



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

UNIVERZITA KARLOVA PRAHA LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

BIOMARKERY V DIAGNOSTICE A MONITORACI LÉČBY NÁDORŮ CNS

**Jiří Polívka, Jiří Polívka jr.,
Šárka Svobodová, Ondřej Topolčan**

Editor:

Doc. RNDr. Judita Kinkorová, Ph.D.

Sponsored by OP VK CZ.1.07/2.3.00/20.0040

Autoři :

MUDr. Jiří Polívka, CSc.

Ing Jiří Polívka jr.

MUDr. Šárka Svobodová, Ph.D.

Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.

MUDr. Radka Fuchsová

Doc. MUDr Vladimír Přibáň, Ph.D.

*Vydalo nakladatelství Tribun EU 2014
ISBN 978-80-263-0815-7*

ÚVOD

V oblasti neuroonkologie dochází v poslední době k významnému nárůstu poznatků o vzniku a vývoji nádorové choroby na úrovni genomické i epigenomické, objevují se nové prognostické i prediktivní biomarkery onemocnění, mění se pohled na základní histopatologické klasifikace nádorů CNS. V blízké budoucnosti bude pravděpodobně nutné začlenit přístupy personalizované medicíny do běžné klinické péče o nemocné s neuroonkologickými malignitami. Aktuální klasifikace WHO (světové zdravotnické organizace) z roku 2007 rozeznává 132 různých histopatologických jednotek primárních nádorů CNS [1]. Jde tedy o velmi rozsáhlou a značně heterogenní skupinu onemocnění s různým biologickým chováním jednotlivých typů nádorů. Navíc se i v rámci daných histopatologických jednotek začíná prosazovat další členění dle molekulárně genetických profilů, vycházející z aktuálních celoexonových a celogenomových studií mezinárodních konsorcií zabývajících se genomikou a epigenomikou nádorových chorob. Příkladem může být ambiciózní projekt nádorových atlasů vybraných onkologických diagnóz - The Cancer Genome Atlas (TCGA) - pod patronací The National Institute of Health (NIH) v USA, který jako první na světě objasnil na vzorku 500 předtím neléčených nemocných změny na úrovni DNA, mRNA i krátkých nekódujících mikroRNA nejčastějšího a nejmalignějšího primárního nádoru mozku - glioblastomu multiforme (GBM) [2]. To vedlo k novému rozdělení do té doby homogenní skupiny GBM do čtyř subtypů dle rozdílných genových expresních profilů s různou odpovědí na konvenční chemoterapeutickou léčbu, což může do budoucna přispět k další personalizaci protinádorové terapie u tohoto typu onemocnění. Důležitými zástupci neuroepitelových nádorů CNS jsou také oligodendrogliomy. Mezi ty s vyšším maligním potenciálem patří dle WHO klasifikace grade III anaplastické oligodendrogliomy (AO) [1]. Také u těchto nádorů CNS dochází v poslední době k významným pokrokům v molekulárně-genetické typizaci nádorové choroby a k zavádění nových prognostických a prediktivních biomarkerů do klinické praxe. Oba příklady primárních mozkových nádorů a konkrétní využití moderních přístupů

personalizované medicíny a molekulární genetiky budou dále v textu podrobněji diskutovány.

MULTIFORMNÍ GLIOBLASTOM

Multiformní glioblastom (GBM) je nejčastějším a zároveň nejagresivnějším maligním primárním mozkovým nádorem dospělých s incidencí 3-4/100 000/rok. GBM je extrémně invazivní nádor, charakteristický značnou patologickou vaskularizací a vysokou rezistencí vůči standardní radioterapii i chemoterapii. Nově diagnostikovaný GBM je dnes léčen primárně neurochirurgicky, konkomitantní chemoradioterapií a následně standardním režimem adjuvantní chemoterapie (systémová léčba temozolomidem) [3]. Avšak i přes agresivní, správně provedenou multimodální léčbu zůstává medián celkového přežití nemocných s GBM pouze 12,1 – 14,6 měsíců [4], přičemž jen 3-5% pacientů přežívá déle než 3 roky. Pokrok v oblasti genomiky GBM v poslední době odhaluje množství abnormalit v různých buněčných signálních drahách a značnou rozmanitost mutací jednotlivých genů účastnících se progresu onemocnění. Na významu také nabývá studium nádorového mikroprostředí GBM, především patologické angiogeneze a neovaskularizace. Je studována role nádorových biomarkerů ve vztahu k prognóze i predikci léčebné odpovědi onemocnění.

Onkogeneze je dnes chápána jako děj na genové úrovni, hereditárně a/nebo somaticky navozená porucha komplexních regulačních funkcí buňky, mimo jiné ve vztahu k regulaci buněčného cyklu, buněčné proliferace či apoptózy. Uplatňuje se aktivace onkogenů a utlumení tumor supresorových genů. Významnou roli hrají také epigenetické mechanismy genových expresí (metylační status DNA, změny chromatinu, role mikroRNA a další). Právě tyto molekulární a genové charakteristiky jsou zásadní pro prognostické a prediktivní účely, pro léčebné intervence a hledání nových terapeutických možností.

Komplexní analýza lidského genomu z počátku tohoto tisíciletí byla brzy následována analýzou genomu vybraných nádorových onemocnění. Nejinak je tomu také u GBM. V jedné z prvních studií tohoto směru bylo zkoumáno 22 vzorků GBM, u kterých bylo stanoveno celkem 20 661 protein-kódujících genů. Zároveň byly popsány nejdůležitější genetické alterace, které mohou být zodpovědné za vznik GBM (mutace DNA jako jsou substituce, inserce, delece, amplifikace a další) [5].

Touto analýzou byly zjištěny mutace genů pro proteiny účastníci se důležitých buněčných signálních drah: 1) RAS a PI3K-AKT signalizace s alteracemi v EGFR/PI3K/PTEN/NF1/RAS, 2) tumor supresorová signalizace p53 s mutacemi v TP53/MDM2/MDM4/p14ARF, 3) regulace buněčného cyklu s mutacemi v RB1/CDK4/p16INK4A/CDKN2B a 4) ovlivnění buněčného metabolismu a metabolických kaskád s alteracemi isocitrátdehydrogenázy [5,6]. Práce přinesla první ucelený pohled na možné onkogenní genetické změny u GBM a jejich poměrné zastoupení při analýze nádorových vzorků od většího počtu pacientů s tímto onemocněním.

