

Dětské nádory metastazující do kostní dřeně a jejich hematologický obraz

S. Valníček¹, J. Zapletal¹, J. Blatný¹, B. Jordanová¹, M. Kokeszová¹, D. Kodýtková²

¹ Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc., pracoviště Dětská nemocnice, vedoucí lékař MUDr. Jan Blatný, Ph.D.

² Klinika dětské onkologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Dětská nemocnice, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.

Souhrn: Práce uvádí přehled dětských nádorů, nejčastěji metastazujících do kostní dřeně, ve stručnosti také možné klinické a laboratorní projevy metastáz, vypočítává a hodnotí morfologické způsoby jejich průkazu, zejména při hematologickém vyšetřování aspirací kostní dřeně. Stručně si všímá morfologie hlavních z těchto nádorů a v přílohách představuje jejich mikrofotografie s popisem. Zmiňuje se i o možných nesnázích, k nimž může při hodnocení docházet. Cituje literární údaje a uvádí zkušenosti z vlastního pracoviště.

Klíčová slova: dětské nádory – metastázy do kostní dřeně – morfologie – aspirace kostní dřeně

Paediatric tumours metastasizing to bone marrow and their haematological characterisation

Summary: The paper provides an overview of paediatric tumours most frequently metastasizing to bone marrow, reviews briefly possible clinical and laboratory signs of metastases and lists and evaluates morphological methods of their diagnosis with particular focus on haematological investigations of bone marrow aspirations. The paper briefly touches upon the morphology of the most important tumours in this group and, in attachments, presents their microphotographs with explanatory notes. Possible difficulties faced by the clinicians when evaluating the tumours are highlighted. The authors cite published literature and share experiences from their own practice.

Key words: paediatric tumours – bone marrow metastases – morphology – bone marrow aspiration

Úvod

Nádory dětského věku se odlišují od nádorů dospělých na prvním místě histogenetickým původem. Zatímco v dospělosti se vyskytují zejména malignity epitelální, setkáváme se u dětí hlavně s nádory krvetvorného systému a se solidními tumory mezodermu a neuroektodermu. Dětské nádory často rychle rostou a časně metastazují. Kromě klinických a laboratorních známek, které vedou k indikaci vyšetření kostní dřeně (KD) u nemocných dětskými nádory, je v dnešní době provedení této diagnostické metody také součástí stagingu maligních tumorů a požadují je paušálně i příslušné léčebné protokoly. Druhy nádorů, které metastazují do KD, jsou rozdílné u dětí a dospělých. Zatímco u dospělých metastazují do KD kromě jiných maligních nádorů zejména karcinom plic, karcinom prostaty u mužů a karcinom prsní žlázy u žen, u dětí jsou to zejména neuroblastom, alveolární rhabdomyosar-

kom (aRMS), Ewingův sarkom (ES), PNET (primitivní neuroektodermální tumory) a retinoblastom [1,3,4].

Ačkoliv nitrolební nádory metastazují zřídka mimo klenbu lební, můžeme se dosti vzácně setkat s ložisky metastáz embryonálních CNS tumorů, zejména medulloblastomu [1,5,10].

Klinické a laboratorní projevy, které mohou vést u nádorů k podezření na metastázy do kostní dřeně

1. bolesti v kostech (nejsou specifické, nelze je hodnotit u kojenců a malých dětí, mohou se objevit jako první subjektivní potíže např. i u leukemií)
2. změny na skeletu při zobrazovacích vyšetřeních
3. zvýšení kalcia a/nebo alkalické fosfatázy v séru; v některých případech
4. výskyt jaderných červených krvinek (erytroblastů) v nátěrech z periferní krve, popřípadě současně nález určitěho počtu mladých forem granu-

locytů. Je-li tento obraz provázen anémií, mluvíme o leuko-erytroblastové anémii [1]. Tyto změny se však vyskytují hlavně u dospělých, u dětí je vidíme vzácně.

