

Malobuněčná varianta světlobuněčného sarkomu měkkých tkání napodobující Ewingův sarkom - kazuistika

Zdeněk Kinkor¹, Iveta Mečiarová², Petr Grossman¹, Tomáš Vaněček¹,
Andrej Švec³, Milan Kokavec³

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

² Alfa Medical Patológia, FN Ružinov, Bratislava

³ Ortopedická klinika, Univerzitná nemocnica Akademia Dérera, Bratislava

SOUHRN

Popisován je případ vzácné malobuněčné varianty světlobuněčného sarkomu měkkých tkání distálně na pravém boku u 42leté ženy. Nespecifická morfologie malobuněčného kulatobuněčného *Ewing-like* tumoru vedla původně k mylné interpretaci tumoru jako extraskeletální myxoidní chondrosarkom, Ewingův sarkom resp. maligní melanom. Typické rysy světlobuněčného sarkomu jako např. fascikulární vřetenobuněčné uspořádání, úprava buněk do hnízd či světlobuněčný resp. eozinofilní vzhled cytoplazmy nebyly zastíženy ani při extenzivním zpracování tkáně. Imunohistochemické vyšetření zjistilo expresi S100 proteinu a HMB45; markery CD99, FLI1, cytokeratiny a EMA byly negativní. Mikroskopický obraz primární léze, místní recidivy a následných mnohočetných kožních metastáz byl totožný. Molekulárně genetická analýza až ve vzdálené metastáze v kůži prokázala translokaci t(12;22)(*EWSR1-ATF1*) a nakonec vedla ke správné diagnóze neobvyklého světlobuněčného sarkomu měkkých tkání. Diskutován je význam využití genetických testů v diferenciální diagnostice s ohledem na existenci histogeneticky a biologicky rozdílných nádorů s analogickou molekulární alterací.

Klíčová slova: světlobuněčný sarkom šlach a aponeuróz – Ewingův sarkom – Ewing-like – maligní melanom – malobuněčná varianta – t(12;22) (*EWSR1-ATF1*)

Small cell type (Ewing-like) clear cell sarcoma of soft parts: a case report

SUMMARY

The authors present a unique case of small cell variant of clear cell sarcoma of soft parts in a 42-year old woman. The tumor originally arose in the right flank of the soft tissues and ultimately developed both a local recurrence and multiple distant skin metastases two years and ten months thereafter. Nonspecific morphology of small blue round cell tumor was preserved at all microscopically verified sites and initially led to the spectrum of erroneous diagnoses such as an extraskeletal myxoid chondrosarcoma, Ewing sarcoma as well as malignant melanoma. The distinctive features of clear cell sarcoma such as fascicular nested growth pattern, spindling, clear cell change and/or eosinophilic cytoplasm were not disclosed even by extensive sampling. Immunohistochemically, the tumor expressed only S100protein and HMB45; all other markers (CD99, FLI1, cytokeratins, EMA) were completely negative. The molecular analysis carried out in one of the cutaneous metastases revealed translocation t(12;22) (*EWSR1-ATF1*) and ultimately led to the correct diagnosis of unusual Ewing-like clear cell sarcoma. Discussed is the implementation of molecular tests in routine diagnostics considering the existence of both histologically and biologically different tumors with an identical pathogenic molecular background.

Keywords: clear cell sarcoma of soft parts – Ewing-like – Ewing sarcoma – melanoma – small cell type – t(12;22) (*EWSR1-ATF1*)

Cesk Patol 2015; 51(1): 42-46

Světlobuněčný sarkom měkkých tkání/šlach a aponeuróz (SS) je vzácný, většinou několik let pomalu rostoucí, sarkom mladistvých a mladších dospělých (nejčastěji II. - IV. dekáda), vyskytující se v povrchových měkkých tkáních v intimní souvislosti šlach/fascií, zejména akrálních partií dolních (nárt, ploska, kotník) a horních (ruka, zápěstí) končetin (1-4). Přestože obvyklá morfologie signalizuje *low-grade* sarkom, pětileté přežití se uvádí jen kolem 50 % případů; nejčastější metastázování směřuje do regionálních lymfatických uzlin a plic (2-4). Histologická diagnostika

