

Použitie prívlastku NOS alebo NEC za finálnou diagnózou umožňuje jednoznačné oddelenie štandardných, dobre charakterizovaných WHO CNS 2021 diagnóz od diagnóz, ktoré sú výsledkom nedostatočných diagnostických informácií o molekulovom pozadí tumoru (Louis et al., 2021). Označenie NOS je možné použiť v prípadoch, keď genetické vyšetrenie nebolo vykonané, alebo došlo k jeho technickému zlyhaniu. Prípona NEC je použitá v prípadoch, keď bolo potrebné genetické vyšetrenie úspešne vykonané, ale jeho výsledky aj tak neumožňujú jednoznačnú CNS WHO 2021 klasifikáciu. Príkladom môže byť nádor, u ktorého je nezhoda medzi klinickými, morfológickými, imunohistochemickými, alebo genetickými rysmi. Pri použití pokročilých diagnostických techník (NGS, metylačné profilovanie) by počet diagnóz s príponou NOS, alebo NEC mal byť minimálny.

Diagnostika difúzne infiltrujúcich gliálnych tumorov

Difúzne infiltrujúce gliómy tvoria najväčšiu skupinu primárnych intraaxiálnych nádorov CNS. WHO CNS 2021 rozdeľuje tieto nádory na tumory dospelého a detského typu, pretože sa klinicky a geneticky významne líšia (Louis et al., 2021). Ako bolo uvedené vyššie, WHO CNS 2021 výrazne zjednodušila klasifikáciu difúznych gliómov u dospelých. Naopak, v skupine pediatrických difúznych gliómov pribudlo množstvo nových jednotiek. V skupine low-grade difúznych pediatrických gliómov pribudli k angiocentrickému gliómu tri nové typy: difúzny astrocytóm, MYB/MYBL1-alterovaný, polymorfný low-grade neuroepiteliálny tumor mladých pacientov (PLNTY) a difúzny low-grade glióm, s alteráciou MAPK cesty. V skupine high-grade difúznych pediatrických gliómov sú taktiež tri nové jednotky: difúzny hemisferický glióm,

H3 G34-mutovaný, difúzny high-grade glióm pediatrického typu, H3 a IDH-wildtype a hemisferický glióm infantilného typu. Difúzny strednočiarový glióm s alteráciou H3 K27M, známy už z predošlej klasifikácie WHO 2016, podľa novej klasifikácie môže byť definovaný aj aberantnou overexpresiou proteínu EZHIP, alebo alteráciami *EGFR* (Castel et al., 2020, Sievers et al., 2021).

Diagnostiku difúznych gliómov komplikuje skutočnosť, že sa nádory detského typu môžu vyskytnúť u dospelých pacientov (najmä mladších, ale výskyt je možný vo všetkých vekových kategóriách) (Obr. 1) a naopak, veľmi vzácne môže mať detský pacient tumor dospelého typu. Diagnostická schéma pre difúzne gliómy je preto spoločná pre obe vekové skupiny, líšiť sa prípadne môže iba poradie použitých vyšetrení. Patológ diagnostiku difúzneho gliómu u dospelého pacienta v typickom prípade začína vyhodnotením histomorfológie a IHC vyšetrením; minimálny doporučený IHC panel by mal obsahovať protilátky proti IDH1, ATRX a p53; v prípade lokalizácie tumoru v strednej čiare (najmä u mladšieho pacienta) aj protilátky proti H3 K27M a H3K27Mme3. Protilátka proti BRAF je doporučovaná ako skríningové vyšetrenie u IDH a H3-wildtype nádorov (Brat et al., 2022). Diagnostika ďalej podľa potreby pokračuje genetickým dôkazom mutácií génov *IDH1/2*, kodelécie 1p/19q a molekulárnym gradingom IDH-mutovaných ako aj IDH-wildtype astrocytómov s morfológicky nižším stupňom malignity (dôkaz homozygotnej delécie *CDKN2A/B*, amplifikácie *EGFR*, vyšetrenie statusu chromozómov 7 a 10 a mutácie promotóra *TERT*). Súborom týchto vyšetrení je možné klasifikovať absolútnu väčšinu difúznych gliómov u dospelých pacientov (Obr. 2). IDH-wildtype glioblastómy sú nakoniec testované na prítomnosť metylácie pro-

motóra *MGMT* za účelom predikcie účinnosti chemoterapie temozolomidom.

