

Histopatológia nádorov kostí

prof. MUDr. Štefan Galbavý, DrSc.^{1,2}

¹ Ústav laboratórných vyšetrovacích metód Vysoké školy zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava

² Ústav súdneho lekárstva LF UK a UDZS, Bratislava

Prehľad histopatologických charakteristík nádorov kostí. Súčasťou prehľadného článku je stručný komentár k jednotlivým jednotkám podľa World Health Organization (WHO) klasifikácie s dôrazom na diferenciálnu diagnózu.

Kľúčové slová: kosti, histopatologická klasifikácia.

Histopathology of bone tumors

A histopathological classification of tumours of the bones is shown. Tumorous entities are divided into the categories according WHO 2002 and short commentary is added to each entity with emphasis on differential diagnosis.

Key words: bones, histopathological classification.

Primárne nádory kostí sú zriedkavé. Predstavujú približne 0,2 % zo všetkých malignít s incidenciou menej ako 1 % na 100 000 obyvateľov (1). Výskyt týchto nádorov má s ohľadom na vek bimodálnu distribúciu s vrcholom v dospievaní a menším vrcholom vo veku okolo 60 rokov. Ďalšou charakteristickou vlastnosťou je, že každý z týchto nádorov má svoj predilekčný vek, svoje predilekčné miesto a uprednostnenie pohlavia, čo je dôležitou pomôckou v diferenciálnej diagnóze. Určovanie biologických vlastností nádoru, a to histologickej typizácie (typing), stupňa diferenciácie (grading) a antomickeho rozsahu (staging) v onkológii je mimoriadne dôležité. Systém TumorNodusMetastáza úspešne aplikovaný na epitelové nádory, pri hodnotení nádorov kostí má určité limity podmienené skutočnosťou, že sarkómy menej často metastázujú do lymfatických uzlín. Pre hodnotenie stagingu

nádorov kostí je preto výhodnejšie používať tzv. Ennekingovu schému. (2) Zakladá sa na dvoch charakteristikách nádoru. Na stupni diferenciácie (G grade) a antomickej lokalizácii (T – „anatomic extension of the tumor“). Na určovanie gradingu sa používa Brodersov systém, ktorý vychádza zo stanovenia pomeru diferencovaných a nediferencovaných buniek v mikroskopickom obraze nádoru (3). Druhým kritériom je anatomická lokalizácia a určuje, či nádor postihuje len kostné štruktúry, alebo prechádza aj do mäkkých tkanív okolo kosti.

V krátkom prehľadu uvedieme niektoré z najčastejšie sa vyskytujúcich nádorov.

Nádory vznikajúce z chrupky

a) Osteochondróm (osteokartilaginózna exostóza)

Patrí medzi najčastejšie benigne nádory kostí. Topicky vyrastá z dlhých kostí v blízkosti kĺbov. Rastie pomaly. Urýchlený nárast a bolestivosť svedčí o zriedkavej malignizácii. V resekčných preparátoch nádor je uzlovitý vzhľadu ružičkového kelu s lemom zrelého kostného tkaniva, ktoré je zvonka kryté 0,1 až 3 cm hrubou vrstvou chrupky a periostálnym väzivom. V blízkosti sa väčšinou vytvára burza, ktorá môže neskôr zväpnať alebo skostnať. Väčšina osteochondrómov sa vyskytuje sporadicky a rastie solitárne. Mnohopočetné lézie, osteochondromatóza, je autozomálne dominantná dedičná choroba s prítomnosťou mutácie génu EXT-1 (5).

b) Chondróm

Patrí medzi najčastejšie benigne kostné nádory. Nádor tvorí zrelú chrupavku, nevyskytuje sa v ňom osteoid. Rozoznávame 2 formy: periférny, tzv. *juxtakortikálny* na povrchu kostí a *centrálny*

chondróm (**enchondróm**) v dreňovej dutine kostí. Periférne chondrómy sú relatívne malé, pomaly rastú. Enchondrómy sa vyskytujú najčastejšie na prstoch rúk. Podobne ako periférny chondróm, aj enchondrómy rastú pomaly; zo začiatku nezapríčiňujú žiadne ťažkosti alebo bolesti. Pri pomalom raste deformujú články prstov, môže dôjsť aj k patologickej fraktúre. Histologicky sa nachádza v strede pôvodnej spongiozy hyalinové chrupkovité tkanivo s riadnou chrupkou s typickou uzlovitou stavbou. Na stanovenie malignity nestačí hodnotenie len histologického obrazu. Významná je lokalizácia nádoru:

- *v krátkych rúrovitých kostiach končatín:* majú enchondrómy dobrú prognózu,
- *v rebrách* majú i napriek benignému vzhľadu fakultatívne maligný rast,
- *v dlhých rúrovitých kostiach:* enchondróm rastie často cez celú šírku,
- *v panve:* aj napriek chýbaniu maligných štruktúr (okrem miernej polymorfii jadier) sú enchondrómy vždy považované za maligne,
- *viacnásobné enchondrómy (enchondromatóza):* sú prejavom vývojovej poruchy enchondrálnej osifikácie. *Morbus Ollier* charakterizuje koncentráciu enchondrómov na jednu časť skeletu. Pri *Mafucioho syndrome* sa enchondromatóza kombinuje s hemagiómom mäkkých tkanív. V oboch prípadoch dochádza v 50 % prípadov k rozvoju chondrosarkómov.

