

MUDr. Jan Špaček, Ph.D.,
Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
a kolektiv

IMUNOTERAPIE

V OTÁZKÁCH A ODPOVĚDÍCH

1 MECHANISMY ÚČINKU A PROTAGONISTÉ MODERNÍ IMUNOTERAPIE CHECKPOINT INHIBITORY

Ľudmila Eidová

1.1 ÚVOD DO IMUNOTERAPIE V ONKOLOGII

Poslední dekáda přinesla do onkologie zásadní změnu léčebného paradigmatu – imunoterapii. Zatímco klasická cytostatická léčba a cílené léky působí primárně přímo na nádorové buňky, imunoterapie je zaměřena na modulaci imunitního systému pacienta s cílem obnovit jeho schopnost kontrolovat či eliminovat nádor. Největšího klinického průlomu dosáhly inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi (immune checkpoint inhibitors, ICI), které blokují fyziologické mechanismy inhibice T lymfocytů, zneužívané nádorem k úniku z imunitního dohledu.

Imunoterapie ICI byla zpočátku indikována především u pacientů s pokročilými solidními tumory, které jsou typicky imunosenzitivní, jako je melanom nebo nemalobuněčný karcinom plic. V současnosti je již součástí standardní terapie celé řady pokročilých nádorových onemocnění, a to jak v monoterapii, tak v kombinaci s dalšími léčivy. U vybraných diagnóz se navíc uplatňuje i v adjuvantním či neoadjuvantním režimu. Právě v časných stádiích onemocnění lze očekávat nejvyšší efektivitu této léčby, neboť celková nádorová nálož je relativně nízká a heterogenita nádorových klonů je omezenější. V takovém kontextu má imunitní systém lepší předpoklady k dosažení úplné eradikace maligních buněk a k navození dlouhodobé protinádorové kontroly. Imunoterapie se tak stala jedním z klíčových pilířů moderní onkologické léčby.

Klinický úspěch ICI je založen na detailním porozumění mechanismům aktivace T lymfocytů, jejich následné regulaci a možnostem cílené blokády inhibičních drah. Základními a nejlépe prostudovanými osami jsou CTLA-4, regulující časnou fázi aktivace (priming) v lymfatických uzlinách, a PD-1/PD-L1, působící v efektorové fázi imunitní odpovědi v periferních tkáních a nádorovém mikroprostředí. Rostoucí pozornost je věnována také dalším kontrolním bodům, jako jsou LAG-3, TIM-3, TIGIT či VISTA, a dále komplexnímu vlivu nádorového mikroprostředí, metabolismu T lymfocytů a stromálních složek na účinnost imunoterapie. Přestože jde o léčebnou modalitu zásadního významu, významná část pacientů na ni nereaguje. Pochopení mechanismů primární i získané rezistence a validace spolehlivých prediktivních biomarkerů jsou proto stejně důležité jako samotný vývoj nových léčiv.

1.2 PRINCIP KONTROLNÍCH BODŮ IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Plnohodnotná aktivace T lymfocytu je podmíněna koordinovanou interakcí několika na sebe navazujících mechanismů. Základní podnět představuje rozpoznání peptidového antigenu receptorem T lymfocytů (TCR) v komplexu s molekulou MHC na povrchu antigen prezentující buňky (APC). Tento kontakt vede ke vzniku tzv. **imunologické synapse**, což je specializované rozhraní mezi T lymfocytem a APC, kde dochází k prostorově organizované koncentraci receptorů, ligandů a signálních molekul. V centrální části synapse se shromažďují komplexy TCR–MHC s přidruženými kinázami Lck a ZAP-70, zatímco v periferní zóně se nacházejí adhezivní molekuly (např. LFA-1 a ICAM-1), které stabilizují kontakt obou buněk. Tato organizace umožňuje vznik signálních mikroklastrů, v nichž se účinně propojují receptorové signály přes adaptorové molekuly LAT a SLP-76, což spouští kaskádu vedoucí k aktivaci transkripčních faktorů NF- κ B, NFAT a AP-1, a tím k inicializaci buněčné odpovědi.

Samotný antigenní podnět však není dostatečný. Pro plnou proliferaci a diferenciaci T lymfocytu je nezbytný současný kostimulační signál, který nejčastěji zprostředkovává interakce CD28 na T lymfocytu s ligandy B7-1 (CD80) a B7-2 (CD86) na povrchu APC. Absence této kostimulace vede k toleranci – T lymfocyt se dostává do stavu anergie nebo podléhá apoptóze, čímž je zabráněno autoimunitní reakci.

Konečně, významnou úlohu hraje také cytokinové prostředí, které je přítomno v okamžiku aktivace. Produkce interleukinu (IL) 12, interferonů I. typu a dalších mediátorů antigen prezentujícími buňkami formuje polarizaci T lymfocytu směrem k jednotlivým efektorovým subpopulacím (např. Th1, Th17 nebo cytotoxickým CD8+ buňkám) a určuje charakter výsledné imunitní odpovědi.

Protože nadměrná nebo dlouhotrvající aktivace T lymfocytů by vedla k autoimunitě a poškození tkání, disponuje imunitní systém soustavou inhibičních receptorů, tzv. **kontrolních bodů** (immune checkpoints). Tyto receptory, mezi něž patří zejména např. CTLA-4 a PD-1, modulují intenzitu a kvalitu signální kaskády vycházející z TCR, zvyšují aktivační práh T lymfocytů a regulují délku trvání imunitní odpovědi. Fyziologicky tak zajišťují homeostatickou rovnováhu mezi efektivní obranou a prevencí autoimunitních reakcí.

Nádorové buňky a jejich mikroprostředí však tyto regulační mechanismy cíleně využívají k vlastní ochraně před imunitou. Například indukují expresi PD-L1 na nádorových i stromálních buňkách, rekrutují typicky imunosupresivní buňky, jako jsou regulační T lymfocyty (Treg), myeloidní supresorové buňky a M2-polarizované makrofágy, a vytvářejí prostředí charakterizované hypoxií a přítomností imunosupresivních cytokinů, jako jsou TGF- β a IL-10.

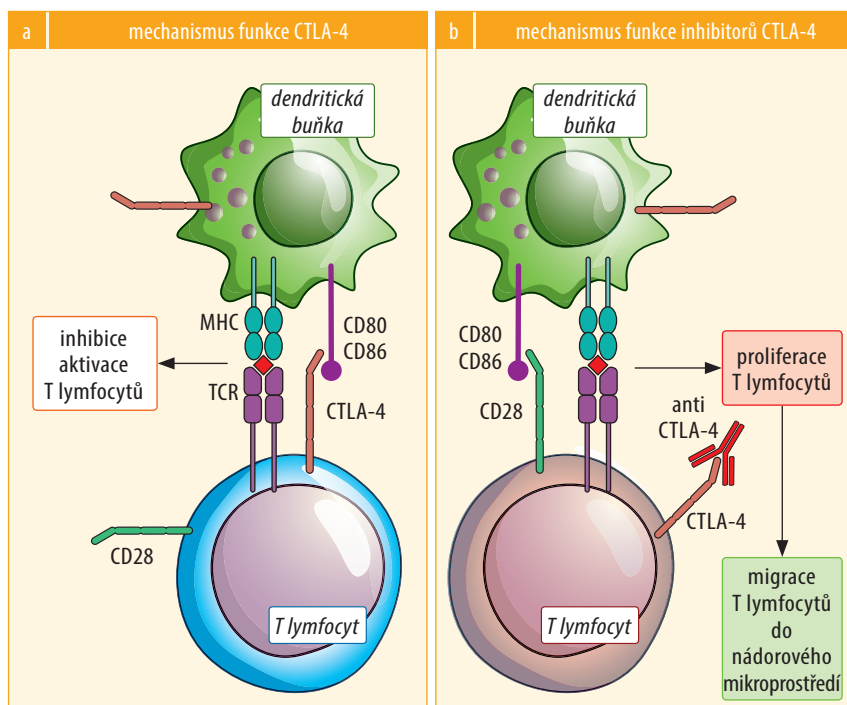
Kontrolní body zasahují i metabolismus T lymfocytů. Aktivovaný T lymfocyt přechází na aerobní glykolýzu a potřebuje dostatek glukózy a aminokyselin ke správnému fungování. PD-1 signalizace přes SHP2 kinázu tlumí dráhu PI3K/AKT/mTOR, snižuje příjem glukózy a stimuluje T lymfocyt k úspornější oxida-

ci mastných kyselin, což omezuje jeho cytotoxickou kapacitu. Nádor současně konkuruje s T lymfocyty o živiny a vytváří kyselé a hypoxické prostředí, které zvyšuje imunosupresivní populace buněk jako Treg a myeloidní supresorové buňky.

