

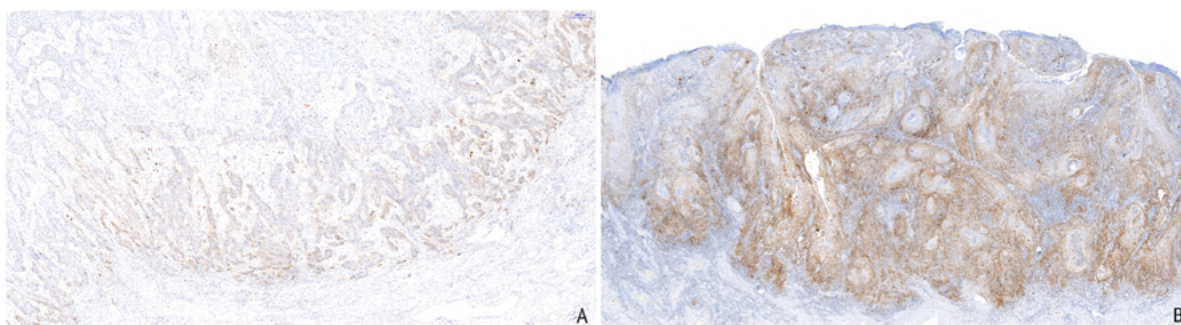
povrchu T-buněk, B-buněk, monocytů a dendritických buněk. Počátkem jednadvacátého století byla popsána klíčová role PD-L1 (Programmed death-ligand 1, homolog B7, CD274) v inhibici cytotoxické reakce nádorovou buňkou. PD-L1 je transmembránový glykoprotein exprimovaný na povrchu nádorových buněk nebo antigen-prezentujících buněk. Aktivace PD-1/PD-L1 osy vede ke snížení T-buňkami mediovaného imunitního dohledu a následně úniku nádorových buněk z imunitního dozoru. Řada schválených protilátek může terapeuticky blokovat vazbu PD-1/PD-L1. FDA dosud schválila šest léčiv interagujících s PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab) nebo PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab). Podávání inhibitorů interakce PD-1/PD-L1 zaznamenává významné úspěchy v léčbě řady nádorů, kromě řady karcinomů též maligního melanomu, Hodgkinova lymfomu aj; v současnosti existují tisíce probíhajících nebo již ukončených klinických studií (59). Indikační kritéria nasazení anti-PD-1 a anti-PD-L1 léčby se u různých nádorů liší, variabilita se týká např. užití různých klonů protilátky diagnostické pro expresi PD-L1 v imunohistochemii, různých skórovacích systémů, hraničních hodnot apod.

Expres PD-L1 umožňuje nádorové buňce uniknout z „imunitního dozoru“ hostitele a je u řady nádorů spojena s horší prognózou. Expres PD-L1 je u karcinomu penisu poměrně častá, existují studie z různých zemí popisující pozitivitu PD-L1 přibližně u jedné až dvou třetin pacientů (60–63). V naší retrospektivní studii

jsme analyzovali prognostický vliv exprese PD-L1 na souboru 165 nemocných s SCC penisu, s použitím diagnostického kitu SP263 anti-PD-L1 protilátky. Tři patologové hodnotili procento nádorových buněk s jednoznačnou membránovou pozitivitou, tzv. tumor proportion score (TPS). U PD-L1 pozitivních nádorů bylo hodnoceno, zda je exprese PD-L1 difúzní, ložiskovitá či marginální, tedy akcentovaná na invazním čele nádoru (Obr. 15).

Byly použity hraniční hodnoty podle standardů u nemalobuněčných plicních karcinomů: negativní TPS < 1 %, slabě pozitivní TPS 1–49 %, silně pozitivní TPS 50–100 % nádorových buněk (Obr. 16); negativitou u 52 (31,5 %), slabou pozitivitou u 92 (55,8 %) a silnou pozitivitou u 21 (12,7 %) případů. Významný vliv na OS v žádné podskupině však nalezen nebyl (43).

Silná exprese PD-L1 (TPS > 50 %) byla významně asociovaná s vysokým TMB ≥ 10 mut/Mb, HPV negativním statutem, vysokým počtem intratumorálních CTLA4+ T-buněk a denzním (brisk) lymfocytárním infiltrátem (43). Ačkoliv PD-L1 není podle našich závěrů robustním prognostickým znakem u SCC penisu, nález časté PD-L1 positivity u HPV-negativních nádorů s vysokým TMB dobře ilustruje onkogenezi SCC penisu a činí z nemocných s HPV-independentními SCC kandidáty anti-PD-1/PD-L1 léčby. Nález asociace PD-L1 s HPV-negativitou dokumentuje silnou potřebu prospektivní klinické studie immune checkpoint terapie u nemocných s pokročilým či metastatickým karcinomem penisu.



Obr. 15. Karcinom penisu, barvení imunohistochemicky protilátkou proti PD-L1, A – marginální, zvětšeno 5 $\times$, B – marginálně akcentovaná, zvětšeno 2,7 $\times$

Fig. 15. Penile carcinoma, immunohistochemical staining with anti-PD-L1 antibody, A – marginal, magnified 5 $\times$, B – marginally accentuated, magnified 2.7 $\times$