je poměrně obtížná vzhledem k ojedinelosti výskytu, ale především proto, že „patognomonická“ světlobuněčnost tumoru je zde spíše výjimkou. SS je charakterizován blandně vyhlížejícími vřetenitými až oválnými buňkami s malým množstvím spíše eozinofilní cytoplazmy s výrazným jádrem, uspořádanými do kompaktních snopců a hnízd oddělených různě silnými hyalinními vazivovými pruhy. Nezřídka jsou patrné rozptýlené obrovské vícejaderné elementy napodobující Toutonovy buňky resp. osteoklasty. Rozpoznání nádoru navíc komplikuje občasná přítomnost melaninového pigmentu a kompletně vyjádřený melanocytární fenotyp, včetně přesvědčivě dokumentované přítomnosti melanozomů na ultrastrukturální úrovni; to byl důvod pro dříve používané synonymické označení maligní melanom (MM) měkkých částí (1). Molekulární biologie posléze jednoznačně vyloučila histogenetickou příbuznost s maligním melanomem a prokázala translokace t(2;22) (*EWSR1-CREB1*) a t(12;22) (*EWSR1-ATF1*) jako zatím jediné známé klíčové patogenetické momenty (5,7).

✉ Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Zdeněk Kinkor, Ph.D.

Bioptická laboratoř s.r.o., Mikulášské nám. 4

326 00 Plzeň

tel.: 737 220 449

e-mail: kinkor@medima.cz

Předkládáme neobvyklý případ malobuněčné varianty SS, který byl zpočátku mylně interpretován jako extraskeletální myxoidní chondrosarkom (EMCH), Ewingův sarkom (ES) resp. MM a teprve až při druhé recidivě/metastáze správně klasifikován molekulární analýzou.

MATERIÁL A METODIKA

Materiál byl fixován v 10% formolu a zalit do parafínu (FFPE); pro barvení hematoxylinem eozinem a pro fluorescenční „*in situ*“ hybridizaci (FISH) byly krájeny řezy silné 2 mm, pro imunohistochemické vyšetření řezy silné 4 mm. Imunohistochemické vyšetření bylo prováděno elektronicky nastaveným protokolem v automatu BenchMark ULTRA, VENTANA/Roche. K vizualizaci reakce byl použit diaminobenzidin tetrahydrochlorid, k dobarvení jader metylénová modř. Seznam použitých protilátek, výrobce, klon a ředění jsou uvedeny v tabulce (tab. 1).

FISH analýza byla provedena prostřednictvím *EWSR1 „break apart“* sondy (VYSIS/Abbott, Molecular, IL, USA) a následně též pomocí *ATF1* a *CREB1 „break apart“* sondy vyrobené z BAC (bakteriální arteficiální chromozom) klonů RP11-189H16 a RP11-407N8, resp. RP11-167C7 a RP11-381D21 (BlueGnome, Cambridge, UK). DNA byla izolována za použití QIASymphony DNA Mini kitu (Qiagen, Hilden, Germany) na automatizovaném extrakčním systému QIASymphony SP (Qiagen) dle protokolu výrobce pro FFPE vzorky (Purification of genomic DNA from FFPE tissue using the QIAamp DNA FFPE Tissue Kit and Deparaffinization Solution). RNA byla extrahována pomocí RecoverAll Total Nucleic Acid Isolation kitu (Ambion, Austin, TX, USA). Reverzní transkripce (RT) byla provedena kitem Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Mutace kodonu 600 (Val600) genu *BRAF* byla detekována pomocí PCR s FastStart PCR Master (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany) a primery (*BRAF-F*: 5' TCATGAAGACCTCACAGTAAAA 3', *BRAF-R*: 5' CAAAATGGATCCAGACAAC 3') Výsledný PCR produkt byl analyzován přímým sekvenováním s Big Dye Terminator Sequencing kitem (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Zároveň byla provedena reverzní hybridizace CE IVD certifikovaným kitem *BRAF StripAssay* (ViennaLab Diagnostics GmbH, Gaudenzdorfer Gürtel 43–45, A-1120 Vienna, Austria). K detek-

ci fúzního transkriptu *EWSR1-ATF1/CREB1* byla využita RT-PCR s HotStar Taq PCR Master Mixem (Qiagen) a s primery amplifikujícími oblast předpokládané fúze. Specifita fúzních transkriptů byla ověřena sekvenační analýzou (viz výše).