1.3 HLAVNÍ CHECKPOINTY A JEJICH INHIBITORY

1.3.1 CTLA-4: regulátor primingu a strážce prahu aktivace

CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) je základní inhibiční receptor – **kontrolní bod**, který se uplatňuje především v místech primární aktivace T lymfocytů, tzv. primingu, tedy zejména v sekundárních lymfatických orgánech, kde dochází k prvnímu setkání naivních T lymfocytů s antigenem (obr. 1.1a). Regulace aktivity T lymfocytu probíhá prostřednictvím kompetice vazby ligandů B7-1 (CD80) a B7-2 (CD86), lokalizovaných převážně na APC, s dvěma receptory na T lymfocytech – **stimulačním CD28** a **inhibičním CTLA-4**. Pokud převládá



Obr. 1.1 Regulátor primingu; a) mechanismus funkce CTLA-4, b) mechanismus funkce inhibitorů CTLA-4. Zdroj: [11]

signál zprostředkovaný CD28, dochází k aktivaci intracelulárních drah PI3K/AKT a k plné aktivaci T lymfocyty. CTLA-4 má vyšší aviditu i afinitu k B7 ligandům než CD28. Pokud tedy dochází k preferenční vazbě na CTLA-4, intracelulární aktivací signální dráhy se nespustí a aktivace T lymfocyty je potlačena. Exprese CTLA-4 na povrchu T lymfocytů je dynamicky regulována. V klidových stavech se CTLA-4 nachází převážně v intracelulárních vezikulách, avšak po stimulaci TCR dochází k jeho translokaci na buněčný povrch.

Mezi klinicky nejčastěji používané inhibitory CTLA-4 patří ipilimumab a tremelimumab, jedná se o monoklonální protilátky. Tyto imunomodulační látky blokují vazbu CTLA-4 na jeho ligandy a tím odstraňují negativní regulaci časné aktivace T lymfocytů v sekundárních lymfatických orgánech (obr. 1.1b).

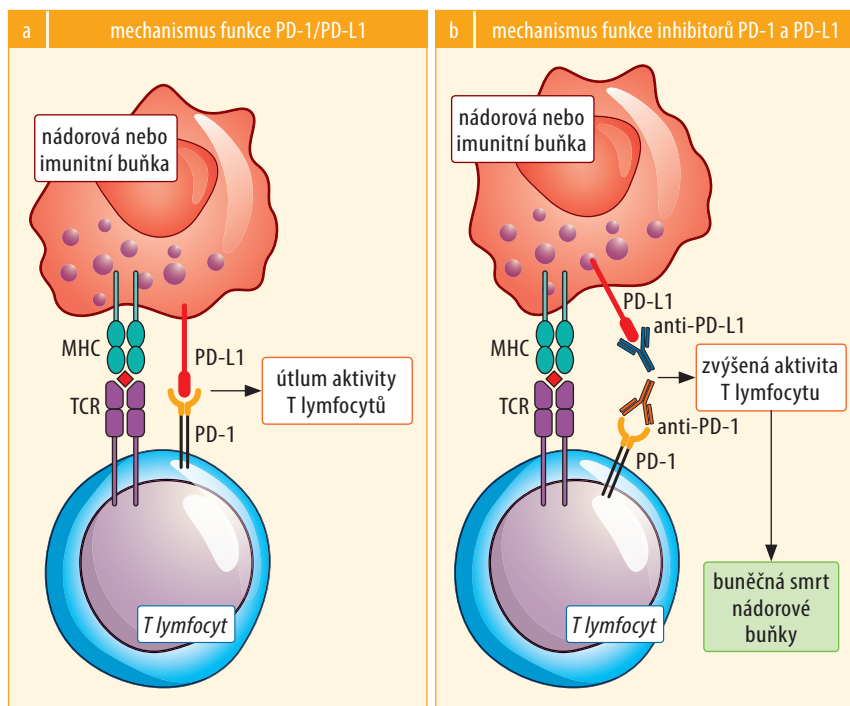
Specifickým rysem terapie inhibitory CTLA-4 je možnost navození dlouhodobé léčebné odpovědi onemocnění u části pacientů, jak bylo prokázáno zejména u maligního melanomu, renálního karcinomu nebo nemalobuněčného karcinomu plic. Podíl nemocných profitujících z této léčby se však mezi jednotlivými diagnózami výrazně liší. Léčba inhibitory CTLA-4 je spojena s vyšším výskytem a závažností autoimunitních nežádoucích účinků ve srovnání s jinými ICI.

1.3.2 PD-1/PD-L1: blok efektorové fáze v tkáních

PD-1 (programmed cell death-1) představuje další klíčový inhibiční receptor, jehož funkce je složitější a komplexnější než u CTLA-4. Exprimuje se především na aktivovaných T a B lymfocytech a po vazbě na své ligandy PD-L1 a PD-L2, které mohou být přítomny na celé řadě buněk, reguluje aktivitu lymfocytů zejména v periferních tkáních a v nádorovém mikroprostředí. Mechanismus účinku PD-1 je založen na zpětnovazebném principu: po aktivaci T lymfocyty dochází k indukci exprese PD-1, zatímco exprese jeho ligandů je stimulována prozánětlivými cytokiny prostředí, zejména interferonem γ . Vazba PD-L1/PD-L2 na PD-1 vede k rekrutaci tyrosinkinázy SHP-2, která defosforyluje klíčové komponenty TCR signální dráhy a tím tlumí aktivaci lymfocytů. Dále se ukazuje, že po vazbě PD-1 na ligandy PD-L1/PD-L2 dochází také k defosforylaci CD28, což působí jako další mechanismus snížení aktivace T lymfocytů (obr. 1.2a).

Z funkčního hlediska PD-1 představuje mechanismus, který omezuje lokální aktivaci lymfocytů v periferních tkáních, čímž brání jejich nadměrnému poškození během chronické stimulace. Na rozdíl od CTLA-4, který reguluje především časnou fázi primingu T lymfocytů v sekundárních lymfatických orgánech, PD-1 působí hlavně ve fázi efektorové odpovědi v místě zánětu či nádoru.

V klinické praxi patří inhibitory PD-1 a PD-L1 k nejčastěji používaným imunoterapeutickým protilátkám. Do skupiny **anti-PD-1** patří **pembrolizumab**, **nivolumab** a **cemiplimab**, zatímco mezi **anti-PD-L1** řadíme **atezolizumab**, **durvalumab** a **avelumab** (obr. 1.2b). Obě skupiny cílí na stejnou signální osu, přesto se mohou lišit v některých účincích. Tyto rozdíly souvisejí s vlastnostmi tzv. Fc fragmentu, což je část protilátky tvořená konstantní oblastí těžkých řetěz-



Obr. 1.2 Blok efektorové fáze v tkáních; a) mechanismus funkce PD-1, b) mechanismus funkce inhibitorů PD-1 a PD-L1. Zdroj: [11]

ců. Zatímco Fab fragment váže antigen, Fc fragment zprostředkovává interakce s receptory na imunitních buňkách a se složkami komplementu a tím umožňuje efektorové mechanismy, jako je protilátkami zprostředkovaná buněčná cytotoxicita (antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC). Anti-PD-L1 protilátky si tuto schopnost častěji zachovávají, což může vést k přímému usmrcování PD-L1-pozitivních buněk. Klinický význam těchto rozdílů se liší podle nádorové diagnózy a není univerzálně platný.

Blokáda signální osy PD-1/PD-L1 vede k obnovení aktivity T lymfocytů. Tím se obnovuje jejich schopnost proliferace, produkce cytotoxických mediátorů a dlouhodobé perzistence v nádorovém mikroprostředí. Dochází tak k částečnému zvrácení funkčního vyčerpání (exhausce) T lymfocytů a k posílení protinádorové imunitní odpovědi.

1.3.3 LAG-3, TIM-3, TIGIT a VISTA: další vrstvy inhibice

LAG-3 (lymphocyte activation gene-3) je inhibiční receptor exprimovaný na aktivovaných T lymfocytech, který se s vysokou afinitou váže na MHC II molekuly.

Vazba LAG-3 v kombinaci s jeho oligomerizací vede k utlumení aktivačních signálů a omezuje proliferaci i efektorové funkce jak CD4+, tak CD8+ T lymfocytů. Vedle MHC II byly popsány i další významné ligandy, jako fibrinogen-like protein 1 (FGL-1), galektin-3 a LSEctin, které rozšiřují spektrum působení tohoto receptoru v nádorovém mikroprostředí.

TIM-3 je inhibiční receptor na T lymfocytech, který se váže na galektin-9, fosfatidylserin a HMGB1. Podílí se na regulaci Th1 odpovědi a jeho zvýšená exprese je typická pro pokročilou exhausci T lymfocytů.

TIGIT působí vazbou na PVR (CD155) a PVRL2 (CD112), kde soutěží s kostimulačním receptorem DNAM-1 (CD226). Tím tlumí funkci T lymfocytů i NK-buněk a přispívá k imunosupresi.

VISTA je exprimována na T lymfocytech i myeloidních buňkách. Zvyšuje práh aktivace TCR a její účinek se uplatňuje zejména v hypoxickém a kyselém nádorovém mikroprostředí.

Tyto dráhy se častěji aktivují komplementárně a jsou kandidáty pro duální či sekvenční blokádu při selhání anti-PD-1/PD-L1.

