

Současný stav precizní medicíny v onkologii

Alžběta Hlodáková¹, Martin Palkovský¹, Peter Priester², Jindřich Kopecký²

¹Onkologická klinika FN Královské Vinohrady a 3. LF UK, Praha

²Klinika onkologie a radioterapie LF a FN Hradec Králové

Tento přehledový článek shrnuje současný stav a trendy v oblasti precizní medicíny v onkologii. Precizní medicína využívá pokročilé technologie molekulární profilace, zejména genomiky, transkriptomiky a proteomiky, k individualizaci léčebného přístupu na základě biologických charakteristik nádoru. Článek vysvětluje rozdíl mezi precizní a personalizovanou medicínou a představuje klíčové molekulární nástroje, jako je sekvenování nové generace (NGS), tekutá biopsie a molekulární tumor boardy. Dále popisuje etablované příklady cílené terapie a imunoterapie, včetně využití driver mutací a prediktivních biomarkerů. Zvláštní pozornost je věnována současným výzvám implementace precizní medicíny do rutinní praxe, včetně potřeby standardizace, dostupnosti a mezioborové spolupráce. Perspektivně se v onkologii očekává posun k tumor-agnostickému přístupu a širší využití multi-omics integrace.

Klíčová slova: precizní medicína, molekulární profilace, cílená léčba, imunoterapie, genomika, onkologie.

Current landscape of precision medicine in oncology

This review article summarizes the current state and trends in the field of precision medicine in oncology. Precision medicine utilizes advanced molecular profiling technologies, particularly genomics, transcriptomics, and proteomics, to individualize cancer treatment based on the biological characteristics of each tumor. The article clarifies the distinction between precision and personalized medicine and presents key molecular tools, such as next-generation sequencing (NGS), liquid biopsy, and molecular tumor boards. Established examples of targeted therapies and immunotherapies are discussed, including the use of driver mutations and predictive biomarkers. Special attention is given to current challenges in clinical implementation, such as the need for standardization, accessibility, and interdisciplinary collaboration. Looking forward, the field is expected to expand toward tumor-agnostic approaches and broader integration of multi-omics strategies.

Key words: precision medicine, molecular profiling, targeted therapy, immunotherapy, genomics, oncology.

Úvod

Precizní medicína představuje jeden z nejzásadnějších posunů v moderní onkologii, který od základu mění přístup k diagnostice a léčbě nádorových onemocnění. Její rozvoj je úzce spjat s explozivním pokrokem v oblasti genomiky, transkriptomiky, proteomiky a imunologie, stejně jako s rostoucí dostupností technologií nové generace (NGS) a bioinfor-

matických nástrojů. Tyto technologie umožňují komplexní molekulární profilaci nádorů a otevírají cestu k terapiím zaměřeným na specifické biologické rysy daného nádoru – tzv. cílené terapie.

Genomická data ukazují, že biologická heterogenita nádorů často přesahuje tradiční orgánovou klasifikaci. Na základě těchto poznatků se stále více prosazuje koncept léčby

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(5):294-298

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.053>

Článek přijat redakcí: 28. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 5. 5. 2025

doc. MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.

kopeckyj@lfhk.cuni.cz

individualizované na základě molekulárního a histologického profilu nádoru, nikoliv pouze jeho anatomické lokalizace (1, 2). Tento posun se promítá nejen do klinické praxe, ale i do návrhu klinických studií, které čím dál častěji využívají biomarker-driven přístup a tzv. histologicky agnostické (tumor-agnostic) modely hodnocení účinnosti léčby.

Sekvenování nové generace (NGS) u pacientů s pokročilými solidními nádory prokázalo, že molekulární alterace často nekorespondují s původním orgánem nádoru. Metastatické malignity navíc vykazují extrémně komplexní a dynamické genomické i imunitní mikroprostředí, které významně ovlivňuje jejich biologické chování i terapeutickou odpověď (3). Tradiční histologická klasifikace tak často nedostačuje pro predikci účinnosti genové cílené léčby nebo imunoterapie.