POPIS PŘÍPADU

U 42leté ženy byl zjištěn v měkkých tkáních distálně na pravém boku 50 mm veliký, ohraničený, neopouzdřený tumor, který byl patologem hodnocen jako EMCH. Po dvou letech došlo k místní recidivě a při shodné morfologii a expresi S100 proteinu uzavíráno týměž patologem opět jako EMCH. Za dalších 10 měsíců byla nalezena 20 mm veliká metastáza identického tumoru v měkkých tkáních třísla a dva jiní patologové dospěli k odlišným závěrům - jedná se buď o MM nebo ES/PNET resp. Askinův tumor s aberantním fenotypem. S odstupem několika následujících měsíců se objevily další (dle údajů klinika až kolem 20) kožní metastázy, především na trupu. Případ byl posléze konzultován na našem pracovišti a zpočátku byl rovněž jasně favorizován MM; dodatečně provedené molekulárně genetické vyšetření nakonec ukázalo, že se však jedná o zcela jiný nádor naprosto neodpovídající klasicky popisovanému histologickému obrazu.

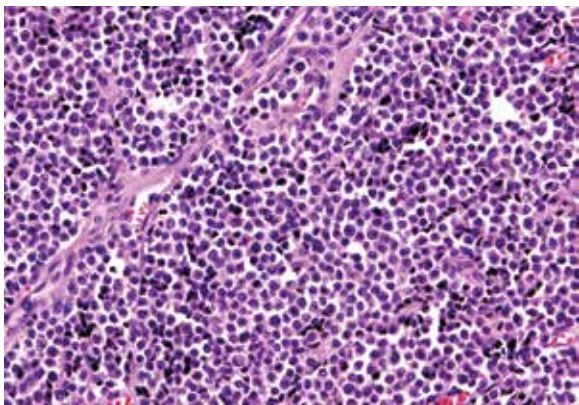
Mikroskopický vzhled spočíval v difúzní, monotónní mozaikovitě, malobuněčné kulatobuněčné populaci odpovídající archetypu tzv. *small blue round cell* tumoru (obr. 1). Chybělo jakékoliv strukturální uspořádání (např. rozety) a částečně diskohezivní nádorové elementy s malým množstvím bazofilní cytoplazmy obsahovaly uniformní jádra s výraznými jadérky. Evidentní mitotická aktivita překračovala 20 mitóz na 10 velkých zorných polí (zvětšení 400x). Imunohistochemické vyšetření ukázalo difúzní silnou expresi S100 proteinu a ložiskově slaběji též HMB45 (obr. 2); další použité markery byly kompletně negativní (Melan A, tyrozináza, MITF, CD99, FLI1, cytokeratiny CK20, Oskar a AE1/3, EMA, chromogranin A, calretinin, desmin).

Molekulárně genetickým vyšetřením byl pomocí FISH metody prokázán zlom v oblasti genů *EWSR1* a *ATF1*, nikoliv v oblasti genu *CREB1* (obr. 3). Tyto nálezy byly potvrzovány detekcí fúzních transkriptů *EWSR-ATF1* pomocí sekvenování (obr. 4). Současně s tím byla vyloučena také mutace V600E genu *BRAF*.

Tabulka 1. Seznam použitých protilátek – výsledky.

Název	Klon	Výrobce	Ředění	Výsledek reakce
Calretinin	SP65	Ventana	předředěno	-
CD99	O13	Ventana	předředěno	-
CK AE1/3	PCK26	Ventana	předředěno	-
CK Oskar	IsoType: IgG2	Covance	1:100	-
CK20	Ks20.8	Dako	1:100	-
Desmin	D33	Dako	předředěno	-
EMA	E29	Dako	1:400	-
FLI1	MRQ1	Cell Marque	1:50	-
HMB45	HMB45	Dako	1:400	+
Chromogranin A	DAK-A3	Dako	1:100	-
Melan A	A103	Dako	předředěno	-
MITF1	D5	Dako	1:100	-
S100 protein	polyclonal	Dako	1:2000	++
Tyrozináza	T311	Ventana	předředěno	-