1.4 NÁDOROVÉ MIKROPROSTŘEDÍ

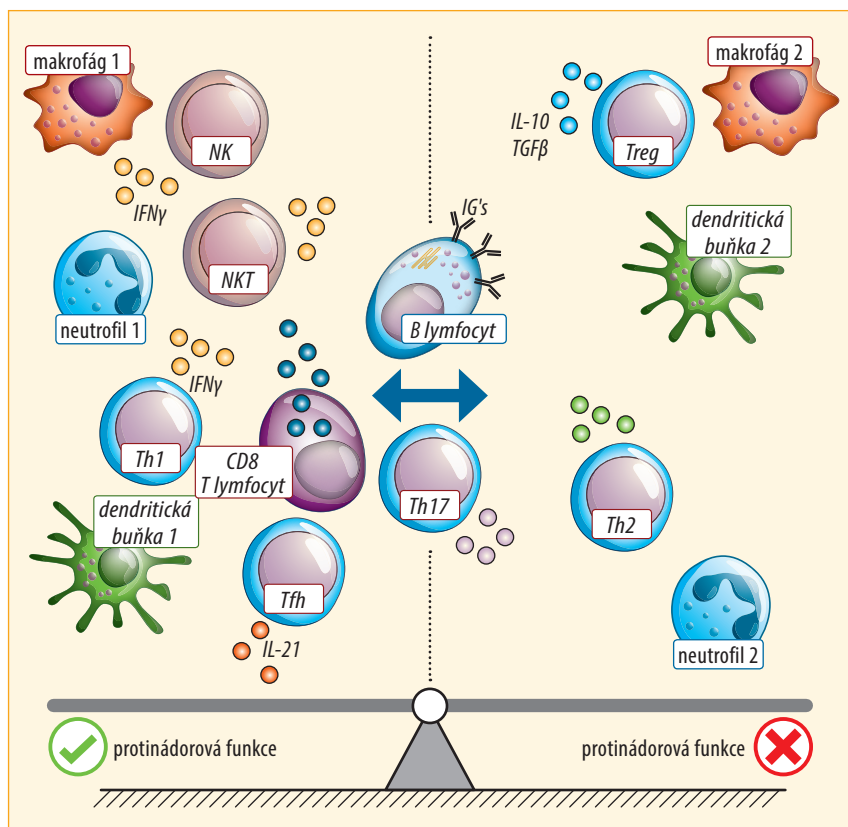
Nádorové mikroprostředí (tumor microenvironment, TME) je komplexní a dynamický ekosystém, který hraje zásadní roli v progresi, angiogenezi, invazi a metastazování nádoru (obr. 1.3). Kromě nádorových buněk samotných jej tvoří stromální buňky, buňky imunitního systému, endotelové a pericytární buňky, fibroblasty, složky extracelulární matrix a další faktory, jako jsou cytokiny, růstové faktory a chemokiny. Tyto komponenty spolu vzájemně interagují a vytvářejí dynamické prostředí, které může růst nádoru podporovat nebo naopak brzdít. Někdy se používá termín imunitní nádorové mikroprostředí (tumor immune microenvironment, TIME), to zahrnuje všechny imunitní buňky přítomné v nádoru a jimi produkované cytokiny a chemokiny. Imunitní buňky v TIME mohou působit jak protinádorově, tak pronádorově. Jejich výsledný efekt závisí na zastoupení jednotlivých subpopulací, jejich funkčním stavu a na rovnováze mezi prozánětlivými a imunosupresivními cytokiny. Nádory s převahou aktivních efektorových imunitních buněk jsou označovány jako imunologicky „horké“ a obvykle vykazují lepší odpověď na imunoterapii. Naopak nádory s dominancí supresivních mechanismů a minimální imunitní infiltrací se označují jako imunologicky „studené“ a jsou spojeny s horší prognózou a malou účinností ICI.

Významnou složku nádorového mikroprostředí představují tumor infiltrující lymfocyty (TIL), které zahrnují všechny populace lymfocytů schopných pronikat do nádorové tkáně. Nejčastěji se jedná o CD8+ cytotoxické T lymfocyty a CD4+ pomocné nebo regulační T lymfocyty, významnou roli však mohou hrát i B lymfocyty či NK buňky.

CD8+ cytotoxické T lymfocyty představují klíčové efektory protinádorové imunity. Pomocí prezentovaných antigenů přímo rozpoznávají a eliminují nádorové buňky. Vyšší zastoupení CD8+ TIL, zejména ve stromální složce tumoru, je opakovaně spojováno s lepší prognózou i s vyšší účinností imunoterapie ICI.

Role CD4+ T lymfocytů je komplexnější. Subpopulace Th1 podporuje protinádorovou imunitu produkcí cytokinů (např. IFN- γ), které aktivují další imunitní buňky. Naopak Th2 lymfocyty, charakterizované tvorbou IL-4, IL-5 a IL-13, mohou podporovat imunosupresivní prostředí. Th17 lymfocyty produkují IL-17 a jejich vliv se jeví oboustranný – v závislosti na kontextu mohou přispívat k protinádorové imunitě, ale i k podpoře tumorogeneze.

Zcela zásadní je přítomnost regulačních CD4+ T lymfocytů (Treg). Tyto buňky působí imunosupresivně, potlačují aktivaci efektorových T lymfocytů a sekreční aktivitou (např. IL-10, TGF- β , IL-35) přispívají k nádorové toleranci.



Obr. 1.3 Zjednodušené schéma protinádorových a pronádorových imunitních buněk v nádorovém mikroprostředí. Zdroj: [12]

Vysoká infiltrace Treg, zejména těch exprimujících transkripční faktor FoxP3, je spojena s horší prognózou a s nižší účinností jak chemoterapie, tak imunoterapie.

Klinický význam TIL se ukazuje u více diagnóz: u karcinomu prsu existuje standardizovaná kvantifikace TIL, u kolorektálního karcinomu byl zaveden systém **Immunoscore** založený na hodnocení CD3+ a CD8+ lymfocytů v centru tumoru a na invazivním okraji, a u nemalobuněčného karcinomu plic byla prokázána prognostická i prediktivní hodnota některých subpopulací TIL. Obecně vyšší zastoupení CD8+ a CD20+ TIL koreluje s příznivější prognózou, naopak vyšší zastoupení Treg je spojeno s agresivnějším chováním nádoru.

B lymfocyty se v nádorovém mikroprostředí uplatňují zejména prostřednictvím produkce protilátek, prezentace antigenů a tvorby terciárních lymfoidních struktur, kde podporují aktivaci T lymfocytů a mohou přispívat k účinnosti i toxicitě imunoterapie.

Makrofágy asociované s nádorem (TAM) jsou další klíčovou složkou TIME. Jejich fenotyp se pohybuje mezi prozánětlivým, protinádorovým typem M1 a imunosupresivním, pronádorovým typem M2. Zatímco M1 makrofágy dominují v časných stádiích a podporují eliminaci nádoru, M2 makrofágy převládají při progresi, kdy podporují angiogenezi, invazivitu, metastazování a tvorbu nádorových kmenových buněk. Poměr mezi M1 a M2 fenotypem tak do značné míry určuje výsledný vliv TAM na průběh onemocnění.

Myeloidní supresorové buňky (MDSC) tvoří heterogenní populaci nezralých myeloidních buněk s výrazným imunosupresivním účinkem. V nádoru se hromadí pod vlivem nádorových signálů a potlačují funkci T lymfocytů produkci arginázy I, oxidů dusíku či reaktivních forem kyslíku. Přispívají tak k imunitnímu úniku nádoru a jsou spojeny s rezistencí na chemoterapii, radioterapii i imunoterapii.

Důležitou roli v TME hrají také dendritické buňky, které fungují jako profesionální antigen prezentující buňky a zajišťují propojení vrozené a adaptivní imunity. Jejich schopnost aktivovat T lymfocyty může být nádorovým prostředím tlumena, zejména působením VEGF nebo imunosupresivních cytokinů. Rozlišujeme dva hlavní funkční fenotypy: DC1, které produkují IL-12, podporují Th1 odpověď a aktivaci cytotoxických CD8+ T lymfocytů, a DC2, které se vyznačují produkcí IL-10 a podporují naopak Th2 odpověď s převážně imunosupresivním a protolerančním působením.

NK buňky mají rovněž potenciál přímo likvidovat nádorové buňky, ale jejich funkce bývá v TME často oslabena nedostatečnou expresí aktivačních ligandů či přítomností inhibičních signálů.

Významná je i stromální složka TME, především fibroblasty asociované s nádorem (CAF). Ty produkují cytokiny, růstové faktory a komponenty extracelulární matrix, čímž modulují chování nádorových i imunitních buněk, podporují angiogenezi a mohou vytvářet fyzikální bariéru bránící infiltraci T lymfocytů. Endotelové buňky a pericyty určují podobu cévního zásobení, které bývá chaotické a nepravidelné, což přispívá k hypoxii a dalšímu udržování imunosupresivního prostředí.

Celkově lze shrnout, že nádorové mikroprostředí představuje dynamickou a heterogenní síť interakcí mezi nádorovými buňkami, stromálními složkami a imunitním systémem. Rovnováha mezi efektorovými a supresivními imunitními mechanismy rozhoduje o průběhu onemocnění, prognóze pacienta i účinnosti protinádorové terapie. Porozumění TME je proto klíčové pro vývoj nových léčebných strategií, které se snaží nejen přímo zasáhnout nádorové buňky, ale také přetvořit mikroprostředí směrem k imunologicky „horkému“ fenotypu.

