru očekávaný pokles po zahájení systémové terapie, který přetrvával i po provedení RPLND. Medián AFP

klesl z hodnoty 17,4 před zahájením terapie na 3,7 před RPLND a dále na 2,5 po RPLND. Podobný trend byl pozorován i u hCG a LDH. Zatímco u konvenčních markerů byl patrný postupný pokles jejich hladin v průběhu léčby, u miR-371a-3p došlo k výraznému snížení mediánu hladiny již před PC-RPLND (z 3,132 na 0,008).

Prediktory teratomu a viabilního nádoru (ROC analýza)

Výsledky ROC analýzy pro konvenční nádorové markery a panel miRNA jsou uvedeny v tab. 3. Analýza dynamiky miRNA markerů (miR-371a-3p, miR-223-3p, miR-383-3p, miR-517a-3p a miR-519a-3p) byla limitována neúplností dat a nízkým počtem validních měření v jednotlivých časových bodech. ROC analýza jednotlivých markerů hodnocených jako potenciální prediktory přítomnosti teratomu nebo viabilního nádoru po RPLND neprokázala dostatečnou diskriminační schopnost žádné z hodnocených proměnných. Hodnoty AUC se u většiny markerů pohybovaly v rozmezí 0,45–0,70 a žádný z testovaných modelů nedosáhl statistické významnosti.

Diskuze

Management pokročilých stadií NSGCT prošel v posledních desetiletích významným vývojem, jehož hlavním cílem zůstává maximalizace kurativního potenciálu při současné snaze o minimalizaci léčebné toxicity. Klíčovým bodem terapeutického algoritmu je hodnocení efektu iniciální chemoterapie. U pacientů, kteří dosáhnou parciální remise s reziduálním ložiskem > 10 mm v krátké ose a normalizovanými hladinami sérových nádorových markerů, zůstává standardem provedení PC-RPLND [14].

Hlavním klinickým dilematem je skutečnost, že u významné části těchto pacientů obsahuje reziduální ložisko pouze nekrózu či fibrózu, zatímco PC-RPLND představuje technicky náročný výkon spojený s rizikem perioperačních komplikací a dlouhodobé morbidity, zejména retrogradní ejakulace. Specifickou otázkou představuje management reziduí ≤ 1 cm. V případě kompletní remise nebo parciální remise s reziduem < 1 cm je dle současných

Tab. 2. Dynamika biomarkerů.

	před zahájením systémové terapie	před RPLND	po RPLND
AFP	17,4 (1,3; 1633,0) n = 18	3,7 (1,4; 19,4) n = 18	2,5 (1,6; 18,9) n = 16
hCG	42,3 (0,1; 310434,0) n = 18	0,1 (0,1; 14,3) n = 18	0,1 (0,1; 2,0) n = 16
LDH	3,66 (2,56; 17,53) n = 18	3,30 (2,10; 5,93) n = 18	2,59 (1,71; 3,45) n = 16
miR-371a-3p	3,132 (0,054; 163099,893) n = 11	0,008 (0,004; 3,132) n = 4	0,009 (0,007; 7448605,347) n = 3
miR-223-3p	39,466 (19,006; 83,420) n = 12	29,928 (3,054; 101,915) n = 14	51,721 (7,780; 104,111) n = 12
miR-383-3p	25,833 (5,421; 96,806) n = 12	25,912 (4,942; 200,000) n = 14	16,277 (1,942; 228,282) n = 12
miR-517a-3p	0,609 (0,042; 484491,629) n = 12	0,140 (0,012; 1,532) n = 10	0,320 (0,038; 1,777) n = 9
miR-519a-3p	0,014 (0,002; 0,165) n = 9	–	–

AFP – alfa-fetoprotein, hCG – lidský choriový gonadotropin, LDH – laktátdehydrogenáza, RPLND – retroperitoneální lymfadenektomie
V každém časovém bodě je uveden medián (minimum; maximum) a počet validních záznamů.

doporučení indikováno aktivní sledování. Role chirurgické resekce u těchto nálezů však zůstává kontroverzní, neboť přítomnost viabilního nádoru či teratomu nelze zcela vyloučit. Riziko recidivy při aktivním sledování se udává přibližně v rozmezí 6–9 %, což vyžaduje individuální rozhodování a pečlivou dis-kuzi s pacientem [15,16].

