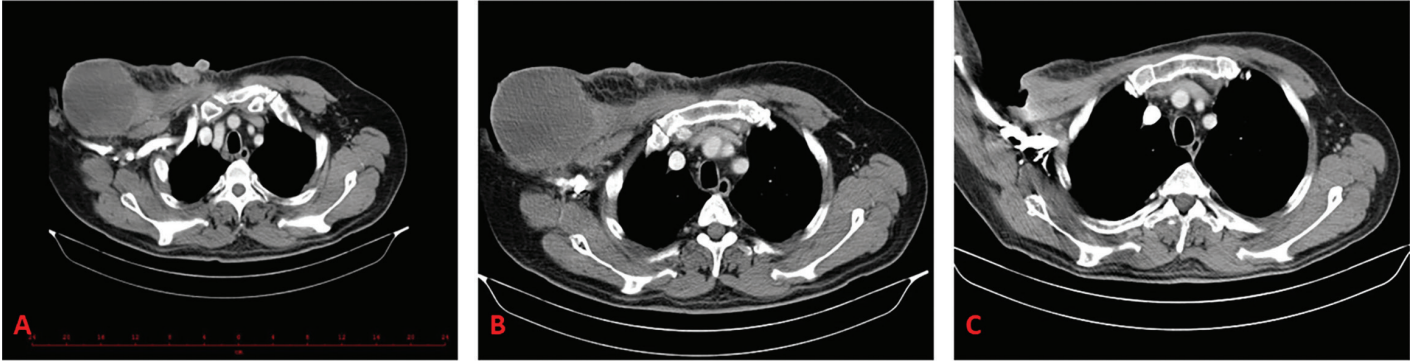


Obr. 1. Příklad pseudoprogrese u pacienta (ročník 1969), metastatické postižení pravé axily. A před léčbou, B dva měsíce po zahájení imunoterapie anti-PD-1, C po roce terapie



Primární rezistence na check-point inhibitory

Primární rezistence se vyskytuje u pacientů, kteří na terapii check-point inhibitory neodpovídají již v samotném počátku terapie. V případě anti-CTLA-4 se jedná o poměrně vysoké procento pacientů dosahující až 80–85 %, kteří nevykazují terapeutickou odpověď (hodnoceno dle standardizovaných RECIST kritérií) (3, 4). V případě protilátek anti-PD-1 je procento pacientů bez terapeutické odpovědi okolo 50–60 % (5–7). Nejlepší odpovědi lze dosáhnout při kombinované terapii anti-CTLA-4 a anti-PD-1 (ipilimumab a nivolumab, okolo 65 %), i když je tato kombinovaná terapie zatížena vyšším množstvím nežádoucích účinků 3. a 4. stupně (8). V obou případech se jedná o velkou skupinu pacientů, kteří nevykazují na poměrně nákladná léčebná schémata žádnou, nebo jen minimální, terapeutickou odpověď. Bohužel neexistuje jednoznačný prediktivní biomarker, který by byl schopen stratifikovat pacienty dle potencionální terapeutické odpovědi, navíc i různorodost jednotlivých mechanismů odpovědných za nádorovou rezistenci na imunoterapii je poměrně rozmanitá. Mezi hlavní mechanismy patří (Obr. 2):

- i) nedostatečné uvolňování neoantigenů, případně stimulace neoantigeny a nízká mutační zátěž;
- ii) nedostatečná nádorová infiltrace nádorově infiltrujícími lymfocyty (TILs);
- iii) absence T-lymfocytů s expresí PD-1 a nedostatečná infiltrace nádorově asociovanými makrofágy (TAMs) s expresí PD-L1 v biopsiích nádorů v úvodu terapie;
- iv) přítomnost vrozeného transkripčního „podpisu“ rezistence na anti-PD-1 (IPRES – innate PD-1 RESistance);

- v) nedostatečná signalizace interferonu γ (INF- γ) (9–13).

Základní princip funkce imunitního systému vychází ze schopnosti antigenní stimulace. Melanom patří mezi nádory s nejvyšším mutačním zatížením a možností stimulace imunitního systému. Některé nádory (i melanom) však nejsou schopny dostatečné prezentace antigenu imunitnímu systému, nebo neutváří v dostatečné míře antigeny, které lze rozpoznat jako cizorodé. Pro tyto mechanismy je zcela zásadní proces odlišení nádorových buněk od buněk zdravých tkání a klíčové rozpoznání tzv. nádorově specifických antigenů (TSA, Tumor Specific Antigens) a nádorově asociovaných

antigenů (TAA, Tumor Associated Antigens) T-lymfocyty. I v případě melanomu existují studie s dokumentovanou recidivou onemocnění po aplikaci protinádorové vakcíny u TAA negativních melanomů (14). Naproti tomu u pacientů s melanomem, kde dochází k dostatečnému uvolňování TAA a TSA, je pozorována lepší terapeutická odpověď na imunoterapii (15). Zásadní je dostatečná aktivace CD8⁺ a PD-1⁺ T-lymfocytů v periferní krvi neoantigeny pacienta a následné rozpoznání „vlastní“ nádorové tkáně těmito antigenně stimulovanými T-lymfocyty (16). Jak bylo zmíněno, melanom vykazuje poměrně výrazné mutační zatížení, které koreluje i s expozicí UV záření, a především i s lepší terapeutickou odpovědí na imunoterapii. Některé práce

Obr. 2. Zjednodušené schéma nádorového mikroprostředí melanomu s faktory, které ovlivňují protinádorovou imunitní odpověď