1.5 KOMBINACE CHECKPOINT INHIBITORŮ

Účinnost terapie ICI je podmíněna složitou interakcí mezi T lymfocyty a nádorovým mikroprostředím. Přestože inhibitory CTLA-4 nebo PD-1/PD-L1 přinesly zásadní průlom v léčbě řady malignit, klinická zkušenost ukazuje, že odpověď nastává jen u části nemocných. Jednou z hlavních cest, jak tuto limitaci překonat, je racionální kombinace imunoterapie s dalšími modalitami léčby, ať již s jinými checkpoint inhibitory, cytostatiky, antiangiogenní terapií či radioterapií. Základním principem těchto přístupů je využití komplementárních mechanismů účinku, které mohou vést k rozšíření repertoáru aktivovaných klonů, zvýšení imunogenicity nádoru a příznivé remodelaci mikroprostředí. Kombinované režimy tak umožňují dosáhnout vyšší frekvence a hloubky léčebných odpovědí, byť za cenu zvýšeného rizika toxicity, které vyžaduje pečlivé klinické řízení.

Kombinace blokády CTLA-4 a PD-1 využívá komplementárního působení obou drah. Inhibice CTLA-4 v lymfatických uzlinách snižuje aktivační práh T lymfocytů a umožňuje expanzi širšího repertoáru nově rekrutovaných klonů. Současná blokáda PD-1 pak podporuje perzistenci a funkční kapacitu efektorových T lymfocytů v nádoru. Výsledkem je vyšší četnost i hloubka léčebných odpovědí a delší doba kontroly onemocnění. Tento přístup je ovšem provázen vyšším rizikem imunitně podmíněných nežádoucích účinků.

Kombinace s chemoterapií je založena na konceptu imunogenní buněčné smrti. Některá cytostatika indukují uvolnění signálních molekul, které fungují jako tzv. damage-associated molecular patterns (DAMP). Ty podporují fagocytózu nádorových buněk, aktivaci vzorců rozpoznávajících receptorů a maturaci dendritických buněk. Další mechanismy zahrnují přechodnou lymfodepleci se snížením zastoupení regulačních T lymfocytů a myeloidních supresorových buněk, zvýšení dostupnosti nádorových epitopů pro priming a podporu efektorové infiltrace tumoru. Z praktického hlediska je kombinace výhodná i díky rychlejšímu nástupu účinku chemoterapie, který poskytuje časový prostor pro rozvoj imunitně zprostředkované kontroly nádoru.

Kombinace s antiangiogenní léčbou cílí na cévní a stromální složku nádorového mikroprostředí. Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) inhibuje maturaci dendritických buněk, podporuje expanzi regulačních T lymfocytů a myeloidních supresorových buněk, zvyšuje permeabilitu a chaotickou architekturu

tumorózní vaskulatury, prohlubuje hypoxii a indukuje expresi imunosupresivních molekul (např. IDO). Blokáda VEGF vede k remodelaci nádorové vaskulatury, která zlepšuje perfuzi a usnadňuje diapedézu efektorových T lymfocytů do nádoru, čímž přispívá k méně supresivnímu mikroprostředí.

Radioterapie, ačkoli nejde o farmakologického partnera, má významný imunomodulační potenciál. Lokální ozáření uvolňuje nádorové antigeny, zvyšuje expresi MHC I na nádorových buňkách a mění profil cytokinů a chemokinů v ozářené tkáni. Tyto děje mohou vést k tzv. abскопálnímu efektu, tedy imunitní odpovědi i mimo ozářené ložisko, jejíž intenzita je potencována současným podáním checkpoint inhibitorů. Optimální dávka a frakcionace radioterapie k dosažení této synergie však zůstávají předmětem výzkumu.

Nové strategie zahrnují bispecifické protilátky (např. současná blokáda PD-L1 a LAG-3 či PD-L1 a TGF- β), kombinace s rekombinantními cytokiny (IL-2/IL-15 muteiny), terapeutické vakcíny zaměřené na neoantigeny nebo kombinaci s buněčnými terapiemi (CAR-T/TCR-T).

1.6 PREDIKTIVNÍ BIOMARKERY IMUNOTERAPIE

Imunoterapie se stala nedílnou součástí léčby řady nádorových onemocnění, přesto však účinkuje jen u části pacientů. Spolehlivý prediktor účinnosti této léčby zatím chybí, a proto se hledají biomarkery, které by umožnily přesněji vymezit skupinu nemocných s nejvyšší pravděpodobností přínosu. Dosavadní biomarkery jsou však zatíženy významnými omezeními a nelze je považovat za univerzálně použitelné.

1.6.1 PD-L1: běžný, ale nedokonalý průvodce

Programmed death-ligand 1 (PD-L1) patří mezi nejdéle a nejčastěji využívané prediktivní biomarkery imunoterapie, a to zejména díky dostupnosti imunohistochemického stanovení v rutinní praxi. Hodnocení exprese se liší v závislosti na diagnóze i podávaném přípravku a využívá několik skórovacích systémů. Nejčastějšími jsou TPS (Tumor Proportion Score), tedy procento PD-L1-pozitivních nádorových buněk, CPS (Combined Positive Score), který zohledňuje i PD-L1-pozitivní imunitní buňky v poměru k nádorovým, a IC Score, hodnotící plošné zastoupení PD-L1-pozitivních imunitních buněk.

Interpretaci výsledků dále komplikuje variabilita mezi jednotlivými protilátkovými klony (22C3, 28-8, SP263, SP142) a technickými platformami (Dako, Ventana).

Prediktivní hodnota PD-L1 je závislá na konkrétní diagnóze a používané referenční hodnoty vycházejí z výsledků registračních studií. Obecně platí, že vyšší exprese PD-L1 zvyšuje pravděpodobnost léčebné odpovědi na inhibitory PD-1/PD-L1. Přesto však část pacientů s negativní nebo nízkou expresí může z tera-

pie profitovat, zatímco někteří nemocní s vysokou expresí odpověď nevykazují. Z tohoto důvodu PD-L1 nelze považovat za spolehlivý samostatný prediktor a jeho interpretace musí být vždy zasazena do širšího klinického a biologického kontextu.

1.6.2 MSI/dMMR: silný, tumor-agnostický signál, ale vzácně přítomný

Deficit systému oprav nesprávného párování DNA (dMMR – mismatch repair deficiency) označuje poruchu v molekulárním mechanismu, který zajišťuje správné opravy chyb vznikajících při replikaci DNA. Pokud je tento systém poškozen, dochází k hromadění chyb, zejména v krátkých repetitivních motivech DNA označovaných jako mikrosatelity. Tento jev se nazývá mikrosatelitová instabilita (MSI). Nádory s vysokým stupněm mikrosatelitové instability (MSI-H) vykazují také zvýšený počet mutací v kódujících oblastech genomu, což vede ke vzniku širokého spektra neoantigenů. Tyto nové antigeny jsou imunitním systémem rozpoznávány jako cizorodé, čímž zvyšují imunogenicitu nádoru a činí jej citlivějším k terapii inhibitory PD-1.

Porucha MMR může vzniknout **germinální mutací** v jednom z MMR genů (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2*), tento nádorový syndrom se nazývá hereditární nepolypomatózní kolorektální karcinom (HNPCC) neboli Lynchův syndrom. Nosiči této germinální mutace mají zvýšené riziko vzniku nádorových onemocnění zejména zažívacího traktu, gynekologických malignit, ale i jiných lokalit. Aby došlo ke karcinogennímu zvratu, je nutný ještě druhý somatický zásah, tedy aby došlo k mutaci druhé alely genu a k tzv. loss of heterozygosity (LOH). Ve většině případů je však příčina sporadická, nejčastěji důsledkem hypermethylace promotoru *MLH1*, což u kolorektálního karcinomu často souvisí také s přítomností mutace *BRAF V600E*.

Diagnostika dMMR/MSI je založena na třech hlavních metodách. Nejčastější je **imunohistochemie (IHC)** čtveřice proteinů *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2*, při které je nutné zohlednit i vnitřní kontrolu ve stromálních buňkách. Druhou metodou je **PCR analýza mikrosatelitů**, při níž se hodnotí stabilita vybraných repetitivních úseků DNA. Moderní alternativu představuje **sekvenování nové generace (NGS)**, které umožňuje současně určit MSI status, zhodnotit přítomnost mutací MMR genů a poskytnout další informace, například o mutační náloži (TMB). Každá metoda má však svá úskalí – IHC může být zkreslena například fokální nebo léčbou indukovanou ztrátou *MSH6*, PCR vyžaduje kvalitní DNA a NGS je technicky i finančně náročnější.

Klinicky mají MSI-H/dMMR nádory napříč diagnózami vysokou citlivost na blokádu PD-1, což vedlo k jejich zařazení mezi první histologicky nezávislé indikace imunoterapie. V plicní onkologii je ale frekvence MSI velmi nízká, a proto tento marker nemá prakticky širší využití.