Molekulárně-genetická klasifikace GBM

Glioblastom byl i jedním z prvních nádorových onemocnění, které bylo zkoumáno v rámci ambiciózního projektu nádorových atlasů pro vybrané onkologické diagnózy - The Cancer Genome Atlas (TCGA) - pod patronací The National Institute of Health (NIH) v USA. Na vzorku 500 GBM od předtím neléčených nemocných byly stanoveny změny na úrovni DNA, mRNA i krátkých nekódujících mikroRNA. Získané poznatky vedly k novému rozdělení do té doby homogenní skupiny GBM do čtyř subtypů dle rozdílných genových expresních profilů. Vzniklé dělení zahrnuje klasický, mesenchymální, proneurální a neurální subtyp GBM, přičemž zařazení konkrétního GBM je možné dle exprese určitých signaturních genů [2]. Z klinického hlediska jsou důležité odlišné reakce jednotlivých subtypů GBM na léčebné intervence. Až další výzkum ukáže, zda bude možné v budoucnu takováto i jiná dělení využít také jako pomoc při lepší personalizaci terapie a rozhodování o výběru nových cílených onkologických léčiv pro konkrétního pacienta.

Prognostické biomarkery pro GBM

Spolu s bouřlivým rozvojem poznatků základního výzkumu nádorů významně roste i počet nově objevených molekulárních biomarkerů těchto onemocnění. Nádorové biomarkery nacházejí stále častěji využití v upřesnění primární diagnózy, podrobnější klasifikaci onemocnění, jako prognostické ukazatele či přímo v predikci úspěšnosti konkrétního léčebného režimu. Přes obrovský počet nově popsanych

molekulárních biomarkerů nádorů se však do klinické praxe dostaly jen některé. Je to způsobeno především problémy v jejich širší standardizaci a validaci.

Výzkum GBM přinesl také několik perspektivních molekulárních biomarkerů, čekajících na své definitivní ověření a zařazení do klinické praxe. Mezi jinými jsou to zejména mutace genu izocitrát dehydrogenázy (IDH), hypermetylační stav ostrůvků cytosin-guanin nádorového genomu (glioma CpG island methylator phenotype G-CIMP), nebo metylační stav promotoru genu O-6-metylguanin-metyltransferáza (MGMT).

DH jako biomarker GBM

Izocitrát dehydrogenáza (IDH) patří mezi důležité enzymy Krebsova cyklu. Katalyzuje oxidativní dekarboxylaci izocitrátu na α -keto-glutarát (α -KG), přičemž redukuje nikotinamid adenin dinukleotid fosfát (NADP⁺) na jeho redukovanou formu NADPH. IDH tedy působí v jednom z kritických kroků sacharidového, lipidového i aminokyselinového metabolismu. Lidský enzym IDH má 3 izoformy – IDH1 (výskyt v cytoplazmě a peroxizomech) a IDH2 a 3 (v mitochondriích) [7]. Rekurentní mutace v *IDH* a jejich souvislost se vznikem a progresí nádorové choroby byla poprvé popsána právě u GBM [8]. Vyskytují se však jen u 5% GBM, pravděpodobně pouze sekundárních (s využitím nové klasifikace u proneurálního subtypu GBM). Naproti tomu velká četnost mutací genů pro IDH1 a IDH2 byla nalezena zejména u nízkostupňových gliomů (70-80%) a anaplastických astrocytomů (až 50%) [5,9,10]. Mutace jsou téměř vždy pouze v jedné alele, *IDH1* vykazuje v 90% konzervativní substituci R132H, známé jsou také R132C, R132G, R132S a R132L. Mutace v *IDH2* jsou mnohem vzácnější, převážně aminokyselinová substituce R172 [10,11].

Skutečným přelomem v pochopení významu identifikovaných *IDH1/2* mutací pro onkogenezi gliomů bylo až zjištění, že takto mutovaný enzym nabývá zcela nové, neomorfní funkce. Místo NADP⁺ dependentní produkce α -KG mutovaná IDH katalyzuje NADPH dependentní redukci α -KG na 2-hydroxy-glutarát (2-HG). Gliomy s mutací v *IDH1/2* pak obsahují vysoké koncentrace 2-HG, na rozdíl od nádorů bez takové mutace [12]. Potenciální onkometabolit 2-HG je dáván do přímé souvislosti se vznikem a progresí nádorového onemocnění. Onkogenní funkce 2-HG vychází pravděpodobně ze schopnosti tohoto metabolitu inhibovat mnohé α -KG dependentní

dioxygenázy (enzymy mající rozličné modulující funkce v mnoha buněčných dějích jako například demetylace histonů, demetylace DNA, metabolismus mastných kyselin, modifikace kolagenu nebo odpověď buňky na hypoxii) [13]. Buňky s mutacemi v *IDH1/2* pak prochází masivními epigenetickými změnami, zahrnujícími DNA a histonové hypermetylace, což vede také k remodelacím chromatinu a rozsáhlému ovlivnění genové exprese [14–16]. Takové změny spolu s deregulovanou odpovědí buněk na hypoxii mohou být jednou z příčin vzniku a progresu nádorové choroby.

Z několika prvních prací je zřejmý značný klinický význam mutací v *IDH1/2* s kumulací onkometabolitu 2-HG. Mutační stav *IDH1/2* vystupuje jako silný prognostický faktor nejen u pacientů s GBM, ale i s gliomy nižších stupňů. Pacienti s GBM a mutacemi v *IDH1/2* jsou zpravidla mladší a mají výrazně delší medián celkového přežití než pacienti bez mutací, napříč několika studiemi je to 3,8 vs. 1,1 roku, 2,6 vs. 1,3 roku, 2,3 vs. 1,2 roku nebo 3 vs. 1 rok [5,11,17,18]. Ještě významnější rozdíly v mediánu celkového přežití pacientů byly pozorovány u anaplastického astrocytomy, a to 5,4 vs. 1,7 roku, 6,8 vs. 1,6 roku a 7 vs. 2 roky [11,17,18]. Podobně také u gliomu grade II, a sice 12,6 vs. 5,5 let [17].

