

Primární maligní kostní nádory z pohledu histopatologa

Karel Veselý

I. patologicko–anatomický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Přehledový text klasifikace a tkáňové diagnostiky maligních kostních nádorů vyjma hemopoetických, se zaměřením na současné metody, které umožňují přesnou histotypizaci a případně určení stupně malignity. Určení histopatologické diagnózy a eventuálně odpovědi na léčbu má esenciální význam pro plánování další terapie a je nositelem významné prognostické informace.

Klíčová slova: kostní nádory, malignita, sarkom, histopatologie.

Primary malignant bone tumours from pathologists's point of view

An introduction to a classification and tissue diagnostics of malignant bone tumors except haematopoietic neoplasms is presented. Current options of the accurate histotyping and grading are discussed including molecular biology methods. The exact diagnosis is essential for planning further therapy and determination of prognosis.

Key words: bone tumors, malignancy, sarcoma, histopathology.

Onkologie 2012; 6(4): 195–199

Úvod

Primární zhoubné kostní nádory, vyjma hematologických maligních onemocnění, jsou vzácné (1). Mohou postihnout jakoukoli kost a vyskytnout se v jakémkoli věku, nicméně některé z nich se vyskytují ve specifických lokalizacích a častěji v určitém věku. Obecně kostní sarkomy tvoří pouze 0,2% všech maligních nádorů (2). U starších osob jsou výrazně častější kostní metastázy, které mohou nicméně imitovat primární kostní nádor klinicky, v zobrazovacích metodách a dokonce i při histopatologickém vyšetření. Naopak primární kostní malignity jsou často nesnadno rozpoznatelné jako zhoubné klinicky, radiologicky i patologicky s možnými diagnostickými obtížemi, proto je součástí směrnic důrazné doporučení, aby všichni pacienti se suspektním maligním kostním nádorem byli před biopsií odesláni do specializovaných center.

Obecný přehled histologických typů primárních kostních nádorů podle Světové zdravotnické organizace je v tabulce 1.

Odběr vzorků pro histopatologické vyšetření

Biopsie suspektního primárního maligního kostního tumoru by měla být provedena na pracovišti se zkušenostmi s těmito nádory (2). Odběr je možný silnou jehlou s rizikem nereprezentativnosti vzorku či klasickou otevřenou incizní biopsií. Excizní biopsie je u suspektní, agresivní, benigní či maligní kostní léze kontraindikována, protože excize bez onkologicky bezpečných okrajů kontaminuje tkáňové kompartmenty ve větším rozsahu. Ideální je současný odběr pro mikrobiologické

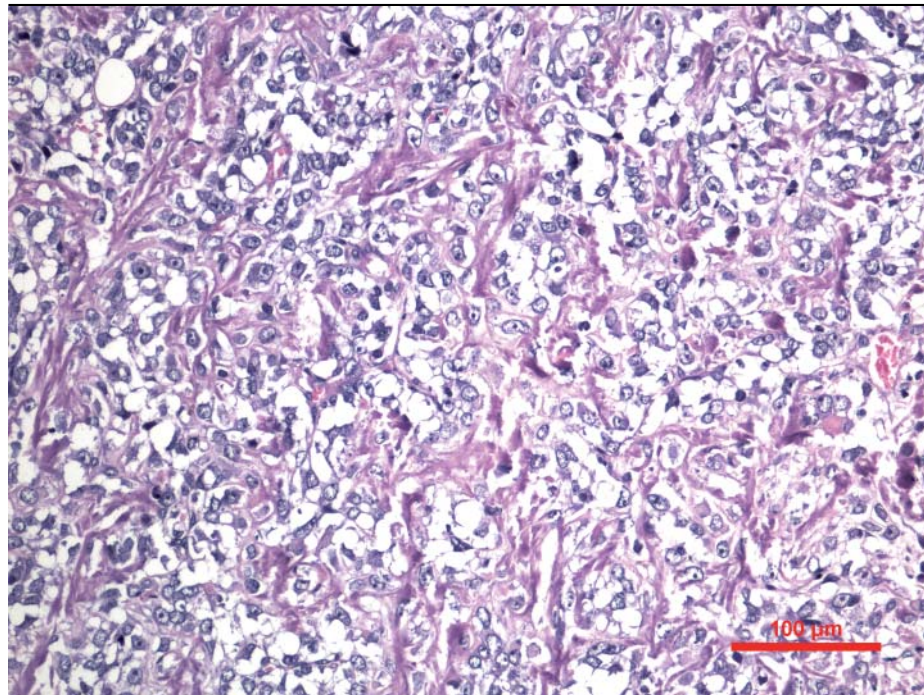
vyšetření a při dostupném vybavení je vhodné hluboké zmrazení nativní tkáně pro budoucí studii. Biopsický trakt je považován za kontaminovaný nádorem a musí být odstraněn spolu s resekatem při definitivním řešení. Žádanka k histopatologické-