2 NOVÉ TRENDY A LÉČEBNÉ MOŽNOSTI NA POLI IMUNOTERAPIE

Michal Vočka

Úvod

Imunoterapie se během poslední dekády proměnila z okrajové modalitky v jednu ze základních léčebných možností v terapii solidních nádorových onemocnění. Blokáda kontrolních bodů (PD-1/PD-L1, CTLA-4) zůstává nadále základním kamenem, ale její účinnost je výrazně limitována nádorovou heterogenitou, nízkou imunogenitou některých tumorů a imunosupresivním mikroprostředím. Proto se vývoj posouvá od „jednoho cíle – jedné protilátky“ k multimodálním přístupům, které buď zvyšují počet rekrutovaných efektorových buněk (T lymfocytů, NK), nebo současně zasahují více signálních drah, případně zajišťují lokální uvolnění cytotoxického či imunostimulačního efektu přímo v nádoru. Společným jmenovatelem těchto trendů je snaha zmenšit mezeru mezi vysokou biologickou aktivitou, kterou vidíme v časných fázích nebo v „hot“ nádorech, a skutečným klinickým benefitem u značně předlčených, „cold“ nebo molekulárně heterogenních tumorů.

Do popředí se proto dostávají bispecifické protilátky (BsAb), které umožňují jednou molekulou propojit efektorovou a nádorovou buňku (CD3-engagery), nebo současně zablockovat dvě různé růstové či únikové dráhy (EGFR×MET, HER2 biparatopické), případně zkombinovat checkpoint s antiangiogenním či dalším imunomodulačním cílem. Tento formát překonává některá omezení klasické sekvenční kombinace dvou monoklonálních protilátek: zachovává jednotnou farmakokinetiku, může zacílit na buňky exprimující oba antigeny a – jak ukazují amivantamab, zanidatamab, tebentafusp nebo tarlatamab – může dosáhnout klinicky relevantních odpovědí i u značně předlčených nemocných. Současně však ukazuje i nové výzvy: syndrom uvolnění cytokinů (cytokine release syndrom), nutnost přesné volby afinity vůči CD3/CD16 a potřebu biomarkerové selekce (exprese CEA, DLL3, HER2).

Paralelně se rychle rozvíjí adoptivní buněčná terapie (ACT). Úspěch terapie TIL u melanomu a první schválení TCR-T pro synoviální sarkom dokazují, že i u solidních nádorů lze navodit hluboké a dlouhodobé odpovědi, pokud do nádoru přivedeme dostatečné množství antigenně specifických T lymfocytů. U CAR-T je naopak jasné vidět, že bariéry solidních tumorů (hypoxie, TGF- β , chudé cévní zásobení, antigenní únik) vyžadují „armored“, multi-antigenní nebo kombinované konstrukty. Tento vývoj míří k personalizaci: u jednoho pacienta bude výhodnější

terapie TIL, u jiného TCR-T proti definované mutaci (např. KRAS G12D) a u dalšího bispecifická protilátka, která obejde nutnost *ex vivo* výroby.

Třetím pilířem nových trendů jsou imunogenní onkolytické virové platformy a moderní protinádorové vakcíny, které vytvářejí z „chladného“ nádoru dočasně „horký“ cíl pro T lymfocyty a checkpoint inhibitory. A konečně, do imunoterapie začínají vstupovat i neklasické imunomodulační technologie, jako jsou PROTAC nebo multifunkční bispecifika uvolňovaná přímo z onkolytického viru – ne proto, že by samy o sobě nahradily ICI, ale proto, že umožňují velmi přesně zasáhnout nádor i jeho mikroprostředí v jednom schématu. Tato kapitola se tedy zaměřuje na pět nejprogresivnějších směrů – bispecifické protilátky, adoptivní buněčnou terapii, onkolytické viry, protinádorové vakcíny a cílenou proteolýzu – a ukáže, v čem se tyto modalitty překrývají, kde se navzájem posilují a kde naopak narážejí na stejné biologické limity.

2.1 BISPECIFICKÉ PROTILÁTKY

Bispecifické protilátky (BsAb) jsou monoklonální protilátky nové generace, které mají dvě odlišné vazebné domény schopné vázat dva antigeny, případně na dva epitopy téhož antigenu současně. V současné době je většina vyvíjených BsAb zaměřena na léčbu nádorových onemocnění, výrazně méně protilátek je vyvíjeno pro terapii chronických zánětlivých nebo autoimunitních onemocnění, neurodegenerativních onemocnění, a dokonce některých infekčních chorob.

Z hlediska mechanismu účinku lze BsAb rozdělit do tří skupin:

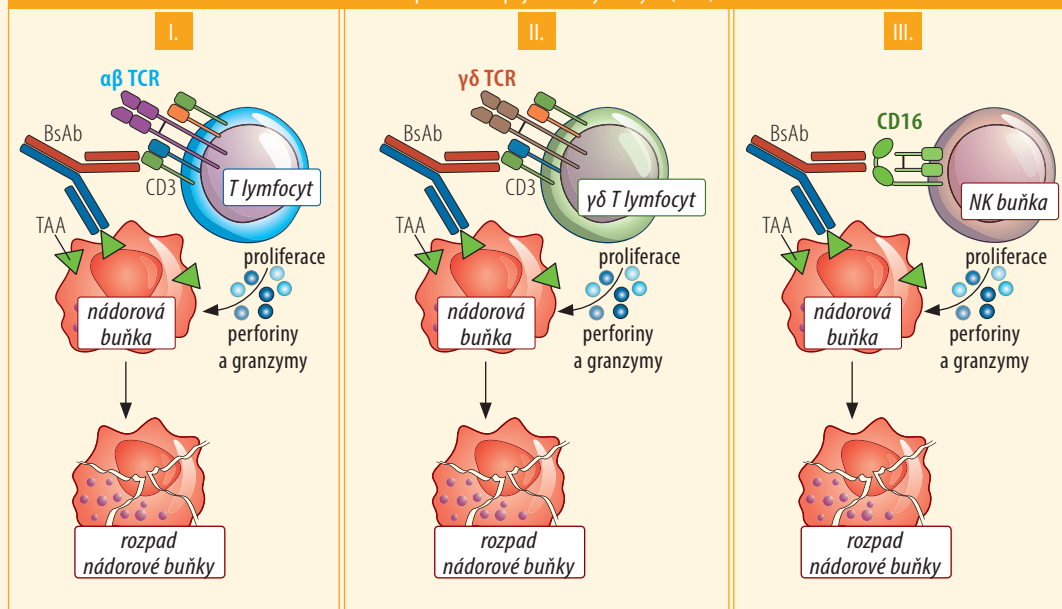
- a) přesměrování efektorových buněk – nejčastěji CD3-engagery, které jedním ramenem vážou T lymfocyt a druhým nádorový antigen (tebentafusp, tarlatamab, cibisatamab)
- b) duální nebo biparatopická blokáda signálních drah – dva epitopy na receptoru HER2 nebo dva různé receptory z jedné rodiny (zanidatamab, zenocutuzumab)
- c) imunomodulační BsAb, které současně blokují checkpoint a druhý imunitní nebo angiogenní cíl (cadonilimab = PD-1×CTLA-4, ivonescimab = PD-1×VEGF-A) (obr. 2.1)

2.1.1 Zapojovače imunitních buněk

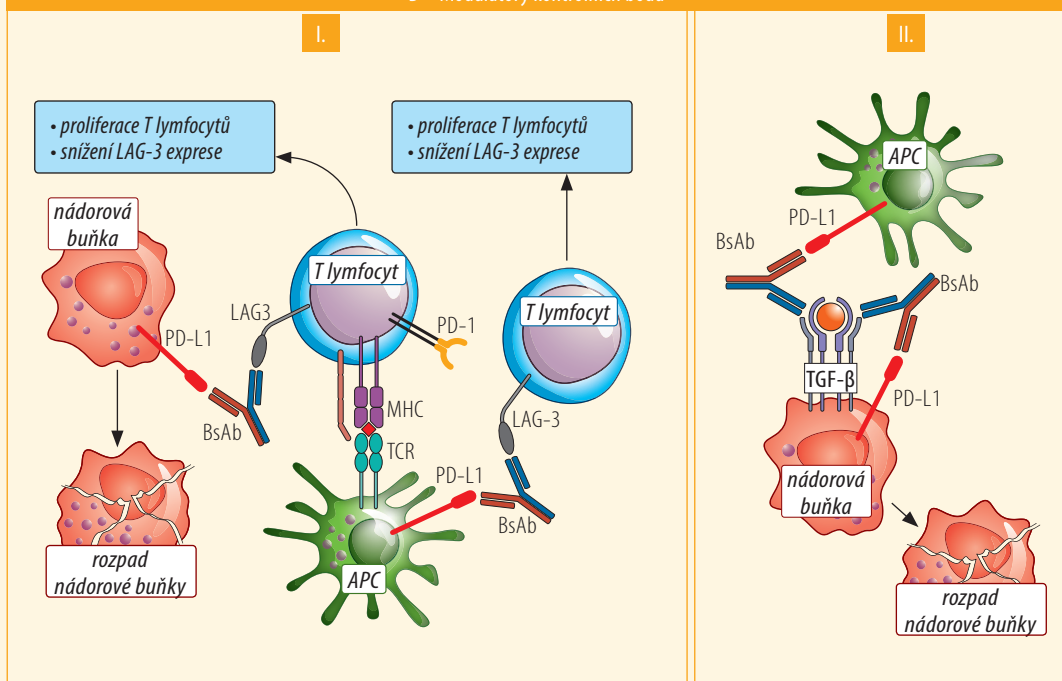
Bispecifické zapojovače T lymfocytů (bispecific T-cell engager, BiTE)

BiTE jsou navrženy tak, aby spojovaly CD4+ a CD8+ T lymfocyty s nádorovými buňkami. Dosáhnou toho vazbou na podjednotku CD3 komplexu T buněčných receptorů (TCR) a současně na vybraný antigen asociovaný s nádorem (TAA). Toto vede k aktivaci T lymfocytů a spuštění cytotoxických nebo prozánětlivých mechanismů. Předpokládá se, že cytotoxické působení po vazbě BiTE je nezávislé na rozpoznávání antigenu prostřednictvím hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) nebo působení jiných kostimulačních molekul.