Rostoucí klinický význam mutačního stavu *IDH1/2* přináší také nutnost vypracovat standardizovaný postup pro stanovení tohoto biomarkeru v nádorové tkáni s co nejvyšší senzitivitou i specificitou. Základní možnosti určení mutačního stavu *IDH1/2* zahrnují postupy imunohistochemie [8,19] a molekulární biologie [20]. Ty však mohou být doplněny či zcela nahrazeny neinvazivním stanovením onkometabolitu 2-HG v nádoru metodami MR-spektroskopie [21–23]. Obrovskou výhodou takového postupu je kromě nulové invazivity také nezávislost na sekvenčním typu mutací v *IDH1/2*. Stanoven je až výsledek neomorfní funkce změněného enzymu, který je také pravděpodobně přímo odpovědný za onkogenní chování buněk. Takový přístup představuje v onkologii zatím zcela ojedinělý případ, kdy lze pomocí běžně dostupných zobrazovacích metod prokázat konkrétní genetickou mutaci nádoru. Teprve další výzkum odpoví na otázku, zda by mohlo být inhibicí mutované *IDH1/2* nebo přímou deplecí 2-HG z nádorové tkáně dosaženo také terapeutického efektu a prodloužení přežití pacientů.

MGMT jako biomarker GBM

Biomarker mutace v genu *IDH1/2* může sloužit převážně v roli prognostického faktoru. Je ovšem nutné hledat také primárně prediktivní biomarkery. Tedy takové, které pomohou předpovědět odpověď pacienta na konkrétní terapii. Jako prediktivní biomarker GBM je klinické praxi nejbližší alterace genu pro O-6-metylguanin-metyltransferázu (MGMT). Konkrétně pak metylační status promotoru tohoto genu. Enzym MGMT je schopen účinně opravovat poškození DNA, způsobené alkylační chemoterapií (to platí také pro temozolomid, standardně užívaný v léčebném schématu GBM). Pokud je promotor *MGMT* genu metylován, tvorba aktivního enzymu je snížena a odpověď pacientů na léčbu temozolomidem je vyšší. Pacienti s metylací promotoru genu *MGMT* měli signifikantně delší medián celkového přežití oproti pacientům bez metylace, a to 21,7 vs. 15,3 měsíců [3,24]. Metylační stav promotoru genu *MGMT* představuje pozitivní prediktivní biomarker i ve vztahu k samotné radioterapii [25]. V dalším výzkumu bude nutné detailněji popsat vzájemné korelace diskutovaných biomarkerů a jejich zastupitelnost. I tak se zdá, že tento nový biomarker najde brzy klinické využití v predikci lepší léčebné odpovědi na chemoterapii i radioterapii u pacientů s GBM.

Standard léčby GBM

Standardní léčebný postup nemocných s GBM byl formulován v roce 2005 a vychází z výsledků klinické studie fáze III prováděné European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a National Cancer Institute of Canada (NCIC) [3]. Zahrnuje neurochirurgickou léčbu (co nejradikálnější odstranění nádoru), radiační léčbu (60 Gy ve 2-Gy frakcích) a temozolomid (75 mg/m² po 42 dnů). Po konkomitantní chemoradioterapii následuje 6 cyklů temozolomidu (150 až 200 mg/m²/den po 5 dnů každý 28. den cyklu). Použitím tohoto léčebného schématu došlo k signifikantnímu zlepšení mediánu celkového přežití z 12,1 na 14,6 měsíců a dvouletého přežití z 10% na 26,5% nemocných. Výsledky z pokračování studie prokázaly pětileté přežití ve skupině pacientů léčené radioterapií 1,9% oproti 9,8% ve skupině léčené radioterapií a temozolomidem. I když vstup do studie prospektivně nezohledňoval výše uvedené biomarkery, bylo prokázáno, že metylační stav

promotoru genu MGMT je významný predikční faktor příznivého průběhu nemoci u nemocných léčených temozolomidem [26].

Nové možnosti léčby glioblastomu

Genetické studie a zjištěné molekulární charakteristiky GBM umožnily identifikovat nové cíle, které bude možno v budoucnu účinně terapeuticky ovlivnit. Nové potenciální možnosti léčby GBM mohou být zaměřeny na ovlivnění změněných buněčných signálních a metabolických kaskád, na ovlivnění neovaskularizace a patologické angiogeneze, nádorového mikroprostředí nebo nádorové imunitní odpovědi. Hlavním důvodem prozatímního relativního neúspěchu takovýchto léčebných možností je významná heterogenita molekulárně-genetických aberací GBM v době diagnózy. V následujícím textu jsou stručně uvedeny příklady některých terapeutických cílů a odpovídajících nových onkologických léčiv a dosavadních výsledků jejich testování v klinických studiích pro léčbu pacientů s GBM.

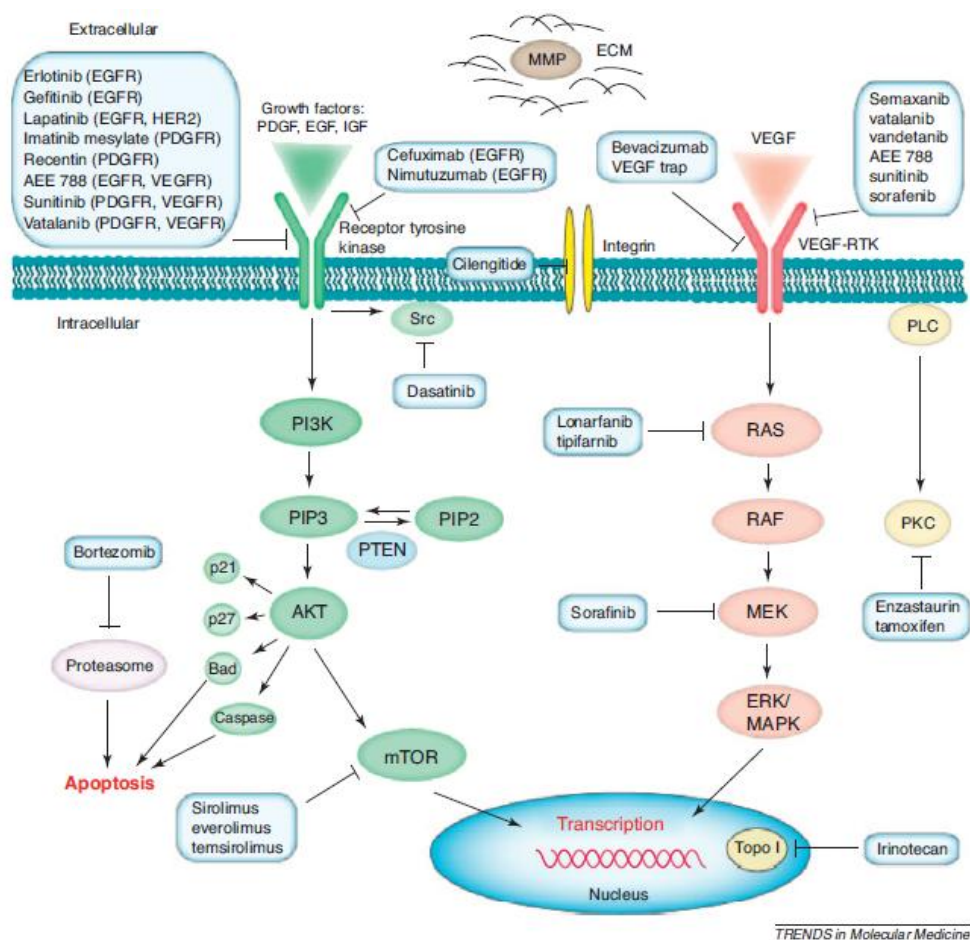
Cílená onkologická léčba GBM - inhibitory růstových faktorů a jejich receptorů, inhibitory nitrobuněčných signálních kaskád