mu vyšetření musí obsahovat relevantní informace o věku pacienta, lokalizaci tumoru, radiologickou diferenciální diagnózu a údaje o eventálních významných komorbiditách. Biopsický materiál, pokud je nativní, by měl být ve velmi krátké době

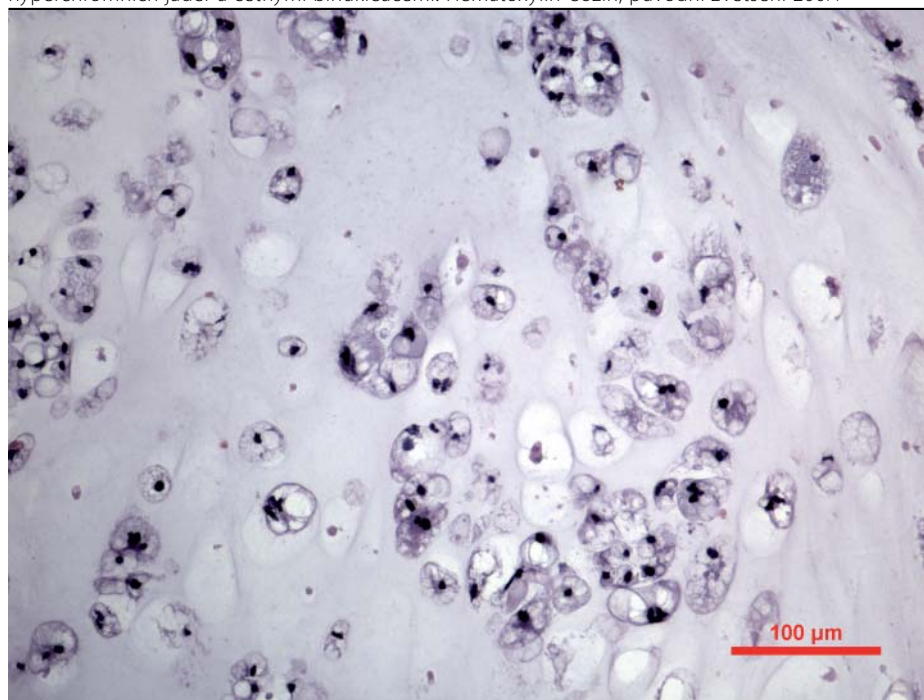
Tabulka 1. 2002 WHO klasifikace maligních kostních nádorů vyjma hemopoetických

Osteogenní tumory	Osteosarkom
	Konvenční
	Teleangiektatický
	Malobuněčný
	Low-grade centrální
	Sekundární
	Parostální
Ewingův sarkom/PNET	Periostální
	High-grade povrchový
Chrupavčité tumory	Ewingův sarkom
	Chondrosarkom
	Centrální
	Periferní
	Dediferencovaný
Fibrogenní tumory	Mezenchymální
	Jasnobuněčný
	Fibrosarkom
	Fibrohistiocytární
	Maligní fibrózní histiocyty (nediferencovaný pleomorfní sarkom)
Obrovskobuněčný kostní nádor	Maligní obrovskobuněčný nádor
Notochordální tumory	Chordom
Vaskulární nádory	Angiosarkom
Hladkosvalové tumory	Leiomyosarkom
Lipogenní tumory	Liposarkom
Různé tumory	Adamantinom

Obrázek 1. High-grade konvenční osteosarkom, osteoblastická varianta. Hematoxylin-eozin, původní zvětšení 200x



Obrázek 2. Konvenční chondrosarkom G2. Středně buněčný tumor se zřetelnými nepravidelnostmi hyperchromních jader a četnými binukleacemi. Hematoxylin-eozin, původní zvětšení 200x



dopraven do histopatologické laboratoře, jinak je nutné jej fixovat standardně pufovaným 10% formalinem. Biopsický vzorek kostního tumoru je obvykle nutné po fixaci dekalcifikovat, což prodlužuje dobu zpracování.