A – Bispecifické zapojovače T lymfocytů (BiTE)



B – Modulátory kontrolních bodů



Historicky první molekulou schválenou pro klinické použití je trifunkční EpCAM×CD3×Fc protilátka **catumaxomab**, která v randomizované studii u maligního ascitu při karcinomu vaječníků nebo gastrointestinálního traktu prodloužila dobu do další punkce a zlepšila kontrolu ascitu.

Dalším významným zástupcem je **tebentafusp** – bispecifický fúzní protein, který jedním koncem (upravený TCR) rozpoznává gp100 prezentovaný na HLA-A*02:01 a druhým CD3 molekulu. V registraci určující studii u metastatického uveálního melanomu vedl k jednoznačnému prodloužení mOS (HR 0,51) navzdory relativně nízkému procentu odpovědí. Delší sledování potvrdilo setrvalý benefit po 3 letech. Analýzy cirkulující nádorové DNA ukázaly, že rychlý pokles ctDNA je velmi dobrým časným prediktorem účinnosti terapie [1].

DLL3×CD3 zapojovač **tarlatamab** prokázal účinnost u pacientů s relapsem malobuněčného karcinomu plic (SCLC) ve studii fáze I (DeLLphi-300), kde dosáhl procenta objektivních odpovědí (ORR) 23,4 % a mediánem celkového přežití (mOS) 13,2 měsíce. Studie fáze II DeLLphi-301 pak potvrdila ORR 40–42 % a 9měsíční OS 68 %; na základě těchto dat FDA v květnu 2024 léčbu schválila [2].

Dále probíhá řada klinických studií časně fáze s **cibisatamabem** (CEA×CD3) v monoterapii hodně předléčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Dosahuje zde sice jen omezeného ORR, ale přináší jasný biologický signál (výraznou T buněčnou infiltraci, vzestup IFN-signatury) a klinické odpovědi zejména tam, kde je vysoká exprese CEA. Podobně PSMA×CD3 BsAb **pasotuxizumab** u metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty prokázal biochemické odpovědi (pokles PSA ≥ 50 %) a parciální radiologické odpovědi, ale toxikologický profil a nutnost kontinuální infuze zatím brání širšímu využití.

Bispecifické zapojovače NK buněk (bispecific NK-cell engager, BiKE)

NK buňky exprimují řadu aktivačních receptorů, nejsilnější z nich je receptor CD16A (nízkoafinitní receptor pro Fc oblast IgG), který po aktivaci spouští cytotoxickou reakci závislou na protilátkách (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) zprostředkovanou perforiny a granzymem B. Jednou z důležitých schopností NK buněk je přednostní zabíjení nádorových buněk s deficitem MHC glykoproteinů I. třídy, což je jeden z mechanismů rezistence k terapii inhibitory kontrolních bodů (ICI). Na rozdíl od klasických CD3-engagerů nevyžadují přítomnost aktivovatelných T lymfocytů v nádoru a využívají přirozenou cytotoxicitu NK buněk, což je výhodné u solidních nádorových onemocnění, kde je T buněčná infiltrace často nízká nebo funkčně vyčerpaná, zatímco NK buňky a makrofágy jsou v mikroprostředí přítomné, ale neefektivní.

Klinicky nejdále je v této skupině preparát **AFM24**, tetravalentní CD16A/EGFR, který ve studii fáze I/IIa u pacientů se solidními nádorovými onemocněními exprimujícími EGFR po selhání standardní terapie (NSCLC, kolorektální karcinom, SCCN aj.) prokázal léčebný potenciál (stabilizace onemocnění byla dosažena u 10 z 35 nemocných).

Paralelně se rozvíjí tzv. TriKE platformy (typicky CD16×nádorový antigen-×IL-15), které řeší jeden z hlavních problémů NK-engagerů v léčbě solidních nádorových onemocnění – krátkodobou perzistenci a vyčerpání NK buněk v hypoxickém, TGF- β -bohatém mikroprostředí.

Dobrým příkladem je **B7-H3 TriKE** (B7-H3×CD16a×IL-15), vyvíjený primárně pro HPV-negativní nádory hlavy a krku, který v rámci translačních experimentů prokázal schopnost překonat hypoxií navozenou dysfunkci NK buněk, udržet jejich proliferaci díky vestavěnému IL-15 a vyvolat robustní IFN- γ odpověď.

2.1.2 Blokátory signální dráhy

Tyto protilátky cílí buď na dva různé antigeny (duální) nebo dva prostorově odlišné epitopy téhož antigenu (biparatopické), tím dokáží potlačit blokádu signalizace efektivněji než sekvenční podání dvou monospecifických protilátek. Duální BsAb rozpoznávají dvě různé nádorově asociované struktury (např. dva různé TAA na buňkách s heterogenní expresí). K plné vazbě musí být přítomny oba antigeny, takže klesá riziko toxicity, zároveň ale kladou vyšší nároky na výběr epitopů (musí být prostorově dostupné pro simultánní vazbu).

Amivantamab (EGFR×MET) je prvním duálním blokátorem signálních drah s prokázanou účinností u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s insercí v exonu 20 EGFR po selhání platinového režimu. Ve studii CHRYSALIS dosáhl tento preparát ORR 40 %, mediánu trvání odpovědi (mDOR) 11,1 měsíce a mediánu času do progresu (mPFS) 8,3 měsíce. Hlavními nežádoucími účinky byly infuzní reakce, vyrážka a paronychia [3]. Randomizovaná studie PAPILLON následně ukázala, že přidání amivantamabu ke kombinaci karboplatiny a pemetrexedu v 1. linii prodloužilo mPFS z 6,7 na 11,4 měsíce (HR 0,40) a zvýšilo ORR na 73 %; interim analýza OS ukázala trend ve prospěch kombinace [4].

Biparatopická anti-HER2 protilátka **zanidatamab** (současně váže doménu 2 a 4) prokázala v registrační studii HERIZON-BTC-01, jednoramenné studii fáze IIb u předléčených pacientů s karcinomem žlučových cest s prokázanou amplifikací HER2 ORR 41,3 %, přičemž odpovědi byly ve většině případů dlouhodobé, mOS byl 15,5 měsíce a léčba měla přijatelnou kardiální a GIT toxicitu [5].

Dalším preparátem je **zenocutuzumab** (MCLA-128), bispecifická protilátka HER2×HER3 s navázaným Fc, navržená tak, aby blokovala nekanonickou signalizaci přes ligand NRG1. Ve studii eNRGy dosáhla u nemocných s NRG1-fúzanými nádory (zejména adenokarcinom pankreatu a NSCLC) klinicky relevantních odpovědí při velmi příznivém bezpečnostním profilu. Výsledky analýzy a následná schválení v roce 2024 potvrdily, že jde o první lék cílený na tuto ultravzácnou alteraci.

3 VYUŽITÍ UMĚLÉ INTELIGENCE V ONKOLOGII

Jiří Votruba jr., Jiří Votruba sr.

Úvod

Integrace umělé inteligence (AI) a strojového učení (ML) do onkologie představuje jeden z nejzásadnějších posunů v moderní medicíně, který zásadně mění přístup k diagnostice, léčbě a celkové péči o onkologické pacienty. Tato revoluční technologie je pro onkologii mimořádně vhodná vzhledem k povaze oboru: opírá se o komplexní, multimodální data zahrnující genomiku, proteomiku, radiomiku, digitalizované histopatologické preparáty i klinické informace.

Současná onkologie generuje obrovská množství heterogenních dat, jež přesahují analytické schopnosti člověka. Jeden pacient může mít tisíce genomických variant, desítky zobrazovacích studií, stovky histopatologických řezů a rozsáhlou klinickou historii v horizontu let. Tradiční analytické přístupy často nedokážou postihnout spletité vztahy mezi těmito zdroji, což vede k suboptimálním rozhodnutím a promarněným příležitostem pro personalizovanou terapii. Systémy AI, zejména modely hlubokého učení, vynikají v identifikaci komplexních vzorců ve vícerozměrných datech, a umožňují tak přesnější diagnostiku i lepší doporučení léčby, než bylo dříve možné.

Historický vývoj AI v onkologii v posledních letech dramaticky zrychlil. Zatímco rané aplikace cílily na jednoduché rozpoznávání vzorů, současné systémy zvládají multimodální integraci dat, prediktivní modelování i automatizovanou podporu rozhodování. Přechod od teoretického výzkumu k praktické klinické implementaci je obzvlášť patrný v roce 2025, kdy řada diagnostických nástrojů s AI získala regulační schválení a začala být široce používána v klinické praxi.