Moderní přístupy precizní medicíny proto stále častěji zahrnují pokročilé technologie, jako je analýza cirkulující nádorové DNA (liquid biopsy), komplexní molekulární profilování, prediktivní biomarkery či integrované multi-omics analýzy. Tyto nástroje umožňují nejen přesnější diagnózu a stratifikaci pacientů, ale také dynamické sledování odpovědi na léčbu, včasnou detekci rezistence a optimalizaci léčebných strategií. Zatímco genomové biomarkery hrají dosud dominantní roli, rostoucí důraz je kladen i na transkriptomiku, proteomiku a imunologické signatury (4).

V posledních letech se precizní onkologie dále rozvíjí integrací imunoterapie, zejména checkpoint inhibitorů, do klinického rozhodování. Genomické charakteristiky, jako je mikrosatelitová instabilita (MSI-H) nebo defekty v systému opravy DNA (dMMR), byly identifikovány jako klíčové prediktory odpovědi na tyto léčebné modalitativy (5). Tento vývoj dále posiluje význam komplexní molekulární diagnostiky a potřebu přesného výběru pacientů vhodných pro daný typ léčby.

Přes svůj potenciál však precizní medicína čelí řadě výzev. Mezi hlavní patří nejen vyšší náklady spojené s molekulárním testováním a cílenou terapií, ale také potřeba technologického zázemí, standardizovaných metodik a robustního systému interpretace dat. Zásadní roli hraje i mezioborová spolupráce v rámci molekulárních tumor boardů, které umožňují transformovat komplexní biolo-

gické informace do smysluplného klinického rozhodnutí. Cílem současného úsilí je proto vytvořit udržitelný model integrace precizní medicíny do klinické praxe, který bude dostupný co nejširšímu spektru pacientů.

Tento přehledový článek si klade za cíl shrnout současný stav poznání v oblasti precizní medicíny v onkologii, představit základní principy, technologie a terapeutické přístupy, které se již etablovaly v klinické praxi, a zároveň identifikovat hlavní výzvy i perspektivy dalšího rozvoje tohoto dynamického oboru.

Precizní versus personalizovaná medicína

V odborné literatuře i běžné klinické praxi dochází často k zaměňování pojmů precizní medicína a personalizovaná medicína. Ačkoliv se tyto koncepty do značné míry překrývají, mají odlišné akcenty a vycházejí z různých koncepčních východisek.

Personalizovaná medicína je starší a obecnější pojem, který označuje přístup ke zdravotní péči, jenž se snaží zohlednit co nejširší spektrum individuálních charakteristik pacienta. Kromě genetických a biologických faktorů bere v úvahu také životní styl, psychosociální kontext, komorbiditu, farmakologickou anamnézu či environmentální expozice. Cílem je poskytovat zdravotní péči, která je skutečně „šitá na míru“ – nejen na úrovni biologické, ale i sociální a behaviorální.

Precizní medicína naproti tomu vychází primárně z biologického a technologického základu. Jejím cílem je přesně definovat podskupiny pacientů na základě molekulárních dat, zejména genetických a epigenetických charakteristik, a na tomto základě zvolit nejvhodnější diagnostický nebo terapeutický přístup. Precizní medicína se tedy soustředí na molekulární individualitu nemoci, nikoliv výhradně pacienta jako celek.

Rozdíl mezi těmito dvěma přístupy je do určité míry sémantický, ale má praktické důsledky. Zatímco personalizovaná medicína staví do popředí individualitu člověka ve všech jeho aspektech, precizní medicína akcentuje přesnost a biologickou specifitu – tedy schopnost vybrat správnou terapii pro správného pacienta ve správný čas na základě konkrétních biologických markerů. V klinické onkologii se oba přístupy vzájemně doplňují.

