

Precizní neuroonkologie – realita a perspektivy

Ing. et Ing. Jiří Polívka, Ph.D.¹, MSc. Rashmi Negi¹, MUDr. Richard Kolečák², MUDr. Jiří Polívka, CSc.³,
MUDr. Pavel Potužník, Ph.D.³

¹Ústav histologie a embryologie a Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

²Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

³Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Precizní onkologie představuje nové pojetí onkologické péče, které umožňuje co možná nejlepší individualizaci léčby pro konkrétního pacienta a konkrétní tumor. Toho je dosaženo s využitím výsledků pokročilých molekulárně-genetických diagnostických metod, které umožňují detailní molekulární profilování nádorové choroby a zjištění potenciálních cílů moderní protinádorové terapie, tzv. cílené léčby. Toto sdělení 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. Součástí jsou také některé důležité příklady využití přístupů precizní onkologie u nádorů centrálního nervového systému s podrobným zaměřením na difuzní gliomy.

Klíčová slova: primární nádory CNS, molekulárně-genetické biomarkery, klasifikace nádorů CNS, difuzní gliomy, integrovaná diagnostika, precizní onkologie, neuroonkologie.

Precision neuro-oncology: reality and perspectives

Precision oncology represents a new concept of cancer care that allows the best possible individualization of treatment for a particular patient and a particular tumour. This is achieved by using the results of advanced molecular-genetic diagnostic methods which enable detailed tumour molecular profiling and identification of potential targets of modern anticancer treatment, i.e. targeted therapy. The present article deals with gradual changes in the classification of central nervous system tumours which were necessary given the enormous development of knowledge on molecular mechanisms of oncogenesis in recent years. Also included are some important examples of using precision oncology approaches in central nervous system tumours, with a detailed focus on diffuse gliomas.

Key words: primary CNS tumours, molecular-genetic biomarkers, CNS tumour classification, diffuse gliomas, integrated diagnostics, precision oncology, neuro-oncology.

Úvod

Termín „precizní neuroonkologie“ byl použit poprvé v roce 2017 (Reifenberger et al., 2017) a pouze specifikuje neurologickou část onkologie, ve které se termín „precizní“ vyskytuje už od začátku tohoto tisíciletí (Doroshov et Doroshov, 2020). Je založena na využití molekulárně-genetické charakteristiky nádoru. Zatímco dříve byla rozhodujícím kritériem pro výběr léčby především histopatologická

klasifikace nádoru a stupeň jeho malignity, enormní rozvoj genomiky a molekulární biologie umožňuje nyní přesněji stanovit typ nádoru a odhadnout prognózu i odpověď na moderní protinádorovou léčbu (nizkomolekulární inhibitory aktivovaných protoonkogenů, protinádorová imunoterapie). Jde o využití principů precizní medicíny a v nádorové problematice o jistý posun od cytotoxické skupiny léků k léčbě cílené, personalizované.

Precizní neuroonkologie je pojmem postupujícím moderní zobrazovací diagnostiku, histopatologickou a molekulární diagnostiku, neurochirurgickou i onkologickou léčbu. V tomto sdělení se věnujeme molekulární diagnostice a novým možnostem medikamentózní léčby v neuroonkologii, s podrobným zaměřením na difuzní gliální nádory. Toto sdělení navazuje na náš předchozí článek *Jak léčit nádory mozku v současnosti z roku 2021, který*



Ing. et Ing. Jiří Polívka, Ph.D.

Ústav histologie a embryologie a Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova
polivkajiri@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(5):346-352

Článek přijat redakcí: 25. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 13. 7. 2023

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, pleomorfni xantastrocytom 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 difúzní 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

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 provázána 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 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

radioterapii a alkylační chemoterapii. Avšak zkoumány jsou nové možnosti léčby, konkrétně ovlivnění aktivity IDH1/2 mutovaného enzymu, nebo přímo onkogenních efektů 2-HG. Uvádíme následující příklady, které ukazují možné perspektivní léky i pro tuto skupinu nádorů CNS. Výsledky a jejich případné zavedení do praxe přinesou další klinické studie.

