

s prognostickou i prediktivní hodnotou, což v budoucnu umožní dále optimalizovat léčbu těchto pacientů (Rachdi et al., 2023).

Přístupy precizní onkologie využívající konkrétní molekulárně-genetické aberace nádoru jako vhodné cíle pro moderní protinádorovou léčbu se prosazují i v léčbě nádorů CNS a postupně budou zavedeny do širokého spektra neuroonkologických onemocnění. V následujícím textu uvedeme příklady aplikace přístupu precizní neuroonkologie u gliomů, které tvoří většinu primárních maligních nádorů CNS.

Molekulární genetika a klasifikace gliomů CNS dospělých

Gliomy tvoří asi 70 % primárních mozkových nádorů dospělých s incidencí přibližně 6 případů/100 000 osob/rok s mírnou převahou postižení mužů (1,6× více oproti ženám) (Ostrom et al., 2020). Úpravy jejich klasifikací z roku 2016 a 2021 byly zmíněny v předchozím textu, také na jejich podkladě byla vytvořena doporučení pro diagnostiku a léčbu difuzních gliomů dospělého věku (Weller et al., 2021). Jedná se o evidence-based doporučení vytvořené skupinou 24 odborníků z evropských zemí nominovaných exekutivní radou European Association of Neuro-Oncology (EANO).

V klasifikaci 2021 se nyní difuzní gliomy dospělých třídí do tří základních typů podle morfologie a molekulárních znaků (glioblastom IDH wild-type, difuzní astrocytomy s IDH mutací, oligodendrogliom s kodelecí 1p/19q a IDH mutací), přičemž v rámci každého typu se provádí grading. Hybridní jednotky, jako je oligoastrocytom, které jsou při molekulárním testování téměř vždy klasifikovány jako jiné jednotky, již nejsou akceptovány (Sahm et al., 2014).

Nejobávanějším gliovým nádorem je bezpochyby glioblastom. Nádor vysoce maligní s infaustní prognózou, v naprosté většině s krátkodobým, přibližně ročním přežitím po stanovení diagnózy, ať je léčba jakákoli. Takto na něj bylo dosud nahlíženo. Dnešní pohled se však podstatně změnil. Glioblastom je vysoce heterogenní nádor, vyskytující se ve vyšším a středním věku s mediánem 65 let, vzácně v mladém věku. Primárně jako glioblastom, tedy nevznikající přechodem z gliomů nižších stupňů malignity. Glioblastom je gliový nádor neobsahující

IDH mutaci. U glioblastomu lze rozlišit několik histopatologických podtypů, jako malobuněčný, granulární buněčný, epiteloidní, obrovskobuněčný, nebo sarkomatózní. Glioblastom je molekulárně-geneticky charakterizován funkčním genem ATRX, časté jsou amplifikace EGFR, mutace promotoru TERT, zisk celého chromozomu 7 a ztráta celého chromozomu 10, homozygotní delece CDKN2A/B, aberace PTEN, mutace TP53, amplifikace MDM2 nebo MDM4, může být přítomná i mutace BRAF V600E (preferenčně u epiteloidního subtypu). Na tomto místě je třeba uvést jeden z klíčových rozdílů mezi WHO 2016 a 2021 klasifikací nádorů CNS, a to ve způsobu, jakým jsou definovány a klasifikovány adultní gliomy bez IDH mutace (IDH wild-type). Ačkoli se stále uvažuje o morfologických znacích vysokého stupně malignity, jako jsou mitózy, nekrózy a mikrovaskulární proliferace, všechny nádory bez mutací IDH, které mají současně zisk celého chromozomu 7 a ztrátu celého chromozomu 10, amplifikaci EGFR a/nebo mutace promotoru TERT, jsou řazeny jako glioblastom a mají WHO grade 4 i bez přítomnosti těchto morfologických znaků (Wick et al., 2020).