Precizní medicína přináší nástroje a data pro biologicky cílenou léčbu, zatímco personalizovaný přístup zajišťuje, aby tato léčba byla zasazena do širšího rámce potřeb konkrétního pacienta – jeho hodnot, preferencí a životní situace.

Genomika jako základní pilíř precizní medicíny

Genomika tvoří základní kámen precizní medicíny, zejména v onkologii. Díky stále podrobnějšímu porozumění genetickým a epigenetickým změnám, které se podílejí na vzniku a progresi nádorů, je možné identifikovat terapeuticky relevantní mutace a navrhnout léčbu „na míru“. Biotechnologický pokrok v oblasti sekvenování DNA, zejména technologií nové generace (NGS), umožnil detailní mapování somatických mutací a strukturálních změn napříč celým genomem. Tato technologická revoluce vedla k zásadnímu posunu od orgánově orientované klasifikace nádorů k molekulárně definovanému pojetí malignit.

Jedním z klíčových příspěvků k tomuto vývoji byl projekt The Cancer Genome Atlas (TCGA), který významně obohatil naše znalosti o genetickém spektru různých nádorových onemocnění a vytvořil robustní datový základ pro klinické i preklinické výzkumy zaměřené na individualizaci léčby. S rostoucím počtem laboratoří využívajících NGS v klinické praxi se stává prioritou zajistit vysokou přesnost, reprodukovatelnost a standardizaci těchto metod. Pro účely validace panelů a interpretace výsledků byly vytvořeny odborné pokyny a regulační rámce (6). Ačkoliv celogenomové sekvenování zatím není rutinní součástí klinické praxe, v ČR byly na základě konsenzu odborných společností pro patologii a onkologii spolu s plátcí zdravotní péče schváleny panely testovaných genů pro karcinom plic, střeva, prsu a dále pro raritní nádory a pro nádory neznámého původu.

Kromě tradičního zpracování tkáňových vzorků se začíná uplatňovat i analýza cirkulujících nádorových produktů, jako je cirkulující nádorová DNA (ctDNA), cirkulující nádorové buňky (CTC) a exozomy (7, 8). Tyto komponenty tekuté biopsie umožňují neinvazivní přístup k hodnocení molekulárního profilu nádoru v reálném čase a představují slibný nástroj

nejen pro monitorování odpovědi na léčbu. Hlavní výhodou cirkulujících nádorových produktů je jejich schopnost zachytit genetickou informaci z různých nádorových ložisek, což poskytuje komplexnější pohled na heterogenitu nádoru než klasická biopsie. Přesto však její analýza naráží na technické výzvy, jako je například nízká koncentrace ctDNA v plazmě či možnost falešně pozitivních výsledků způsobených fragmentací DNA nebo přítomností změn nesouvisejících s nádorem (např. klonální hematopoézou) (9, 10). Nicméně kombinace těchto metod s NGS a pokročilými bioanalytickými technikami umožňuje časný záchyt malignit a potenciálně i jejich klasifikaci na základě molekulární signatury (11).

Celkově tvoří genomika spolu s dalšími „-omickými“ přístupy komplexní základnu, která umožňuje chápat nádory nejen jako statické entity, ale jako dynamické biologické systémy. Tato integrovaná analýza je klíčem k dalšímu rozvoji precizní onkologie a k optimalizaci léčby jednotlivých pacientů na základě biologických vlastností jejich nádoru.

Transkriptomika a proteomika jako další vrstvy molekulární informace pro precizní medicínu

Zatímco genomika poskytuje zásadní informace o genetických predispozicích a mutacích nádorových buněk, transkriptomika a proteomika přináší vzhled do aktuální funkční aktivity a dynamických změn v nádorové tkáni. Díky schopnosti simultánně analyzovat stovky až tisíce molekulárních parametrů v rámci jednoho vzorku představují transkriptomika a proteomika klíčové nástroje integrované precizní medicíny. Jejich kombinace s genomikou, epigenetikou a imunoprofilováním (tzv. multi-omics přístupy) umožňuje komplexnější pochopení nádorové heterogenity a vývoj personalizovaných léčebných strategií.