Selektivní inhibitory IDH mutovaného enzymu zahrnují léčiva jako ivosidenib, vorasidenib, nebo látky s označením DS-1001b a BAY1436032. Ivosidenib je selektivní inhibitor mutované IDH1. Tento lék je již běžně používán v léčbě refrakterní akutní myeloidní leukemie. Ivosidenib prokázal účinnost ve studii fáze I u 66 dospělých pacientů s recidivujícím gliomem s mutací IDH1 (Mellinghoff et al., 2020). Parciální odpověď na léčbu (PR) a stabilizace onemocnění (SD) byla pozorována u 1, resp. 44 pacientů. Vyšší četnost odpovědí na léčbu, delší celkové přežití (OS) i přežití bez progresu choroby (PFS) bylo pozorováno ve skupině pacientů bez kontrast-enhancujícího onemocnění na MRI. Ivosidenib také zpomaloval dynamiku růstu nádoru.

Vorasidenib je duální inhibitor IDH1 a IDH2, který byl zkoušen u 52 pacientů s IDH mutovaným gliomem, u kterých došlo k recidivě po standardní léčbě. Pacienti byli rozděleni do skupin bez kontrast-enhancementu (N = 22) a s enhancementem (N = 30) na MRI (Mellinghoff et al., 2021). Opět byl pozorován vyšší účinek léčby u skupiny non-enhancujících gliomů s mediánem PFS 36,8 měsíce a četnost SD 72,7 %. Na základě slibných údajů o účinnosti IDH inhibitorů získaných během těchto dvou studií probíhá v současnosti multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III INDIGO (NCT04164901) ověřující léčbu vorasidenibem v dávce 50 mg denně u pacientů s IDH1/2 – mutovaným reziduálním nebo rekurentním gliomem grade 2 po chirurgické léčbě. První výsledky jsou očekávány v roce 2024.

DS-1001 b je další perorální selektivní inhibitor IDH1, u něhož byl zaznamenán dobrý průnik hematoencefalickou bariérou. V preklinickém experimentu byl prokázán efekt DS-1001 b na snížení hladiny 2-HG, podporu diferenciace glíí a zpomalení růstu nádoru (Machida et al., 2020). V současné době probíhá s tímto preparátem studie fáze II, do které jsou zařazováni

pacienti s IDH1-mutovanými gliomy grade 2 (NCT04458272), kteří nebyli léčeni předchozí chemoterapií nebo radioterapií.

Podobně BAY1436032 je pan-IDH1 inhibitor, který prokázal snížení produkce onkometabolitu 2-HG a zpomalení růstu nádorů v preklinickém experimentu a publikovány byly rovněž slibné výsledky u pacientů s low-grade IDH1-mutovanými gliomy (Pusch et al., 2017; Wick et al., 2021).

IDH inhibitory tedy mají značný potenciál stát se prvními účinnými cílenými léčivy, která budou využitelná u IDH-mutovaných difuzních gliomů, vše v souladu s principy precizní onkologie.

PARP inhibitory jsou léky již používané pro některé typy zhoubných nádorů, například karcinom ovaria. Blokuje enzym poly(ADP-ribose)polymerázu, proto název PARP inhibitory. Zabraňují nádorovým buňkám opravovat jejich poškozenou DNA a působí tedy jejich zánik. Zahrnují léčiva jako olaparib, niraparib, nebo pamiparib, která mohou být také přínosná v léčbě IDH-mutovaných gliomů. Nadbytek 2-HG totiž zhoršuje schopnost nádorových buněk s mutací IDH opravovat dvouvláknové zlomy DNA systémem homologní rekombinace (HR), což vede k závislosti na opravě poškození DNA zprostředkované poly(ADP-ribose)polymerázou (PARP). Defekt HR tudíž činí IDH-mutované gliomy citlivé k PARP inhibitorům (Sulkowski et al., 2017). V klinické studii fáze II OLAGLI byl hodnocen olaparib u 35 pacientů s recidivujícím IDH-mutovaným gliomem po předchozí radioterapii a alespoň jedné linii alkylační chemoterapie (Ducray et al., 2021). Šestiměsíčního PFS dosáhlo 31 % pacientů a pozorovány byly 2 PR a 14 SD.

