

Primární maligní obrovskobuněčný nádor pažní kosti mikroskopicky napodobující chondroblastom – kazuistika

Zdeněk Kinkor¹, Petr Grossmann¹, Zuzana Špůrková², Zuzana Věcková², Zdeněk Matějovský³

¹ Biopstická laboratoř s.r.o., Šiklův ústav patologie, LF UK, Plzeň

² Oddělení patologie, Nemocnice na Bulovce, Praha

³ Ortopedická klinika, Nemocnice na Bulovce, Praha

SOUHRN

Prezentován je případ třicetipětileté ženy s neustávající bolestí v rameni, u které byl zjištěn agresivně rostoucí tumor proximálního humeru. Nádor způsobil rozsáhlou cystickou osteolýzu metaepifyzy s destrukcí kortikalis, avšak bez známek šíření do přilehlých měkkých tkání. Po předčasně ukončené neoadjuvantní chemoterapii s nulovým efektem následovala resekce 13 cm kosti s aplikací modulární endoprotézy. Mikroskopicky se jednalo o jasně maligní nádor s vysokou reaktivní účastí osteoklastů a hojnou produkcí extracelulární chondroidní matrix, připomínající nezvyklým organoidním strukturálním uspořádáním chondroblastom. Naprosto převládaly velké atypické, solidně mozaikovitě uspořádané, převážně dvoujaderné elementy s objemnou eozinofilní cytoplazmou. Jadernou pleomorfii zvýrazňovalo rýhování a přítomnost atypických mitotických figur. Extenzivní zpracování vzorku odhalilo ostře kontrastující miniaturní oblasti s duální kompozicí malých uniformních stromálních elementů a reaktivních osteoklastů, které budily dojem původní prekurzorové obrovskobuněčné léze. Nádorové elementy (vyjma osteoklastické příměsí) vykazovaly difúzní silnou pozitivitu s protilátkami SOX9 a D2-40; kompletně negativní byly p63, S100 protein, SATB2 a desmin. Podstatu nádorové proliferace odhalila až prokázaná mutace c.103G>T v exonu 2 genu *H3F3A* vedoucí k popisnému označení maligní obrovskobuněčný kostní tumor napodobující chondroblastom. Na pozadí mikroskopické variability, histogeneze a složité diferenciální diagnostiky (maligních) obrovskobuněčných kostních lézí jsou diskutovány např. agresivní/maligní chondroblastom, *chondroblastoma-like* osteosarkom či *giant cell-rich* osteosarkom a přínos specifické mutační analýzy v běžné praxi.

Klíčová slova: humerus – primární maligní obrovskobuněčný kostní nádor – chondroblastom – chondroblastom napodobující – mutace *H3F3A*

Chondroblastoma-like primary malignant giant cell tumor of the humerus – a case report

SUMMARY

35-year-old woman suffered prolonged pain in the left shoulder, where an aggressively growing tumor of the proximal humerus was revealed thereafter. The lesion caused massive osteolysis of the metaepiphysis with cortical disruption, but no soft tissue extension was evident. Given the unsatisfactory effect, the ongoing neoadjuvant chemotherapy was prematurely ceased and the resection 13 cm long segment of bone with modular prosthesis replacement followed. Histologically, clear-cut malignant tumor with both the presence of numerous reactive osteoclast-like giant cells and geographic structural deposition of chondroid matrix bore a close resemblance to chondroblastoma. Dominant cellular composition formed solid mosaic clusters of large, atypical, frequently binucleated cells with voluminous eosinophilic cytoplasm. Impressive nuclear pleomorphism was accentuated by both the grooving and atypical mitotic figures. Thorough sampling disclosed limited, but sharply contrasting parts, where biphasic arrangement of small uniform stromal elements together with regularly distributed, reactive osteoclasts suggested putative precursor giant cell lesion. Except the osteoclasts, all matrical and stromal cells were strongly SOX9 and D2-40 positive; in contrary desmin, SATB2, S100 and p63 yielded completely negative results. Detected *H3F3A* c.103G>T mutation in exon 2 finally established true nature of that peculiar neoplastic proliferation and lead to descriptive term of primary chondroblastoma-like malignant giant cell tumor. In the setting of all the microscopic variability, histogenesis and complex differential diagnosis of skeletal (malignant) giant cell lesions, there are discussed e.g. aggressive/malignant chondroblastoma, chondroblastoma-like osteosarcoma or giant cell-rich osteosarcoma and practical impact of specific mutational analysis results as well.

Keywords: humerus – primary malignant giant cell tumor of the bone – chondroblastoma – chondroblastoma-like – *H3F3A* mutation