Jedná se o skupinu relativně nových látek schopných cíleně ovlivnit (inhibovat) konkrétní aberantně aktivované buněčné signalizace, vedoucí ke vzniku a progresi nádorového onemocnění. Takového efektu je dosaženo například inhibicí specifických růstových faktorů a jejich receptorů (rodina epidermálních růstových faktorů EGF a jejich receptorů EGFR, destičkové růstové faktory a jejich receptory PDGFR, insulínu podobné růstové faktory IGF, fibroblastové růstové faktory FGF a jejich receptory a jiné) (Obrázek 1). Nadměrná exprese různých růstových faktorů i jejich receptorů byla popsána přibližně u 50% GBM [6,27]. Příkladem léku v onkologii dnes standardně používaného s cíleným účinkem proti EGFR je gefitinib. Testován je také v klinických studiích pro léčbu GBM [28–30]. Dalším zavedeným inhibitorem EGFR je erlotinib, rovněž zkoušený u GBM [31–33]. Lapatinib je také inhibitorem EGFR, testovaným v klinických studiích fáze II u nemocných s GBM [34,35]. Ze skupiny monoklonálních protilátek cílených proti EGFR byl pak testován například cetuximab [36]. Pozorovaný účinek takových léků je u GBM zatím malý. Lepších

výsledků by mohlo být dosaženo při léčbě nemocných stratifikovaných podle nadměrné exprese nebo výskytu specifických mutací EGFR [37]. PDGFR je rovněž často nadměrně exprimován u GBM, zejména u proneurálního subtypu [2,6]. Ligand receptoru PDGFR stimuluje mimo jiné růst a angiogenezi nádoru. Imatinib účinně inhibuje PDGFR a je proto zkoušen také v léčbě GBM [38]. Mezi multikinázové inhibitory s účinkem na PDGFR používané rovněž k ovlivnění nádorové angiogeneze patří sunitinib, sorafenib nebo vandetanib. Také tyto látky jsou testovány v léčbě GBM [39,40].

Intracelulární signální dráhy zprostředkovávají odpověď na růstové faktory a aktivované příslušné povrchové buněčné receptory. Jejich inhibicí lze příznivě ovlivnit řadu nádorů a účinek je testován i u GBM. Příkladem léků zasahujících intracelulární aberantní signalizace jsou lonafarnib [41] nebo enzastaurin [42,43]. Selektivním inhibitorem protein-kinázy mTOR (mammalian target of rapamycin) je pak například sirolimus a v onkologické praxi dnes standardně používaný everolimus. Také tyto a jiné látky byly zkoušeny u GBM opět však s minimálním klinickým benefitem [30,44].

Obr 1. Schéma molekulárních cílů některých nitrobuňkových onkogenických signalizací a odpovídajících terapeutik, zkoušených v klinických hodnoceních u GBM.



Inhibitory nádorové angiogeneze

Současný onkologický výzkum stále více vyzdvihuje nezastupitelný význam nádorového mikroprostředí a patologické angiogeneze pro vznik a progresi maligní choroby. Úloha angiogeneze a nádorového mikroprostředí je extenzivně studována i u GBM. Nadměrná mikrovaskulární proliferace a zvýšená exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru VEGF je známkou rychlé progresse a rekurence GBM [45,46]. Bevacizumab je monoklonální protilátka proti VEGF-A používána dnes standardně v několika různých onkologických indikacích, převážně u pokročilé a metastatické choroby. Bevacizumab byl úspěšně testován i u nemocných s rekurentním GBM a je schválen americkým FDA pro použití u rekurentního GBM jako monoterapie v USA a Kanadě [47].

Mezi ostatní antiangiogenní látky zkoumané u GBM patří například integrinový inhibitor cilengitide (dosaženo bylo mediánu celkového přežití 9,9 měsíce u rekurentní choroby) [48], rekombinantní fúzní protein aflibercept [49] nebo cediranib [50]. Žádný z těchto přípravků však dosud nebyl schválen ke klinickému použití u pacientů s GBM.

Přes všechny dosavadní úspěchy nové cílené léčby u mnohých onkologických diagnóz, v případě GBM se zatím nepodařilo přinést významné prodloužení celkového přežití nebo zlepšení kvality života nemocných oproti standardnímu léčebnému režimu s radiací a temozolomidem. Jistou roli v tomto neúspěchu může hrát snížená prostupnost léčivých látek do nádorové tkáně z důvodu přítomnosti hemato-encefalické bariéry (ta je však intenzivní radiační i chirurgickou léčbou značně poškozena), ale i pozdní diagnostika GBM ve stádiu pokročilé a z molekulárně-genetického hlediska značně heterogenní choroby.

