

systémů. Nově se i pro grading nádorů CNS používají arabské číslice 1–4 namísto původně používaných římských, které v sobě nesly rizi-ko snazší záměny. Zaveden byl také grading v rámci jedné morfologické jednotky, čímž byly zrušeny a sloučeny dřívější jednotky označující nádory s různým stupněm malignity. Zatímco se v dřívější klasifikaci například rozlišoval „ependyom, grade II“ a „anaplastický ependyom, grade III“, nově jsou oba tyto nádory uváděny jako ependyom a stupeň diferenciaci je určen pouze označením grade 2, nebo grade 3. I přes tyto snahy má stále grading mozko-vých nádorů svoje specifika, a proto se do-poručuje jej v reportech uvádět jako „CNS WHO grade“.

Další změnou, která může mít i klinic-ký význam, je kombinovaný histologický a molekulární grading. Dříve bylo stanovení gradu nádoru založeno pouze na histopa-tologii (Louis et al., 2014). Díky hlubšímu poznání molekulárně biologických vlast-ností nádorů a jejich asociace s klinickým chováním a prognózou však byly u někte-rých jednotek vyčleněny konkrétní gene-tické změny, jejichž přítomnost může sa-ma o sobě určit grade nádoru nezávisle na morfologii (Louis et al., 2021). Příkladem je homozygotní delece *CDKN2A/B*, která je u IDH-mutovaného astrocytomy dosta-čujícím kritériem pro stanovení CNS WHO grade 4. Tento kombinovaný grading je ob-zvláště užitečný v případech, kdy neuropatolog dostane k vyšetření pouze limitované množství materiálu, ve kterém nemusí být morfologické rysy svědčící pro vyšší grade zastíženy. Díky kombinovanému gradingu je pak možné i z takto limitovaného materiálu přesněji predikovat biologické chování nádoru a adekvátně tomu zvolit léčbu pacienta.

Nová WHO klasifikace také zavádí způ-sob, jakým v závěru neuropatologické dia-gnózy upozornit na nedostatky či nesoulady histopatologie a molekulárně genetických vyšetření, a to užitím přívlasků NOS („not otherwise specified“) nebo NEC („not elsewhere classified“) (Louis et al., 2018). První jmenovaný, NOS, znamená, že z nějakého důvodu nebylo možné provést všechna vyšetření nutná pro stanovení specifické diagnózy. Mohlo se tak

stát ať už z důvodu nedostatku materiálu či nízké kvality nukleových kyselin, ale i z důvo-du limitovaných možností vyšetřujícího pra-coviště. Závěr neuropatologického vyšetření tak může znít např. „pediatrický high-grade gliom, NOS“. Takový závěr poskytne při-nejmenším základní klinickou informaci, ale zároveň v sobě nese jasnou výstrahu, že vyšetření není kompletní, a tudíž může ošetřující lékař v případě nutnosti zvážít žádost o doplnění vyšetření či opakování odběru. Přívlasek NEC naopak značí, že všechna vyšetření sice byla provedena, ale jejich výsledky dohromady nejsou v souladu a nezapadají do žádné jednotky definované WHO klasifikací. V takovém případě je lepší reportovat výsledek v rámci obecnější kate-gorie spolu s označením NEC, než se snažit i přes nejasnosti nádor zařadit ke konkrétní jednotce. Tento přístup má hned dvě poziti-va. Zaprvé, mezi přesně definovanými jed-notkami díky tomu nejsou skrytě přimísené nádory s jinými vlastnostmi, což zpřesňuje výsledky statistik. Zadruhé, hypoteticky je možné, že nádor, který nyní označíme jako NEC, bude v budoucnu blíže prozkoumán a třeba i definován jako zcela nová jednotka. Zpětně je pak mnohem snazší dohledávat takto označené nádory než ty, které jsou nesprávně skryty pod jinou diagnózou.

Metylační profilování

Metylační profilování je molekulárně gene-tická metoda, která sehrála velmi významnou roli ve výzkumu nádorů CNS a posléze se stala i diagnostickým nástrojem, jenž je v některých případech téměř nepostradatelný (Vicha et al., 2021).

Metylace DNA patří mezi epigenetické mechanismy, které regulují, jaké geny budou v buňce exprimovány, a tím ovlivňují její feno-typ a příslušnost k určité vývojové linii. Její pod-statou je fakt, že cytosin, jeden ze čtyř nukleo-tidů, se v sekvenci DNA vyskytuje buď v čisté formě, nebo s navázanou metylovou skupinou. Nejdůležitější je tento jev v promotorových ob-lastech genů, kde metylace většího množství cytosinů vede k útlumu exprese daného genu.

V praxi se však vyšetření nezaměřuje na jeden či několik konkrétních genů, ale hodnotí se celkový metylační profil dané tkáně, získaný vyšetřením metylačního stavu více než 850 000

lokusů napříč genomem. Takto získaný mety-lační profil, který lze připodobnit k čárovému kódu, je poté možné porovnat s profily dříve vyšetřených vzorků nádorů a kontrolních tká-ní. K tomuto porovnání se využívá takzvaný metylační klasifikátor, což je počítačový al-goritmus na bázi strojového učení, který byl natrénován na souboru dostupných vzorků. Klasifikátor následně určí, s kterou skupinou nádorů má vyšetřovaný metylační profil nej-větší shodu a jaká je míra této podobnosti (Capper et al., 2018).

Stejně jako kterákoliv jiná diagnos-tická metoda však ani metylační profilo-vání není všemocné a má svoje limity. Problematické je vyšetřování vzácných či nově definovaných nádorů, které nebyly při vývoji klasifikátoru dostatečně zastoupeny. Dále může problémy v diagnostice a nízké skóre způsobit vyšetření tkáně s malým za-stoupením nádorových buněk (Vicha et al., 2021). Metylační profilování proto není metodou, která by rutinní mikroskopickou diagnostiku nahradila, ale jeho výsledky jsou užitečným dílkem mozaiky klinických údajů, zobrazovacích metod, histopatolo-gie a ostatních molekulárně genetických vyšetření.

Nové jednotky a skupiny ve WHO klasifikaci

Nejvýraznější úpravou v členění 5. edice WHO klasifikace nádorů CNS byla změna rozdě-lení gliových nádorů a vytvoření oddělených skupin adultních a pediatrických difuzních gliomů. Došlo tím k zakotvení a zdůraznění poznatků, že gliové nádory u dospělých a u dětských pacientů mají zcela jiné mo-lekulárně biologické pozadí, ačkoliv mo-hou být morfologicky prakticky totožné. Skupina adultních gliomů se i díky výše popsaným změnám reportování zpřehled-nila a zúžila na pouhé tři typy nádorů: ast-rocytom, oligodendrogliom a glioblastom. Oproti tomu mezi pediatrickými difuzními gliomy, které se ještě rozdělují na skupinu high-grade nádorů a skupinu low-grade nádorů, přibyla většina nově definovaných jednotek. Kromě výše popisovaných di-fuzních gliomů pediatrického a adultního typu byla vytvořena skupina ohraničených gliových nádorů, která obsahuje převáž-