

CTLA-4 buněk na invazivním čele nádoru byl signifikantním negativním markerem u CSS (HR = 3,33, $p = 0,046$) (43) (Obr. 11).

Příznivý prognostický vliv velkého tumor infiltrujících lymfocytů lze chápat jako výraz aktivní protinádorové imunity. Lymfocytární infiltrát hodnocený patologem v hematoxylin-eosinových řezech jako hustý/řídký pak podobně jako nádorový budding koreloval s prognózou lépe než pT stadium, histologický podtyp a grade. Podle našeho názoru je na místě zahrnout toto prosté a časově nenáročné hodnocení do standardních histologických popisů karcinomu penisu, podobně jako u maligního melanomu. Příznivý prognostický vliv vysokého immunoscore či vysokého množství CTLA4+ buněk lze chápat jako doprovodný jev či epifenomén denzního lymfocytárního lemu, přičemž imunohistochemické kvantifikující metody jsou finančně a časově příliš náročné pro rutinní použití v praxi. Mezi další možné směry výzkumu imunitního mikroprostředí v karcinomu penisu patří význam B-lymfocytární imunity a terciárních lymfoidních struktur. Novým cílem výzkumu v imunitní patologii je produkt lymfocytárního aktivačního genu 3 (protein LAG-3 / CD223) a jeho ligandu fibrinogen-like protein 1 (FGL1) na povrchu nádorových buněk, které jsou vedle osy PD-1/PD-L1 (viz dále) a CTLA-4 dalšími slibnými terčemi léčby immune checkpoint inhibitory (44).

p53

Protein p53, zkoumaný již přes 40 let, je známý jako „strážce genomu“ pro jeho klíčovou roli při zachování integrity jaderné DNA. Tento tumor supresor je kódovaný *TP53* genem, u člověka na 17. chromozomu. V normální buňce aktivují nejednodušší genotoxické stresory stabilizaci p53 proteinu prostřednictvím fosforylace a acetylace, což vede k zastavení buněčného cyklu, indukuje opravu poškozené DNA a v případě nemožnosti DNA opravy startuje programovanou buněčnou smrt. Tyto mechanismy pravděpodobně vedou k zástavě nádorové transformace a nádorového růstu v jeho časném stadiu u naprosté většiny latentně

vznikajících maligních buněk. Pokud je aktivita p53 eliminována při deleci či mutaci *TP53* genu, ztrácí buňka schopnost kontroly průběhu buněčného cyklu a dělení i regulace buněčné smrti, což vede k přežívání „nesmrtelných“ transformovaných buněk a následně ke vzniku nádoru. Recentně byla popsána transkripce genů spojených s epiteliálně-mezenchymální tranzicí u *TP53* mutovaných karcinomů penisu (45).

Germinální mutace *TP53* v jedné alele byla popsána v roce 1969 jako Li Fraumeniho syndrom (46), charakterizovaný celoživotním rizikem vzniku maligního nádoru manifestovaným vysokým výskytem nejednodušších malignit v dětském i dospělém věku. Somatická mutace *TP53* je přítomná zhruba u poloviny lidských malignit včetně těch epidemiologicky nejvýznamnějších. Většina nádorů (asi 90 %) vykazuje missense mutaci, která vede ke ztrátě funkce p53, k prodloužení jeho poločasu a akumulaci nefunkčního p53 proteinu v nádorových buňkách. Hudbou budoucnosti jsou léčebné strategie obnovující fyziologické funkce mutovaného p53, co může vést k zástavě buněčného cyklu s navozením syntetické letality pro buňky s mutovaným p53 (47). Zbývajících 10 % *TP53*-mutovaných nádorů pak vykazuje nonsense mutaci, kdy p53 v buněčném jádře zcela chybí (tzv. nulový fenotyp).

Profil exprese p53 lze detekovat imunohistochemicky komerčně dostupnými protilátkami. Fyziologické tkáně a *TP53* wild-type nádory obvykle vykazují nerovnoměrnou pozitivitu imunohistochemické reakce/heterogenní barvení buněčných jader, tzv. wild-type pattern. V buňkách s missense mutací *TP53* dochází k intranukleární akumulaci dysfunkčního p53 proteinu, výsledkem je difúzní silná rovnoměrná imunohistochemická reakce jader nádorových buněk, tzv. aberantní či mutovaný imunoprofil. V případě nonsense mutace (delece) *TP53* je výsledkem tzv. nulový fenotyp, kdy jsou jádra nádorových buněk zcela negativní.

Mutovaný profil p53 stanovený jak genomickými, tak imunohistochemickými metodami souvisí s nádorovou progresí nádoru v důsledku nefunkční apoptózy. Mutovaný profil p53 koreluje s agresivním fenotypem a nepříznivou prognózou u mnoha typů nádorů včetně SCC penisu (48–53). Byla také