c) Chondromyxoidný fibróm

Zriedkavý semimaligný nádor kosti, ktorý je zložený z chondroidného a myxoidného tkaniva. I napriek miestami deštruktívnemu rastu a sklonom k recidíve (25 %) nemetastázuje. Prejavuje sa v 2. a 3. dekáde života najčastejšie na tibií. Vytvára rôzne veľké uzly obsahujúce myxoidné, fibrózne

Tabuľka 1. Modifikovaná Ennekingová schéma stagingu maligných nádorov kostí (nevzťahuje sa na myelóm, lymfóm a Ewingov sarkóm).

Grade
G1 nízky (low grade)
G2 vysoký (high grade)
Miesto
T1 – intrakompartmentálne (v kosti)
T2 – extrakompartmentálne (šírenie z kosti do okolia)
Vzdialené metastázy
M0 – bez regionálnych i vzdialených metastáz
M1 – regionálne a vzdialené metastázy
Štádia
IA G1 T1 M0
IB G1 T2 M0
IIA G2 T1 M0
IIB G2 T2 M0
III akékoľvek M1

Na histologickú typizáciu sa najviac používa klasifikácia svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) (4).

ne a chondroidné bunky. Majú guľaté oválne jadrá a zriedka mitózy. Na periférii uzla sú bunky tesnejšie ako v centre. Medzi uzlami ležia hrubé pruhy malých vretenovitých buniek. *Diferenciálne diagnosticky* treba myslieť na **chondroblastóm**, event. **chondrosarkóm**.

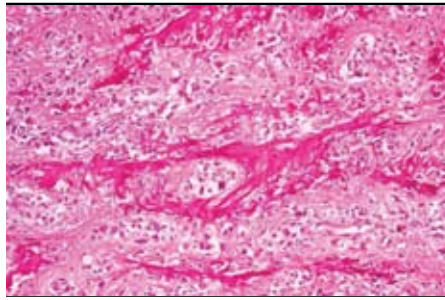
d) Chondroblastóm

Ide o pomerne zriedkavo sa vyskytujúci nádor zaradený medzi benígne chondrogénne nádory. Sivo modré elastické nádorové tkanivo tvoria rozdielne veľké uzlovité ložiská chondroidného tkaniva, obsahujúce ostro ohraničené chondroblasty s izomorfnými jadrami. Medzi nimi leží bunečnaté granulačné tkanivo s množstvom viacjadrových histiocytárných obrovských buniek, čo môže viesť k zámene s obrovskobunkovým kostným nádorom. Podľa Campanacciho (6) ide o nízkomalígnu (low-grade malignity) chondrosarkóm, o čom svedčí aj nediferencované tkanivo s obrovskými bunkami, ojedinelými mitózami, krvácaním a ložiskovými nekrozami.

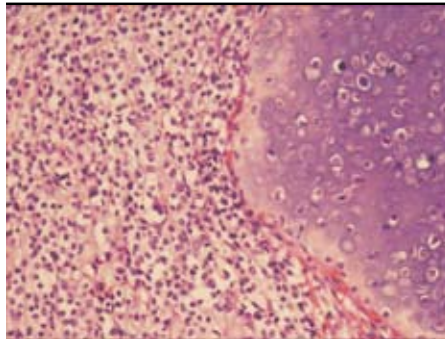
e) Chondrosarkóm

Tretí najčastejší malígnu nádor kostí. Vzniká z chrupky kostry a skladá sa z *atypického chrupkového tkaniva* a malého množstva väziva. Nádor môže spontánne vzniknúť priamo z miestnej chrupky (= *primárny chondrosarkóm*), alebo najmä u mladších pacientov najskôr vychádza z chondrómu (= *sekundárny chondrosarkóm*). Primárne chondrosarkómy vznikajú v epifýzach dlhých kostí a šíria sa do metafýz. Hlavnou lokalizáciou sú ploché kosti a proximálne tubulárne kosti končatín. Histologicky nachádzame rôzne veľké uzly s hyalinnou chrupkou, ktorá obsahuje variabilný počet buniek rôzneho stupňa diferenciácie, nukleárných atypov. Mitózy sú zriedkavé. Nádor rastie pomaly a má tendenciu prenikať do ciev a vytvárať nádorové tromby. Neskôr vytvára hematogénne metastázy kavalného typu. Metastázy do regionálnych lymfatických uzlín sú zriedkavé. Neúplným odstránením zostáva vysoké riziko recidívy. Pri biopsiach môže dôjsť k implantačnej metastáze v biopstickom kanáli. Vysoko malígne formy chondrosarkómu G3/4 majú abnormality na chromozóme 1p a mutácie génu p53. Zo všetkých druhov chondrosarkómu je najmalígnejším mezenchymálny chondrosarkóm s najvyšším výskytom v 3. dekáde života s častými metastázami. Pri dediferencovanom chondrosarkóme sa často vyskytuje mutácia p53 génu. Klasický chondrosarkóm má relatívne priaznivú prognózu, lepšiu ako osteosarkóm, pre pomalý rast, s výnimkou dediferencovanej a mezenchymálnej formy.

