

genetických charakteristík jednotlivých typov nádorov. Na otázku aké sú prijateľné techniky/metódy a aký by mal byť časový rámec genetického vyšetrenia nedokázali odpovedať ani oficiálne doporučenia renomovaných patologických spoločností (Brat et al., 2022). Tieto rozhodnutia sú aktuálne v rukách konkrétneho patológa, ktorý musí pri výbere najspohľadlivejšej metódy veľmi úzko spolupracovať s genetikmi, ako aj klinickými partnermi, aby vyšetrenie netrvalo neprimerane dlho a bolo, podľa možnosti, čo najekonomickejšie.

Väčšina nových genetických poznatkov o nádoroch CNS zahrnutých vo WHO CNS 2021 bolo získaných vďaka použitiu novších robustných techník, z ktorých najvýznamnejšie miesto má sekvenovanie novej generácie (next generation sequencing – NGS) a metylačné profilovanie. Patológ si v mnohých prípadoch stále vystačí použitím klasických genetických techník (napr. Sangerovo sekvenovanie, fluorescenčná *in situ* hybridizácia – FISH), prípadne je možné niektoré genetické markery pomerne spoľahlivo identifikovať zástupným imunohistochemickým (IHC) vyšetrením (napr. dôkaz expresie IDH1, ATRX, H3K27M, H3K27Mme3, EZHIP, BRAF a ďalších proteínov). Nezriedka je však výhodnejšie použiť identifikáciu celého spektra genetických zmien v rámci jedného vyšetrenia (tj. použiť NGS). Takáto „panelová“ diagnostika je jednoznačne doporučovaná aj v prípadoch hľadania prípadných terapeutických cieľov (Capper et al., 2023).

Metylácia je epigenetická modifikácia DNA, ktorou je regulovaná transkripcia génov. Biochemicky ide o naviazanie metylovej skupiny na cytozín, alebo menej často adenín. Metylóm nádorovej bunky odráža pôvod nádorovej bunky a somaticky získané zmeny v procese karcinogenézy. Klasifikácia nádorov založená na metylačnom profilovaní využíva skutočnosť, že metylóm buniek rôznych typov nádorov sa vzájomne dostatočne líši. Metóda používa techniky strojového učenia a pri odlišovaní jednotlivých typov nádorov porovnáva prítomnosť (alebo neprítomnosť) metylácie na tisícok vybraných miest v celej DNA (Capper et al., 2018). Aktuálne (december 2023) celosvetovo zrejme najpoužívanejší klasifikátor nádorov CNS založený na metylačnom profilovaní rozoznáva 370 molekulo-

Tab. 2. Vybrané nové typy nádorov, ktoré nie sú zahrnuté vo WHO CNS 2021

Typ	Klinické charakteristiky	Molekulovo-genetické charakteristiky	Referencia
Glioneuronálny tumor, NOS, Subtyp A	Tumor detského veku, potenciálne agresívny, ale prognóza aktuálne neistá	Identifikovateľný iba metylačným profilovaním; fúzie <i>NTRK</i> a <i>ALK</i>	Tauziède-Espariat, 2022
Glioneuronálny tumor s alteráciou <i>ATRX</i> , kinázovými fúziami a anaplastickými rysmi (GTAKA)	Supratentoriálny tumor, vek 4 – 76 rokov (median 19 rokov), potenciálne agresívny tumor, rekurencia priemerne po ~ 23 mesiacoch	Identifikovateľný iba metylačným profilovaním; alterácie <i>ATRX</i> , fúzie <i>NTRK</i> , <i>FGFR1</i> , <i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>MET</i> ; homozygotná delícia <i>CDKN2A/B</i> (50 %)	Bogumil, 2023
CNS embryonálny tumor s alteráciami <i>PLAGL</i> (L)	Tumor detského veku, väčšinou primitívna malobunková morfológia, klinicky agresívny tumor	Najlepšie identifikovateľný metylačným profilovaním; amplifikácia <i>PLAGL1</i> , <i>PLAGL2</i> , fúzia <i>PLAG1</i>	Keck, 2023; Tauziède-Espariat, 2023
Supratentoriálny neuroepiteliálny tumor s <i>PLAGL1</i> fúziou	Tumor prevažne detského veku, pravdepodobne s ependymálnou diferenciáciou, median PFS = 35 mesiacov	Identifikovateľný iba metylačným profilovaním	Tauziède-Espariat, 2023
High-grade glióm s pleomorfnými a pseudopapilárnymi rysmi (HPAP)	Ohraničene rastúci glióm dospelých (median 46,5 rokov), morfologicky podobný pleomorfnému xanthoastrocytému, astroblastému, ependymómu, alebo PLNTY. Agresívny tumor, prognóza ale výrazne lepšia ako pri glioblastóme, IDHwt	Identifikovateľný iba metylačným profilovaním; strata chromozómu 13, mutácie <i>p53</i> , <i>RB1</i> , <i>NF1</i> , <i>NF2</i> , vzácné <i>BRAF</i>	Prat, 2022
Gliomatosis cerebri-like glioma, IDH-wildtype (GCLG, IDH-wt)	Radiologicky často obraz podobný gliomatosis cerebri, morfologicky difúzny glióm s astrocytárnou morfológiou, bez nekrózy alebo mikrovaskulárnej proliferácie. Prognóza signifikantne lepšia ako pri glioblastóme, IDHwt, podobná IDH-mutovaným astrocytómom	Identifikovateľný iba metylačným profilovaním; mutácie promotora <i>TERT</i> , <i>PIK3R1</i> , <i>p53</i>	Muench, 2023

lových tried, ktoré zahŕňajú histologické typy, podtypy a podtriedy väčšiny nádorov CNS, nádorov hypofýzy, nádorov zo zárodočných buniek, nádorov z obalov periférnych nervov a niektoré typy sarkómov (Capper et al., 2018; www.molecularneuropathology.org). Mnohé nové jednotky vo WHO CNS 2021 boli objavené práve vďaka metylačnému profilovaniu, pričom niektoré typy nádorov (napr. difúzny glioneuronálny tumor s rysmi podobnými oligodendroglíomu a jadrovými zhlukmi/DGONC, alebo high-grade astrocytóm s piloidnými rysmi) nie je možné správne identi-

fikovať inými genetickými technikami. V prípade high-grade astrocytómu s piloidnými rysmi ide o zásadný problém – tento tumor vo väčšine prípadov nemá high grade morfológiu a skutočne môže byť zamenený za pilocytický astrocytóm alebo iný low-grade tumor, jeho prognóza je však iba o niečo lepšia ako prognóza glioblastómu, IDH-wildtype (Bender et al., 2021). Metylačné profilovanie má ďalej nezastupiteľnú úlohu v klasifikácii a stratifikácii rizika vybraných typov nádorov, napríklad ependymómov zadnej jamy, alebo medulloblastómov (viac o metylačnom profi-