Probíhají klinická hodnocení s dalšími PARP inhibitory u pacientů s IDH-mutovanými gliomy, jako například niraparib (NCT05076513), kombinace pamiparibu s temozolomidem (NCT03914742) nebo kombinace olaparibu s durvalumabem (NCT03991832).

Inhibitory DNA methyltransferázy jsou další skupinou moderních léků schválených již pro některé hematologické malignity. Decitabin a 5-azacytidin mohou být také přínosné v terapii IDH-mutovaných gliomů. 2-HG způsobuje globální hypermetylační fenotyp (G-CIMP), což indukuje epigenetické změny, poruchy regulace a aberantní genovou expre-

si. Inhibitory DNA metyltransferázy umožňují omezit patologickou hypermetylací a reaktivovat tumor-supresorové geny. Obě látky v preklinických experimentech prokázaly účinnost u IDH-mutovaných gliomů, kde zpomalovaly růst nádoru a podporovaly gliální diferenciaci (Turcan et al., 2013; Yamashita et al., 2019). V publikované sérii 12 pacientů s recidivujícími IDH-mutovanými gliomy, kteří byli léčeni 5-azacytidinem, došlo ve dvou případech k dlouhodobé stabilizaci onemocnění (18 a 22 měsíců) (Federici et al., 2020). Výzkum hypometylačních látek v léčbě IDH-mutovaných gliomů dále pokračuje v prospektivních klinických studiích (5-azacytidin – NCT03666559, ASTX727 – NCT03922555).

Imunoterapie představuje vysoce perspektivní součást protinádorové léčby. Využívá princip stimulace vlastního imunitního systému k rozpoznání a zničení „cizí“ nádorové tkáně v organismu. Používá se již například pro nádory prsu, plic, melanom, hematologické malignity aj. V neuroonkologii je imunoterapie využitelná vzhledem k tomu, že IDH1 R132H mutovaný enzym je jako neoantigen exprimován ve všech IDH-mutovaných nádorových buňkách, jeho peptidy jsou prezentovány na hlavním histokompatibilním komplexu (MHC) II. třídy a zároveň není přítomen v normálních tkáních. Výsledky klinické studie fáze I vakcíny IDH1 R132H (IDH1-vac) aplikované u nově diagnostikovaných IDH-mutovaných astrocytomů grade 3 a 4 potvrdily účinnost tohoto přístupu, kdy vakcína byla dobře tolerována a vyvolala imunitní odpověď u 93 % pacientů (Platten et al., 2021). Aktuálně probíhá multicentrická, tříramenná, randomizovaná studie fáze I u pacientů s recidivujícím IDH-mutovaným gliomem, v níž je IDH1-vac porovnávána s avelumabem a kombinací IDH1-vac a avelumabu (NCT03893903).

Využití principů precizní neuroonkologie v terapii IDH wild-type gliomů

Tato skupina nádorů má horší prognózu. Ale i u IDH nemutovaných gliomů a především glioblastomu byla zkoumána řada cílených léčiv zaměřených na některé významné molekulárně-genetické aberace. Jednou z nejčastějších aberací běžně se vyskytující u GBM je amplifikace genu EGFR, nebo při-

tomnost deleční varianty EGFRvIII. Nicméně dosavadní strategie zaměřené na ovlivnění EGFR dosud selhávají, včetně nízkomolekulárních EGFR inhibitorů (van den Bent et al., 2009; Tiessen et al., 2010; Sepúlveda-Sánchez et al., 2017), peptidové vakcíny cílené na EGFRvIII (rindopepimut) (Weller et al., 2017) nebo konjugátu monoklonální protilátky s cytotoxickou molekulou (depatuxizumab mafodotin) (Van den Bent et al., 2020).