CD - cluster of differentiation, CK - cytokeratin, EMA - epitellový membránový antigen, MITF1 - microphthalmia transforming factor. Výsledek reakce: difúzně silně pozitivní ++; pozitivní +; negativní -;

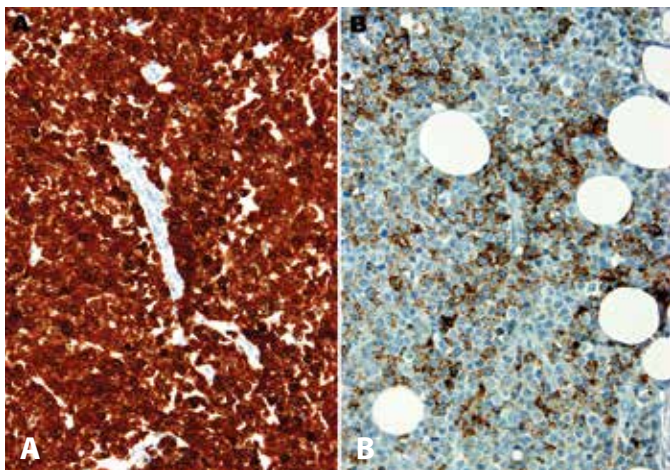


Obr. 1. Solidní monotónní uspořádání malých oválných buněk s nehojnou bazofilní cytoplazmou, výraznými jádérky a četnou mitotickou aktivitou, připomínající Ewingův sarkom (HE, 200x).

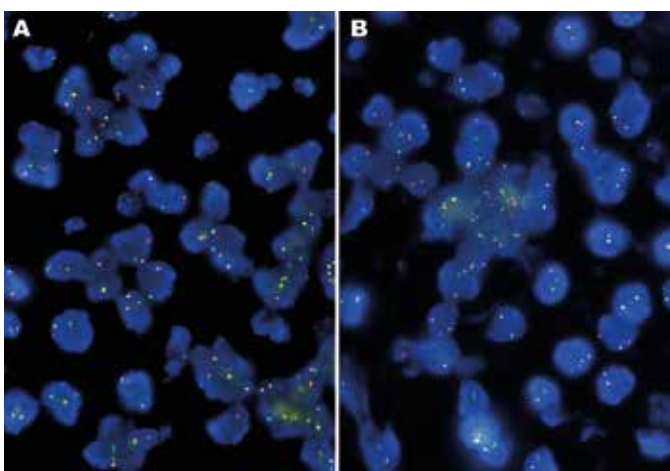
DISKUZE

Dlouhodobé systematické molekulárně biologické vyšetřování ukázalo, že na jedné straně mohou existovat histogeneticky, morfologicky i biologicky rozdílné nádory mající totožnou ge-