Cesk Patol 2019; 55(1): 42–47

Obrovskobuněčný kostní nádor (OKN) a chondroblastom (CHB) představují relativně časté léze v rámci rozmanité škály kostních nádorů s významnou účastí osteoklastů v histologickém obraze. Jejich vzájemná diferenciální diagnostika většinou nečiní orientovanému patologovi obtíže, zejména v kontextu věkové distribuce, topografie a alespoň základního povědomí o radiologickém obraze. Zdánlivá podobnost celulární kompozice OKN a CHB se rychle vytrácí při pečlivém posouzení rozdílných cytomorfológických detailů – např. celkové množství

a geografická distribuce osteoklastů, mozaikovitá skladba větších oválných stromálních elementů s objemnější, jasně konturovanou cytoplazmou a jaderným rýhováním, produkce chondroidní matrix s charakteristikou mineralizací, osteoidní depozita primitivní vláknité kosti v denzní stromální složce při infrakci atd. Fenotyp vlastní nádorové mononukleární stromální komponenty se rovněž liší; v CHB se primitivní chrupavčitá orientace odráží např. v expresi S100 proteinu, D2-40 a SOX9; naopak OKN pak bývá ložiskově/slabě p63 pozitivní. Vícejaderné osteoklasty jsou pak společnou (histogeneticky a funkčně totožnou) univerzální reaktivní nenádorovou příměsí. Přesto existující proměnlivost typické mikroskopie obou proliferací může způsobit rozpaky – a to nejen v malých, nedostatečně reprezentativních vzorcích probatorní biopsie. Významnou pomoc v těchto situacích přinesla mutační analýza genů *H3F3A* a *H3F3B*, kde konkrétní molekulární alterace jsou pro OKN a CHB jedinečné (vzájemně exkluzivní) (1-9). Vzácnou možností komplikující diagnostiku obrovskobu-

✉ Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Zdeněk Kinkor, Ph.D.

Biopstická laboratoř s.r.o.

Mikulášské nám. 4, 326 00 Plzeň

tel.: +420 737 220 449

e-mail: kinkor@medima.cz

něčných lézí skeletu je tzv. maligní OKN (MOKN); jednak protože různá míra účasti osteoklastů či *osteoclast-like* elementů není neobvyklá v maligních tumorech všeobecně, tedy nejen v kostech, ale i proto, že dokázat přímou patogenetickou souvislost konkrétního maligního nádoru s původním OKN není výhradně z histologického výrazu vůbec jednoduché. Chceme se podělit o zkušenost s unikátním případem MOKN, který klinicky a mikroskopicky napodoboval CHB a bez průkazu jedinečné genetiké aberace by patrně zůstal nerozpoznán.

METODIKA

Materiál byl fixován v 10 % formolu a zalit do parafínu (FFPE); pro barvení hematoxylinem eozinem a molekulární analýzu byly krájeny řezy silné 2 µm, pro imunohistochemické vyšetření (IHC) řezy silné 4 µm.

Odvápnění tkáňových bloků z resekátu se provádělo roztokem, který tvořila 37 % kyselina chlorovodíková – 85 ml, 85 % kyselina mravenčí – 50 ml, aluminium chloratum – 35 g a destilovaná voda – 1000 ml. Roztok se vzorky bych kontinuálně promíchávan magnetickou míchačkou; stupeň odvápnění byl 2x denně pečlivě kontrolován.

IHC bylo prováděno elektronicky nastaveným protokolem v automatu BenchMark ULTRA, VENTANA/Roche. K vizualizaci reakce byl použit diaminobenzidin tetrahydrochlorid, k dobarvení jader metylénová modř. Použity byly protilátky clusterin (Biocare Medical, klon 41D, ředění 1:100), desmin (Dako, klon D33, předředěno), D2-40 (Dako, klon D2-40, předředěno), p63 (Ventana, klon 4A4, předředěno), SATB2 (Sigma-Aldrich, poly-

klonální, ředění 1:100), SOX9 (AbCam, klon EPR14335, ředění 1:1500) a S100 protein (Ventana, polyklonální, předředěno).

DNA byla izolována z FFPE tkáně za použití QIAAsymphony DNA Mini kitu (Qiagen, Hilden, Germany) a automatizovaného extrakčního systému QIAAsymphony SP (Qiagen) dle instrukcí výrobce pro FFPE vzorky (Purification of genomic DNA from FFPE tissue using the QIAmp DNA FFPE Tissue Kit and Deparaffinization Solution). Mutační analýza exonu 2 genu *H3F3A* a exonů 4 genů *IDH1* a *IDH2* byla provedena PCR amplifikací s FastStart PCR Master Mix (Roche, Mannheim, Germany) a primery H3F3A-2F: 5'-CATGGCTCGTACAAAGCAGA-3'/H3F3A-2R: 5'-CAAGA-GAGACTTTGTCCCATTTTT-3'; IDH1-FN: 5'-TGATGAGAAGAGG-GTTGAGGA-3'/IDH1-R: 5'-CACATACAAGTTGGAAATTTCTGG-3'; IDH2-F: 5'-TCAAGCTGAAGAAGATGTGGAA-3'/IDH2-R: 5'-GTGCCAGGTCAGTGGAT-3' a následným přímým sekvenováním pomocí Big Dye Terminator Sequencing kitu (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) a analýzou v automatickém sekvenátoru ABI Prism 3130xl (Applied Biosystems).