Patologická zpráva

Výsledkový protokol by měl zahrnovat typ vzorku (jehlová biopsie, incizní biopsie, kyretáž, segmentální resekce). Je nutné zaznamenat velikost tumoru ve třech rozměrech udávaných

v mm, histopatologické znaky nádoru a histotyp či subtyp podle posledních kritérií Světové zdravotnické organizace. Zaznamenáno by mělo být užití případných pomocných analýz (imunohistochemie, interfázová FISH). Rozsah nádorové nekrózy v odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii by měl být hodnocen v procentech, protože prognosticky je významné, zda množství nekróz je větší či menší než 90%. Je nutné uvést stav resekčních okrajů a změřenou vzdálenost tumoru v mm od nejbližšího resekčního okraje.

Jednotlivé typy primárních kostních nádorů

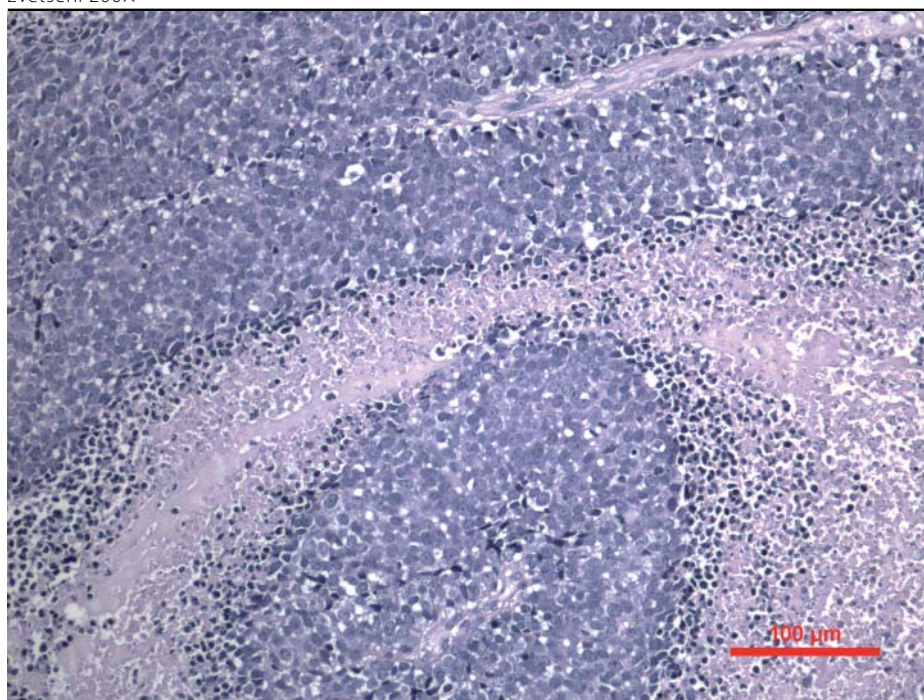
Osteosarkom

Je nejčastější zhoubný kostní tumor u dětí a mladých dospělých (3). Léze je typicky lokalizovaná v metafýze dlouhých kostí jako smíšené osteoblastické a osteolytické ložisko, predilekčně v oblasti kolene (75 % případů). Postižení axiálního a kraniofaciálního skeletu je častější u dospělých (2). Konvenční high-grade osteosarkom představuje 80–90 % všech případů, nejčastější subtyp je osteoblastický, chondroblastický a fibroblastický. Dalšími typy osteosarkomu s vysokým stupněm malignity je teleangiektatický, malobuněčný a high-grade povrchový osteosarkom. Low-grade centrální a parostální osteosarkom jsou nízké maligní, periostální osteosarkom představuje chondroblastickou malignitu intermediárního grade. Rizikovými faktory vývoje je radiační terapie, Pagetova choroba kosti a genetické abnormality, jako je Li-Fraumeni syndrom, Wernerův syndrom či hereditární retinoblastom (4). Definujícím morfologickým rysem je produkce osteoidu nádorovými buňkami. Histologicky je konvenční osteosarkom tvořen pleomorfními nádorovými buňkami s produkcí extracelulární kostní, fibrózní či chrupavčité matrix. Do současnosti nebyl nalezen žádný imunohistochemický marker, který by specificky označil nádorový osteoid. Biopsii by měl odebírat zkušený chirurg, který bude provádět i definitivní zákrok a tkáňový vzorek musí být reprezentativní. Ve vysoce specializovaných centrech je užívána k diagnóze i biopsie silnou jehlou, s mimořádnými nároky na interpretační schopnosti patologa (3).