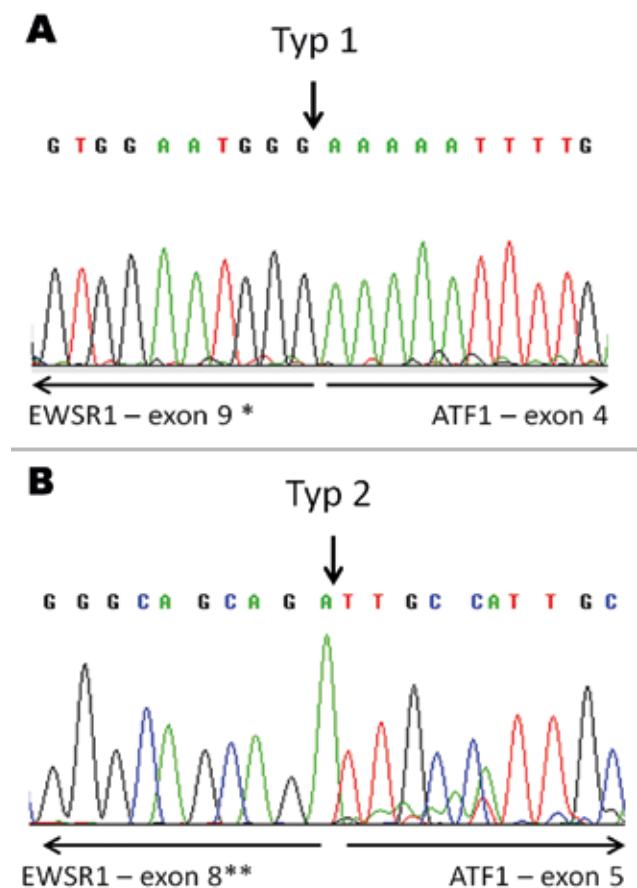
netickou aberaci; na straně druhé tumory s jedinečným a naprosto odlišným molekulárním pozadím mohou být od sebe histologicky nerozeznatelné. Dokladem první z možností jsou např. translokace t(15;19) (*ETV6-NTRK3*) přítomná u kongenitálního fibrosarkomu, mezoblastického nefromu, mamárního resp. salivárního sekretorického karcinomu a akutní myeloidní leukémie nebo translokace t(2;22) (*EWSR1-CREB1*) a t(12;22) (*EWSR1-ATF1*) nacházející se u SS a jeho gastrointestinální analogie, angioma-toidního fibrózního histiocytomu (AFH), primárního plicního myxoidního sarkomu a světlobuněčného hyalinizujícího karcinomu slinných žláz (8-11). Vysvětlení pro takovou variabilitu výsledného projevu identické molekulární alterace zatím chybí, spekuluje se např. o významu výchozího tkáňového prostředí, ve kterém se genetická porucha odehraje (pojivová tkáň nebo žlázový epitel), nelze však vyloučit ani další, zatím neznámé genetické/epigenetické mechanismy. Gen *EWSR1* je ostatně velmi promiskuitní a translokačně značně potentní; dosud bylo nalezeno minimálně 15 rozdílných fúzních partnerství, která jsou ve svém důsledku generickým substrátem téměř stejného počtu rozličných neoplázií. V tomto ohledu skýtá obrovský potenciál nová technologie tzv. *next generation sequencing*, která umožní jak hlubší rozkrytí a pochopení složitého komplexu patogenetických dějů na úrovni DNA i RNA (transkriptomu), tak hledání optimálních míst pro cílenou (*targeted*) léčbu.



Obr. 2. A: Difúzní silná jaderná i cytoplazmatická pozitivita S100 proteinu. **B:** Ložisková, jemně granulární cytoplazmatická pozitivita antigenu HMB45 (imunohistochemie, 200x).



Obr. 3. A: FISH analýza interfázálních jader s break apart sondami *EWSR1* (22q12). **B:** *ATF1* (12q13). Žluté signály značí normální kopii genu bez přítomnosti zlomu, oddělené oranžové a zelené signály prokazují rearanží genu.



Obr. 4. Konfirmace průkazu fúzního transkriptu *EWSR1-ATF1* pomocí sekvenování. V tumoru nalezeny fúzní transkripty typu 1 (**A**) a typu 2 (**B**). Šipky vyznačují místa fúze.
* - dříve exon 8; ** - dříve exon 7.

Ukážkou druhé eventuality je škála tzv. *small blue round cell* tumorů, kde neodlišitelný histologický obraz a částečně překrývající se fenotyp již bez cíleného molekulárního testování přesnou diagnózu neumožňují. Omezíme-li se pouze na zástupce měkkotkáňových lézí, lze vedle ES/PNET (včetně heterogenní skupiny tzv. *Ewing family* tumorů) a desmoplastického malobuněčného kulatobuněčného tumoru zmínit např. i nediferencovaný alveolární rhabdomyosarkom, nediferencovaný synoviální sarkom, nediferencovaný EMC, primární myoepiteliom/myoepiteliální karcinom atd. Nově sem lze zcela jistě přiřadit nedávno popsané, čistě molekulárně definované, sarkomy s translokací t(4;19) (*CIC-DUX4*) a inv(X)(p11.4p11.22) (*BCOR-CCNB3*) (12,13).