Některé další přístupy precizní onkologie však mohou být perspektivnější. Přibližně 2 % GBM obsahují mutaci protoonkogenu BRAF V600E. Výsledky multicentrické, otevřené, jednoramenné studie ROAR zkoumající duální inhibici BRAF/MEK signalizace s využitím dabrafenibu v kombinaci s trametinibem prokázaly významnou aktivitu u gliomů s mutací BRAF V600E. Objektivní odpověď byla dosažena u 33 % vysokostupňových (z nichž 69 % byly glioblastomy) a 69 % nízkostupňových gliomů (Wen et al., 2022). V tomto případě se jedná o perspektivní vysoký přínos léčby, bohužel jen u velmi malého procenta glioblastomů. Ale i tato skutečnost je důkazem potřeby velmi podrobné diagnostiky a z jejího výsledku plynoucí opravdu cílené léčby.

Podobně v otevřené multikohortové studii VE-BASKET s BRAF V600-mutovanými nádory byla zaznamenána objektivní léčebná odpověď u 25 % pacientů s BRAF-mutovanými gliomy, přičemž byly pozorovány i trvalé dlouhodobé odpovědi na léčbu (Kaley et al., 2022).

Dalším perspektivním přístupem může být ovlivnění fúzních onkogenů. U nádorů se vzácně vyskytují fúze jednotlivých onkogenů. U různých typů nádorů prakticky identické fúze. V tom případě lze stejným lékem cíleně ovlivnit více typů nádorů různých orgánů. Lze je využít i u gliomů. Například onkogenní fúze FGFR s kódujícími doménami TACC 1 nebo TACC 3 se vyskytují až u 3 % GBM. Pan-FGFR kinázový inhibitor infigratinib byl zkoumán v klinické studii fáze II u rekurentních nebo progredujících gliomů s FGFR alteracemi (amplifikace, mutace, nebo fúze) (Lassman et al., 2022). Třebaže 6měsíční PFS bylo jen 16 %, dlouhodobá stabilizace onemocnění byla pozorována u několika pacientů s FGFR1 a FGFR 3 mutacemi a také FGFR3-TACC3 fúzí. V otevřené jednoramenné tumor-agnostické studii fáze 2 RAGNAR zkoumající pan-FGFR inhibitor erdafitinib u dospělých i pediatrických

pacientů s pokročilými FGFR-alterovanými nádory byla pozorována objektivní odpověď u 20,7 % vysokostupňových a 16,7 % nízkostupňových gliomů (Loriot et al., 2022).

Dalším méně častým, ale potenciálně ovlivnitelným cílem u gliomů (včetně malé části GBM) jsou onkogenní fúze rodiny genů neurotrofické tyrozinkinázy (NTRK). Larotrectinib získal v roce 2018 schválení FDA a v současné době je také schválen EMA pro léčbu pokročilých solidních nádorů dětí a dospělých s fúzemi genů NTRK. V kontextu primárních nádorů CNS se fúze NTRK nejčastěji vyskytují u pediatrických gliomů, jejich výskyt u GBM dospělých zůstává relativně nízký (asi 1 %) (Torre et al., 2020). Publikované kombinované výsledky dvou klinických studií s larotrectinibem zahrnujících 33 pacientů s primárními nádory CNS pozitivními na NTRK fúze prokázaly benefit této terapie s dosaženou celkovou léčebnou odpovědí 30 % a kontrolou nemoci ve 24 týdnech v 73 % (Doz et al., 2022).

I v případě IDH wild-type gliomů je tedy přístup precizní onkologie využitelný, třebaže v některých případech jen u malé části nemocných. Zde bude pravděpodobně dále nabývat na významu personalizace diagnostických i léčebných strategií.