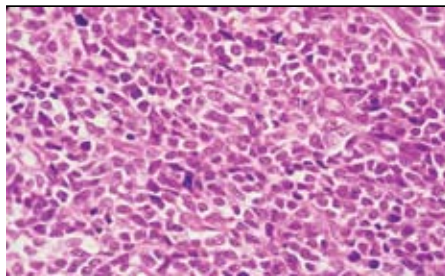
Obrázok 1. Osteosarkóm konvenčný variant. Nádorové tkanivo zložené z chaoticky usporiadanej sarkomatóznej strómy, nádorového osteoidu, nádorovej kosti. Nádorový osteoid výrazne zastúpený. Hematoxylín-eozín 200 x.



Obrázok 2. Mezenchymálny osteosarkóm. Zretelný dimorfizmus. V ľavej časti obrázku nediferencované malé okrúhle nádorové bunky. V pravom rohu dobre diferencovaný chondrosarkóm. Hematoxylín-eozín 200 x.



Obrázok 3. Malobunkový osteosarkóm. Okrúhle malé modré nádorové bunky podobajúce sa na nádorové bunky Ewingovho sarkómu. Medzi povrazcami nádorových buniek ložiská malígneho osteoidu. Hematoxylín-eozín 200 x.



Nádory vznikajúce z kostného tkaniva

a) Osteóm

Je dobre ohraničený, pomaly rastúci benígny nádor. Vyskytuje sa najčastejšie v čeľustiach, paranazálnych dutinách a kalve. Histologicky je zložený z mineralizovanej kostnej matrix s výskytom osteocytov. Diagnózu stanovíme na základe anamnézy (stacionárny nález alebo pomalý rast) a z RTG nálezu.

b) Osteoidný osteóm

Benígny ohraničený kostný nádor s vaskularizovaným tkanivom, osteoidom a nezrelou kosťou. Vyskytuje sa u detí, adolescentov a mladých

Tabuľka 2. WHO – klasifikácia kostných nádorov (2002).

1. Nádory tvoriace chrupku:

benígne: osteochondróm, chondróm, enchondróm, periostálny chondróm, mnohopočetná chondromatóza, chondroblastóm chondromyxoidný fibróm

malígne: chondrosarkóm – centrálny, primárny a sekundárny, periferný, dediferencovaný, mezenchymový, svetlobunkový

2. Nádory tvoriace kosť:

benígne: osteóm, osteoidný osteóm, osteoblastóm

malígne: osteosarkóm – konvenčný – chondroblastický, fibroblastický, osteoblastický, teleangiectatický, malobunkový, centrálny s nízkou malignitou, sekundárny, perosteálny, parosteálny, periostálny, povrchový s vysokou malignitou

3. Nádory z fibrózneho tkaniva:

benígne: dezmozplastický fibróm

malígne: fibrosarkóm,

4. Fibrohistocytárne nádory

benígne fibrózny histiocytóm

malígne fibrózny histiocytóm

5. Ewingov sarkóm – primitívny neuroektodermálny kostný nádor (PNET)

6. Hematopoetické nádory – myelóm, malígnu kostný lymfóm

7. Obrovskobunkový nádor (osteoklastóm)

obrovskobunkový nádor
malígnu obrovskobunkový nádor

8. Nádory z chorda dorsalis

chordóm

9. Cievne nádory:

benígne: hemangióm, lymfangióm

malígne: angiosarkóm

10. Nádory z hladkej svaloviny

leiomyóm
leiomyosarkóm

11. Nádory z tukového tkaniva

lipóm
liposarkóm

12. Nádory z nervového tkaniva – neurilemmom

13. Iné

adamantinóm
kostné metastázy

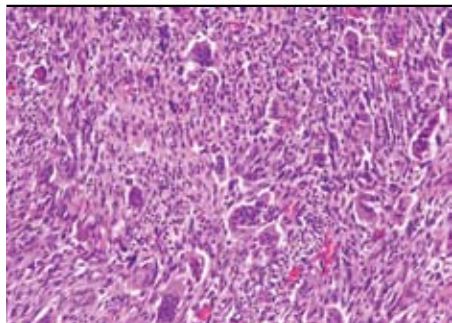
14. Nádorom podobné afekcie – kostné cysty: aneuryzmatická, jednoduchá, fibrózna dysplázia, osteofibrózna dysplázia, Langerhansova histiocytóza, Erdheim-Chesterova choroba, hamartóm hrudnej steny

dospelých. Histologicky tvorí tzv. nidus charakterizovaný rámcami osteoblastov, prítomné sú aj osteoklasty a cievnatá fibrózna stróma. Osteoblasty produkujú osteoid, alebo zrelú kosť.