Naše raritní pozorování malobuněčné *Ewing-like* varianty SS je jen dalším důkazem možné proměnlivosti mikroskopického obrazu u léze s jasně vymezeným genetickým profilem. Konzistentní „melanomový“ fenotyp SS je v tomto kontextu značně zavádějící a znesnadňuje správné rozpoznání tumoru, neboť právě MM dokáže dokonale napodobit prakticky jakýkoliv nádor. V literatuře jsme zaznamenali pouhé dvě práce dokumentující malobuněčnou verzi SS napodobující ES - a to v měkkých tkáních (lýtko) a primárně ve skeletu (kost stydká) (14,15). Klasifikace prvního ze jmenovaných případů je však dosti problematická; tumor totiž difúzně exprimoval pouze desmin; markery S100 protein a HMB45 byly kompletně negativní. Je otázkou, zda se ve skutečnosti nejednalo o malobuněčnou variantu AFH, kde právě častá exprese desminu může být při odpovídající morfologii důležitým vodítkem ke správné diagnóze; pochopitelně následně podpořené molekulární analýzou. Obě publikace se shodují v názoru, že bez extenzivních molekulárních testů by léze zůstaly nerozpoznány a byly by reportovány jako ES/PNET.

Náš případ mělo možnost hodnotit několik zkušených patologů a spektrum diagnóz zahrnovalo EMC, ES/PNET a MM; pro nás byla při druhém čtení diagnóza melanomu zpočátku též nejpříjemnější. Prakticky jen z určité zvědavosti jsme provedli dvě orientační genetická vyšetření s překvapivým výsledkem - mutace V600E genu *BRAF* negativní; metodou FISH zjištěn zlom genu *EWSR1*. Posléze již jedině cílené vyšetření prokázalo translokaci t(12;22) (*EWSR1-ATF1*). Konečná diagnóza histologicky mimořádně vzácné SS pak byla nepochybná.

V této souvislosti nelze nepřipomenout ještě vzácnější viscerální analogii SS uváděnou v písemnictví jako *clear cell sarcoma-like tumor with osteoclast-like giant cells* či nověji jako *gastrointestinal*

neuroectodermal tumor (GNET). Dosud není shoda na tom, zda se jedná o totožný/příbuzný tumor či úplně jinou lézi (16,18). Každopádně GNET (většinou lokalizovaný v ileu a mikroskopicky mimo jiné nepříjemně kopírující např. GIST či karcinoid/epitelový NET) při expresi S100 proteinu reaguje konzistentně negativně s dalšími melanocytárními markery (melan A, HMB45, tyrozináza, MITF1), postrádá melaninový pigment a známky melanogeneze na ultrastrukturální úrovni. Obráceně, GNET často pozitivně reaguje s antigeny SOX10, NSE, synaptofyzin, neurofilamenta) a v ultrastruktuře vykazuje sekreční vezikuly a denzní granula. Genotypově GNET charakterizuje účast *CREB1* jako preferenčního translokačního fúzního partnera genu *EWSR1* (19,20). Jakkoliv není zatím souvislost mezi SS a GNET objasněna, je nejdůležitější nezaměnit oba dva za MM. Při nálezu domnělých metastáz MM do zažívacího traktu, zejména při absenci primární kožní léze, je nutné tuto vzácnou diagnostickou eventualitu bezpečně vyloučit.

ZÁVĚR

Popisovaný případ morfologicky mimořádně vzácné, malobuněčné varianty SS dokládá nutnost využití molekulární biologie v rutinní diagnostické praxi. Variabilita histologického obrazu může vést k tomu, že i léze se zdánlivě přesvědčivě doloženým fenotypem, odpovídajícím kontextu „hematoxylin eozinové“ morfologie, může uniknout správnému rozpoznání. Dnes již běžně dostupná, byť cíleně zaměřená FISH, nemusí dát ale vždy definitivní odpověď (např. při zlomu genu *EWSR1*) a někdy je potřeba přesně určit i konkrétního partnera výsledného fúzního genu. Patolog pak musí alespoň teoreticky tyto souvislosti vnímat v diferenciální diagnostice.

DODATEK

Dodatečně bylo zjištěno, že pacientka zemřela na systémovou diseminaci sarkomu za 39 měsíců od primární manifestaci nádoru.