AI v diagnostice a screeningu nádorů

Umělá inteligence zásadně proměnila diagnostiku a screening rakoviny díky výraznému zlepšení přesnosti, rychlosti a konzistence detekce malignit napříč mnoha typy nádorů. Revoluce v analýze medicínského zobrazování je patrně nejviditelnější aplikací AI v onkologii – algoritmy hlubokého učení dnes v konkrétních úlohách rutinně překonávají lidské experty.

Konvoluční neuronové sítě (CNN) se staly dominantní architekturou pro analýzu obrazových dat a dosahují mimořádných výsledků u mamografie, CT, MRI i PET. Modely trénované na rozsáhlých souborech s miliony obrazů dokážou rozpoznat jemné vzory a abnormality, které mohou uniknout i zkušeným radiologům.

Ve screeningu karcinomu prsu prokázaly AI systémy velmi přesvědčivé výsledky. U vybraných modelů došlo ke snížení falešně negativních nálezů a zároveň i falešně pozitivních záchytů v porovnání s lidskými hodnotiteli. Velké prospektivní studie ukazují, že podpora AI může významně zvýšit detekci karcinomu prsu bez negativního vlivu na míru svolání k dovyšetření.

Screening karcinomu plic je další oblastí, v níž AI exceluje. Algoritmy hlubokého učení analyzující nízkodávkové CT (LDCT) dokážou s vysokou přesností vyhledat drobné plicní uzlíky a odhalit zhoubná onemocnění v dřívějších stádiích, než je obvyklé u tradičních přístupů. Vybrané studie dokumentují, že AI dokáže s vysokou senzitivitou a negativní prediktivní hodnotou „vysít“ případy bez uzlů a současně vytipovat řadu karcinomů.

Digitální patologie a histopatologická analýza

Digitalizace patologie otevřela cestu k využití AI při analýze celoplošných snímků preparátů (WSI) ve vysokém rozlišení. Pokročilé modely dokážou rozlišovat benigní a maligní změny, klasifikovat subtypy nádorů a predikovat molekulární charakteristiky přímo z morfologie tkáně. Základové („foundation“) modely, které zpracovávají lokální (dlaždice 256 × 256 px) i globální kontext gigapixelových snímků, prokázaly vysokou výkonnost v široké škále patologických úloh včetně predikce mutací a subtypizace. Analýza nádorového mikroprostředí navíc napomáhá přesnější volbě imunoterapie a plánování léčby.

Další generace základových modelů ukazuje schopnost identifikovat biomarkery – například status HER2-low – přímo z běžných H&E preparátů. To představuje významný posun, protože tradiční identifikace biomarkerů vyžaduje nákladné a časově náročné imunohistochemické metody.

Specializované modely AI pro detekci nádorů

Pro specifické diagnózy byly vyvinuty specializované modely s výborným výkonem v klinické validaci. Například systémy pro detekci karcinomu prostaty v digitální patologii významně snižují podíl falešně negativních i falešně pozitivních hodnocení a pomáhají nespecializovaným patologům dosahovat přesnosti srovnatelné s odborníky na danou oblast. Nezávislé studie potvrdily vysokou specifičnost těchto systémů při detekci karcinomu prostaty.

Tekuté biopsie a cirkulující biomarkery

AI je stále častěji využívána v oblasti tekutých biopsií, které detekují rakovinu analýzou cirkulujících biomarkerů v krvi či jiných tělních tekutinách. Cirkulující nádorová DNA (ctDNA), cirkulující nádorové buňky (CTC) a extracelulární včásky nesou cenné informace o charakteristice nádoru i vzorcích lékové rezistence.

Sekvenování nové generace (NGS) rozšířené o algoritmy AI umožňuje detekovat i minimální množství ctDNA s mimořádnou citlivostí, a tím odhalit nádor v preklinické fázi u asymptomatických jedinců. Multicancer early detection (MCED) testy založené na krvi ukazují, že je možné identifikovat více typů nádorů v rámci jedné platformy. Integrace AI s tekutými biopsiemi vedla rovněž

k rozvoji komplexního genomového profilování pro vedení cílené léčby; analýza fragmentomiky cfDNA se zvláště osvědčila u časných stadií nemalobuněčného karcinomu plic.

Wearables a kontinuální monitorace

Propojování nositelných senzorů s AI představuje novou hranici screeningu a sledování onkologických pacientů. Tato zařízení kontinuálně sbírají fyziologická data (variabilita srdeční frekvence, pohybová aktivita, spánek), v nichž mohou algoritmy AI zachytit nenápadné změny související s ultračasnými projevy malignity. Analýza těchto signálů může odhalit vzorce únavy, metabolických změn či jiných systémových efektů nádorového onemocnění ještě před rozvojem symptomů.

AI v personalizované léčbě a predikci odpovědi – obecný rámec

Nasazení AI v personalizované onkologii znamená posun od jednotných protokolů k precizní medicíně šité na míru charakteristikám pacienta i nádoru. Platformy AI integrují multimodální datové vrstvy – genomiku, transkriptomiku, proteomiku, radiomiku i klinická data – a vytvářejí komplexní „digitální otisky“ nádorů, které podporují přesnější rozhodování o léčbě.

AI v personalizované léčbě a predikci odpovědi – rozšíření

Systémy AI vynikají ve společném zpracování a analýze různorodých datových typů s cílem vytvořit ucelený profil nádoru. Genomické sekvenování mapuje mutační krajinu včetně „actionable“ alterací pro cílenou léčbu; transkriptomika odhaluje vzorce genové exprese spojené s odpovědí na terapii; proteomika přibližuje funkční důsledky genetických změn. Radiomika extrahuje kvantitativní rysy z obrazových dat korelující s biologií nádoru. Integrace těchto vrstev pomocí pokročilého ML zlepšuje výběr terapie oproti využití jednotlivých dat izolovaně.

Multimodální „foundation“ rámce, trénované na obrovských souborech patologií a souvisejících textů, vykazují nadřazený výkon v predikci odpovědi na léčbu a odhadu prognózy a mohou překonávat standardní klinické biomarkery, zejména u imunoterapie v některých solidních nádorech.

Systémy klinické podpory rozhodování (CDS) poháněné AI

Systémy CDS se posunuly od raných pravidlových přístupů k robustním platformám strojového učení, které v reálném čase syntetizují informace z elektronické zdravotnické dokumentace, zobrazovacích studií, patologických nálezů a genomických analýz. Tyto systémy generují doporučení vycházející z důkazů a mohou dosahovat vysoké shody s rozhodnutími expertních tumorboardů – byť výkon zpravidla závisí na diagnóze a kvalitě tréninkových dat.

Současné platformy pomáhají vytipovat pacienty s nejvyšší pravděpodobností benefitu z určité léčebné modalit. Například u nemalobuněčného karcinomu plic dokážou modely stratifikovat pacienty podle pravděpodobnosti odpovědi na inhibitory kontrolních bodů imunity a podpořit tak personalizovanou volbu terapie.

REJSTŘÍK

A

addisonská krize 304
adoptivní buněčná terapie 35
– u NSCLC 83
adrenální insuficience 304
afamitresgen autoleucel 38
AFM24 32
aktivace T lymfocytů 15
akutní pankreatitida 235
akutní tubulointerstiální nefritida 288
alopecia areata 250
aminotransferáza 277
amivantamab 33
anti-claudin18.2 terapie 116
anti-HER2 terapie 117
APOBEC 164, 169
artritida 337
aseptická meningitida 313
atezolizumab 18
autoimunitní hepatitida 270
autologní nádorové buňky/lyzát
+ bakteriální vektor 44
autonomní neuropatie 313
autoprotilátky 337
avelumab 18

B

B7-H3 TriKE 33
Bacillus Calmette-Guérin 162
Barrettův jícen 106
bavdegalutamid 47
bispecifické protilátky 24, 29
– u NSCLC 86
bispecifické zapojovače NK buněk 32
bispecifické zapojovače T lymfocytů 29
blokátory signální dráhy 33
B lymfocyty 22

bronchogenní karcinom viz karcinom
plic
bulózní pemfigoid 247

C

cadonilimab 34
catumaxomab 32
CAVATAK 39
celoplošný snímek preparátů 52
cemiplimab 18
cibisatamab 32
CTLA-4 (cytotoxický T lymfocytový
antigen 4) 15, 17
cytidin-deaminázové enzymy 164
cytostatika 218

D

damage-associated molecular patterns 23
deficit systému oprav nesprávného
párování DNA 25
delta-like ligand 3 101
dendritické buňky 22
dendritické vakcíny 42
diabetes mellitus 306
DNA vakcíny 44
dostarlimab-gxly 115
durvalumab 18
dutina ústní, postižení 248
dyspeptický syndrom 236

E

elevace pankreatické lipázy
a amylázy 235
encefalitida 312
endomyokardiální biopsie 328
enterokolitida 233
ERCC2 164

eruptivní keratoakantom 250
 exprese PD-1 receptoru 64

F

Fab fragment 19
 Fc fragment 19
 FHD-609 47
 fibroblasty asociované s nádorem 22
 fT4 (volný tyroxin) 298
 fúze NTRK 222
 fúze RET 222