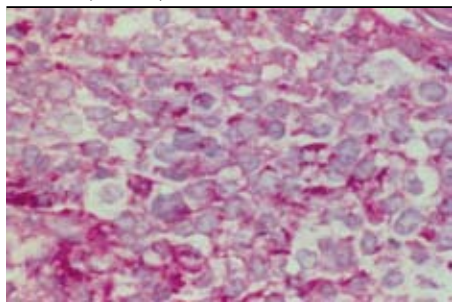
c) Osteoblastóm

Nezhubný nádor vychádza z osteoblastov, a preto je virtuálne identický s osteoidným osteómom. Na rozdiel od osteoidného osteómu nemá

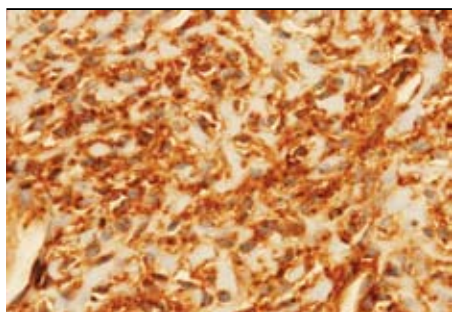
Obrázok 4. Obrovskobunkový kostný nádor. Riedka stróma s početnými izomorfnými vretenovitými bunkami a viacjadrovými obrovskými bunkami. Mitózy zriedkavé. Málo kostnej medzibunkovej hmoty. Hematoxyln eozín 200 x.



Obrázok 5. Ewingov sarkóm. Tmavé okrúhle lymfocytom podobné nádorové bunky s pozitívou glykogénu v cytoplazme. Bez výraznej mitotickej aktivity. PAS. 400 x.



Obrázok 6. Ewingov sarkóm. Nádorové bunky s intracytoplasmatickou pozitívou CD 99. Imunohistochemická reakcia. 200 x.



limitovaný rastový potenciál. Nádor sa manifestuje v druhej dekáde života prevažne u mužov a vyskytuje sa najmä v chrbtici a dlhých rúrovitých kostiach. Objavuje sa ako 2 – 10 cm veľké ložisko bez periférnej sklerózy. Histologicky sa skladá zo zoskupenia širokých osteoidných trámec, ktoré sú ohraničené početnými osteoblastmi, osteoklastmi a strómou bohatou na kapiláry. Aj pri výskyte hyperchromázie a polymorfie jadier ide o nezhubný nádor. Nádor s vysokou celulizáciou sa označuje ako *agresívny osteoblastóm* a má tendenciu k recidívam.

d) Osteosarkóm

Po plazmocytóme ide o druhý najčastejší malígny kostný nádor. Najčastejšie sa vyskytuje (80 %) v metafázach dlhých kostí. Prvý vrchol výskytu je u detí a dospievajúcich, druhý u pacientov starších 40

rokov. V týchto prípadoch často po predchádzajúcej chorobnej zmene (sarkóm z ožiarenia, Pagetova choroba). Väčšina osteosarkómov vzniká spontánne. Genetická dispozícia je u pacientov s retinoblastómom oka. Histologicky je nádorové tkanivo zložené z chaoticky usporiadanej *sarkomatóznej strómy, nádorového osteoidu, nádorovej kosti a často aj z nádorovej chrupky*. Hlavným kritériom je tvorba nádorového osteoidu malígnymi osteoblastmi s polymorfnými hyperchrómnymi jadrami. Podľa toho, ktoré faktory rastu dominujú, v popredí je proliferácia osteoblastických bunkových elementov s novým vytváraním kosti (osteoplastický osteosarkóm), alebo osteoklastická aktivita (osteolytický osteosarkóm) (7). Osteosarkóm je vysoko malígny nádor, rastie rýchlo deštruktívne a skoro metastázuje do pľúc (kaválny typ). Picci (8) upozorňuje, že už pri iniciálnej diagnóze osteosarkómu sú vo väčšine prípadov prítomné mikrometastázy, o čom svedčí aj veľmi krátke prežívanie týchto pacientov.

e) Centrálny osteosarkóm

Vzniká v medulárnej dutine a zahŕňa:

- 1) **konvenčný intramedulárny osteosarkóm**, ktorý je prototypom ďalších jednotiek ako sú:
- 2) **centrálny osteosarkóm nízkeho stupňa malignity**, čo je zriedkavý typ s variabilnou vretenobunkovou populáciou a malým množstvom bunkových atypov,
- 3) **teleangiektatický osteosarkóm**: je to deštruktívny osteolytický nádor s prevahou zoskupení nádorových ciev a malým množstvom nádorového osteoidu a nádorovej kosti,
- 4) **malobunkový osteosarkóm** tvorí malé okrúhle modré bunky pripomínajúce Ewingov sarkóm. Tvorba osteoidu na rozdiel od Ewingovho sarkómu je zachovaná.

f) Povrchový osteosarkóm

Ide o nádorové lézie vznikajúce na povrchu kosti. Zahŕňa:

- 1) **parosteálny osteosarkóm** – nádor nízkej malignity s fibro-, osteo- a často aj chondroblastickými štruktúrami. Vzniká v parosteálnom mäkkom tkanive. Má sklon k recidívam, metastázuje však zriedka. Prognóza je priaznivá.
- 2) **periostálny osteosarkóm** vzniká medzi kortexom a periostom najčastejšie v oblasti diafýzy tibiae a femuru. Zastúpenie cytologických abnormalít je vyššie ako o parosteálnom osteosarkómu.
- 3) **povrchový osteosarkóm vysokého stupňa malignity** je rovnakého vzhľadu ako konvenčný osteosarkóm s tým rozdielom, že rastie na povrchu (9).