PODĚKOVÁNÍ

Autoři děkují prim. MUDr. Petrovi Mukenšnáblovi, Ph.D. za zhotovení fotodokumentace a Mgr. Vratislavu Šedivcovi za laboratorně technologickou a grafickou asistenci.

LITERATURA

- Hucks MJ, Saldivar VA, Chintagumpala MM et al. Malignant melanoma of soft parts involving the head and neck region: review of the literature and case report. *Ultrastruct Pathol* 1995; 19: 395-400.
- Deenik W, Mooi WJ, Rutgers EJ, Peterse JL et al. Clear cell sarcoma (malignant melanoma) of soft parts: a clinicopathologic study of 30 cases. *Cancer* 1999; 86: 969-975.
- Finley JW, Hanypsiak B, McGrath B, Kraybill W, Gibbs J. Clear cell sarcoma: the Roswell Park experience. *J Surg Oncol* 2001; 77: 16-20.
- Ferrari A, Casanova M, Bisogno G, Mattke A. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses in pediatric patients: a report from the Italian and German Soft tissue sarcoma cooperative group. *Cancer* 2002; 94: 3269-76.
- Panagopoulos I, Mertens F, Debiec-Rychter M, Isaksson M, et al. Molecular genetics characterization of the *EWS/ATF1* fusion gene in clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. *Int J Canc* 2002; 99: 560-567.
- Hisaoka M, Ishida T, Kuo TT, Matsuyama A et al. Clear cell sarcoma of soft tissue: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 452-460.
- Wang WL, Mayordomo E, Zhang W, Hernandez VS et al. Detection and characterization of *EWSR1/ATF1* and *EWSR1/CREB1* chimeric transcript in clear cell sarcoma (melanoma of soft parts). *Mod Pathol* 2009; 22: 1201-1209.
- Sheng WQ, Hisaoka M, Okamoto S, Tanaka A et al. A clinicopathologic study of 10 cases and molecular detection of the *ETV6-NTRK3* fusion transcripts using paraffin-embedded tissues. *Am J Clin Pathol* 2001; 225: 348-355.
- Skálová A, Vaněček T, Šíma R, Laco J et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland containing the *ETV6-NTRK3* fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland entity. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 599-608.
- Kralik JM, Kranewitter W, Boesmueller H, Marschon R et al. Characterization of a newly identified *ETV6-NTRK3* fusion transcript in acute myeloid leukemia. *Diagn Pathol* 2011; 6: 19-23.
- Thway K, Fisher C. Tumors with *EWSR1-CREB1* and *EWSR1-ATF1* fusions: the current status. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: e1-11.
- Graham C, Chilton-Macneill S, Zielenska M, Somers GR. The *CIC-DUX4* fusion transcript is present in a subgroup of primitive pediatric round cell sarcomas. *Hum Pathol* 2012; 43: 180-189.
- Pierron G, Tirode F, Lucchesi C, et al. A new subtype of bone sarcoma defined by *BCOR-CCNB3* gene fusion. *Nat Genet* 2012; 44: 461-466.
- Pacheco M, Horsman DE, Haves MM, Clarkson PW et al. Small blue round cell tumor of the interosseous membrane bearing a t(2;22) (*EWSR1-CREB1*) translocation: a case report. *Mol Cytogenet* 2010; 3: 12.
- Nakayama S, Yokote T, Iwaki K, Kioka T et al. A rare case of primary clear cell sarcoma of

the pubic bone resembling a small round cell tumor: an unusual morphologic variant. *BMC Cancer* 2012; 12: 538.

16. **Friedrichs N, Testi MA, Moiraghi L, Modena P et al.** Clear cell sarcoma-like tumor with osteoclast-like giant cells in the small bowel: further evidence for a new tumor entity. *Int J Surg Pathol* 2005; 13: 313-318.
17. **Antonescu CR, Nafa K, Segal NH, Dal Cin P, Landanyi M.** EWS-CREB1: a recurrent fusion in the clear cell sarcoma-association with gastrointestinal location and absence of melanocytic differentiation. *Clin Canc Res* 2006; 12: 5356-5362.
18. **Lyle PL, Amato CM, Fitzpatrick JE, Robinson WA.** Gastrointestinal melanoma or clear cell sarcoma? Molecular evaluation of 7 cases previously diagnosed as malignant melanoma. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 858-866.
19. **Kosemehmetoglu K, Folpe AL.** Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses and osteoclast-rich tumor of the gastrointestinal tract with features resembling clear cell sarcoma of soft parts: a review and update. *J Clin Pathol* 2010; 63: 416-423.
20. **Stockman DL, Miettinen M, Suster S, Spagnolo D et al.** Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural and molecular analysis of 16 cases with a reappraisal of clear cell sarcoma-like tumor of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 857-868.