Nejsenzitivnějším prediktorem přežití je patologické hodnocení nádorové nekrózy po neoadjuvantní chemoterapii, jak je definováno kritérii dle Huvose (> 90% nekróza koreluje s delším přežitím) (4, 5). Co se týče genetiky, osteosarkom patří do skupiny sarkomů s komplexním karyotypem, s heterogenními strukturálními a numerickými chromozomálními alteracemi i v rámci jednoho tumoru u high-grade osteosarkomů. Recentně byla naznačena užitečnost imunohistochemické analýzy s protilátkami proti mdm-2 a CDK4, které bývají pozitivní u low-grade osteosarkomů, což může pomoci odlišit tyto nádory od benigních imitátorů, jako je fibrózní dysplazie. Amplifikace genů MDM2 a CDK4 je konzistentním znakem low-grade juxtakortikálních osteosarkomů.

V posledních dekádách byly u osteosarkomu usilovně hledány prognostické faktory (4), přičemž pozornost je zaměřena především na geny asociované s buněčným cyklem včetně tumor supresorových genů (TP53, RB), onkogenů

Obrázek 3. Ewingův sarkom je prototypem tumoru z malých kulatých modrých buněk – vysoce buněčné neoplazie zčásti nekrotické, s minimálním množstvím stromatu. Hematoxylin-eozin, původní zvětšení 200×



(C-MYC), apoptózu, angiogenezi (VEGF, CD34), buněčné adhezní molekuly (CD44), tyrozinkinázové receptory (HER2/neu, PDGFR) či P-glykoprotein. Nicméně jednoznačné závěry tyto studie dosud nepřinesly, je nutné je validovat. Individualizovaná předpověď přežití je stále velmi obtížná (5).

Ewingův sarkom

Ewingův sarkom (ES), zahrnující i dříve separátně klasifikovaný primitivní neuroektodermový tumor (PNET), je druhou nejčastější pediatrickou primární malignitou kosti (2). Střední věk v době diagnózy je 15 let, postihuje především bělochy, je vzácný u Afričanů a Asiatů. V 50 % se objevuje na končetinách, ve čtvrtině případů postihuje pánevní kosti, rovněž často páteř a žebra. Může nicméně vyrůst v jakékoli kosti.

Zobrazovací studie prokazují intramedulární lytickou či lytickou a sklerotickou lézi v diafýze či metadiafýze, často s lamelární (cibulovitou) periostální reakcí (4). Morfologicky je ES prototypem tumoru z malých modrých kulatých buněk, s uniformní populací okrouhlých buněk uspořádaných v hnízdech a rozsáhlejších plachtách, v typickém případě s okrouhlými jádry s jemným denzním chromatinem, drobnými nukleoly, lemem růžové až jasné cytoplazmy s obsahem glykogenu, který lze prokázat PAS reakcí, s malým množstvím fibrovaskulárního stromatu. Záludné mohou být morfologické varianty s diagnostickými obtížemi, jako je velkobuněčný ES (atypický ES), ES podobný adamantinomu, sklerózující ES a ES podobný vřetenobuněčnému sarkomu.

Morfologická diferenciální diagnóza zahrnuje lymfom, rhabdomyosarkom, desmoplastický tumor z malých okrouhlých buněk, neuroblastom, dále lze uvažovat i mezenchymální chondrosarkom či malobuněčný osteosarkom (6).