V prípade, že nemožno tumor klasifikovať vyššie popísaným algoritmom, najmä v prípade detských pacientov a u mladších dospelých, je nutné doplniť (resp. najlepšie paralelne zapojiť) vyšetrenia, ktoré umožnia potvrdiť diagnózu niektorého z low-grade, alebo high-grade gliómov pediatrického typu (Obr. 3). Vzhľadom na skutočnosť, že je potrebné vyšetrenie veľkého spektra genetických alterácií, najvýhodnejšie je použitie metylačného profilovania doplneného NGS analýzou, ktoré okrem podpory diagnózy vo veľkom počte prípadov zároveň identifikuje potenciálne terapeutické ciele.

Záver

Klasifikácia WHO CNS 2021 významne zmenila diagnostiku a klasifikáciu nádorov CNS. Vo veľkej miere integruje nové poznatky z oblasti molekulovej genetiky a zavádza do rutínnej praxe nové diagnostické modalít (NGS, metylačné profilovanie), vďaka ktorým bolo identifikovaných mnoho nových typov nádorov. Patologická diagnostika nádorov CNS sa stáva čoraz komplexnejšou a časovo i finančne náročnejšou disciplínou, ktorá patrí do rúk špecialitov a iba na plne vybavené pracoviská patológie, ktoré disponujú kvalitným genetickým zázemím. Iba tak bude výsledkom práce patológa precízna diagnóza, s prognostickou a potenciálne prediktívnou informáciou, užitočná v neuroonkologickom manažmente pacienta, dosiahnutá v čo najkratšom čase s ekonomicky najracionálnejším využitím diagnostických prostriedkov. Klasifikácia nádorov CNS stále nemá definitívnu podobu, ide o nesmierne dynamický proces a v najbližšom období určite dôjde vďaka novým poznatkom molekulovej genetiky k ďalším významným zmenám.

LITERATÚRA

1. Bender K, Perez E, Chirica M, et al. High-grade astrocytoma with piloid features (HGAP): the Charité experience with a new central nervous system tumor entity. *J Neurooncol.* 2021;153(1):109-120. doi: 10.1007/s11060-021-03749-z.
2. Bogumil H, Sill M, Schrimpf D, Ismer B, et al. Glioneuronal tumor with ATRX alteration, kinase fusion and anaplastic features (GTAKA): a molecularly distinct brain tumor type with recurrent NTRK gene fusions. *Acta Neuropathol.* 2023;145(5):667-680. doi: 10.1007/s00401-023-02558-0.
3. Brat DJ, Aldape K, Bridge JA, et al. Molecular Biomarker Testing for the Diagnosis of Diffuse Gliomas. *Arch Pathol Lab*

4. Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for „Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV“. *Acta Neuropathol.* 2018;136(5):805-810. doi: 10.1007/s00401-018-1913-0.
5. 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(3):603-608. doi: 10.1007/s00401-020-02127-9.
6. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based

- classification of central nervous system tumours. *Nature.* 2018;555(7697):469-474. doi: 10.1038/nature26000.
7. Capper D, Reifenberger G, French PJ, et al. EANO guideline on rational molecular testing of gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors in adults for targeted therapy selection. *Neuro Oncol.* 2023;25(5):813-826. doi: 10.1093/neuonc/noad008.
8. Castel D, Kergrohen T, Tauziède-Espariat A, et al. Histone H3 wild-type DIPG/DMG overexpressing EZHIP extend the spectrum diffuse midline gliomas with PRC2 inhibition beyond H3-K27M mutation. *Acta Neuropathol.* 2020;139(6):1109-1113. doi: 10.1007/s00401-020-02142-w.