MONITOR

aneb nemělo by vám uniknout, že ...

■ GYNEKOPATOLOGIE

... leiomyomy dělohy s bizarními jádry představují benigní afekce a termín atypický leiomyom by se v souvislosti s těmito lézemi již neměl používat

Leiomyom dělohy s bizarními jádry (syn. symplastický leiomyom) je poměrně vzácná léze, dříve též nazývaná atypický leiomyom, podle poslední WHO klasifikace nádorů se však již toto označení nemá používat. V literatuře byly doposud uveřejněny 2 práce analyzující větší počet pacientů s ohledem na biologickou povahu a morfologické rysy tohoto nádoru. Autoři z Bordo a Bostonu popsali dosud největší skupinu pacientek čítající celkem 59 případů (42 z hysterektomie, 17 z myomektomie) a zaměřili se na morfologické rysy a klinicko-patologickou korelaci zejména s ohledem na chování lézí. Morfologicky léze stratifikovali podle rozsahu výskytu bizarních jader na léze s difúzním (18 případů; 30 % - definováno jako výskyt v téměř celé lézi), multifokálním (26 případů; 44 % - definováno jako výskyt ve > 5 oblastech) a fokálním (15 případů, 26 % - arbitrárně definováno jako výskyt v nejvíce 5 oblastech) výskytem těchto jader. Autoři dále hodnotili denzitu výskytu bizarních jader (nízká < 30 % nádorových buněk; střední ≥ 30 a < 70 %; vysoká ≥ 70 %). Mitózy se vyskytovaly v počtu 0 - 7 / 10 HPF (95 % lézí mělo do 5 mitóz / 10 HPF). U 21 (36 %) případů byla přítomna ischemická nekróza. Kromě jedné léze byly všechny ohraničené proti okolnímu myometriu s expanzivním typem růstu.

Imunohistochemická vyšetření byla provedena pouze u 7 případů. Zajímavým nálezem byla vysoká proliferativní aktivita

u jednoho případu (60 %), u ostatních byl Ki67 index < 15 %. Dalším zajímavým údajem byla primární diagnóza, která byla správně stanovena u 24 případů (41 %). U dalších 24 případů (41 %) si patolog nebyl jistý biologickou povahou léze a u 10 pacientek (17 %) byla stanovena diagnóza leiomyosarkomu. Poslední případ byl diagnostikován jako solitární fibrózní nádor.

Doba sledování se lišila, u 48 pacientek byl však follow-up ≥ 3 roky. Kromě jedné pacientky, u které byl po 9 měsících od operace prokázán benigní metastázující leiomyom v plicí (pacientka je bez dalších obtíží 9 let po odstranění plicní léze) a jiné pacientky, která po 2 letech prodělala další myomektomii, jsou všechny pacientky bez známek recidivy onemocnění.

Závěrem autoři konstatují, že ze všech doposud publikovaných případů leiomyomu s bizarními jádry (> 100 pacientek) se pouze u jednoho případu objevila rekurence v retroperitoneu (po 87,5 měsících). Výsledky jejich studie podporují benigní chování afekcí, bez ohledu na zastoupení analyzovaných morfologických znaků a autoři se ztotožňují s novou terminologií WHO a opuštěním termínu atypický leiomyom (což s ohledem na fakt, že jedna z autorek tohoto článku je zároveň spoluautorkou příslušné kapitoly ve WHO není nijak zarážející).

Zdroj:

Croce S et al. Uterine leiomyomas with bizarre nuclei. A clinicopathologic study of 59 cases. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 1330-1339.

– P. Dundr –