Perspektiva léčby GBM

GBM je vysoce maligní nádor centrálního nervového systému s dosud infaustní prognózou. V současné době je stanoven jediný standardní léčebný postup tohoto onemocnění. Významnou roli zde hraje časový faktor, léčba musí být zahájena co nejdříve od stanovení diagnózy. Nejvýznamnějšími faktory pro délku přežívání nemocných jsou věk pacienta, jeho celkový stav před operací a radikalita resekce nádoru. I přes dodržení agresivního a multimodálního terapeutického postupu je léčba dosud málo účinná a medián přežití bez příznaků i medián doby celkového přežití zůstávají poměrně krátké. Vyskytují se však i relativně dlouhodobě žijící jedinci s GBM. Výzkum v molekulární genetice GBM posledních let odhaluje některé příčiny tohoto stavu (tak jak bylo prokázáno například u metylace promotoru genu MGMT a vyřazení funkce tohoto enzymu v opravě chemoterapií poškozené DNA nádorových buněk nebo mutace v IDH1/2). Také pokroky ve výzkumu nových cílených onkologických léků přinášejí slibné perspektivy v léčbě GBM, přestože zatím neznamenaly významný převrat v léčbě tohoto onemocnění. Perspektivní by mohly být kombinace více takových terapeutik. Zkoumání molekulárně-genetických vlastností glioblastomu velmi pravděpodobně přispěje k odкрыtí nových potenciálních terapeutických možností i dalších prognostických a prediktivních biomarkerů. To

umožní personalizaci léčby pro konkrétního nemocného s dosažením nejlepších možných terapeutických efektů. V blízké době lze tak očekávat další významné pokroky v péči o nemocné s GBM.

OLIGODENDROGLIOMY

Oligodendrogliální nádory (oligodendrogliomy, oligoastrocytomy) reprezentují asi 5% primárních nádorů mozku. Od ostatních maligních gliomů se odlišují příznivější odpovědí na radioterapii i chemoterapii. Podle WHO klasifikace nádorů CNS z roku 2007 jsou charakterizovány histopatologickým nálezem oligodendrogliální složky. Současná WHO klasifikace však nereflektuje molekulárně genetické charakteristiky nádorů. Studium molekulární genetiky oligodendrogliomů přináší nové poznatky v jejich diagnostice i léčbě a spolu s výsledky klinických studií ovlivňuje jejich management.

Oligodendrogliomy – základní údaje

Oligodendrogliální nádory se podle stupně malignity rozlišují na oligodendrogliomy grade II a oligodendrogliomy grade III - anaplastické oligodendrogliomy (AO). Pouze asi 30% oligodendrogliálních nádorů obsahuje v histopatologickém obraze anaplastické charakteristiky - jaderné atypie, zvýšenou celularitu, zvýšenou proliferační aktivitu, vyšší počet mitóz. Typickým histopatologickým nálezem jsou centrálně uložená kulatá jádra se světlou až prázdňovou cytoplasmou v okolí (perinukleární „halo“) a dále přítomnost mikrokalciфикаcí. Anaplastické oligodendrogliomy a vzácnější anaplastické oligoastrocytomy tvoří dvě ze čtyř skupin anaplastických gliomů (dalšími skupinami jsou anaplastické astrocytomy a anaplastické ependymomy) [51].

AO tvoří asi 0,5-1,2% primárních nádorů mozku [52,53]. Nejvyšší výskyt AO je mezi 45-50 roky věku, oligodendrogliomy II. stupně postihují osoby o 7 - 8 let mladší. Předpokládá se, že tento rozdíl odpovídá progresi z II. do III. stupně nádoru.

Oligodendrogliomy se většinou manifestují epileptickým záchvatem. Další symptomatologie je z nejčastěji postižené frontální, případně temporální oblasti. Infiltrativní růst a nepřilíš výrazný perifokální edém způsobují až pozdější projevy nitrolební hypertenze. Oligodendrogliomy grade II jsou v CT obraze většinou

hypodenzní s nevelkým enhancementem, obdobný je MR nález. Pro AO je typický CT a MR obraz infiltrativně rostoucího nehomogenního tumoru se solidními a cystickými částmi, s hypodenzními a hyperdenzními (CT), hypointenzitními a hyperintenzitními (MR) ložisky, kalcifikacemi a častým krvácením do tumoru.

Zásady léčby jsou obdobné jako pro ostatní gliomy; neurochirurgický zákrok a onkologická léčba – radioterapie a chemoterapie. Radioterapie (RT) se užívá v celkové dávce 54 – 60 Gy a chemoterapie v trojkombinaci prokarbazin, lomustin – CCNU, vinkristin (zkráceně PCV) nebo temozolomid (TMZ) [54,55].

Neurochirurgický zákrok je zásadní pro odstranění nádoru a pro získání nádorové tkáně pro přesnou diagnostiku. Za optimum je považována totální resekce nádoru. Umožňují ji sofistikované diagnostické předoperační a peroperační metody (funkční MR, užití 5-ALA, peroperační ultrazvuk a MR), navigované operace a další rozvoj operačních technik.

Požadovaná je pooperační MR (24-72 hodin po operaci). Významné jsou i pokroky v intenzivní pooperační péči. Cílená biopsie z nádoru je vyhrazena pro případy, kdy resekce nádoru není možná. Následovat má neuroonkologická léčba [56–58].

Již v 80. létech 20. století byla zjištěna radiosenzitivita oligodendrogliomů [59], později také příznivý účinek chemoterapie - PCV a temozolomidu [60–62]. K prognosticky příznivým faktorům patří zejména nízký věk nemocného, jeho dobrý celkový zdravotní stav (Karnofsky skóre), radikalita odstranění nádoru a kombinovaná onkologická léčba [63]. Nutné je pečlivé sledování klinického stavu i kontrolních MR.