Transkriptomika, využívající technologii, jako jsou RNA-seq nebo mikroarraye, umožňuje analýzu genové exprese, identifikaci prediktivních signatur, mikroRNA a určení původu nádorů neznámé primární lokalizace (12). Pomocí technologií jako RNA-seq je možné detekovat nejen úroveň exprese jednotlivých genů, ale také alternativní sestřihy, fúzní transkripty a aktivity

nekódujících RNA. Transkriptomická analýza přináší informace, které nejsou zachytitelné na úrovni DNA – například případy, kdy je gen mutován, ale jeho transkripce je epigeneticky umlčena, což může ovlivnit odpověď na cílenou terapii (12).

Transkriptomika se rovněž uplatňuje v predikci odpovědi na imunoterapii, klasifikaci nádorů neznámé primární lokalizace (CUP) a při vývoji multigenových prognostických a prediktivních signatur, jakými jsou například Oncotype DX nebo MammaPrint (13, 14). Hlavními limity zůstávají degradace RNA v archivovaných vzorcích a náročnost bioinformatického zpracování. V **tabulce 1** jsou uvedeny možné funkční implikace použití transkriptomiky.

Proteomika zkoumá funkci a interakce proteinů v různých fázích nemoci. Na rozdíl od genomiky reflektuje proteomika reálné děje v buňce a zahrnuje i posttranslační modifikace. Představuje funkční doplněk genomických a transkriptomických údajů. Proteiny jsou totiž konečnými efektoři buněčných dějů a jejich množství, struktura a post-translační modifikace mohou zásadně ovlivňovat biologické chování nádoru. Moderní proteomické technologie, zejména hmotnostní spektrometrie (LC-MS/MS), umožňují kvantitativní profilování tisíců proteinů z různých typů biologických vzorků (15). Její klinické využití v onkologii se rozšiřuje nejenom na samotnou diagnostiku, ale zejména u predikce odpovědi na léčbu. Například detekce HER2 proteinu pomocí imunohistochemie nebo hmotnostní spektrometrie je standardem při rozhodování o cílené

terapii trastuzumabem u pacientek s karcinmem prsu. Podobně exprese PD-L1 proteinu na povrchu nádorových buněk může indikovat vhodnost terapie inhibitory kontrolních bodů (16). Navíc může napomoci včasné detekci rezistence, například u pacientů s NSCLC během léčby inhibitory EGFR, což umožňuje včasnou úpravu léčebné strategie (17).

Současný pohled na využití precizní medicíny v onkologii

V posledním desetiletí se precizní medicína pevně etablovala jako významná součást onkologické péče. S nástupem NGS technologií a rozvojem molekulárního profilování se otevřely nové možnosti pro výběr cílené léčby u pacientů na základě genetických a biologických charakteristik jejich nádorů. Přestože přínos tohoto přístupu je v mnoha oblastech nezpochybnitelný, jeho efektivní implementace do běžné klinické praxe naráží na řadu úskalí.

Výhody a limity

Největší výhodou precizní onkologie je možnost zacílit léčbu na tzv. *driver mutace*, které jsou klíčové pro růst nádoru. To vede ke zlepšení účinnosti, snížení toxicity a potenciálně i prodloužení přežití pacientů. U některých diagnóz, jako je nemalobuněčný karcinom plic nebo melanom, se molekulární testování stalo standardem péče již při diagnóze pokročilého onemocnění. V řadě případů se však ukazuje, že ačkoli většina pacientů má tzv. akční molekulární alterace, jen menší podíl z nich skutečně dostane genomicky řízenou léčbu –

Tab. 1. Funkční implikace využití transkriptomiky, adaptováno dle (12)