VLASTNÍ POZOROVÁNÍ

Klinicko-radiologická data

35letá žena přichází pro neustávající a zesilující bolesti pravého ramene. Na RTG/CT vyšetření byl zjištěn rozsáhlý, jasně maligní osteolytický proces metaepifýzy levého humeru se ztenčením a permeativní destrukcí kortikalis, avšak bez zjevné transkortikální propagace (obr. 1). Vzhledem k chybění charakteristických osteoplastických projevů se diagnóza konvenčního osteosarkomu zdála nepravděpodobná. V probatorní biopsii bylo pak vysloveno podezření na možný maligní chondroblastom, *chondroblastoma-like* osteosarkom, resp. *giant cell-rich* osteosarkom, což bylo důvodem zahájení neoadjuvantní chemoterapie (NCHT) pro osteosarkom. Po II. čtení biopsie a změně diagnózy byla provedena marginální resekce 13 cm proximálního humeru, včetně části neporušené kapsuly s náhradou moduluární endoprotézou. Histologické vyšetření resekátu ukázalo limitovanou odpověď na NCHT (nekróza do 10 %), což společně s proměnou původního histologického závěru vedlo k modifikaci protokolu adjuvantní CHT (AČHT). V resekční linii nádorové struktury zjištěny nebyly. Pooperační *restaging* dle UICC (TNM klasifikace, 8 edice) byl určen jako T3, N0, M0.

Nemocná je 10 měsíců po operaci resp. 7 měsíců po ukončení AČHT bez známek recidivy tumoru, hybnost v ramenním kloubu je významně omezena.

Morfologie, imunohistochemie a molekulární genetik

V resekátu proximálního humeru byl patrný rozsáhlý osteolytický dutinový/cystický proces destruující celou metaepifýzu s pokročilou usurací kortikalis, ale bez zjevného prorůstání do okolních měkkých tkání (obr. 2). Na histotopogramu však tumor jasně rozrušoval kompaktní kost a pronikal až pod přilehlou kloubní synoviální výstelku (obr. 3).

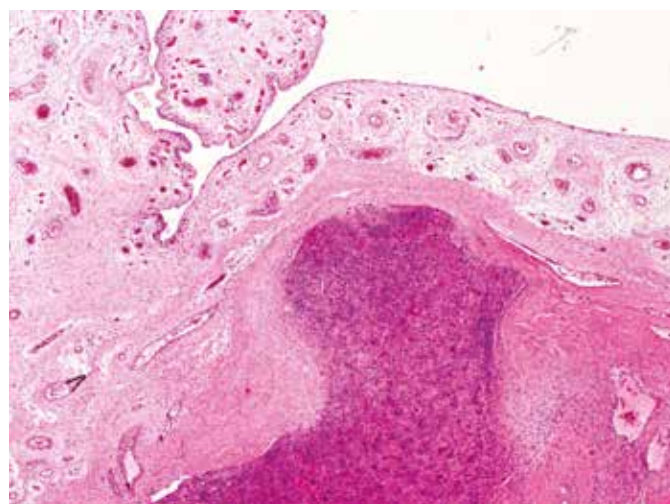
V mikroskopickém obraze převažovalo organoidní uspořádání vytvářené ohraničenými uzlovitými depozity eozinofilního extracelulárního materiálu připomínajícího hyalinní chondroidní matrix. Tyto útvary pak vzájemně oddělovala tenká bazofilně se barvící septa, v jejichž buněčné kompozici jasně vystupovaly do popředí četné obrovské vícejaderné elementy typu osteoklastů doprovázené kompaktnější masou jednojaderných stromálních buněk (obr. 4). Tato strukturovaná základní stavba na první pohled silně připomínala chondroblastom. Detailnější pohled na buněčnou skladbu chondroidních hmot ukázal zjevné atypie a jaderný pleomorfismus velkých, kulatých, mozaikovitě nakupených buněk s hojnou, růžově matně sklovitou, ostře konturovanou cytoplazmou, které běžně obsahovaly dvě až tři



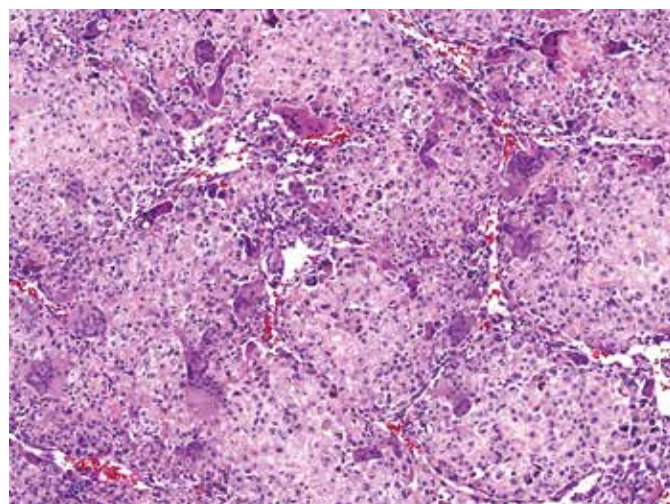
Obr. 1. Rozsáhlý, agresivně rostoucí osteolytický tumor, deformující metaepifýzu hlavice pažní kosti s uzurací kortikalis, avšak bez progresu do měkkých tkání (RTG).