Nádory vznikajúce z fibrózneho tkaniva

a) Dezoplastický fibróm

Zriedkavý nádor kosti pozostávajúci z kolagénového vláknitého málobunkového spojivového tkaniva. Rastie lokálne deštruktívne, invazívne a inklinuje k recidívam bez metastázovania. Vyskytuje sa v každom veku a v každej kosti.

b) Fibrózna dysplázia

Častá benígna kostná lézia (= *morbus Jaffe-Lichtenstein*), ktorá sa objavuje najmä v oblasti femuru, tibie a tvárovej lebky. Vyskytuje sa najmä u detí a adolescentov. Variant vo viacerých kostiach je sprevádzaný pigmentáciou pokožky tváre, *pubertas praecox* (najmä dievčatá) a znížením funkcie štítnej žľazy (= *Albrightov syndróm*). Dreňová dutina je vyplnená sivobielymi hmotami pozostávajúcimi histologicky z trabekúl pletivovej kosti, ktorá neobsahuje osteoklasty alebo osteoblasty. Komplikáciou sú patologické fraktúry, zriedkavo malígny zvrst. Pri tejto jednotke bola identifikovaná aktivácia mutácia G-proteínu, čo potvrdzuje neoplastický pôvod lézie (10)

c) Neosifikujúci fibróm (fibrózny kortikálny defekt)

Ide zrejme o pozostatok fibrohistiocytárnych elementov v kortikálnej vrstve. Topicky sa najčastejšie vyskytuje v dlhých kostiach dolných končatín, najmä na tibií. Niekedy spontánne regreduje. Málokedy býva niekoľko ložísk v kostiach.

d) Fibrosarkóm kosti

Ide o zriedkavý malígny kostný nádor, ktorý vzniká v dreňových priestoroch. Histologicky sa skladá zo sarkomatózneho spojivového tkaniva, v ktorom sa nenachádzajú žiadne kostné, osteoidné, alebo chrupkové štruktúry. Lokálne vyvoláva silnú deštrukciu kosti. Pripomína osteolytické ložisko. Vzniká v každom veku a uprednostňuje dlhé rúrovité kosti. Histologicky sú kostné fibrosarkómy identické so sarkómami mäkkých tkanív. Nádor rastie relatívne pomaly a neskoro metastázuje. Má preto medzi malígnymi nádormi kostí priaznivú prognózu.

Histiocytárne a fibrohistiocytárne tumory

a) Benígny fibrózny histocytóm

Kostné tkanivo je zriedka východným bodom tohto nezhubného nádoru. Vzniká v dreňovom priestore, môže byť v každej kosti. Prejavuje sa ako osteolytické deštruktívne ložisko. Klinicky sa

rovná kostný fibrózny histiocytóm fibróznemu histiocytómu mäkkých tkanív.

b) Malígny fibrózny histiocytóm

Primárne malígný kostný nádor s fibroplastickou a súčasne histocytárnou diferenciáciou. Nádor vzniká v kostnej dreni (predovšetkým kolien), je menej agresívny ako osteosarkóm. Vyskytuje sa v každom veku. Histologicky je rovnaký ako variant z mäkkých tkanív. Mesiace až rok trvajúci nádor sa klinicky pred stanovením diagnózy prejaví miestnym opuchom a bolesivosťou a často aj patologickou fraktúrou. Prognóza je v porovnaní s ostatnými malígnymi nádormi kosti priaznivá.

c) Histiocytóza X

Zahrňuje choroby, ktoré charakterizuje proliferácia neoplastických Langerhansových buniek. Môže byť unifokálna (solitárny eozinofilný granulóm) multifokálna (Hand-Schuler-Christianova choroba) alebo diseminovaná (Lettere-Siwého choroba). Solitárny eozinofilný granulóm je lokálne osteolytická afekcia kosti, vytvorená retikulo-histocytárnym granulačným tkanivom s rôznym obsahom eozinofilných granulocytov. Najčastejšie postihuje deti do 15 rokov. Topicky sa najčastejšie vyskytuje v lebke, čelustiach, rebrách, ale aj v stavcoch; na dlhých kostiach femuru a humere. Infiltráty eozinofilov ovládajú obraz a súčasne tu nachádzame špecifické formy histocytov (histogeneticky príbuzné s Langerhansovými bunkami), typické pre histiocytózu X. V *proliferáčnej fáze* sa nachádzajú prevažne histiocyty a len málo eozinofilných granulocytov. V *granulomatóznej fáze* početné eozinofily. *Xantomatózna fáza* je charakterizovaná histocytmi a všetkými typmi penových buniek a ložiskovo nahromadenými eozinofilmi. *Štádium fibrózneho jazvovatenia* predstavuje hojenie eozinofilného granulómu.(11)

d) Erdheim-Chesterova choroba

Zriedkavá choroba neznámej etiológie, ktorú charakterizuje histiocytóza postihujúca kosti. Infiltrát býva sprevádzaný fibrózou. Vek pacienta je okolo 40 rokov a najčastejšie postihuje dreň dlhých kostí končatín.