Molekulárně genetické charakteristiky oligodendrogliomů

Oligodendrogliální nádory jsou charakteristické častou přítomností chromozomální kodelece 1p/19q. Byla popsána v roce 1994 a jde o vůbec první biomarker v neuroonkologii [64]. Jedná se o ztrátu genetického materiálu z krátkého raménka chromozomu 1 (1p) a z dlouhého raménka chromozomu 19 (19q). Je způsobena nebalancovanou translokací t(1;19)(q10;p10) [65]. Kodelece 1p/19q se vyskytuje téměř výhradně u oligodendrogliálních nádorů. Většina oligodendrogliomů s kodelecí 1p/19q má také mutaci v genu *CIC*, lokalizovaném na 19q13.2, malá část má mutaci genu *FUBP-1* na chromozomu 1p [66,67]. Tyto mutované tumor

supresorové geny se nejspíše mohou uplatňovat při vzniku a progresi oligodendrogliomů, jejich skutečný význam pro nádorovou chorobu bude však ještě třeba ověřit. Frekvence kodelecí 1p/19q je odhadována na 80%-90% u oligodendrogliomů grade II a na 50%-70% u AO [68,69].

Kodelece 1p/19q je považována za významný diagnostický biomarker. Její přítomnost podporuje diagnózu oligodendrogliomu, zejména v případech, kdy histologický nález není typický [70]. Samotná přítomnost kodelece však není dostatečná pro diagnózu oligodendrogliomu. Až 20% glioblastomů může mít známky oligodendroglialní složky, z nich 5 až 25% má kodeleci 1p/19q. Její význam u glioblastomů zatím není jasný [71]. Také některé další tumory mohou připomínat oligodendrogliom – dysembryoplastický neuroepiteliální nádor (DNET), neurocytom, světlobuněčný ependymom nebo malobuněčná varianta anaplastického astrocytomu. Tyto nádory nemají 1p/19q kodeleci a její vyšetření je tudíž užitečnou diagnostickou pomůckou [70]. Kodelece 1p/19q a mutace tumor supresorového genu *TP53* slouží také k odlišení od astrocytomů. Oligodendrogliomy s kodelecí nemají zároveň mutace *TP53*, zatímco astrocytomy s kodelecí 1p/19q mají obvykle zároveň mutovaný gen *TP53*. Mutace *TP53* se vyskytují u 5% oligodendrogliomů, ale až u poloviny astrocytomů grade II a III [72,73].

Přítomnost kodelece 1p/19q má také nezávislý pozitivní význam pro prognózu nemoci (prognostický biomarker). Z retrospektivních i prospektivních studií bylo zjištěno, že při standardním léčebném postupu nemocní s kodelecí 1p/19q mají lepší výsledky přežití než nemocní bez této kodelece. Přesný důvod dosud objasněn není, předpokládá se větší senzitivita těchto oligodendrogliomů na radioterapii i chemoterapii [55,70,74–77].

Kodelece 1p/19q má podstatný klinický význam jakožto prediktivní biomarker. Její zjištění predikuje delší přežití při léčbě PCV+ RT ve srovnání s RT samotnou [76,77].

Vzácněji byly prokázány také alterace některých dalších známých proonkogenů a tumor supresorových genů u pacientů s AO. Prokázány byly například mutace v *PI3K*, amplifikace *EGFR* či ztráta tumor supresoru *PTEN* [78,79]. Tyto nálezy zároveň korelovaly s horší prognózou AO. Zjištěn byl také negativní prognostický vliv vysoké hodnoty indexu Ki-67 (MIB-1) na PFS i OS u pacientů s AO [80].

Léčba oligodendrogliomů a personalizovaná medicína

Konvenčně používaná radioterapie může být doplněna chemoterapeutickým kombinačním režimem PCV (procarbazin, lomustin a vincristin), ačkoliv efekt kombinace radioterapie a chemoterapie na celkové přežití pacientů s nově diagnostikovaným AO nebyl pro neselektovanou populaci dostatečně prokázán [81].

Po několika dramatických odpovědích na léčbu AO s kombinovaným PCV režimem a radioterapií v devadesátých letech minulého století byla zahájena dvě mezinárodní klinická hodnocení fáze III kombinační chemo-radioterapie pro pacienty s AO - studie Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9402 a evropská studie European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 26951. Kodelece 1p/19q byla sledována v těchto hodnoceních jako jeden z možných prediktivních biomarkerů odpovědi na léčbu. Při průběžné analýze výsledků obou studií v roce 2006 nebyla nalezena statisticky významná souvislost mezi celkovým přežitím pacientů léčených pouze radioterapií nebo radioterapií v kombinacích s PCV a přítomností kodelece 1p/19q [82,83]. Nicméně data z dlouhodobého sledování obou nezávislých studií publikovaná v minulém roce nyní jasně prokazují významné prodloužení celkového přežití pacientů léčených kombinací radioterapie a PCV chemoterapie u nichž byla prokázána kodelece 1p/19q v nádorovém genomu. S mediánem sledování pacientů 11,3 a 11,7 roku ve studii RTOG 9402 respektive EORTC 26951 bylo zjištěno prodloužení celkového přežití pacientů s AO na 14,7 vs. 7,3 roku (HR=0,47, P<0,001) a NR (medián celkového přežití nebyl dosažen) vs. 9,3 roku (HR=0.56, P=0,0594) pro pacienty s kodelecí 1p/19q léčené kombinovanou terapií [83,84]. Tato klinická hodnocení jasně prokazují prediktivní význam biomarkeru kodelece 1p/19q u pacientů s nově diagnostikovaným AO a jeho vliv na dlouhodobé přežití v horizontu desetiletí od začátku kombinované terapie.

Praktickým výstupem pro určení prognózy a optimalizaci léčby je snaha o vytvoření modelů na podkladě klinických, histopatologických a molekulárně-genetických parametrů. Cílem je identifikace co nejvíce homogenních subtypů nádorů, následná personalizace léčby a další zlepšení terapeutických výsledků [55,63].

Perspektiva léčby oligodendrogliomů

Oligodendrogliomy patří k nejlépe prozkoumaným nádorům nervového systému. I přes jejich výraznou malignitu je prokázána citlivost na onkologickou léčbu u značné části z nich. Existuje jasný průkaz příznivého účinku kombinované časné radioterapie a chemoterapie PCV u anaplastických oligodendrogliomů i smíšených forem – anaplastických oligoastrocytomů s přítomnou kodelecí 1p/19q. Stejně významný nebo příznivější účinek nežřídka užívaného temozolomidu u těchto nádorů dosud prokázán nebyl. Často přítomná kodelece 1p/19q u oligodendrogliálních nádorů má význam diagnostický, prognostický i prediktivní. Předpokládá se význam vyšetření komplexu biomarkerů a na podkladě multifaktoriálních dat stanovení co nejvíce homogenních subtypů nádoru, optimálně reagujících na léčbu. Personalizovaný léčebný postup má významný impakt etický i socioekonomický. Vedlejším produktem výzkumu oligodendrogliomů je průkaz významu dlouhodobého sledování nemocných v kvalitně založených klinických studiích, kdy předběžné výsledky mohou být neprůkazné a teprve finální výsledky jsou rozhodující z hlediska evidence-based medicine.