V tomto kontextu existuje zřejmá potřeba spolehlivého prediktivního biomarkeru, který by umožnil přesnou identifikaci pacientů s nekrotickými rezidui a potenciálně redukoval počet zbytečných chirurgických výkonů. Značná očekávání byla vkládána do cirkulujících miRNA, zejména do miR-371a-3p. Dosavadní studie prokázaly jejich vysokou diagnostickou přesnost v primodiagnostice germinálních nádorů, nicméně jejich role v postchemoterapeutickém nastavení zůstává nejasná.

Naše výsledky ukazují, že hladiny miR-371a-3p po ukončení chemoterapie klesají na minimální či nedetekovatelné hodnoty, a to i u pacientů s následně prokázaným teratomem v resekátu. Tento náleze je v souladu s biologickými vlastnostmi teratomu, který cluster miR-371a neexprimuje. Současně se zdá, že

ani u viabilní nádorové tkáně po chemoterapii nemusí být produkce cirkulujících miRNA dostatečná pro jejich spolehlivou detekci, což může souviset se změnami biologického chování nádorových buněk po expozici cytotoxické léčbě.

Zásadní limitací naší studie je malý počet pacientů a neúplnost dat v některých časových bodech, což omezuje statistickou sílu analýzy a neumožňuje formulovat definitivní závěry. Přesto jsou naše výsledky v souladu s publikovanými daty, která naznačují, že negativita miR-371a-3p po chemoterapii nemůže být v současnosti považována za dostatečné kritérium pro vynechání chirurgické resekce reziduálních mas.

Potenciálně perspektivní cestu představuje integrace cirkulujících miRNA s metodami strojového učení (machine learning) a radiomickými parametry z CT. Příkladem je studie Ozgun et al., která na souboru pacientů z biobanky British Columbia Cancer (GU176) prokázala, že kombinace radiomické signatury (tj. kvantitativních charakteristik extrahovaných z CT obrazu, popisujících texturu, heterogenitu a prostorové uspořádání nádorové tkáně) s rozšířeným

panelem miRNA (zahrnujícím kromě miR-371a-3p také miR-375-3p, která je specifitější pro teratomovou složku) výrazně zvyšuje přesnost predikce [17]. Jejich optimální model (CatBoost) dosáhl v nezávislém testovacím souboru AUC 0,83 (95% CI 0,68–0,98), přičemž radiomická signatura se ukázala být nejsilnějším nezávislým prediktorem ($p < 0,0001$). Tyto výsledky naznačují, že personalizace léčby po chemoterapii pokročilých NSGCT pravděpodobně nebude stát na jediném biomarkerovém testu, ale na komplexní integraci molekulárních a obrazových dat.

Navzdory limitovaným výsledkům v postchemoterapeutickém využití u pokročilých NSGCT vykazují miRNA v jiných klinických indikacích vysokou diagnostickou přesnost, která často převyšuje konvenční nádorové markery. V československém kontextu je významná práce Mego et al., která hodnotila klinickou využitelnost plazmatické miR-371a-3p u pacientů s germinálními nádory zahajujícími systémovou chemoterapii. Autoři prokázali asociaci vstupních hladin miR-371a-3p s rozsahem onemocnění, rizikovou skupinou dle IGCCCG a léčebnou odpovědí, přičemž

Tab. 3. Prediktory teratomu/viabilního nádoru – ROC analýza.