Klinické studie v éře precizní neuroonkologie

V éře precizní onkologie je už v přípravě klinických hodnocení nutné brát v potaz molekulární cíle, které je možné novými léčivy ovlivnit. Některé z nich (jako např. BRAF mutace, nebo onkogenní fúze) jsou často společné pro různé druhy nádorů. Jedna konkrétní studie pak někdy obsahuje více druhů nádorů se společnou klíčovou mutací (tzv. basket trial). A naopak, může být naplánováno mnohoramenné klinické hodnocení u jednoho typu nádoru, kdy jsou do jednotlivých ramen s cílenou léčbou zařazováni pacienti podle konkrétních mutací (tzv. umbrella trial).

Příkladem takového přístupu je otevřená multicentrická studie fáze I/IIa N2M2 (NCT03158389), která zařazuje pacienty s GBM a nemetylovaným MGMT promotorem do ramen s příslušnými cílenými léčivy na základě odpovídajících molekulárních aberací (ALK inhibitor alectinib, MDM2 inhibitor idasanutlin, CDK4/6 inhibitor palbociclib, SHH inhibitor vismodegib a mTOR inhibitor temsirolimus)

(Wick et al., 2019). Tato studie navíc randomizuje pacienty bez odpovídajících mutací mezi některá další léčebná ramena, aby pomohla při vývoji prediktivních biomarkerů. Mezi další příklady patří dvě rozsáhlé studie s více rameny pro posouzení molekulárních biomarkerů jako potenciálních prediktorů léčebné odpovědi, a to Individualized Screening Trial of Innovative Glioblastoma Therapy (INSIGHt) (NCT02977780) a globální studie GBM Adaptive Global Innovative Learning Environment (GBM AGILE) (NCT03970447).

Závěr

Rychle se rozvíjející možnosti molekulární diagnostiky odkrývají dosud neznámé skutečnosti ve vzniku a rozvoji nádorové choroby. To umožňuje efektivně testovat a následně léčebně využívat cílené léčivé přípravky. Přístupy precizní onkologie se stávají součástí také managementu primárních nádorů CNS, dobrým příkladem mohou být difúzní gliomy dospělých. Rozhodující v jejich rozlišení a určení dalšího postupu jsou některé molekulárně-genetické biomarkery, mezi nejdůležitější patří mutační stav genu IDH1/2. Zatímco gliomy bez IDH mutací mají horší prognózu a dosud omezené možnosti léčby (neurochirurgická resekce a kombinovaná radio-chemoterapie), u IDH mutovaných gliomů se již do pokročilých fází klinického hodnocení dostala řada léků cíleně zaměřených na tyto mutace. Neplatí však, že „jeden lék zmůže vše“. Budoucnost je v kombinaci léčebných postupů tak, aby zasáhly onkogenezi na více úrovních. Klíčové budou výsledky z klinických studií přínášejících použití cílených léčiv podle molekulárních aberací, které jsou v nádoru u konkrétního pacienta přítomné, vše v souladu s principy precizní onkologie. Jedná se o tematiku velmi složitou, ale vysoce perspektivní. Není to tak dávno, co mnohé diagnózy různých nádorů v širokém spektru medicíny znamenaly infaustní prognózu. Onkologie je jednou z nejrychleji se rozvíjejících disciplín a z uvedeného textu, ač místy třeba obtížně pochopitelného a příliš odborného, můžeme mít reálnou naději na pozitivní výsledky i pro neuroonkologické nemocné.

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZČR-FNPI, 00669806 a programem Cooperatio, vědní oblasti MED DIAG, Univerzity Karlovy.

