

obsahuje souhrn tehdy aktuálních základních informací o neuroonkologické problematice (Polívka, Polívka et Potužník, 2021). Pojednává o postupných změnách v klasifikaci nádorů centrálního nervového systému, které byly nutné právě vzhledem k enormnímu rozvoji poznání o molekulárních mechanismech onkogeneze v posledních letech. Neklade si za cíl podrobný rozbor problematiky, ale naopak poskytnutí určitého přehledu pro neurologickou obec o aktuální neuroonkologii. Součástí jsou také některé důležité příklady využití přístupů precizní onkologie u nádorů centrálního nervového systému. Právě ty ukazují nové možnosti a perspektivy léčby a přinášejí naději na zlepšení osudu nemocných.

Změny v klasifikaci nádorů CNS

Nádory CNS jsou velmi heterogenní skupinou, zahrnující primární nádory různých stupňů malignity (grade) a sekundární nádory, nitrolební metastázy. Jednotlivé nádorové entity mají různý biologický charakter a také různou dobu růstu (Nabors et al., 2012). Pro co nejúčinnější léčbu je tedy nutná co nejpřesnější klasifikace tumoru, která v posledních dvou dekádách prochází řadou změn. Významný posun přinesla revize čtvrtého vydání WHO klasifikace nádorů CNS publikovaná v roce 2016, která poprvé zavedla termín „integrovaná diagnostika“, využívající kombinaci histopatologických a molekulárně genetických metod (Louis et al., 2016). Objevují se zde nové molekulární biomarkery jako například mutace v genu pro izocitrát-dehydrogenázu 1 a 2 (IDH1/2) u difuzních gliomů, kodelece 1p/19q u oligodendrogliomů, nebo mutace K27M genu H3F3A histonu H3 u difuzního středočárového gliomu. Tyto biomarkery jsou nejen nezbytné pro správné zařazení nádorové jednotky, ale mají také zásadní prognostický nebo prediktivní význam.

Výzkum v oblasti nádorové molekulární biologie a genetiky bouřlivě pokračoval i nadále. Pro udržení aktuálnosti informací a klasifikačních schémat tak v roce 2016 vzniklo mezinárodní konsorcium neuroonkologů a neuropatologů cIMPACT-Now (Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy – Not Official WHO), které se soustavně zabýválo výsledky nově publikovaných studií a biomarkerů a po dosažení konsenzu vydávalo průběžně další doporučení

(Gonzalez Castro et Wesseling, 2021). Celkem bylo v rámci cIMPACT-NOW iniciativy v průběhu let 2016 až 2021 publikováno 7 doporučení. Například zavedení tzv. „not elsewhere classified (NEC)“ kategorie pro tumor, u kterého sice byla provedena všechna potřebná molekulární vyšetření, avšak ani tak se nepodařilo nádor zařadit dle WHO 2016 klasifikace. Nebo redefinování kategorie pediatrických difuzních gliomů za pomoci některých molekulárních charakteristik (MYB/MYBL 1 alterace, FGFR1 alterace, BRAF alterace, nebo alterace v signalizační dráze mitogenem aktivovaných protein kináz MAPK).

Tato průběžná doporučení byla také zohledněna při tvorbě nové, v pořadí již páté WHO klasifikace nádorů CNS publikované v roce 2021 (Louis et al., 2021). Aktuální klasifikace plně využívá potenciálu molekulárních biomarkerů a také pokročilých molekulárně-genetických metod pro jejich identifikaci, jako například sekvenování nové generace, nebo metylační profilování nádorové DNA. Nádory jsou řazeny do základních kategorií, jako jsou difuzní gliomy dospělého věku (glioblastom – astrocytom grade 4, IDH wild-type, difuzní astrocytomy s IDH mutací grade 2–4, oligodendrogliom s kodelecí 1p/19q a IDH mutací grade 2–3), difuzní gliomy dětského věku nízkého (např. difuzní astrocytom MYB/MYBL alterovaný, nebo difuzní low-grade gliom s alterací MAPK signální dráhy) a vysokého stupně malignity (např. difuzní středočárový gliom H3K27 alterovaný, nebo difuzní hemisférický gliom H3G34 mutovaný), ohraničené astrocytární nádory (např. pilocytární astrocytom, pleomorfní xanthoastrocytom s typickou mutací BRAFV600E), ependymální nádory (např. supratentoriální ependymomy s ZFTA nebo YAP1 onkogenní fúzí, nebo ependymomy zadní jámy skupiny A nebo B, na základě metylačního profilování), embryonální nádory (např. meduloblastomy čtyř podtypů, přičemž skupinu meduloblastomů bez aktivace WNT a SHH signalizace lze dále rozdělit do 8 podkategorií s významně odlišným biologickým chováním, a to s využitím metylačního profilování) a další.

Klasifikace nádorů CNS je tak dále zpřesněna, více než 40 nádorových jednotek je také určeno jejich klíčovými mutacemi (Louis et al., 2021). Toho je možné využít při aplikaci principů precizní onkologie a rozvaze o cílené

protinádorové léčbě (např. BRAF inhibitory u BRAF alterovaných gliomů, viz dále). V rámci této klasifikace je nově grading uváděn arabskými čísly a je součástí označení nádoru, termín difuzní je nahrazen stupněm 2, termín anaplastický je nahrazen stupněm 3. Termín NOS (not otherwise specified) je zaveden pro označení jednotky, kdy není dostupná molekulární diagnostika potřebná pro přesnou klasifikaci nádoru a termín NEC, když molekulární diagnostika byla provedena, ale není dostatečná pro přesné zařazení (viz výše). U každého jednotlivého typu nádoru je také uveden jeho stručný popis, obvyklá lokalizace, molekulárně-genetické abnormality, stupeň malignity, doporučená léčba a prognóza (Smith et al., 2022).

Možnosti onkologické léčby nádorů CNS

Historicky byly používány cytostatické léky tlumící nebo omezující nadměrnou cytogenezi. Jednalo se zejména o deriváty nitrosomočoviny (v neuroonkologii především carmustin a lomustin) a v posledních 20 letech alkylační chemoterapeutikum temozolomid. Například léčba nejmenšího nádoru CNS glioblastomu se už téměř dvě dekády opírá o základní Stuppův režim konkomitantní chemoradioterapie (frakcionovaná radioterapie 2 Gy pět dní v týdnu, celkem 6 týdnů v celkové dávce 60 Gy, spolu s denním podáváním temozolomidu 75 mg/m² po celou dobu radioterapie) následovaná adjuvančním podáváním temozolomidu (150–200 mg/m², 5 dní v průběhu 28 denního cyklu, celkem 6 cyklů) (Stupp et al., 2002). Určitou personalizaci zde umožňuje analýza stavu metylace promotoru genu O6-metylguanin-DNA metyltransferázy (MGMT). V aktivním stavu je MGMT enzym odpovědný za odbourávání metylových skupin, které jsou zaneseny do DNA účinky temozolomidu. Metylovaný promotor způsobí snížení exprese MGMT enzymu a vyšší efektivitu alkylační chemoterapie. Metylace promotoru MGMT může sloužit jako důležitý prognostický ale i prediktivní biomarker pro účinnost temozolomidu u glioblastomu, čehož lze využít při plánování léčby u starších pacientů s tímto nádorem (Wick et al., 2020). Specifické léčebné postupy jsou pak užívány u primárních lymfomů CNS, u kterých je možné využít multiomické analýzy k molekulární klasifikaci