REFERENCE

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2007;114:97–109.
2. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 2010;17:98–110.
3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:987–96.
4. Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, et al. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain J. Neurol.* 2007;130:2596–606.

5. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008;321:1807–12.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 2008;455:1061–8.
7. Raimundo N, Baysal BE, Shadel GS. Revisiting the TCA cycle: signaling to tumor formation. *Trends Mol. Med.* 2011;17:641–9.
8. Capper D, Weissert S, Balss J, Habel A, Meyer J, Jäger D, et al. Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumors. *Brain Pathol. Zurich Switz.* 2010;20:245–54.
9. Frezza C, Tennant DA, Gottlieb E. IDH1 mutations in gliomas: when an enzyme loses its grip. *Cancer Cell* 2010;17:7–9.
10. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2009;118:469–74.
11. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:765–73.
12. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2010;465:966.
13. Loenarz C, Schofield CJ. Expanding chemical biology of 2-oxoglutarate oxygenases. *Nat. Chem. Biol.* 2008;4:152–6.
14. Lu C, Ward PS, Kapoor GS, Rohle D, Turcan S, Abdel-Wahab O, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature* 2012;483:474–8.

15. Xu W, Yang H, Liu Y, Yang Y, Wang P, Kim S-H, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell* 2011;19:17–30.
16. Dunn GP, Andronesi OC, Cahill DP. From genomics to the clinic: biological and translational insights of mutant IDH1/2 in glioma. *Neurosurg. Focus* 2013;34:E2.
17. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009;27:4150–4.
18. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2010;120:707–18.
19. Takano S, Tian W, Matsuda M, Yamamoto T, Ishikawa E, Kaneko MK, et al. Detection of IDH1 mutation in human gliomas: comparison of immunohistochemistry and sequencing. *Brain Tumor Pathol.* 2011;28:115–23.
20. MacConaill LE, Campbell CD, Kehoe SM, Bass AJ, Hatton C, Niu L, et al. Profiling critical cancer gene mutations in clinical tumor samples. *PloS One* 2009;4:e7887.
21. Andronesi OC, Kim GS, Gerstner E, Batchelor T, Tzika AA, Fantin VR, et al. Detection of 2-hydroxyglutarate in IDH-mutated glioma patients by in vivo spectral-editing and 2D correlation magnetic resonance spectroscopy. *Sci. Transl. Med.* 2012;4:116ra4.
22. Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, Hatanpaa KJ, Rakheja D, Kovacs Z, et al. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. *Nat. Med.* 2012;18:624–9.

23. Elkhalel A, Jalbert LE, Phillips JJ, Yoshihara HAI, Parvataneni R, Srinivasan R, et al. Magnetic resonance of 2-hydroxyglutarate in IDH1-mutated low-grade gliomas. *Sci. Transl. Med.* 2012;4:116ra5.
24. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:997–1003.
25. Rivera AL, Pelloski CE, Gilbert MR, Colman H, De La Cruz C, Sulman EP, et al. MGMT promoter methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvant alkylating chemotherapy for glioblastoma. *Neuro-Oncol.* 2010;12:116–21.
26. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:459–66.
27. Sathornsumetee S, Reardon DA, Desjardins A, Quinn JA, Vredenburgh JJ, Rich JN. Molecularly targeted therapy for malignant glioma. *Cancer* 2007;110:13–24.
28. Rich JN, Reardon DA, Peery T, Dowell JM, Quinn JA, Penne KL, et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004;22:133–42.
29. Franceschi E, Cavallo G, Lonardi S, Magrini E, Tosoni A, Grosso D, et al. Gefitinib in patients with progressive high-grade gliomas: a multicentre phase II study by Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Br. J. Cancer* 2007;96:1047–51.
30. Kreisl TN, Lassman AB, Mischel PS, Rosen N, Scher HI, Teruya-Feldstein J, et al. A pilot study of everolimus and gefitinib in the treatment of recurrent glioblastoma (GBM). *J. Neurooncol.* 2009;92:99–105.
31. Van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, Kouwenhoven MCM, Kros JM, Carpentier AF, et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide

- or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009;27:1268–74.
32. De Groot JF, Gilbert MR, Aldape K, Hess KR, Hanna TA, Ictech S, et al. Phase II study of carboplatin and erlotinib (Tarceva, OSI-774) in patients with recurrent glioblastoma. *J. Neurooncol.* 2008;90:89–97.
 33. Brown PD, Krishnan S, Sarkaria JN, Wu W, Jaeckle KA, Uhm JH, et al. Phase I/II trial of erlotinib and temozolomide with radiation therapy in the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group Study N0177. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2008;26:5603–9.
 34. Karavasilis V, Kotoula V, Pentheroudakis G, Televantou D, Lambaki S, Chrisafi S, et al. A phase I study of temozolomide and lapatinib combination in patients with recurrent high-grade gliomas. *J. Neurol.* 2013;260:1469–80.
 35. Thiessen B, Stewart C, Tsao M, Kamel-Reid S, Schaiquevich P, Mason W, 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.
 36. Belda-Iniesta C, Carpeño J de C, Saenz EC, Gutiérrez M, Perona R, Barón MG. Long term responses with cetuximab therapy in glioblastoma multiforme. *Cancer Biol. Ther.* 2006;5:912–4.
 37. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, Haas-Kogan DA, Zhu S, Dia EQ, et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:2012–24.
 38. Raymond E, Brandes AA, Dittrich C, Fumoleau P, Coudert B, Clement PMJ, et al. Phase II study of imatinib in patients with recurrent gliomas of various histologies: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2008;26:4659–65.
 39. Hainsworth JD, Ervin T, Friedman E, Priego V, Murphy PB, Clark BL, et al. Concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and

sorafenib in the first-line treatment of patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 2010;116:3663–9.