Implikace	Popis
Identifikace terapeutických cílů	Identifikace molekulárních alterací vhodných k cílené léčbě pomocí RNA-seq
Detekce genových fúzí	Detekce hybridních genů vzniklých chromozomálními přestavbami
Anotace transkriptů	Objevování nových transkriptů a jejich začlenění do genomových map
Regulace pomocí sekvenace miRNA	Studium úlohy miRNA v regulaci exprese mRNA
Vliv nekódující RNA	Zkoumání role nekódujících RNA v regulaci exprese mRNA
Prognostické signatury genové exprese	Identifikace signatur sloužících k hodnocení prognózy pacienta
Prediktivní signatury genové exprese	Identifikace signatur předpovídajících přínos určité léčby
Určení původu nádoru neznámé primární lokalizace (CUP)	Predikce primárního ložiska pomocí genové exprese
Porozumění heterogenitě nádoru	Identifikace nádorových subtypů na základě profilu genové exprese
Biomarkery v imunoonkologii	Profilace imunitních buněk, hledání mechanismů imunitního úniku a imunitních fenotypů
Tlumivá exprese transkriptomu	Detekce genetických alterací, které se neprojeví na úrovni RNA a mohou ovlivnit rezistenci
Analýza úrovní exprese	Srovnání mezi genovou amplifikací a skutečnou expresí genů

často kvůli omezené dostupnosti klinických studií, léčiv mimo úhradu či nedostatečné interpretaci výsledků.

Dalším problémem je interpretace nálezů – mnoho variant má nejasný význam (tzv. varianty neznámého významu), a rozhodnutí o jejich terapeutickém využití často vyžaduje multidisciplinární diskuzi.

Koho a kdy testovat?

Molekulární profilování by mělo být indikováno především u pacientů:

- s pokročilým nebo metastatickým onemocněním,
- u kterých selhaly standardní terapeutické možnosti,
- u diagnóz, kde existují cílené léky schválené pro konkrétní molekulární profil (např. EGFR mutace, ALK přestavby, BRAF V600E).

Naopak u časných stadií nádorů bez rizikových faktorů nebo známek systémového postižení bývá přínos širokého molekulárního testování zatím omezený a spíše výzkumný.

Molekulární tumor boardy

Jedním z nejzásadnějších nástrojů pro implementaci precizní onkologie do praxe je molekulární tumor board (MTB) – multidisciplinární tým, který zahrnuje onkology, patologii, molekulární genetiky, bioinformatiky a často i klinické farmakology nebo etiky. MTB slouží k interpretaci molekulárních nálezů, hledání relevantních studií či off-label indikací, a také k edukaci kliniků.

Současné výzvy

Mezi hlavní výzvy patří:

- standardizace testování – různé laboratoře používají různé panely, různé hloubky pokrytí a bioinformatické algoritmy,
- nedostatečná integrace výsledků do klinických informačních systémů – většina nálezů přichází v podobě PDF bez možnosti filtrování a propojení s klinickými daty,
- ekonomika – ačkoliv ceny molekulárního testování klesají, stále jde o nákladný proces a úhrada není vždy dostupná,
- nerovnost přístupu – přístup k testování a cílené léčbě se liší podle regionu, nemocnice i sociální situace pacienta.

Perspektivy

S pokračujícím technologickým rozvojem lze očekávat větší využití tekuté biopsie, pan-omických přístupů, integraci umělé inteligence v interpretaci dat a reálná data z klinické praxe jako nový zdroj poznatků. Dalším krokem v rozvoji precizní medicíny je rozšíření konceptu tzv. tumor-agnostické léčby. Tento přístup se zaměřuje na genetické charakteristiky nádoru bez ohledu na jeho anatomickou lokalizaci. V posledních letech byly schváleny léky, jako jsou larotrectinib a entrectinib, které cílí na nádory nesoucí fúze genu NTRK, bez ohledu na typ nádoru (18). Tento přístup může výrazně změnit způsob, jakým přistupujeme k léčbě rakoviny.