Seznam zkratek

2-HG	D-2-hydroxyglutarát	MRI	Magnetic resonance imaging
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	mTOR	Mammalian target of rapamycin
ATRX	Alpha-thalassemia/mental retardation, X-linked	MYB	Myeloblastosis oncogene
BRAF	V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B	MYBL 1	Myb proto-oncogene like 1
CDK4/6	Cyclin-dependent kinase 4/6	NEC	Not elsewhere classified
CDKN2A/B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B	NOS	Not otherwise specified
cIMPACT-Now	Consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy – not official WHO	NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase
CNS	Centrální nervový systém	OS	Overall survival
DNA	Deoxyribonukleová kyselina	PARP	Poly(ADP-ribózo)polymeráza
EANO	European association of neuro-oncology	PCV	Prokarbazin, lomustin a vinkristin
EGFR	Epidermal growth factor receptor	PFS	Progression-free survival
FGFR1	Fibroblast growth factor receptor 1	PR	Partial response
GBM	Glioblastoma multiforme	PTEN	Phosphatase and tensin homolog
G-CIMP	Glioma CpG island methylator phenotype	SD	Stable disease
H3F3A	H3 histone family member 3A	SHH	Sonic hedgehog
HR	Homologní rekombinace	TACC1/3	Transforming acidic coiled-coil-containing protein 1/3
IDH1/2	Izocitrát-dehydrogenáza 1/2	TERT	Telomerase reverse transcriptase
MAPK	Mitogen activated protein kinase	TP53	Tumor protein p53
MDM2	Murine double minute 2	WHO	The World health organization
MDM4	Murine double minute 4	WNT	Wingless/integrated
MGMT	O-6-Methylguanin DNA methyltransferáza	YAP1	Yes-associated protein 1
MHC	Major histocompatibility complex	ZFTA	Zinc finger translocation associated

LITERATURA

- Appay R, Dehais C, Maurage C-A, Alentorn A, et al. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro Oncol.* 2019;21:1519-28.
- Binabaj MM, Bahrami A, ShahidSales S, et al. The prognostic value of MGMT promoter methylation in glioblastoma: A meta-analysis of clinical trials. *J Cell Physiol.* 2018;233:378-86.
- Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2020;139:603-8.
- Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2016;374:1344-55.
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31:337-43.
- Doroshov DB, Doroshov JH. Genomics and the History of Precision Oncology. *Surg Oncol Clin N Am.* 2020;29:35-49.
- Doz F, van Tilburg CM, Georger B, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro Oncol.* 2022;24:997-1007.
- Ducray F, Sanson M, Chinot O, et al. KS02. 4. A Olaparib in Recurrent IDH-mutant High-Grade Glioma (OLAGLI). *Neuro Oncol.* 2021;23:iii4.
- Federici L, Capelle L, Annereau M, et al. 5-Azacitidine in patients with IDH1/2-mutant recurrent glioma. *Neuro Oncol.* 2020;22:1226-8.
- Gonzalez Castro LN, Wesseling P. The cIMPACT-NOW updates and their significance to current neuro-oncology practice. *Neurooncol Pract.* 2021;8:4-10.
- Kaley T, Touat M, Subbiah V, et al. BRAF Inhibition in BRAFV-600-Mutant Gliomas: Results From the VE-BASKET Study. *J Clin Oncol.* 2018;36:3477-84.
- Lassman AB, Sepúlveda-Sánchez JM, et al. Infigratinib in Patients with Recurrent Gliomas and FGFR Alterations: A Multicenter Phase II Study. *Clin Cancer Res.* 2022;28:2270-7.
- Loriot Y, Schuler MH, Iyer G, et al. Tumor agnostic efficacy and safety of erdafitinib in patients (pts) with advanced solid tumors with prespecified fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt) in RAGNAR: Interim analysis (IA) results. *JCO.* 2022;40:3007-3007.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803-20.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23:1231-51.
- Machida Y, Nakagawa M, Matsunaga H, et al. A Potent Blood-Brain Barrier-Permeable Mutant IDH1 Inhibitor Suppresses the Growth of Glioblastoma with IDH1 Mutation in a Patient-Derived Orthotopic Xenograft Model. *Mol Cancer Ther.* 2020;19:375-83.
- Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, et al. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma. *J Clin Oncol.* 2020;38:3398-406.
- Mellinghoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, et al. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial. *Clin Cancer Res.* 2021;27:4491-9.
- Nabors LB, Ammirati M, Bierman PJ, et al. Central nervous system cancers. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11:1114-51.
- Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell.* 2010;17:510-22.
- Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol.* 2020;22:iv1-96.
- Platten M, Bunse L, Wick A, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma. *Nature.* 2021;592:463-8.
- Polívka J, Polívka J jr, Potužník P. Jak léčit nádory mozku v současnosti. *Neurol. praxi.* 2021;22:206-11.
- Pusch S, Krausert S, Fischer V, et al. Pan-mutant IDH1 inhibitor BAY 1436032 for effective treatment of IDH1 mutant astrocytoma in vivo. *Acta Neuropathol.* 2017;133:629-44.
- Rachdi A, Hernandez-Tost H, et al. Recent advances in the diagnosis and the treatment of primary CNS lymphoma. *Rev Neurol (Paris).* 2023;179:481-9.
- Reifenberger G, Wirsching H-G, Knobbe-Thomsen CB, Weller M. Advances in the molecular genetics of gliomas – implications for classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14:434-52.
- Sahm F, Reuss D, Koelsche C, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol.* 2014;128:551-9.
- Sepúlveda-Sánchez JM, Vaz MÁ, Balaña C, et al. Phase II trial of dacotinib, a pan-human EGFR tyrosine kinase inhibitor, in recurrent glioblastoma patients with EGFR amplification. *Neuro Oncol.* 2017;19:1522-31.
- Smith HL, Wadhvani N, Horbinski C. Major Features of the 2021 WHO Classification of CNS Tumors. *Neurotherapeutics.* 2022;19:1691-704.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987-96.
- Sulkowski PL, Corso CD, Robinson ND, et al. 2-Hydroxyglutarate produced by neomorphic IDH mutations suppresses homologous recombination and induces PARP inhibitor sensitivity. *Sci Transl Med.* 2017;9:eal2463.
- Thiessen B, Stewart C, Tsao M, et al. A phase I/II trial of GW572016 (lapatinib) in recurrent glioblastoma multiforme: clinical outcomes, pharmacokinetics and molecular correlation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;65:353-61.
- Torre M, Vasudevaraja V, Serrano J, et al. Molecular and clinicopathologic features of gliomas harboring NTRK fusions. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8:107.
- Turcan S, Fabius AWM, Borodovsky A, et al. Efficient induction of differentiation and growth inhibition in IDH1 mutant glioma cells by the DNMT Inhibitor Decitabine. *Oncotarget.* 2013;4:1729-36.
- Unruh D, Zewde M, Buss A, et al. Methylation and transcription patterns are distinct in IDH mutant gliomas compared to other IDH mutant cancers. *Sci Rep.* 2019;9:8946.
- van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, et al. Rando-