ES/PNET je charakterizován specifickou pravidelnou rearanží EWS genu na chromozomu 22, nejčastěji ve formě translokace t(11; 22), t(21; 22) a méně často jiných (2). Ačkoli je diagnóza ES možná na podkladě rutinních řezů barvených hematoxylin-eozinem, popřípadě s pomocí imunohistochemického vyšetření zahrnujícího detekci CD99, detekce EWS translokace je mandatorní v případě, kdy je manifestace klinická či patologická neobvyklá, či je histologická diagnóza nejistá. Detekce translokace je možná RT-PCR při dostupnosti nativní tkáně, popřípadě metodou FISH z parafínových řezů, která ovšem nedetekuje fúzního partnera, a je nutné mít na paměti, že EWSR1 je fúzní partner u translokací mnoha jiných tumorů, jako je angiomatoidní fibrózní histiocytom, světlóbuněčný sarkom, desmoplastický tumor z malých kulatých buněk, extraskelální myxoidní chondrosarkom, myxoidní liposarkom a myoepiteliom měkkých tkání. FISH pozitivní výsledek je tak nutné interpretovat v kontextu klinických, morfologických a imunohistochemických nálezů a někdy je nutné potvrzení RT-PCR (4).

Chondrosarkom

Chondrosarkom je druhý nejčastější primární kostní sarkom dospělosti (2), převažují případy

nízce maligní (grade 1), obvykle de novo vznikající v centrální metafyzární či diafyzární lokalizaci dlouhých kostí, ale i v plochých kostech pánve, lopatky či v žebrech, kdy hovoříme o konvenčním chondrosarkomu, který představuje 90 % případů (4).

Chondrosarkomy jsou klasifikovány jako primární, pokud nejsou asociovány s preexistující lézí, a jako sekundární, pokud vznikají v benigní chrupavčité lézi, jako je enchondrom či osteochondrom (7), sekundární chondrosarkomy mohou být multicentrické na podkladě exostóзовé choroby či enchondromatózy, i když jde o raritní jev. Dále je možné je rozdělit na centrální, které vznikají v dřevěné dutině, a periferní, pokud postihují povrch kosti. Primární chondrosarkomy jsou téměř vždy centrální; sekundární chondrosarkomy mohou být centrální nebo periferní.

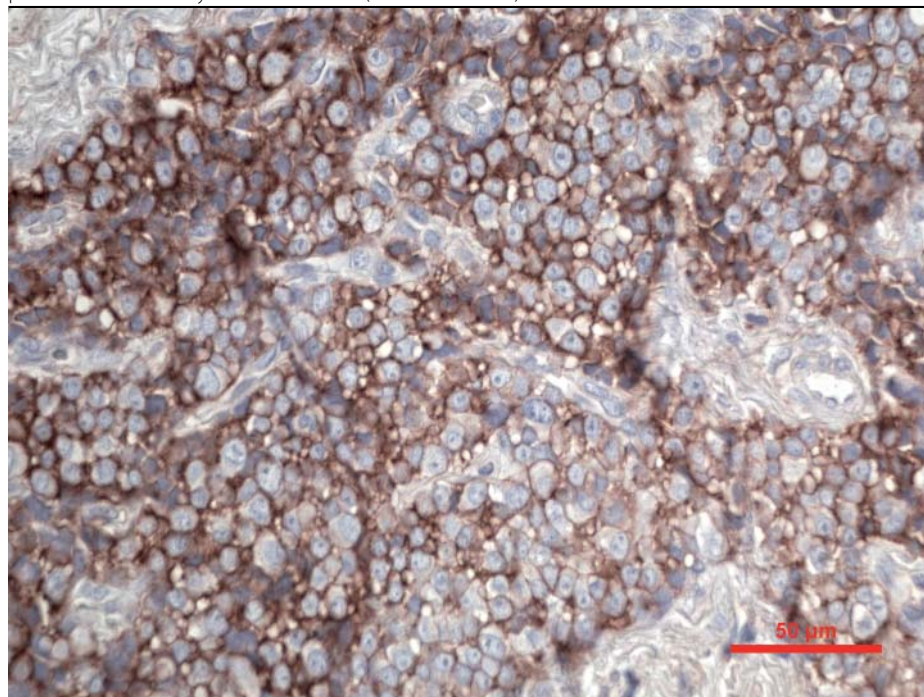
Konvenční chondrosarkomy jsou tradičně subklasifikovány na léze grade 1 – 3. Grade 1 tumory připomínají normální hyalinní chrupavku, s endostální erozí a zachytáváním preexistující spongiózní kosti v nádorové kosti, s lehkými buněčnými atypii a čtenějšími binukleacemi nádorových chondrocytů. Grade 2 tumory jsou více buněčné, se zvětšenými jádry, nebo s difúzní myxoidní transformací mezibuněčné hmoty. Grade 1 a 2 tumory tvoří 90 % případů (7), které mají indolentní klinické chování a nízký metastatický potenciál. Grade 3 nádory se vyznačují výrazným jaderným pleomorfizmem, vysokou buněčností a snadno identifikovatelnými mitotickými figurami. U chondrosarkomu prognóza velmi dobře koreluje s histologickým grade (2), i když je nutné zmínit, že reprodukovatelnost grádu není optimální ani mezi expertními patology.