5. nemusí se projevit žádná z uvedených známek

Techniky používané k průkazu metastáz do KD a jejich citlivost

Jsou to aspirace KD a trepanobiopsie KD.

Postup je následující: trepanobiopsie i aspirace se provádí obvykle z obou lopat kostí kyčelních, spina ilica ventralis, popřípadě z tibie. Z aspirace se zhotovuje co největší počet nátěrů, z trepanobiopsického válečku se provádí otisk nebo roztěr, pak se trepanobiopsický vzorek předává patologům ke zhotovení a vyhodnocení co největšího počtu řezů. Barbara Bainová et al [1] citují několik prací, které srovnávají a hodnotí záchytnost metastáz a citlivost uvedených metodik: při přítom-

nosti kostních metastáz byl ve 28 % pozitivní nález infiltrace KD v nátěrech ze vzorků získaných aspirací. V preparátech z jedné trepanobiopsie byla pozitivita u 35–45 % [1,6]. Jestliže jsou metastázy prokázány v trepanobiopsických preparátech, jsou pak také nalezeny ve 3/4 i v nátěrech z aspirace. Trepanobiopsie je tedy citlivější metodou a její senzitivita se ještě zvětší, odeberáme-li vzorky z obou stran. Citlivost aspirace KD je tím vyšší, čím větší je počet vyšetřených nátěrů KD. Zvyšuje se i vyšetřením řezů ze sraženiny, získané z aspiračního vzorku [1].

V naší laboratoři speciální morfologie Oddělení klinické hematologie ve Fakultní dětské nemocnici Brno hodnotíme vždy 4 nátěry z aspirace KD z levé kosti kyčelní a 4 z pravé strany. Současně prohlížíme otisk nebo stěr z trepanobiopsických vzorků, a to rovněž z obou kostí kyčelních. Preparáty hodnotí nezávisle vždy minimálně 2 hematologové specialisté. V některých případech se prohlíží i aspirační punktát jiných míst. Může být položena otázka, proč se vyšetřují i nátěry z aspirace, jestliže je známo, že biopsická vyšetření KD prokazují metastázy častěji a že v některých případech se najdou metastázy jen v biopsických preparátech a v aspirátech nikoliv. Aspiráty se vyšetřují proto, že někdy je tomu

opačně a pozitivní nález metastáz zjistíme jen v nátěrech z aspirací [7,8]. Za důležitý považujeme i fakt, že výsledek vyšetření aspirátu je dostupný během několika hodin, zatímco výsledek vyšetření trepanobiopsie v řádu dnů až týdnů. Vzhledem k významnosti positivity či negativity průkazu metastáz je tedy nutné provádět obě metody současně. Je tomu tak zejména u stagingu v době stanovení diagnózy u solidních tumorů, u dětí např. u neuroblastomu (u dospělých u karcinomu prsu a plic). Obě vyšetření paralelně jsou indikována také tehdy, je-li velmi pravděpodobné, že jsou metastázy přítomny, a jestliže jejich průkaz ovlivní výběr bezprostřední léčby [1].

Hodnocení aspirátů KD při pátrání po metastázách

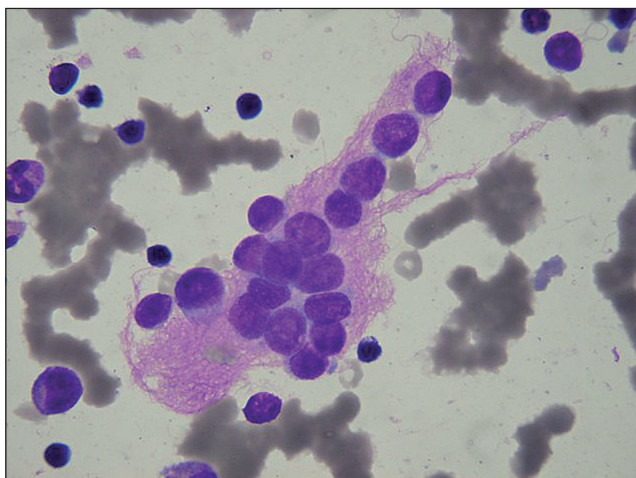
Nejprve hodnotíme nátěr jako obvykle, přehledným zvětšením, prohlížíme jeho okraje, poněvadž na nich bývají přítomny větší buňky, což mohou být některé buňky nádorové, nebo shluky tumorózních buněk, např. rozety. Ty nacházíme nejčastěji u neuroblastomu, méně často u Ewingova sarkomu a ostatních PNET. Pozorné prohlížení je nutné, zejména není-li na první pohled, tj. např. již v přehledném zvětšení, patrná masivní infiltrace nádorem [9]. Nasajeme-li při aspiraci velké množství