Pro glioblastom je významná metylace promotoru genu MGMT, která je nejen pozitivním prognostickým faktorem, ale také predikuje příznivější efekt léčby temozolomidem (Wick et al., 2020; Binabaj et al., 2018). Molekulární a biologická charakteristika řadí glioblastom mezi nejzhoubnější nádory CNS. I přes multimodální terapii (maximální možná chirurgická resekce následovaná Stuppovým režimem kombinované chemoradioterapie (Stupp et al., 2005)) zůstává průměrná doba celkového přežití (overall survival – OS) jen 18 měsíců.

IDH-mutované astrocytomy jsou velkou skupinou gliomů s 2. až 4. stupněm malignity na základě přítomnosti anaplazie, mitotické aktivity, nekrózy, mikrovaskulární proliferace a nově také homozygotní delece CDKN2A/B (faktor který zařazuje tyto nádory do grade 4 i při absenci odpovídajících morfologických kritérií) (Louis et al., 2021; Brat et al., 2020). Mezi IDH mutovanými astrocytomy zaujímá specifické místo astrocytom IDH mutovaný stupně 4 (WHO astrocytom 4 IDH mutant), který může být histologicky prakticky shodný s glioblastomem. V předchozí klasifikaci byl považován za glioblastom s IDH mutací a označen jako tzv. „sekundární glioblastom“, vznikající transformací méně agresivních stupňů

astrocytomů. Jedná se o maligní tumor s výskytem v nižším věku než glioblastom a s přeci jen o něco lepší prognózou. Dříve tedy byl tento nádor diagnostikován jako glioblastom a jako takový standardně léčen. Dnes se ví, že vzhledem k IDH mutaci je také možnost cíleného léčebného ovlivnění, jak bude ještě dále uvedeno, a tedy příznivější prognózy.

Oligodendrogliomy tvoří třetí skupinu difuzních gliomů dospělých, molekulárně-geneticky jsou charakterizovány přítomností kodelece 1p/19q, která je vždy provázena mutacemi IDH1/2 (Yip et al., 2012). Stejně jako u astrocytomů s mutacemi IDH se jedná o relativně méně agresivní nádory, které se vyskytují především u mladších dospělých (medián věku 43 let). Mezi další charakteristiky patří častá přítomnost mutací promotoru TERT a na rozdíl od astrocytomů s mutací IDH mají oligodendrogliomy obvykle zachovanou expresi ATRX (Yip et al., 2012). Také u oligodendrogliomů předpovídá homozygotní delece CDKN2A/B agresivnější chování (Appay et al., 2019). V léčbě oligodendrogliomů se kromě neurochirurgie využívá radioterapie následovaná adjuvantní léčbou prokarbazinem, lomustinem a vinkristinem (PCV) (Cairncross et al., 2013; Buckner et al., 2016).

Pro rozlišení difuzních gliomů je tedy na prvo místo klíčová IDH mutace, tedy znalost mutačního stavu genu IDH1/2, stanovitelná imunohistochemicky u nejčastější mutace IDH1 R132H, případně sekvenací u dalších méně častých mutací.

Gliomy s IDH mutací a jejich možné ovlivnění v éře precizní neuroonkologie

Mutace genu pro izocitrát dehydrogenázu 1 a 2 způsobuje neomorfnní aktivitu enzymu IDH1/2, projevující se konverzí alfa-ketoglutarátu na nový onkometabolit D-2-hydroxyglutarát (2-HG). Ten zůstává v buňkách ve vysoké koncentraci a působí mimo jiné jako inhibitor enzymů, které používají alfa-ketoglutarát jako kofaktor, jako některé DNA demethylázy. Výsledkem účinku 2-HG v nádorové buňce je pak hypermethylace genomu v místech CpG ostrůvků a potlačení diferenciací (tzv. glioma CpG island methylator phenotype – G-CIMP) (Unruh et al., 2019; Noushmehr et al., 2010). Standardní léčba gliomů s IDH mutací dosud zahrnuje neurochirurgickou resekci a případně