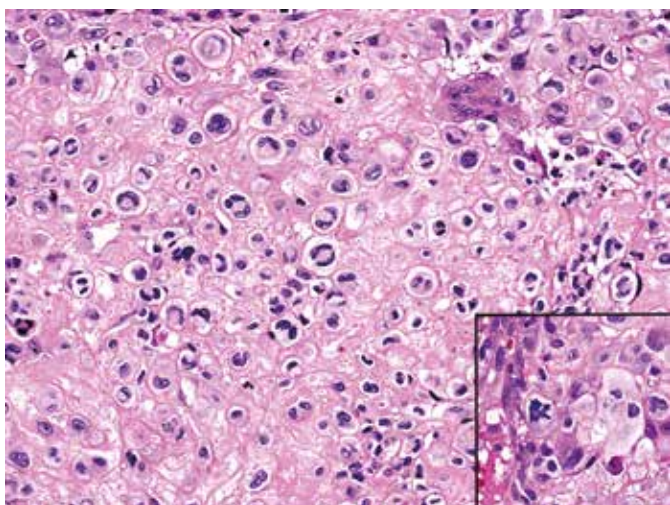
Obr. 2. Resekát proximální části humeru s expanzivní nádorovou kavítací ztenčující a místně rozrušující kortikální kost, bez známek šíření do okolí.



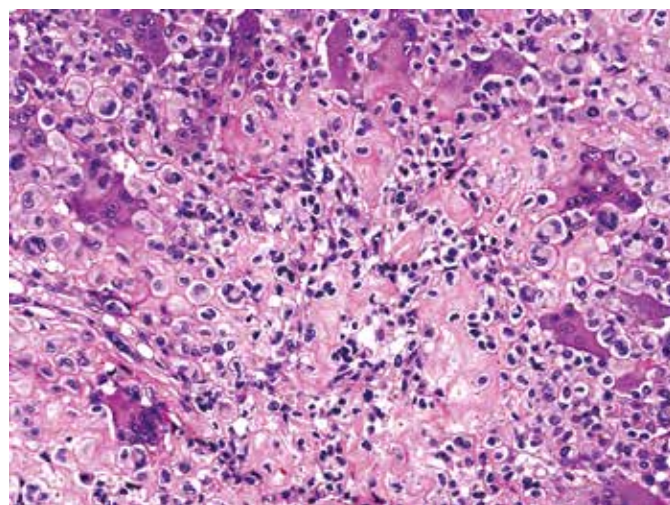
Obr. 3. Tumor na několika místech destruoval kompaktní kost a jazykovitě pronikal těsně pod kloubní synovii (HE, 20x).



Obr. 4. Při malém zvětšení převládající organoidní uzlovitá úprava eozinofilních chondroidních partií s rovnoměrně rozptýlenými četnými osteoklasty silně připomínala chondroblastom (HE, 200x).



Obr. 5. Detailní vzhled chondroidních oblastí tvořených mozaikovitě uspořádanými, atypickými buňkami většinou se dvěma až třemi jádry a objemnou, jasně konturovanou, oxyfilní cytoplazmou; pozornost poutaly nepravdělné mitotické figury (HE, 400x).



Obr. 6. V HE barvení bylo místy prakticky nemožné určit pravou podstatu extracelulární matrix, resp. vyloučit drobná depozita osteoidu od převládající chondroidní komponenty (HE, 200x).

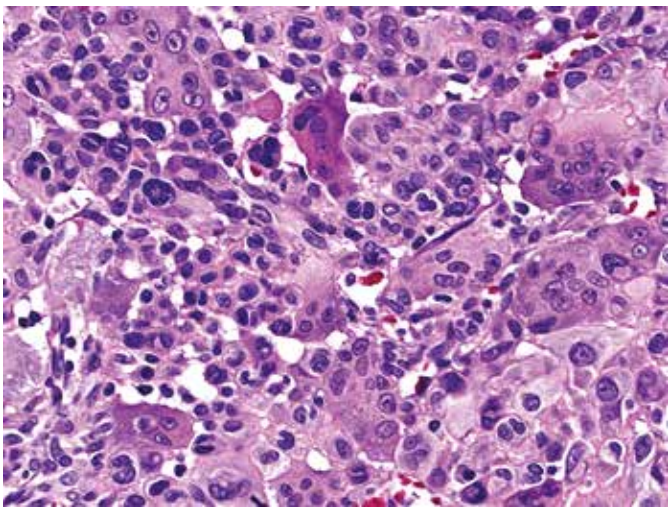
jádra (obr. 5). Vzhled kompaktního mezibuněčného materiálu místy vzbuzoval pochyby o pravosti jeho původu a v hematoxylin-eozinovém barvení jej nebylo možné spolehlivě odlišit od osteoidu; jeho mineralizaci/kalcifikaci jsme však nikde nezastihli (obr. 6). Jednojaderné stromální buňky temněji se barvicích dělicích sept pak byly mnohem menší, s pravidelnými, bazofilními jádry, místy s evidentním rýhováním. Přesvědčivě reaktivního charakteru byly pak frekventované, místy až plachtovitě bizarní, stejnoměrně rozprostřené osteoklasty, s jadernými charakteristikami kopírujícími sousedící mononukleární stromální elementy (obr. 7). Tento základní strukturální koncept se pak volně prolínal se solidními partiami jasně maligního pleomorfního sarkomu tvořeného objemnými, epiteloidně rhabdoidními buňkami, opět s více než jedním jádrem (obr. 8). I přes relativně nízkou mitotickou aktivitu (do 10 mitóz /10 HPF), převládaly zejména

atypické/bizarní mitotické figury. Tumor byl zpracován téměř celý v desítkách bloků a pouze ve dvou z nich se našly nepatrné mikroskopické oblasti napodobující běžný OKN, což poprvé vzbudilo podezření na možnou existenci původní obrovskobuněčné léze a její následnou maligní proměnu (obr. 9).