Pro zajištění skutečného přínosu precizní medicíny je však nutné vytvářet prostředí, které propojí molekulární data s klinickým rozhodováním a umožní validaci nových biomarkerů nejen ve studiích, ale i ve skutečném životě.

Praktické uplatnění precizní medicíny v současné onkologii

Samotný rozvoj cílené léčby a imunoterapie představuje zásadní průlom v oblasti onkologie. Na rozdíl od tradiční chemoterapie, která nese systémové nežádoucí účinky v důsledku nespecifického působení na rychle se dělící buňky, cílená léčba a imunoterapie zasahuje specifické molekulární mechanismy podílející se na růstu a progresi nádoru. Příkladem tohoto přístupu jsou inhibitory tyrozinkinázy (TKI), případně inhibitory kontrolních imunitních bodů (ICI) (Tab. 2).

Jedním z prvních úspěšných příkladů cílené léčby na základě genomické analýzy byl imatinib pro pacienty s CML s fúzí BCR-ABL nebo trastuzumab u HER2-pozitivního karcinomu prsu (19).

V posledních letech se koncept cílené léčby dále rozvíjí díky identifikaci nových molekulárních aberací a využití kombinované terapie. Moderní přístupy zahrnují například inhibitory RET, ALK nebo KRAS G12C mutací, které byly schváleny pro specifické podskupiny pacientů (20, 21). V rámci cílené léčby se rovněž rozšiřuje využití imunoterapie, zejména inhibitorů imunitních kontrolních bodů, jejichž účinek je řízen molekulárními a imunologickými charakteristikami nádoru. Kombinace různých forem cílené léčby – například molekulárně zacílených inhibitorů kináz a imunoterapie – přináší synergické efekty a nabízí možnost překonání léčebné rezistence (22).

Příkladem posunu myšlení v rámci precizní medicíny je využití cílené terapie i za hranice původního použití. Příkladem takového posunu na základě molekulárního profilu je využití alectinibu, který byl původně určen pro léčbu ALK-pozitivního NSCLC, ale následně našel uplatnění i u pacientů s ALK-pozitivními inflamatorními myofibroblastickými tumory – vzácným, ale molekulárně definovaným nádorem s potřebou cílené léčby (23). Význam genomicky řízené terapie se potvrzuje rovněž v dětské onkologii. Kombinace dabrafenibu a trametinibu, zaměřená na inhibici BRAF/MEK signální dráhy, byla nově schválena pro léčbu nízké maligních gliomů u pediatrických pacientů s mutací BRAF V600E. Tato indikace dokládá, že cílená léčba založená na molekulárním profilu nádoru nachází uplatnění i mimo tradiční adultní populace a představuje nový standard i v dětském věku (24).

Dalším etablovaným příkladem využití precizní medicíny, který reflektuje posun směrem k agnostické onkologii, je využití PARP inhibitorů (např. olaparib, niraparib, talazoparib). Tyto

Tab. 2. Praktické příklady využití precizní medicíny v onkologii

Molekulární alterace	Typ nádoru	Schválené léky
MSI-h nebo dMMR	jakýkoliv solidní nádor	pembrolizumab
TMB ≥ 10	jakýkoliv solidní nádor	pembrolizumab
Fúze genu NTRK	jakýkoliv solidní nádor	larotrectinib, entrectinib
Mutace BRAF V600	melanom, NSCLC, anaplastický karcinom štítné žlázy, kolorektální karcinom	vemurafenib/cobimetinib, dabrafenib/trametinib, encorafenib/binimetinib
Nadprodukce ERBB2	karcinom prsu, žaludku/gastroezofageální junkce	trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, neratinib, T-DXd, lapatinib, tucatinib
Mutace nebo fúze RET	medulární karcinom štítné žlázy, jiné štítné žlázy, NSCLC	selpercatinib, pralsetinib
Deficit opravy DNA: BRCA1/2, HRD	karcinom vaječniku, prsu, pankreatu, prostaty	olaparib, rucaparib, niraparib, talazoparib