mized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol.* 2009;27:1268-74.

37. Van Den Bent M, Eoli M, Sepulveda JM, et al. INTELLANCE 2/EORTC 1410 randomized phase II study of Depatux-M alone and with temozolomide vs temozolomide or lomustine in recurrent EGFR amplified glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2020;22:684-93.

38. Wen PY, Stein A, van den Bent M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:53-64.

39. Weller M, Butowski N, Tran DD, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed,

EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1373-85.

40. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18:170-86.

41. Wick A, Bähr O, Schuler M, et al. Phase I Assessment of Safety and Therapeutic Activity of BAY1436032 in Patients with IDH1-Mutant Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2021;27:2723-33.

42. Wick W, Dettmer S, Berberich A, et al. N2M2 (NOA-20) phase I/II trial of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed non-MGMT hypermethylated glioblastoma. *Neuro Oncol.*

2019;21:95-105.

43. Wick A, Kessler T, Platten M, et al. Superiority of temozolomide over radiotherapy for elderly patients with RTK II methylation class, MGMT growth in combination with temozolomide. *Neuro Oncol.* 2019;21:189-200.

44. Yamashita AS, da Costa Rosa M, Borodovsky A, et al. Demethylation and epigenetic modification with 5-azacytidine reduces IDH1 mutant glioma promoter methylated malignant astrocytoma. *Neuro Oncol.* 2020;22:1162-72.

45. Yip S, Butterfield YS, Morozova O, et al. Concurrent CIC mutations, IDH mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers. *J Pathol.* 2012;226:7-16.