Morfologické odlišení benigního enchondromu a chondrosarkomu G1 může být velmi obtížné (2). V akrálním skeletu je maligní chrupavčitý nádor velmi neobvyklý, ale v případě centrální kartilaginózní léze dlouhých kostí by měl být tumor považován za nízce maligní chondrosarkom, pokud není prokázán opak.

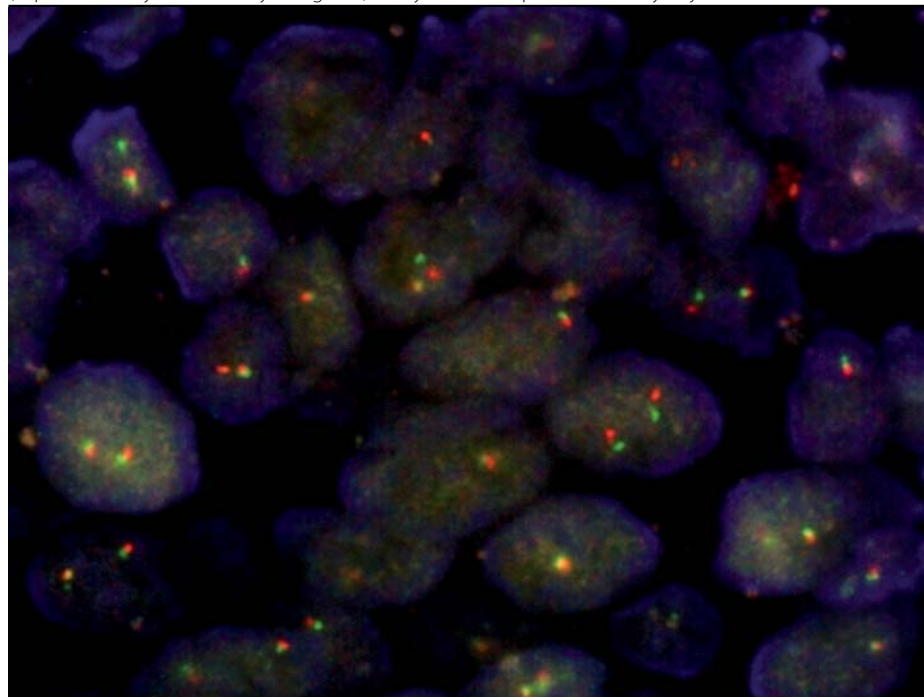
Konvenční chondrosarkom může dediferencovat v dediferencovaný chondrosarkom, s velmi nepříznivou prognózou, s komponentou low-grade chrupavčité neoplazie a high-grade sarkomu bez chrupavčité diferenciacie, s histologickými znaky osteosarkomu, fibrosarkomu nebo nediferencovaného pleomorfního sarkomu (maligního fibrózního histiocytomu).