látky byly původně schváleny pro léčbu pacientek s karcinomem ovaria nesoucích zárodečné mutace genů BRCA1/2 (25). Následně se jejich indikace rozšířily i na karcinom prsu (26) a pankreatu (27), a aktuálně nacházejí uplatnění také u vybraných pacientů s karcinomem prostaty, zejména u těch s mutacemi v homologní reparační DNA (HRR), jako je BRCA2 (28). Podobný trend rozšiřování indikací lze pozorovat i u inhibitorů IDH1/2, mezi které patří ivosidenib, olutasidenib a vorasidenib. Tyto molekuly jsou využívány nejen u gliomů a akutní myeloidní leukemie, ale také u jiných malignit, například cholangiocelulárního karcinomu (29–31).

Zásadním poznatkem dosavadních studií zaměřených na precizní medicínu se ukazuje načasování zařazení pacientů do molekulárního testování – čím pokročilejší je onemocnění, tím nižší je pravděpodobnost přínosu cílené léčby (19).

Imunoterapie se stala jedním ze zásadních pilířů moderní onkologie a její propojení s principy precizní medicíny se stále více prohlubuje. V klinické praxi se etablovala zejména blokáda imunitních kontrolních bodů (např. PD-1/PD-L1 inhibitory), které jsou indikovány na základě biomarkerů, jako je vysoká nádorová mutační zátěž (TMB), exprese PD-L1 či mikrosatelitová instabilita (MSI-H) (32–34).

S příchodem pokročilých technologií, jako je genomové sekvenování, proteomika nebo analýza nádorového mikroprostředí, je dnes možné lépe identifikovat pacienty,

kterí budou z imunoterapie nejvíce profitovat. Zároveň se ukazuje, že genetické alterace mohou sloužit nejen jako prediktory odpovědi, ale i jako ukazatele rizika rezistence. Např. mutace v genech JAK2, STK11, beta-2-mikroglobulinu či aberace v EGFR byly spojeny s primární nebo sekundární rezistencí na checkpoint inhibitory (35–37). Kombinace imunoterapie s dalšími modalitami – zejména cílenou léčbou (např. anti-VEGF s anti-PD-1 u renálního karcinomu) nebo radioterapií umožňuje efektivnější kontrolu nádorového růstu (38, 39).

Ačkoli checkpoint inhibitory dominují současné klinické praxi, díky rozvoji precizní medicíny lze očekávat, že v blízké budoucnosti dojde k významnému rozšíření využití i ostatních imunoterapeutických modalit, jako je buněčná terapie (včetně CAR-T buněk), CD3-bispecifické protilátky, nádorové vakcíny nebo i adoptivní přenos imunitních buněk. Do budoucna se očekává, že s rozvojem technologií nové generace a integrací multi-omics dat bude možné efektivněji určovat nejen „kdo“ má být léčen imunoterapií, ale i „jakým typem“ a v „jaké kombinaci“ – čímž se imunoterapie stane skutečně individualizovanou součástí precizní onkologické péče.

Závěr

Precizní medicína se během posledních dvou dekad proměnila z výzkumného konceptu v klíčový prvek moderní onkologické péče.

Díky rychlému rozvoji technologií sekvenování nové generace, rozšíření „multi-omics“ přístupů a lepšímu porozumění biologii nádorů se otevřely nové možnosti cílené léčby, která zohledňuje molekulární specifika konkrétního nádoru a pacienta. Tento přístup již dnes mění klinickou praxi u řady malignit – od nemalobuněčného karcinomu plic přes melanom až po některé typy hematologických nádorů.