e) Obrovskobunkový nádor (osteoklastóm)

Klein charakterizuje obrovskobunkový nádor (v ďalšom OBN) ako lokálne agresívny nádor s výraznou tendenciou k lokálnemu šíreniu, častými recidívami a zriedkavo pľúcny metastázami (12). Vychádza z osteoklastických elementov (= obrovskobunkový nádor kostí), ktoré vykazujú histiocytárne nádorové markery. Vzniká v epi-

Tabuľka 3. Lokalizácia, veková distribúcia a histologická obraz malígných kostných nádorov podľa Hameeda a Kleina. (17)

Nádor	Lokalizácia	Vek	Histologický obraz
Chondrosarkóm	ploché kosti metafýza a epifýza dlhých kostí		
Konvenčný	metafýza	20 – 80	variabilne bunečnatá chrupka prenikajúca kosťou
Dediferencovaný	metafýza	30	konvenčný chondrosarkóm a vretenobunkový sarkóm vysokého stupňa malignity
Mezenchýmový	metafýza	20 – 50	nediferencovaný malobunkový nádor s hyalinnou chrupkou
Svetlobunkový	epifýza	20 – 70	konvenčný s množstvom veľkých svetlých nádorových buniek
Osteosarkóm	metafýzy dlhých kostí, čelusť	20 – 70 40	
Konvenčný	Dreň		osteoid tvorený priamo nádorovými bunkami
Centrálny nízkeho stupňa malignity	Dreň		ľahká atypická proliferácia fibroblastov a zhrubnuté kostné trámce
Teleangiektatický dreň priestory vyplnené krvou, fibrózne	Dreň		priestory vyplnené krvou, fibrózne septá vysoko malígnu osteoid
Parosteálny	kortex mimo periost		ľahká atypická proliferácia fibroblastov a zhrubnuté kostné trámce
Periosteálny	kortex v perioste		množstvo chrupkovej matrix a malígnu osteoid
Fibrosarkóm	metafýzy	20 – 60	fascikulárne usporiadané malígne vretenovité bunky
Malígnu fibrózny histiocytóm	metafýzy	20 – 80	storiformne usporiadané malígne vretenovité bunky a histiocyty
Myelóm	lebka, stavce, panva, dlhé kosti	40	atypické mnoklonálne plazmatické bunky
Lymfóm	kdekoľvek	všetky	proliferácia lymfoidného tkaniva
Adamantinóm	kortex tibie fibuly	25 – 35	epitelové bunky a fibroblasty a lamelárna kosť
Metastázy karcinómu	kdekoľvek	40	malígne epitelové bunky potvrdené imunohistochemicky
Ewingov sarkóm	diafýza dlhých kostí	5 – 20	malé okrúhle modré bunky
Chordóm	lebečná spodina krížová kosť	30	hniezda vakuolizovaných buniek v myxoidnej matrix

fýzách dlhých rúrovitých kostí (najmä v oblasti kolien) a rozširuje sa do metafýz.

Makroskopicky pozorujeme v deštrukčnej zóne kosti sivočervené krehké nádorové hmoty s cystami, krvácami, nekrozami a zvyškami trámčov. Bez toho, aby vypovedali čosi o biologickej povahe na základe histologických kritérií sa rozdeľuje OBN do 3 stupňov:

- **stupeň I.:** skladá sa z riedkej na cievy bohatej strómy s početnými izomorfnými vretenovitými bunkami a viacjadrovými obrovskými bunkami. Mitózy sú zriedkavé. V nádorovom tkanive sa nachádza málo kolagénu, alebo kostnej medzibunkovej hmoty.
- **stupeň II.:** v tomto prípade sa do popredia dostáva vretenovitá stróma vykazujúca zreteľné jadrové polymorfie, ako aj mitotickú aktivitu. Počet a veľkosť obrovských buniek je nižší.
- **stupeň III.:** *malígnu osteoklastóm:* vykazuje bohatú jadrovú a bunkovú polymorfiu. Sarkomatózna stróma ovláda obraz a obrov-

ské bunky sú zatlačené do úzadia. Vyše 50 % prípadov, ktoré sa vyskytujú v oblasti kolien a panvy recidivuje a cca 10 % má malígnu zvrat a včasné pľúcne metastázy (13).