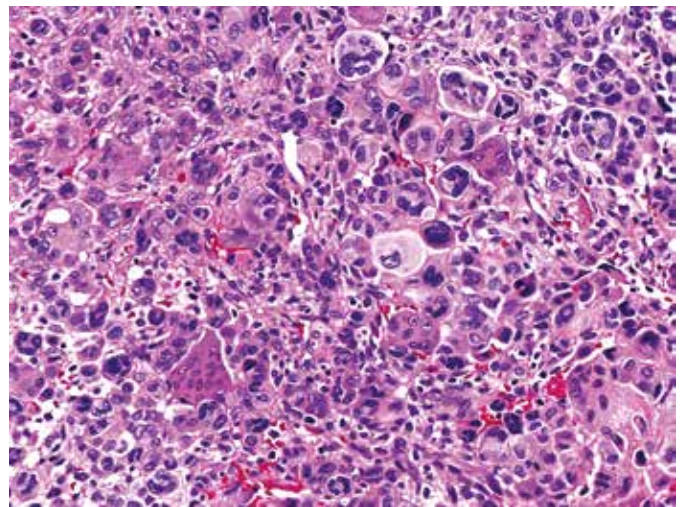
IHC vyšetřením jsme zaznamenali difúzní pozitivitu SOX9 a D2-40, ložiskově též clusterinu; exprese byla omezena pouze na „stromální“ maligní buňky, osteoklastická příměs byla vždy přísně negativní (obr. 10). Další použité markery (S100 protein, SATB2, p63 a desmin) byly kompletně negativní.

Mutační analýza prokázala bodovou/substituční mutaci c.103G>T v exonu 2 genu *H3F3A*; přítomnost ev. mutace genu *IDH1/2* nebyla nalezena (obr. 11).

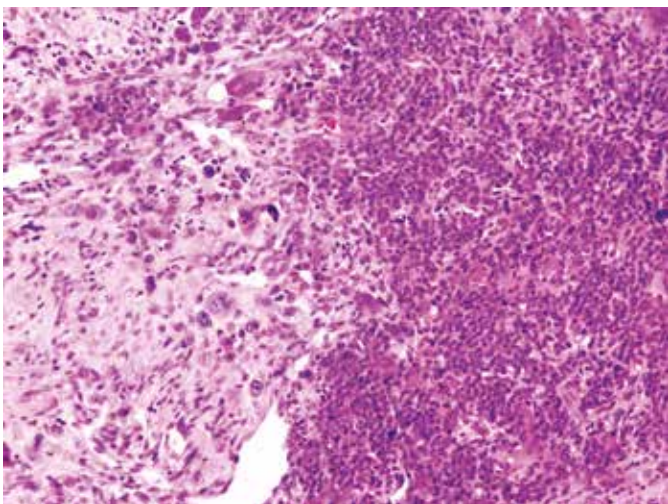
Konečná diagnóza pak zněla - primární maligní obrovskobuněčný kostní nádor připomínající chondroblastom.



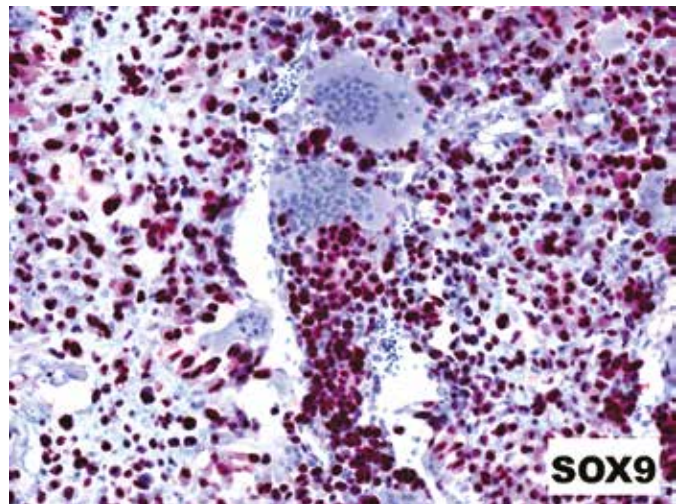
Obr. 7. Buněčnou kompozici menšinových dělicích sept formovaly vedle osteoklastů bazofilní jednojaderné, zdánlivě uniformní stromální buňky, přesto se zjevou anizokaryózou, hyperchromazií a místy s rýhováním (HE, 400x).



Obr. 8. Difúzní partie pleomorfního sarkomu s bizarními vícejadernými elementy epiteloidně rhabdoidního vzhledu, kde se téměř ztrácely izolované nenádorové osteoklasty (HE, 200x).

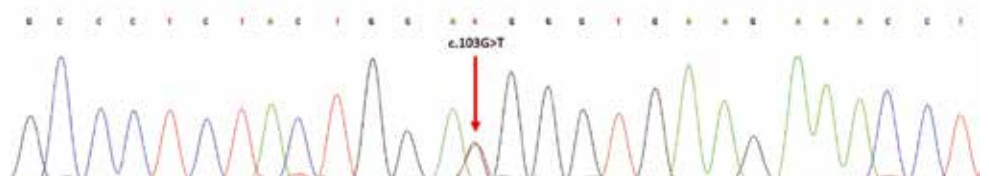


Obr. 9. S obrazem sarkomu ostře kontrastovaly naprosto výjimečné, kompaktní, bazofilní partie, které vzdáleně připomínaly možnou prekurzorovou obrovskobuněčnou lézi (HE, 100x).