Variety chondrosarkomu jsou vzácné (7). Světlobuněčný chondrosarkom, postihuje epifyzy dlouhých kostí, je charakterizován chondrocyty s jasnou cytoplazmou s obsahem glykogenu a velkými okrouhlými centrálně lokalizovanými

Obrázek 4. Při imunohistochemickém vyšetření s protilátkou proti CD99 je pro Ewingův sarkom typická pozitivita na buněčných membránách (hnědé zbarvení). Původní zvětšení 400×



Obrázek 5. Interfázová FISH z parafrínového tkáňového bloku demonstrující rearanži genu EWSR1 (separaci zelených a červených signálů) ve významném počtu buněčných jader



jádra a tvorbou pletivové kosti (4). Má tendenci k pozdnímu metastázování, přičemž metastatická choroba postihuje plíce a kosti, a tato vlastnost vyžaduje dlouhodobé sledování pacientů s touto vzácnou neoplazií (7). Mezenchymální chondrosarkom je rovněž neobvyklá vysoce maligní varianta s bifázickým morfologickým vzhledem, s velmi primitivní buněčnou složkou tumoru z malých okrouhlých či krátce vřetenitých buněk, upomínající na Ewingův sarkom, s ostrůvky dobře diferencované kartilaginózní neoplazie. Odlišení mezenchymálního chond-

rosarkomu od jiných tumorů z malých kulatých modrých buněk může být obtížné, pokud biotický vzorek zahrnuje pouze nediferencovanou mezenchymální komponentu (7).

Vřetenobuněčné sarkomy kosti

Do této kategorie spadají histologicky heterogenní zhoubné nádory, fibrosarkom, nediferencovaný pleomorfní sarkom/maligní fibrózní histiocytom a leiomyosarkom (2). Objevují se u starších pacientů, v podobných lokalizacích jako osteosarkom. Představují pouze do 5 % pri-

márních kostních malignit, skutečná incidence je obtížně hodnotitelná v důsledku morfologických překryvů a nekonzistentní terminologie. Diferenciálně diagnosticky nutno zvažovat dediferencovaný chondrosarkom či osteosarkom, u kterých nebyla zastižena tvorba specializované mezibuněčné matrix v suboptimálně reprezentativním vzorku.

Ostatní primární maligní kostní nádory

Heterogenní skupina zahrnující adamantinom dlouhých kostí, chordom, malignitu v obrovskobuněčném kostním nádoru a sarkomy, které nejsou specifické pro kostní lokalizaci, jako je angiosarkom či liposarkom.

Adamantinom

Je vzácný tumor s epiteliální diferenciací a nejasnou patogenezi (8). Postihuje především mladé dospělé a 85 % se objevuje v tibii se současným poškozením fibuly v 10 % případů. Vzácné případy byly popsány v kostech horní končetiny, pánevní a žebrech. Klasický adamantinom je tvořen dvěmi buněčnými populacemi, nádorovými epiteliálními buňkami, které jsou cytokeratin pozitivní při imunohistochemickém vyšetření, a blandními, pravděpodobně reaktivními vřetenitými buňkami. Epiteliální buňky mohou růst tubulárně, bazaloidně v čepích s periferním palisádováním, mohou mít dlaždicovou morfologii, nebo jsou vřetenité nekohezivní. V diferenciální diagnóze je nutné vyloučit metastatický karcinom, u vřetenobuněčné varianty připadá v úvahu i primární sarkom kosti. Diferencovaný adamantinom (adamantinom podobný osteofibrózní dysplazii) je zřejmě prekurzorovou lézí, stejně jako osteofibrózní dysplazie. Jsou to menší intrakortikální afekce, diferencovaný adamantinom je histologicky charakterizován disperzními nečetnými epiteliálními pruhy v osteofibrózním stromatu, u osteofibrózní dysplazie jsou imunohistochemicky detekovány pouze ojedinělé cytokeratin pozitivní buňky.

Adamantinom je nízké maligní, ale metastazuje až v 25 % případů, nejčastější lokalizací metastáz jsou plíce a někdy lymfatické uzliny.

Chordom

Chordom je vzácný tumor vznikající z embryonálních zbytků notochordy s duální epiteliální a mezenchymální diferenciací (4). Objevují se v kosti křížové, bázi lebni, obratlech; vzácně jsou popisovány v extraaxiální lokalizaci. Střední věk manifestace je 60 let. Jde o agresivní malignitu, lokálně invazivní, se špatnou prognózou (9).