Proměnná	Nalezený práh	Senzi- tivita	Speci- ficita	TP	FP	TN	FN	AUC	p	n
AFP před CHT	23,5	0,75	0,7	6	3	7	2	0,706	0,384	18
hCG před CHT	382,4	0,375	0,8	3	2	8	5	0,488	0,304	18
LDH před CHT	inf.	0	1	0	0	10	8	0,238	0,223	18
miR371a před CHT	19346,9	0,5	1	2	0	7	2	0,5	0,309	11
miR223 před CHT	43,23	0,75	0,75	3	2	6	1	0,591	0,342	12
miR383 před CHT	34,72	0,5	0,75	2	2	6	2	0,469	0,298	12
miR517a před CHT	0,27	1	0,5	4	4	4	0	0,656	0,366	12
miR519a před CHT	0,17	0,5	1	1	0	7	1	0,643	0,36	9
AFP po CHT před RPLND	3	0,875	0,3	7	7	3	1	0,525	0,317	18
hCG po CHT před RPLND	12	0,125	0,9	1	1	9	7	0,463	0,295	18
LDH po CHT před RPLND	4,29	0,375	0,9	3	1	9	5	0,5	0,309	18
miR371a po CHT před RPLND	0,01	1	0,5	2	1	1	0	0,5	0,309	4
miR223 po CHT před RPLND	101,92	0,167	1	1	0	8	5	0,375	0,266	14
miR383 po CHT před RPLND	156,82	0,333	0,875	2	1	7	4	0,479	0,301	14
miR517a po CHT před RPLND	0,04	1	0,333	4	4	2	0	0,458	0,294	10
AFP po RPLND	2,3	0,714	0,444	5	5	4	2	0,516	0,314	16
hCG po RPLND	0,9	0,286	0,889	2	1	8	5	0,571	0,334	16
LDH po RPLND	2,61	0,714	0,667	5	3	6	2	0,667	0,369	16
miR371a po RPLND	0,01	1	1	2	0	1	0	1	0,5	3
miR223 po RPLND	51,88	0,8	0,714	4	2	5	1	0,657	0,366	12
miR383 po RPLND	228,28	0,2	1	1	0	7	4	0,457	0,294	12
miR517a po RPLND	0,17	1	0,6	4	2	3	0	0,65	0,363	9

AFP – alfa-fetoprotein, AUC – plocha pod křivkou, FN – falešně negativní, FP – falešně pozitivní, hCG – lidský choriový gonadotropin, CHT – chemoterapie, LDH – laktátdehydrogenáza, TN – správně negativní, TP – správně pozitivní, ROC – receiver operating characteristic, RPLND – retroperitoneální lymfadenektomie

negativita miR-371a-3p byla spojena s lepším PFS a OS [18]. Slibné výsledky byly publikovány v oblasti primární diagnostiky malých testikulárních lézí (STMs < 2 cm). Studie Chavarriaga et al. prokázala senzitivitu 68–88 % pro detekci GCT i u velmi malých ložisek (medián 14 mm), kde jsou klasické sérové markery velice často negativní [19]. Další výsledky studií Fankhausera et al. a Belgeho et al. shodně potvrzují miR-371a-3p jako excelentní marker relapsu u germinálních nádorů klinického stadia I (CS I) v rámci sledování (follow up) [20,21]. Relaps onemocnění byl díky miR-371a-3p zachycen signifikantně dříve než u konvenčních markerů a často i s předstihem oproti zobrazovacím metodám.

U pokročilejších stadií seminomů (CS IIA/B) vykazuje miR-371a-3p vysokou korelaci s histopatologickým nálezem v primární RPLND [11]. Tato vysoká prediktivní hodnota by mohla otevřít cestu k bezpečnější indikaci chirurgické léčby, resp. k eliminaci falešně pozitivních CT nálezů, které vedou k nadbytečné léčbě.

Závěr

Ačkoliv miRNA představují perspektivní skupinu biomarkerů u germinálních nádorů, jejich využití v predikci histopatologického nálezu po chemoterapii u NSGCT je v současnosti limitované. Negativita miR-371a-3p po chemoterapii nemůže být považována za

spolehlivé kritérium k vynechání chirurgické resekce. PC-RPLND tak i nadále zůstává standardní součástí kurativního postupu.

Dedikace

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a projektem LM2023033 – Síť českých biobank (BBMRI.cz).

Literatura

- Gillesen S, Sauvė N, Collette L et al. The International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) update: a model for predicting outcomes for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2021; 39(14): 1563–1574. doi: 10.1200/JCO.20.03296.
- Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33(4): 362–375. doi: 10.1016/jannonc.2022.01.002.