Navzdory prokazatelným přínosům však zůstává implementace precizní medicíny do široké praxe výzvou. Klíčovými překážkami jsou heterogenita dostupných testovacích panelů, nedostatek standardizace, omezený přístup ke specializovaným laboratorům a léčivům, jakož i potřeba vzdělávání klinických pracovníků a mezioborové spolupráce. Významnou roli v překonávání těchto bariér hrají molekulární tumor boardy, které přispívají ke správné interpretaci nálezů a výběru optimální léčby.

S rostoucí dostupností molekulárního testování a vývojem nových cílených terapií a imunoterapeutik se očekává další posun směrem k individualizaci onkologické péče. Významnou úlohu přitom budou hrát také nové technologie, jako jsou umělá inteligence, integrace reálných klinických dat, prediktivní algoritmy a časná detekce rezistence. Přístup založený na tumor-agnostických indikacích, který překonává tradiční organovou klasifikaci, ukazuje směr budoucího vývoje.

LITERATURA

- Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, et al. Association of Biomarker-Based Treatment Strategies With Response Rates and Progression-Free Survival in Refractory Malignant Neoplasms: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1452-1459.
- Rosario SR, Long MD, Affronti HC, et al. Pan-cancer analysis of transcriptional metabolic dysregulation using The Cancer Genome Atlas. *Nature Communications.* 2018;9(1):5330.
- Wheler J, Lee JJ, Kurzrock R. Unique molecular landscapes in cancer: implications for individualized, curated drug combinations. *Cancer Res.* 2014;74(24):7181-7184.
- Rodon J, Soria JC, Berger R, et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nat Med.* 2019;25(5):751-758.
- Subbiah V, Kurzrock R. The Marriage Between Genomics and Immunotherapy: Mismatch Meets Its Match. *Oncologist.* 2019;24(1):1-3.
- Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017;19(3):341-365.
- Salami SS, Singhal U, Spratt DE, et al. Circulating Tumor Cells as a Predictor of Treatment Response in Clinically Localized Prostate Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2019;3.

- Abd Elmageed ZY, Yang Y, Thomas R, et al. Neoplastic reprogramming of patient-derived adipose stem cells by prostate cancer cell-associated exosomes. *Stem Cells.* 2014;32(4):983-997.
- Doebley AL, Ko M, Liao H, et al. A framework for clinical cancer subtyping from nucleosome profiling of cell-free DNA. *Nat Commun.* 2022;13(1):7475.
- Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(2):81-94.
- Snyder MW, Kircher M, Hill AJ, et al. Cell-free DNA Comprises an In Vivo Nucleosome Footprint that Informs Its Tissues-Of-Origin. *Cell.* 2016;164(1-2):57-68.
- Tsimberidou AM, Fountzilias E, Bleris L, et al. Transcriptomics and solid tumors: The next frontier in precision cancer medicine. *Semin Cancer Biol.* 2022;84:50-59.
- Krop I, Ismaila N, Andre F, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(24):2838-2847.
- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717-729.

- Kwon YW, Jo HS, Bae S, et al. Application of Proteomics in Cancer: Recent Trends and Approaches for Biomarkers Discovery. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:747333.
- Wang XY, Xu YM, Lau ATY. Proteogenomics in Cancer: Then and Now. *J Proteome Res.* 2023;22(10):3103-3122.
- Yang S, Chen X, Pan Y, et al. Proteins associated with EGFR-TKIs resistance in patients with non-small cell lung cancer revealed by mass spectrometry. *Mol Med Rep.* 2016;14(5):4823-4829.
- Hogervorst MA, van Hattem CC, Sonke GS, et al. Healthcare decision-making for tumour-agnostic therapies in Europe: lessons learned. *Drug Discov Today.* 2024;29(7):104031.
- Aldea M, Friboulet L, Apcher S, et al. Precision medicine in the era of multi-omics: can the data tsunami guide rational treatment decision? *ESMO Open.* 2023;8(5).
- Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2371-2381.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1031-1037.

**Další literatura u autorů
a na www.onkologiecs.cz**