

Imunologická vyšetření onkologických nemocných

S přihlédnutím k faktu, že nedostatečná imunitní odpověď často koreluje se špatnou prognózou, se výzkum v posledních letech zaměřil na imunologická vyšetření u onkologických pacientů. Stanovení prognózy vychází z TNM klasifikace. Klasifikace imunitního systému (imunoscóre) má však v některých případech větší prognostický význam než TNM klasifikace (1). Imunoklasifikace nádorů byla navržena pro stanovení prognózy a klinického výstupu pacientů na základě imunoscóre, prováděného imunohistochemicky kvantifikací poměru dvou lymfocytárních populací CD3/CD8 v centru tumoru a v oblasti invazivního lemu a vyhodnocováno pomocí jednotného počítačového softwaru. Největší význam má přítomnost cytotoxických (CD8) lymfocytů; vysoké denzity těchto populací korelují s lepší prognózou např. u pacientů s kolorektálním karcinomem. U onkologických nemocných byly prokázány poruchy protinádorové imunity prakticky na všech úrovních imunitní odpovědi (prezentace antigenu, součinnost jednotlivých subpopulací lymfocytů, nedostatečná funkce a někdy i snížené zastoupení CD8 cytotoxických T lymfocytů, převaha vlivu imunosupresivně působících subpopulací imunokompetentních buněk). V nádorovém mikroprostředí je produkována celá řada faktorů, které suprimují imunitní systém a mají i neoangiogenetický potenciál, např. Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a Transformující růstový faktor beta (TGF beta). Tyto imunosupresivní faktory jsou produkovány nejen nádorovými buňkami, ale i buňkami imunitního systému (např. makrofágy). Imunitní systém onkologických pacientů nejen nepomáhá k potlačení nádoru, ale dokonce podporuje jeho růst (2). Vlastní výsledky u pacientek s hormonálně dependentním karcinomem prsu, zvláště pak u podskupiny rezistentních na hormonální léčbu podporují toto zjištění (3). V rámci grantového projektu jsme sledovali 171 pacientek po dobu 18 měsíců. Kontrolní imunologické vyšetření včetně TGF a VEGF bylo prováděno každých 6 měsíců. Srovnávali jsme pacientky odpovídajících dobře na hormonální terapii s hormonálně rezistentními (selhání 1 linie) a se zdravými kontrolami. Hladiny TGF- β a VEGF v plasmě byly u pacientek s hormonálně dependentním Ca prsu rezistentních k hormonální terapii signifikantně zvýšeny. U pacientek s rezistencí k hormonální terapii byly zjištěny odchylky především v buněčné části protinádorové imunity lymfocytů. Byl prokázán signifikantní pokles, a to v absolutním počtu CD8 subpopulace lymfocytů (cytotoxické T lymfocyty). Percentuální zastoupení CD4 subpopulace byla při vstupu do studie v normě, ale klesala signifikantně během sledovaného časového úseku (18 měsíců). Rovněž byl prokázán u pacientek s hormonální rezistencí signifikantně nižší absolutní počet B buněk (CD 19). Nepozorovali jsme žádné odchylky v NK buňkách. U řady pacientek byla zjištěna i odchylka v humorální složce imunity. V humorální imunitě jsme pozorovali signifikantní snížení imunoglobulinů, jednalo se převážně o snížení ve třídě IgG4 a IgM. Při klinickém imunologickém vyšetření vykazovalo až 80 % pacientek klinické projevy imunodeficiency (recidivující infekce dýchacích cest, recidivující opary, recidivující infekce močových cest) a chronického zánětu (alergie, autoimunita). V souladu se současným poznáním se chronický zánět, ať už jakéhokoliv původu, podílí nepříznivě na vzniku a průběhu nádorového onemocnění, a proto by tyto stavy měly být u onkologických pacientů diagnostikovány a léčeny. Nový pohled na imunologickou predikci a imunologická vyšetření přináší renesance imunoterapie nádorů. Léčebné odpovědi se dosahuje jen 25-30% pacientů. Význam imunologických vyšetření jak laboratorních tak klinických spočívá zejména v zpřesnění prognostických faktorů ale i v predikci léčebné odpovědi a následné optimalizaci léčby.

Souhrn: Při léčbě nemocných s nádorovým onemocněním by vzhledem k uvedeným skutečnostem měla být prováděna imunologická laboratorní i klinická vyšetření sloužící k včasnému odhalení autoimunitní reaktivity, sekundární imunodeficiency, chronického alergického nebo jiného zánětu. Sledování nemocných by mělo být výsledkem interdisciplinární spolupráce v rámci mezioborových týmů a odlišit prognosticky nepříznivé nálezy od reaktivních a napomoci při rozhodování v průběhu imunoterapie.

1. GALON, J., MLECNIK, B., BINDEA, G., ANGELL, H.K. BERGER, A., LAGORCE, CH., LUGLI, A., ZLOBEC, I., HARTMANN, A., BIFULCO, C., NAGTEGALL, I.D., PALMQVIST, R., MASUCCI, G.V., BOTTI, G., TATANGELO, F., DELRIO, P., MAIO, M., LAGHI L., GRIZZI, F., ASSLABER, M., D'ARRIGO, C., VIDAL-VANACLOCHA, F., **ZAVADOVA, E.**, et al. *Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours.* Journal of Pathology. 2014, roč. 232, č. 2, s. 199-209. ISSN: 0022-3417. DOI: 10.1002/path.4287

IF = 7,330 (2013)

2. **ZAVADOVA, E.**, SAVARY, C.A., TEMPLIN, S., et al. *Maturation of dendritic cells from ovarian cancer patients.* Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2001, roč. 48, č. 4, s. 289-296. ISSN: 0344-5704. DOI: 10.1007/s002800100331

IF = 2,170 (2001)

3. **ZAVADOVA, E.**, VOCKA, M., SPACEK, J., et al. *Cellular and humoral immunodeficiency in breast cancer patients resistant to hormone therapy.* NEOPLASMA. 2014, roč. 61, č. 1, s. 90-98. ISSN: 0028-2685. DOI: 10.4149/neo_2014_013

IF = 1,642