3. Patrikidou A, Cazzaniga W, Oing C et al. European Association of Urology guidelines on testicular cancer: summary of the 2026 guidelines. *Eur Urol* 2026; 90(2):163–174. doi: 10.1016/j.eururo.2026.03.021.
4. National Comprehensive Cancer Network. Testicular Cancer (Version 1.2026). [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf. [cit. 16. 3. 2026].
5. Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008; 53(3): 478–496. doi: 10.1016/j.eururo.2007.12.024.
6. Conduit C, Hong W, Martin F et al. A meta-analysis of clinicopathologic features that predict necrosis or fibrosis at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in individuals receiving treatment for non-seminoma germ cell tumours. *Front Oncol* 2022; 12: 931509. doi: 10.3389/fonc.2022.931509.
7. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in non-seminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008; 26(36): 5930–5935. doi: 10.1200/JCO.2008.17.1157.
8. Nappi L, Thi M, Lum A et al. Developing a highly specific biomarker for germ cell malignancies: plasma miR371 expression across the germ cell malignancy spectrum. *J Clin Oncol* 2019; 37(33): 3090–3098. doi: 10.1200/JCO.18.02057.
9. Badia RR, Abe D, Wong D et al. Real-world application of pre-orchietomy miR-371a-3p test in testicular germ cell tumor management. *J Urol* 2021; 205(1): 137–144. doi: 10.1097/JU.0000000000001337.
10. Dieckmann KP, Grobely F, Soave A et al. Serum levels of MicroRNA-371a-3p for predicting the histology of postchemotherapy residual masses of germ cell tumours. *Eur Urol Focus* 2024; 10(5): 851–857. doi: 10.1016/j.euf.2024.05.002.
11. Thor A, Myklebust MP, Grenabo Bergdahl A et al. miR-371a-3p predicting viable tumor in patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection for metastatic testicular cancer: the SWENOTECA-MIR Study. *J Urol* 2024; 212(5): 720–730. doi: 10.1097/JU.00000000000004164.
12. Kardoust Parizi M, Singla N, Daneshmand S et al. Diagnostic efficacy of serum microRNAs in predicting pathology of retroperitoneal lymph node dissection in patients with testicular germ cell tumors: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2025; 43(1): 192. doi: 10.1007/s00345-025-05571-y.
13. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143(1): 29–36. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063747.
14. Honecker F, Aparicio J, Berney D et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1658–1686. doi: 10.1093/annonc/mdy217.
15. Nason GJ, Jewett MAS, Bostrom PJ et al. Long-term surveillance of patients with complete response following chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol Oncol* 2021; 4(2): 289–296. doi: 10.1016/j.euo.2020.08.007.
16. Antonelli L, Ardizzone D, Ravi P et al. Risk of residual cancer after complete response following first-line chemotherapy in men with metastatic non-seminomatous germ cell tumour and International Germ Cell Cancer Cooperative Group intermediate/poor prognosis: A multi-institutional retrospective cohort study. *Eur J Cancer* 2023; 182: 144–154. doi: 10.1016/j.ejca.2022.12.032.
17. Ozgun G, Abdalvand N, Ozcan G et al. Machine learning model integrating computed tomography image-derived radiomics and circulating miRNAs to predict residual teratoma in metastatic nonseminoma testicular cancer. *JCO Clin Cancer Inform* 2025; 9: e2500105. doi: 10.1200/CCI-25-00105.
18. Mego M, van Agthoven T, Gronesova P et al. Clinical utility of plasma miR-371a-3p in germ cell tumors. *J Cell Mol Med* 2019; 23(2): 1128–1136. doi: 10.1111/jcmm.14013.
19. Chavarriaga J, Langleben C, Lobo J et al. MicroRNA as a liquid biomarker to detect malignancy in small testicular masses. *Eur Urol Oncol* 2025; 8(6): 1575–1582. doi: 10.1016/j.euo.2025.08.004.
20. Fankhauser CD, Christiansen AJ, Rothermundt C et al. Detection of recurrences using serum miR-371a-3p during active surveillance in men with stage I testicular germ cell tumours. *Br J Cancer* 2022; 126(8): 1140–1144. doi: 10.1038/s41416-021-01643-z.
21. Belge G, Dumlapinar C, Nestler T et al. Detection of Recurrence through microRNA-371a-3p Serum Levels in a Follow-up of Stage I Testicular Germ Cell Tumors in the DRKS-00019223 Study. *Clin Cancer Res* 2024; 30(2): 404–412. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0730.