40. Drappatz J, Norden AD, Wong ET, Doherty LM, Lafrankie DC, Ciampa A, et al. Phase I study of vandetanib with radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;78:85–90.
41. Kieran MW, Packer RJ, Onar A, Blaney SM, Phillips P, Pollack IF, et al. Phase I and pharmacokinetic study of the oral farnesyltransferase inhibitor lonafarnib administered twice daily to pediatric patients with advanced central nervous system tumors using a modified continuous reassessment method: a Pediatric Brain Tumor Consortium Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007;25:3137–43.
42. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, van den Bent MJ, Carpentier AF, Cher LM, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2010;28:1168–74.
43. Kreisl TN, Kotliarova S, Butman JA, Albert PS, Kim L, Musib L, et al. A phase I/II trial of enzastaurin in patients with recurrent high-grade gliomas. *Neuro-Oncol.* 2010;12:181–9.
44. Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, Kreisberg JI, Ballman K, Boni J, et al. Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005;23:5294–304.
45. Chi A, Norden AD, Wen PY. Inhibition of angiogenesis and invasion in malignant gliomas. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2007;7:1537–60.
46. Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Novel anti-angiogenic therapies for malignant gliomas. *Lancet Neurol.* 2008;7:1152–60.
47. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor

- progression in recurrent glioblastoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009;27:740–5.
48. Reardon DA, Fink KL, Mikkelsen T, Cloughesy TF, O'Neill A, Plotkin S, et al. Randomized phase II study of cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2008;26:5610–7.
 49. De Groot JF, Lamborn KR, Chang SM, Gilbert MR, Cloughesy TF, Aldape K, et al. Phase II study of aflibercept in recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011;29:2689–95.
 50. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, Zhang W-T, Duda DG, Cohen KS, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 2007;11:83–95.
 51. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2007;114:97–109.
 52. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncol.* 2012;14 Suppl 5:v1–49.
 53. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005;64:479–89.
 54. Roth P, Wick W, Weller M. Anaplastic oligodendroglioma: a new treatment paradigm and current controversies. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2013;14:505–13.
 55. Weller M, Stupp R, Hegi ME, van den Bent M, Tonn JC, Sanson M, et al. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro-Oncol.* 2012;14 Suppl 4:iv100–108.

56. Engelhard HH, Stelea A, Mundt A. Oligodendroglioma and anaplastic oligodendroglioma: clinical features, treatment, and prognosis. *Surg. Neurol.* 2003;60:443–56.
57. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H-J, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:392–401.
58. Mraček J, Choc M, Hes O, Vaněček T. Současná diagnostika a léčba oligodendrogliomů. *Cesk Slov Neurol N* 2008;71:537–43.
59. Phillips C, Guiney M, Smith J, Hughes P, Narayan K, Quong G. A randomized trial comparing 35Gy in ten fractions with 60Gy in 30 fractions of cerebral irradiation for glioblastoma multiforme and older patients with anaplastic astrocytoma. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2003;68:23–6.
60. Cairncross JG, Macdonald DR, Ramsay DA. Aggressive oligodendroglioma: a chemosensitive tumor. *Neurosurgery* 1992;31:78–82.
61. Croteau D, Mikkelsen T. Adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2001;2:507–15.
62. Cairncross JG, Macdonald DR. Successful chemotherapy for recurrent malignant oligodendroglioma. *Ann. Neurol.* 1988;23:360–4.
63. Gorlia T, Delattre J-Y, Brandes AA, Kros JM, Taphoorn MJB, Kouwenhoven MCM, et al. New clinical, pathological and molecular prognostic models and calculators in patients with locally diagnosed anaplastic oligodendroglioma or oligoastrocytoma. A prognostic factor analysis of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour Group Study 26951. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 2013;49:3477–85.
64. Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, James CD, Wechsler W, Collins VP. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am. J. Pathol.* 1994;145:1175–90.

65. Griffin CA, Burger P, Morsberger L, Yonescu R, Swierczynski S, Weingart JD, et al. Identification of der(1;19)(q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006;65:988–94.
66. Sahm F, Koelsche C, Meyer J, Pusch S, Lindenberg K, Mueller W, et al. CIC and FUBP1 mutations in oligodendrogliomas, oligoastrocytomas and astrocytomas. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2012;123:853–60.
67. Bettgowda C, Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Wood LD, Hruban RH, et al. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. *Science* 2011;333:1453–5.
68. Minniti G, Arcella A, Scaringi C, Lanzetta G, Di Stefano D, Scarpino S, et al. Chemoradiation for anaplastic oligodendrogliomas: clinical outcomes and prognostic value of molecular markers. *J. Neurooncol.* 2013;
69. Cairncross G, Jenkins R. Gliomas with 1p/19q codeletion: a.k.a. oligodendroglioma. *Cancer J. Sudbury Mass* 2008;14:352–7.
70. Aldape K, Burger PC, Perry A. Clinicopathologic aspects of 1p/19q loss and the diagnosis of oligodendroglioma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007;131:242–51.
71. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, et al. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009;27:5743–50.
72. Maintz D, Fiedler K, Koopmann J, Rollbrocker B, Nechev S, Lenartz D, et al. Molecular genetic evidence for subtypes of oligoastrocytomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1997;56:1098–104.
73. Idhah A, Marie Y, Lucchesi C, Pierron G, Manié E, Raynal V, et al. BAC array CGH distinguishes mutually exclusive alterations that define clinicogenetic subtypes of gliomas. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* 2008;122:1778–86.

74. Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402, Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006;24:2707–14.
75. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013;31:337–43.
76. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre J-Y, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013;31:344–50.
77. Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJB, Bernsen HJJA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006;24:2715–22.
78. Jeuken JWM, von Deimling A, Wesseling P. Molecular pathogenesis of oligodendroglial tumors. *J. Neurooncol.* 2004;70:161–81.
79. Polivka J Jr, Janku F. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Pharmacol. Ther.* 2013;
80. Preusser M, Hoeffberger R, Woehrer A, Gelpi E, Kouwenhoven M, Kros JM, et al. Prognostic value of Ki67 index in anaplastic oligodendroglial tumours--a translational study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Histopathology* 2012;60:885–94.
81. Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJB, Bernsen HJJA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves

progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006;24:2715–22.

82. Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402, Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006;24:2707–14.
83. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre J-Y, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013;31:344–50.
84. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013;31:337–43.