Histologicky chordom typicky roste v uzlech, které jsou tvořeny pruhy, trámci a hnízdy

buněk s hojnou vakuolizovanou cytoplazmou, cytonukleární atypie obvykle nejsou výrazné. Imunohistochemicky jsou nádorové buňky reaktivní s protilátkami proti vimentinu, S-100 proteinu, epiteliálnímu membránovému antigenu (EMA) a cytokeratinům. Chordom může v malém procentu případů dediferencovat podobně jako chondrosarkom, s přítomností klasického chordomu a high-grade sarkomu. Variantou je chondroidní chordom, který může být zaměnitelný s chondromem či chondrosarkomem. Chordom často recidivuje (až v 70%), lokální kontrola je proto obtížná a v pozdním průběhu vzdáleně metastazuje ve 40% případů.

Maligní obrovskobuněčný kostní nádor

Jeho patologická diagnóza může být obtížná, pro četné benigní i maligní kostní léze, které obsahují obrovské mnohojaderné buňky (10). Jde o vysoce maligní sarkom, který vzniká v konvenčním obrovskobuněčném kostním tumoru, kdy jej klasifikujeme jako primární maligní obrovskobuněčný tumor, nebo jako recidiva tumoru dříve diagnostikovaného jako obrovskobuněčný kostní tumor – sekundární maligní obrovskobuněčný tumor. Sekundární maligní obrovskobuněčný tumor následuje chirurgickou léčbu, radioterapii,

nebo obojí. V diferenciální diagnóze maligního obrovskobuněčného tumoru je osteosarkom či nediferencovaný pleomorfní sarkom, ale rovněž i konvenční obrovskobuněčný kostní nádor, jehož rysem může být histologická pseudoanaplazie, s lehkými cytonukleárními atypiami, nekrotizací a krvácením, ale nikdy s atypickými mitotickými figurami. Prognóza maligního obrovskobuněčného kostního tumoru je obvykle špatná.

Závěr

Primární maligní kostní nádory jsou vzácné a jejich diagnostika a terapie by měla být realizována ve specializovaných centrech s multidisciplinárním přístupem. Základem histopatologické diagnostiky jsou stále kvalitní rutinní histologické řezy barvené hematoxylin-eozinem, bohužel v oblasti ortopedické patologie existuje stále velké množství jednotek, u kterých nové moderní diagnostické metody imunohistochemické a molekulární biologie dosud nejsou příliš užitečné, i když lze očekávat v budoucnu jistě jejich rostoucí přínos.

Literatura

1. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, et al. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Health Organization Classification of Tumours; vol 5. Lyon, France: IARC Press; 2002.

2. Hogendoorn PC. ESMO/EUROBONET Working Group, Athanasou N, Bielack S, De Alava E, et al. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21(Suppl. 5): 204–213.
3. Philip T, Blay JY, Brunat-Mentigny M, et al. Osteosarcoma. Br J Cancer 2001; 84(Suppl. 2): 78–80.
4. Hameed M, Dorfman H. Primary malignant bone tumors – recent developments. Semin Diagn Pathol 2011; 28: 86–101.
5. Bramer JA, van Linge JH, Grimer RJ, Scholten RJ. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. Eur J Surg Oncol 2009; 35: 1030–1036.
6. Li S, Siegel GP. Small cell tumors of bone. Adv Anat Pathol 2010; 17: 1–11.
7. Chow WA. Update on chondrosarcomas. Curr Opin Oncol 2007; 19: 371–376.
8. Deyrup AT, Montag AG. Epithelioid and epithelial neoplasms of bone. Arch Pathol Lab Med 2007; 131: 205–216.
9. Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, Coumans JV, Kahle KT, Ferreira MJ. Chordoma: current concepts, management, and future directions. Lancet Oncol 2012; 13: e69–76.
10. Gong L, Liu W, Sun X, Sajdik C, Tian X, Niu X, Huang X. Histological and clinical characteristics of malignant giant cell tumor of bone. Virchows Arch 2012; 460: 327–334.

Článek přijat redakcí: 31. 7. 2012

Článek přijat k publikaci: 22. 8. 2012

MUDr. Karel Veselý, Ph.D.

I. patologicko–anatomický ústav LF MU
a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
karel.vesely@fnusa.cz