Hematogénne a lymfogénne nádory

a) Myelóm (plazmocytóm = mnohopočetný myelóm, morbus Kähler)

Ide o najčastejší generalizovaný kostný nádor a vychádza z nádorovej premeny B bunkovej rady plazmatických buniek kostnej drene. Kostné ložisko môže byť jedno (= *solitárny myelóm*), alebo ložisk je viacej (= *mnohopočetný myelóm*) a ako zvláštnosť môže byť aj solitárny nádor mimo kostného tkanivo (= *extramedulárny plazmocytóm*). Medulárny plazmocytóm sa môže vyvíjať v každej kosti, ktorá obsahuje hemopoetickú kostnú dreň. Predilekčným miestom plazmocytómov sú telá stavcov, rebrá, panva, klava, femur a humerus.

Makroskopicky je oblasť drene infiltrovaná ložiskami nádoru sklovitého vzhľadu tmavočervenej farby mäkkej konzistencie. Spongioza je ložisko-vo zničená, pretože plazmatické bunky aktivujú miestne osteoklasty. Histologicky pozorujeme v dreni hustý bunkový infiltrát z atypických a polymorfných plazmatických buniek, ktoré najmä v rýchlo postupujúcich prípadoch majú nezrelé jadrá s veľkými jadernými a skromnú strómu. Charakteristické je *zvýšenie monoklonálnych imunoglobulínov* v krvnej plazme najčastejšie vo forme IgG, IgA ľahkých reťazcov, zriedka vo forme IgM a IgD. V cca 25 % prípadov sa vylučujú ľahké imunoglobulínové reťazce obličkami a aj v moči ich možno dokázať ako *Bence-Jonesovu bielkovinu*. Táto spôsobuje po tubulárnej rezorpcii hyalínne „skvapočkovatenie“ tubulárnych epitelií (plazmocytmová oblička). V niektorých prípadoch sa vyvinie generalizovaná amyloidoza alebo hyperkalcémia, ktorá môže byť prvým príznakom.

b) Malígnym lymfómom

Nádor lymfatického tkaniva, kam zaraďujeme malígnym lymfogranulóm (*morbus Hodgkin*) a tzv. non-Hodgkinove malígne lymfómy. Obe formy postihujú viac mužov v 5. a 6. dekáde. (14)

Epitelové nádory

a) Adamantinóm

Ide o zriedkavý malígnym kostný nádor zložený z epitelovej zložky a mezenchýmových elementov. Vyskytuje sa častejšie u mužov a postihuje dlhé kosti končatín, typicky a najčastejšie tibiú. Presná diagnóza je možná len histologicky.

b) Kostné metastázy

Nádorová infiltrácia kostí vedie k rozpadu kosti alebo k osteoneogénne. Tomu zodpovedá aj rozlíšenie metastáz na osteoplastické a osteolytické.

Osteoplastické metastázy – niektoré nádory ako karcinóm prostaty, prsníka, žalúdka, močového mechúra vytvárajú osteoblasty stimulujúce faktory s tvorbou pletivej kosti, ktorej mineralizácia môže viesť k hypokalcémii. S tým je spojené zvýšenie alkalickej fosfatázy v sére.

Osteolytické metastázy – pri niektorých nádoroch ako karcinóm obličky, štítnej žľazy a plazmocytmóme, uvoľňujú nádorové bunky faktory ako TGF-beta, PDGF a osteoklasty-aktivujúci faktor, ktoré majú vplyv na tvorbu osteoklastov. Následkom je odbúravanie kostného tkaniva, hladina sérového kalcia sa zvýši, hodnota sérovej alkalickej fosfatázy klesá. Roztláčaná kortikalisa tvorí na perioste lamelárnu periostózu.

Ostatné nádory

a) Ewingov sarkóm (primitívny neuroektodermálny kostný nádor – PNET)

Ide o primárny malígnym kostný nádor, ktorý tvorí cca 15 % z kostných sarkómov a vyskytuje sa aj v mäkkých tkanivách. Tento lokálne agresívny nádor sa vyskytuje najmä v detskom a adolescentnom veku, najčastejšie v 2. dekáde veku, častejšie u mužského pohlavia. Typicky sa nachádza v metafýzach dlhých kostí so šírením do mäkkých častí. Postihuje aj panvu a chrbticu. Býva prítomná translokácia EWS génu na chromozóme 11 (vo vyše 90 % prípadov), ďalej je postihnutý gén FLI-1 na chromozóme 22 (15).

Makroskopicky je nádor zeleno-červený a obsahuje početné krvácania a nekrózy. Histologicky je prototypom „nádoru z malých modrých okrúhlych buniek“. Nádorové bunky v kostnom tkanive potláčajú osteoblasty, ale ponechávajú osteoklasty v ich lytickej činnosti. Nádor sa rýchlo rozširuje v dreňovej dutine a postupuje Haverskými kanálkami a postihne celú kosť. Nachádzame početné ložiská nepravidelnej pruhovitej nekrózy. Iba okolo malých ciev je zachované nádorové tkanivo (= pseudorozety). Stróma je tvorená prevažne krátkymi väzivovými septami, ktoré prestupujú nádor. Chýba sieť retikulínových vlákien. Nádorové bunky, ktoré tvoria pruhy a hniezda sú okrúhle, približne rovnako veľké ako lymfocyty. Obsahujú malé okrúhle jadro s hrubým chromatinom a v cytoplazme glykogén. Častá expresia neuronšpecifického enolázy (NSE) a pseudorozetovité usporiadanie nádorových buniek dovoľuje tieto nádory považovať za neurogénne. Imunohistochemicky je výrazná pozitivita CD99, pri negatívite CD45. Pozitívne môžu byť aj cytokeratíny (16).