Obr. 10. Difúzní jaderná pozitivita s protilátkou SOX9 přítomná jak v chondroidních oblastech, tak v malých stromálních buňkách dělicích sept; reaktivní osteoklasty byly vždy negativní (IHC; 200x).

Obr. 11. Sekvenční analýza exonu 2 genu *H3F3A*; šipka označuje heterozygotní substituční mutaci v pozici c.103G>T; resp. náhradu aminokyseliny glycin za tryptofan (p.Gly35Trp; dle původního označení G34W).



DISKUZE

Zavedení mutační analýzy genů *H3F3A* a *H3F3B* do rutinní diagnostiky podstatně usnadnilo a zpřesnilo diferenciální diagnostiku obrovskobuněčných lézí kostí v mezních situacích – netypická lokalizace a věkové rozložení, neurčitý radiologický obraz, malý vzorek, sporná interpretace biologické povahy atd. (1-8). Nejde jen o to rozlišit OKN a CHB vzájemně, ale i v rámci celé škály jejich histologických mimikrů – to například vedlo ke zjištění, že OKN kraniofaciálního skeletu je vzácný, centrální obrovskobuněčný granulom mimo gnatickou oblast prakticky neexistuje, primární aneuryzmatická cysta je mnohdy „solidní“ a extenzivní příměs osteoklastů v maligním tumoru v naprosté většině případů není maligní OKN, ale něco úplně jiného. *H3F3A* a *H3F3B* jsou dva ze skupiny čtyř histonů spoluvytvářejících strukturu nukleozomů a společně s DNA výsledně formují jaderný chromatin. Nukleozomální remodelace pak sehraje klíčivou roli v chromozomální stabilitě, replikaci a opravě DNA a transkripčních regulacích. Patogenní mutace genů *H3F3A* a *H3F3B* jsou pak výlučným znakem více jak 95 % případů OKN, resp. CHB a v ostatních typech (obrovskobuněčných) neoplázií se prakticky nevyskytují (1-4). Mutace je v obou případech omezena pouze na vlastní stromální složku nádoru, obrovské vícejaderné buňky jsou wt. V OKN naprosto převládá mutace *H3F3A* p. G34W; varianty pG34L, M a V se popisují u lézí malých kostí ruky, pately a axiálního skeletu. Chondroblastom je definován unikátní mutací *H3F3B* p.K36M, přibližně v 10 % pak alternativní mutací genu *H3F3A* v totožné pozici p. K36M (1-6). Tyto aberace jsou pro OKN a CHN vzájemně exkluzivní, mutace genu *H3F3B* nebyla u OKN popsána. Pro skrining přítomnosti nejběžnějších mutací (*H3F3A* p. G34W u OKN, resp. *H3F3B* p. K36M u CHB) lze efektivně využít IHC vyšetření s „mutačně specifickými“ protilátkami (5-8). Zjištěná distinktní nukleární pozitivita příslušného antigenu ve stromálních buňkách (osteoklasty jsou přísně negativní) pomůže usměrnit pochybnosti u morfologicky nejednoznačných případů. Literatura rovněž dokumentuje sporadický výskyt mutace genu *H3F3A* p. G34W u maligních nádorů kostí. Tyto léze byly původně diagnostikovány jako *giant cell rich*-osteosarkomy (GCR-OS), MOKN či maligní tumory, blíže neurčené, s účastí obrovských buněk (2,4,6). Dále existuje pouze 6 případů konvenčního, resp. chondroplastického osteosarkomu s doloženou mutací *H3F3A* p. G34W, resp. raritní p. G34R (4,9). Porovnání DNA metylačního profilu této skupiny osteosarkomů (zde paradoxně bez příměsi osteoklastů...) a *H3F3A* wt běžných high-grade osteosarkomů navíc ukázalo jejich příbuznost právě s OKN (8). Panuje tedy shoda o tom, že naprostá většina těchto neoplázií jsou ve skutečnosti nejspíše primární či sekundární MOKN, i když originální benigní OKN nelze již přesvědčivě histologicky doložit. Jako paralela zde může posloužit např. koncept dediferencovaného chondrosarkomu, liposarkomu, resp. solitárního fibrózního tumoru. Zde průkaz mutace *IDH1/2*, amplifikace *MDM2*, resp. rearanže *STAT6* jsou důkazem správné diagnózy i v situaci, že aktuální biopsii tvoří pouze dediferencovaný/pleomorfní sarkom a určující patognomonické partie již nejsou přítomny. Obráceně platí, že absence mutací *H3F3A* a *H3F3B* u domnělého OKN, resp. CHB by měla vést k zásadním pochybnostem. Sami jsme se o tom opakovaně přesvědčili při mylném výkladu solitární obrovskobuněčné léze skeletu v rámci hyperparathyreoidismu (tuto informaci klinik na průvodce paradoxně neuvedl...).