G

G47Δ 40
 gabapentin 315
 gastroezofageální refluxní choroba 106
 GD2 37
 gen BRAF 184
 generativní modely 54
 gen ERBB2 222
 globální longitudinální strain 327
 glukokortikoidy 338
 Guillaina-Barrého syndrom 313

H

Helicobacter pylori 106
 hepatobiliární toxicita 233
 HER2 199
 hereditární nepolypomatózní kolorektální karcinom 25
 hypertyreóza 299
 hypofyzitida 302
 hypokortikalismus 302

Ch

checkpoint inhibitory 17
 – kombinace 23
 checkpoint inhibitory podmíněná pneumonitida 259
 chimérický antigenní receptor 37
 chiméry ovlivňující proteolýzu 46
 cholangiocelulární karcinom 210
 – biologie nádorů 212
 – cílená léčba 220
 – chirurgická léčba a chemoterapie 217

– imunoterapie 218
 – lokoregionální léčba 223
 – molekulární klasifikace 213
 – nádorové mikroprostředí 214
 – predikce efektivity imunoterapie 215
 – výhledy do budoucna 225
 chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie 313
 chronické jaterní onemocnění 271

I

ikterus 236
 Immunoscore 22
 imunitně podmíněná enterokolitida 232, 233, 236, 238
 imunitně podmíněná cholangitida 236
 imunitně podmíněná pankreatická toxicita 235
 imunitně podmíněné hepatobiliární postižení 239
 imunitně podmíněné postižení horní části gastrointestinálního traktu 235
 imunitně zprostředkované polékové jaterní poškození 270
 imunologická synapse 16
 imunomodulační bispecifické protilátky 34
 inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi 15
 ipilimumab 18, 112
 IVIG 316
 ivonescimab 34

K

karcinom ledviny 142
 – biologie nádoru 144
 – imunoterapie časného stadia 150
 – imunoterapie u pacientů s metastazujícím renálním karcinomem 151
 – osa VHL – HIF-1/2 alfa 147
 – výhledy do budoucna 158
 karcinom močového měchýře viz uroteliální karcinom
 karcinom plic 59

karcinom prsu 198

- biologie 199
- imunoterapie nemocných s metastatickým karcinomem prsu 206
- imunoterapie u časného ER-pozitivního/HER2-negativního karcinomu prsu 205
- imunoterapie u HER2-pozitivního karcinomu prsu 204
- imunoterapie v léčbě TNBC 202
- nádorové mikroprostředí 200
- výhledy do budoucna 206

karcinom tlustého střeva a konečníku 125

- biologická terapie 131
- biologie nádoru 126
- imunoterapie 132
- lokálně pokročilý karcinom konečníku 134

karcinomy jícnu a žaludku 105

- imunoterapie checkpoint inhibitory 109
- léčba lokalizovaných nádorů 109
- léčba pokročilých inoperabilních a/ nebo metastazujících karcinomů 112

klasifikace

- CTCAE v5.0 258
- MIBC 164
- STIM 213

kolorektální karcinom viz též karcinom tlustého střeva a konečníku

- mikrosatelitová nestabilita 128
- systémová terapie metastatického onemocnění 129
- výhledy do budoucna 138

kontrolní body 16

konvoluční neuronová síť 51

kortikoterapie 203, 235, 238, 245, 263, 264, 291, 315, 329

kreatinin 289

kuřácké a nekuřácké nádory 69

L

LAG-3 19, 82

Laurenova klasifikace 107

léky indukovaná hepatitida s autoimunitními rysy 271

lifileucel 35

loss of heterozygosity 25

luxdegalutamid 47

Lynchův syndrom 25, 130

M

makrofágy 63

- asociované s nádorem 22, 214

makulopapulózní exantém 245

maligní melanom 181

- adjuvantní léčba 190
- biologie nádoru 184
- imunoterapie pokročilého/metastatického onemocnění 189
- nádorové mikroprostředí 186
- neoadjuvantní léčba 191
- výhledy do budoucna 193

malobuněčný karcinom plic (SCLC) 91

- biologie 92
- imunoterapie 96
- výhledy do budoucnosti v imunoterapii 100

mikrosatelitová instabilita 25

MMR geny 128

modely AI pro detekci nádorů 52

morbus Bechtěrev 340

morbus Grover 250

mRNA vakcíny 42

MSI/dMMR 25

mutace

- BRAF-V600E 222
- IDH1/2 222
- KRAS 38
- POLE a POLD1 26

mutační nálož 64

myastenie/myasthenia gravis-like syndromy 313

myeloidní supresorové buňky 22

mykofenolát mofetil 282

myokarditida 323, 324

myozitidy 313, 344

- asociované s aplikací ICI 345

N

nádorová mutační zátěž 26

nádorové mikroprostředí 20

nádorové vakcíny u NSCLC 87

neinvasivní karcinomy močového
měchýře 172
nemalobuněčný karcinom plic
(NSCLC) 62
– biologie 63
– výhledy do budoucnosti v imunoterapii
NSCLC 80
neradiografická spondyloartritida 340
nivolumab 18, 112, 114, 115, 116
NK buňky 22

O

onkolytické viry 39
– u NSCLC 88
OX40 82

P

PARP inhibitory 102
pasotuxizumab 32
PD-1/PD-L1 15, 18
PD-L1 24
pembrolizumab 18, 113, 114, 115, 116
peptidové vakcíny 42
periferní neuropatie 313
personifikovaná onkologie 126
pigment, poruchy 247
polydipsie 306
polymyalgia rheumatica 343
polyurie 306
POMC (proopiomelanokortin) 304
precizní onkologie 126
prediktivní biomarkery imunoterapie 24
prednison 343
pregabalin 315
priming 17
protinádorové vakcíny 42
pruritus 236, 245, 246
psoriatická artritida 341
psoriáza 250
pyridostigmin 316

R

radioterapie 24
reaktivní artritida 342
receptor 4-1BB 81
refrakterní hepatotoxicita 281

regulační T lymfocyty 16
reolysin 41
repigmentace vlasů 247
Residual Cancer Burden 202
retrobulbární neuritida 313
revmatické onemocnění, použití ICI 346
revmatoidní artritida 338
rilvegostomig 226

Ř

řídící mutace 67

S

sakroiliitida 340
satricabtagen autoleucel 37
sekvenování nové generace 67
senzitivní neuropatie 313
signální trasa FGFR 117
sipuleucel-T 44
slinivka břišní 306
slizniční priming 178
softwar jako zdravotnický prostředek 55
spondyloartritidy 340
Stevensův-Johnsonův syndrom 249
strojové učení (ML) 51
syndrom/y
– DRESS/DIHS 250
– dyspeptický 236
– Guillain-Barrého 313
– Lynchův 25, 130
– myastenie/myasthenia gravis-like 313
– Stevensův-Johnsonův 249
systémy klinické podpory rozhodování
poháněné AI 53

T

takrolimus 282
talimogen laherparepvec 39
tarlatamab 32
tebentafusp 32
terapeutické algoritmy u pacientů
s NSCLC bez řídících mutací 71
– časná stadia NSCLC 72
– lokálně pokročilý, inoperabilní
NSCLC 73
– metastazující NSCLC 74

terapie GD2 CAR-T 37
 terapie T lymfocyty s chimérickým
 antigenním receptorem 37
 terapie T lymfocyty s modifikovaným
 T buněčným receptorem 38
 terapie tumor infiltrujícími lymfocyty 35
 TIGIT 20, 83
 TIM-3 20, 82
 tislelizumab 113, 114, 116
 T lymfocyty 16
 – CD4+ 21
 – CD8+ 21
 – regulační (Treg) 21
 toripalimab 113
 toxicita imunoterapie
 – endokrinní 296
 – gastrointestinální 231
 – jaterní 269
 – – diagnostika 279
 – – fulminantní hepatitida 284
 – – cholestatický 284
 – – léčba 280
 – – podání ICI po přerušení pro
 ICI-ALH 285
 – – predikce 276
 – kardiotoxicita 321
 – – pozdní 324
 – kožní 243
 – – terapie 254
 – neurotoxita 310
 – plicní 258
 – – bronchoskopické vyšetření 261
 – – terapie 263
 – renální 288
 – – diagnostika 290
 – – terapie 291
 – revmatologická 334
 – – doporučení ESMO 346
 toxická epidermální nekrolýza 249

transverzální myelitida 313
 tremelimumab 18
 troponin 326
 TSH (tyreotropin stimulující
 hormon) 298
 tumor infiltrující lymfocyty 20, 35
 tylóza 107
 tyreostatika 301
 tyreotoxická krize 300

U

umělá inteligence (AI) 51
 uroteliální karcinom 161
 – biologie 162
 – imunoterapie v léčbě neinvazivního
 karcinomu 172
 – léčba inoperabilního lokálně
 pokročilého či metastatického
 uroteliálního karcinomu 174
 – molekulárně definované podtypy 164
 – neoadjuvantní, perioperační
 a adjuvantní imunoterapie 173
 – predikce efektivity imunoterapie 168
 – výhledy do budoucna 176

V

vaccinia virus JX-594 41
 vaskulární endoteliální růstový faktor 23
 vepdegestrant 46
 virus Epstein-Barr 107
 VISTA 20
 vitiligo 245, 247
 volrustomig 34

Z

zanidatamab 33
 zapojovače imunitních buněk 29
 zenocutuzumab 33