b) Chordóm

Ide o malígnym nádor, ktorý nie je zaradený medzi osteochondrové alebo fibrogénne nádory, lebo neobsahuje žiadny z typických elementov spomenutých nádorov. Je tvorený oválnymi, alebo polygonálnymi bunkami so značnou atypiou, v medzibunkovej hmote sú retikulínové elementy. Chordóm pravdepodobne pochádza zo zvyškov *chorda dorsalis*. Topicky sa prejavuje ako pomaly rastúci nádor v sakrálnej oblasti. Diferenciálne diagnosticky prichádza do úvahy obrovskobunkový nádor, ktorý má podobný klinický a RTG nález ako chordóm. S istotou ich možno odlišiť len histologicky (pozitivita AE1-3 cytokeratínov). Metastázy karcinómu do sakra sa prejavujú tiež podobne ako chordóm.

V tabuľke 3 je súhrn základných nálezov, ktoré pomáhajú v orientácii pri biopsickom vyšetrení

pri malígnym kostných nádoroch. Biopsia je dôležitým článkom vyšetrenia, bez ktorého nemožno začať adekvátnu liečbu. Biopsická vzorka má byť reprezentatívna a odosiela sa na vyšetrenie skúsenému patológovi špecializujúcemu sa na biopsiu kosti. Pri pochybnostiach treba konzultovať aj ďalšie patologické pracovisko.

Literatúra

1. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2006. Ed. Diba, CH. S, Pleško, I, Hlava, P. Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava, 2011, s. 177.
2. Enneking, W. A system of staging musculoskeletal neoplasms, Clin. Orthop., 1986, 204, (1): 9-24.
3. Broders, AC. Squamous cell epithelioma of the lip a study of 537 cases. J.A.M.A. 1920, 74, (6): 656-664.
4. Fletcher, CD, Unni, K, Mertens, K. World's Health Organization Classification of tumours. Pathology and Genetics. Tumours of Soft tissues and Bone. IARC Press, Lyon, 2002, s. 164.
5. Duncano, G, McCormic, C, Tufaro, F. The link between heparan sulfate and hereditary bone disease: finding a function for the EXT family of putative tumor suppressor proteins. J Clin Invest., 2001, 108 (4), 511-516.
6. Campanacci, M. (Ed.). Bone and soft tissue tumors. 1999, Padova, Piccin Nuova Libreria, s. 89.
7. Klein, M J, Siegal, GP. Osteosarcoma Anatomic and Histologic Variants. Am J. Clin Pathol., 2006, 125, 555-581.
8. Picci, P. Osteosarcoma: What did we learn from the paediatric experience for adolescents and young adults? Europ. Journ. Cancer Supplements, 2007, 5 (5): 227.
9. Saeter, G. Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology, 2007, 18 (Suppl.2): 77-78.
10. Shenker A, Weinstein LS, Moran A, Pescovitz OH, Charest NJ, Van Wyk JJ, Merino MJ, Feuillan PP, Spiegel AM. Severe non-endocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of the stimulatory G protein Gs. J. Pediatr. 1993, 123: 509-18.
11. Jubran, RF, Marachelian, A, Dorey, F. and Malogolowkin, M. Predictors of outcome in children with Langerhans cell histiocytosis. Pediatric Blood and Cancer, 2005, 45: 37-42.
12. Klein, MJ. Bones. The Cancer Handbook, 2.ed.; Ed. M. R. Alison, Wiley, London, 2007, s. 733-748.
13. Nascimento, AG, Huvs, AG, Marcove, RC. Primary malignant giant cell tumor of bone, a study of eight cases and review of the literature. Cancer, 1979, 44, (12): 1393-1402.
14. Jones, D, Kraus, MD, Dorfman, DM. Lymphoma presenting as a solitary bone lesion. Am. J. Clin. Pathol., 1999, 111, (3): 173-178.
15. Zoubek, A, Pfeleiderer, C, Salzer-Kuntschik, M, Amann, G, Windhager R, Fink, FM, Koscielniak, E, Delattre, O, Strehl, S. and Ambros, F. Variability of EWS chimaeric transcripts in Ewing tumours: a comparison of clinical and molecular data. British Journal of Cancer (1994) 70, 908-913.
16. Saeter, G. Ewing's sarcoma of bone: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology, 2007, 18 (Suppl.2): 79-80.
17. Hameed, O, Klein, MJ. Bone neoplasm and other non-metabolic disorders. In The Washington manual of surgical pathology. Ed. Humperey, P, Dehner, L, Pfeleifer, J. 2008, Washington, Lippincott, Williams and Wilkins, s.782.

prof. MUDr. Štefan Galbavý, DrSc.

Onkologický ústav sv. Alžbety
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
sgalbavy@ousa.sk