Výjimečnost našeho pozorování spatřujeme jednak v mimořádné a matoucí chondroidní diferenciaci v MOKN (dosud nebyla publikována - 4 izolovaná pozorování mutace *H3F3A* p. G34W v údajném dediferencovaném chondrosarkomu s obrovskobuněčnou složkou v rámci spektra použitých kontrolních skupin důsledně nezmiňují *IDH1/2* status! – pozn. autora) (2,9), jednak

v rozhodující úloze molekulární analýzy v potvrzení finální diagnózy. Jsme přesvědčeni, že bez průkazu mutace genu *H3F3A* by přesný histologický závěr bohužel zůstal v úrovni teoretických diferenciálně diagnostických spekulací.

Blíží komentář si zaslouží spektrum diagnóz konzultujícího patologa. V písemnictví se lze ojediněle setkat s označením agresivní, metastazující či maligní chondroblastom nebo dokonce *chondroblastoma-like* osteosarkom, což je heterogenní skupina neoplázií, které spolu nemusí mít nutně mnoho společného (10-19,20-24).

CHB se zcela jistě umí chovat místně agresivně a vzácně „benigně“ metastazovat do plic, podobně jako OKN; *bona fide* maligní zvrst CHB či tzv. *chondroblastoma-like* osteosarkom ale zůstávají rozporuplné (10-24). Lze si např. představit, že chondroplastický osteosarkom může napodobit CHB neobvyklým organoidním uspořádáním chondroidní matrix a vlastní osteoblastické „stromální“ složky s minimální produkcí osteoidu. Analogií je třeba *osteoblastoma-like* osteosarkom, kde strukturální úprava matrix je téměř nerozpoznatelná od benigního osteoblastomu. Ať už takto pojmenované, maligně se chovající/vypadající léze jsou ve skutečnosti čímkoliv, u žádné nebyla dosud přesvědčivě doložena mutace *H3F3B*. Úvaha o možném GCR-OS byla u našeho případu zcela oprávněná – jednak rozlišení chondroidní a osteoidní matrix nebylo na mnoha místech jednoznačné, jednak GCR-OS je nejtypičtější malignitou s významnou příměsí osteoklastů a zároveň vedle nediferencovaného sarkomu nejběžnějším mikroskopickým projevem MOKN. Překvapivě však referující patolog možnost MOKN ve výčtu diferenciálně diagnostických možností nezmiňoval. Pokusíme se shrnout důvody, které nás vedly k tomu, že i před provedením genetického testování jsme tuto alternativu preferovali:

- a) věk nemocné, epifyzární uložení, značná velikost léze bez známek šíření do měkkých tkání – nezvyklé např. pro osteosarkom
- b) přesvědčivé cytomorfoloické známky maligního nádoru, včetně atypických mitóz – nepatří do obrazu CHB
- c) silná exprese antigenů D2-40 a SOX9; úplná negativita SATB2 – zpochybňovaly pravděpodobnost osteoblastické diferenciaci (paradoxně jsme však v praxi zjistili, že stromální komponenta typického OKN nezřídka reaguje s antigenem SOX9 i při absenci jakékoliv chrupavčité diferenciaci?)
- d) při bifázické, chondroidně stromální kompozici, ale bez extenze tumoru do okolí mimo kost a nepřítomnosti mutace *IDH1/2* jsme vyloučili např. dediferencovaný chondrosarkom
- e) masivní účast osteoklastů v mikroskopickém obraze, radiologický nález a makroskopický vzhled principiálně nabádaly k úvaze o OKN – i při maligní morfologii a masivní extracelulární matrix; toto podezření pak zesílilo při identifikaci miniaturních oblastí, které vzdáleně připomínaly možný původní OKN

To vše nás nakonec vedlo k vyšetření mutace *H3F3A* a *H3F3B*; i přesto byl pozitivní výsledek pro nás překvapivím; MOKN s masivní produkcí chrupavčité matrix totiž dosud nebyl popsán. Při zvážení všech okolností si však nemyslíme, že se jedná a priori o (chondroplastický) GCR-OS vzniklý malignizací OKN.

Stále nejasnou otázkou zůstává nevhodnější terapie; většina se přiklání k aplikaci standardního „osteosarkomového“ protokolu u MOKN, neboť převládajícím morfologickým obrazem je zde právě GCR-OS (9). Širší empirii však limituje incidence MOKN; aplikace Denosumabu (anti-RANKL blokátor rutinně používaný v léčbě OKN) má zatím jen teoretický potenciál.

ZÁVĚR

Zdokumentovali jsme vzácný případ MOKN, kde nezvyklá, organoidně uspořádaná, extracelulární chondroidní matrix vzdáleně připomínala chondroblastom. Diferenciálně diagnostické rozpaky a konfúznost volby optimálního/přesného názvu léze definitivně vyřešil až nález mutace genu *H3F3A*. Naše pozorování, v písemnictví dosud nezaznamenané, potvrzuje, že molekulární analýzu (společně např. s rearanží genu *USP6*) lze efektivně využít i v diagnostice sporných obrovskobuněčných neoplázií skeletu.

K její racionální indikaci pak spolehlivě poslouží IHC detekce jaderné exprese příslušného „mutovaného“ proteinu H3F3A, resp. H3F3B. Je však potřeba mít na paměti, že spolehlivost potvrzení aberace předpokládá šetrný postup při odvápění vzorku.

PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

LITERATURA

1. **Presneau N, Baumhoer D, Behjati S, Pillay N, et al.** Diagnostic value of *H3F3A* mutations in giant cell tumor of bone compared to osteoclast-rich mimics. *J Pathol Clin Res* 2015; 16: 113-123.
2. **Kervarrec T, Collin C, Larousserie F, Bouvier C, et al.** *H3F3* mutation status of giant cell tumors of the bone, chondroblastomas and their mimics: a combined high-resolution melting and pyrosequencing approach. *Mod Pathol* 2017; 30: 393-406.
3. **Nohr E, Lee LH, Cates JM, Perizzolo M, et al.** Diagnostic value of histone 3 mutations in osteoclast-rich bone tumors. *Hum Pathol* 2017; 68: 119-127.
4. **Righi A, Mancini I, Gambarotti M, Picci P, et al.** Histone 3.3 mutations in giant cell tumor and giant cell-rich sarcomas of bone. *Hum Pathol* 2017; 68: 128-135.
5. **Amary MF, Berisha F, Mozela R, Gibbons R, et al.** The H3F3 K36M mutant antibody is a sensitive and specific marker for the diagnosis of chondroblastoma. *Histopathology* 2016; 69: 121-127.
6. **Amary MF, Berisha F, Ye H, Gupta M, et al.** H3F3A (histone 3.3) G34W immunohistochemistry: a reliable marker defining benign and malignant giant cell tumor of bone. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: 1059-1068.
7. **Lüke J, van Baer AS, Schreiber J, Lübbehüsen C, et al.** *H3F3A* mutation in giant cell tumor of the bone is detected by immunohistochemistry using a monoclonal antibody against the G34W mutated site of the histone H3.3 variant. *Histopathology* 2017; 71: 125-133.
8. **Yamamoto H, Iwasaki T, Yamada Y, Matsumoto Y, et al.** Diagnostic utility of histone H3.3 G34W, G34R and G34V mutant-specific antibodies for giant cell tumors of bone.
9. **Koelsche C, Schrimpf D, Tharun L, Roth E, et al.** Histone 3.3 hotspot mutations in conventional osteosarcomas: a comprehensive clinical and molecular characterization of six *H3F3A* mutated cases. *Clin Sarcoma Res* 2017; 7: 9.
10. **Kiriakos M, Land VJ, Penning HL, Parker SG.** Metastatic chondroblastoma. Report of a fatal case with a review of the literature on atypical, aggressive and malignant chondroblastoma. *Cancer* 1985; 55: 1770-1789.
11. **Kunze E, Graewe T, Peitsch E.** Histology and biology of metastatic chondroblastoma. Report of a case with a review of the literature. *Pathol Res Pract* 1987; 182: 113-123.
12. **Povysil C, Matejovsky Z, Zidkova H, Trnka V.** Aggressive chondroblastoma. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 1993; 60: 232-236.
13. **Pösl M, Werner M, Amling M, Ritzel H, et al.** Malignant transformation of chondroblastoma. *Histopathology* 1996; 29: 477-480.
14. **Rodgers WB, Mankin HJ.** Metastatic malignant chondroblastoma. *Am J Orthop* 1996; 25: 846-849.
15. **Jambhekar NA, Desai PB, Chitale DA, Patil P, et al.** Benign metastasizing chondroblastoma: a case report. *Cancer* 1998; 82: 675-678.
16. **Elek EM, Grimer RJ, Mangham DC, Davies AM, et al.** Malignant chondroblastoma of the os calcis. *Sarcoma* 1998; 2: 45-48.
17. **Ostrowski ML, Johnson ME, Truong LD, Hicks MJ, et al.** Malignant chondroblastoma presenting as a recurrent pelvic tumor with DNA aneuploidy and p53 mutation as supportive evidence of malignancy. *Skeletal Radiol* 1999; 28: 644-650.
18. **Viswanathan S, Jambhekar NA, Merchant NH, Puri A, et al.** Chondroblastoma of bone – not a “benign disease”: clinic-pathologic observations on sixty cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2004; 47: 198-201.
19. **Kirchhoff C, Buhman S, Mussack T, Müller-Höcker J, et al.** Aggressive scapular chondroblastoma with secondary metastasis – a case report and review of the literature. *Eur J Med Res* 2006; 11: 128-134.
20. **Bacchini P, Inwards C, Bisceglia R, Picci P, Bertoni F.** Chondroblastoma-like osteosarcoma. *Orthopedics* 1999; 22: 337-339.
21. **Byatnal AA, Rao AC, Solomon MC, Radhakrishnan RA.** A guise of osteosarcoma: chondroblastoma-like. *Indian J Dent Res* 2013; 24: 631-634.
22. **Martin KL, Firestone DE, McGarry SV, Dorfman HD, et al.** Chondroblastoma-like osteosarcoma. *Pathol Int* 2014; 64: 409-411.
23. **Aycan OE, Vanel D, Righi A, Arikan Y, et al.** Chondroblastoma-like osteosarcoma: a case report and review. *Skeletal Radiol* 2015; 44: 869-873.
24. **Ramos Pascuala LR, Casas Ramos P, Arias Martin F, Izquierdo Garcia FM.** Aggressive curettage of a chondroblastoma-like osteosarcoma of the proximal end of the tibia. A case report with seven-year follow-up. *Skeletal Radiol* 2018; 47(6): 853-857.