KD, mohou být jednotlivé nádorové buňky rozptýleny mezi buňkami krvetvorné dřeně. Samozřejmě záchytnost hematologické diagnostiky dřeňových metastáz se zvyšuje s počtem prohlédnutých nátěrů KD. Na našem pracovišti toto hodnocení provádí, jak shora řečeno, minimálně 2 lékaři hematologové, kteří mají zkušenosti ve speciální morfologii. U metastáz některých dětských nádorů může být v určení druhu nádoru důležité cytochemické vyšetření. Je-li k dispozici otisk z primárního nádorového ložiska, může být srovnání jeho morfologie cennou pomocí v diagnostice metastáz, i když morfologie metastatických buněk se může v praxi od morfologie základního tumoru lišit. Je to způsobeno mezi jiným i technikou otisku a rozprostřením buněk v nátěru z aspirace.

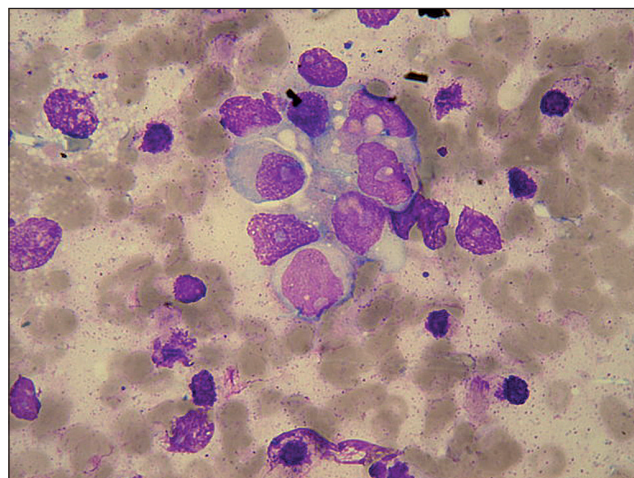
Jednotlivé shora jmenované dětské nádory metastazující do KD a morfologie jejich metastáz

Neuroblastom

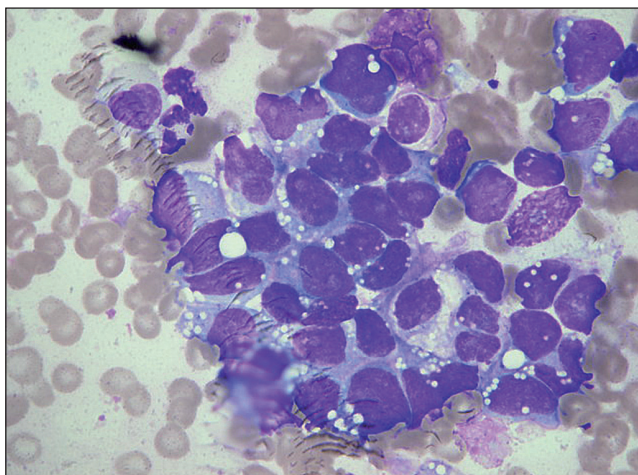
Postihuje nejčastěji děti do 1 roku věku. Patří společně s rhabdomyosarkomem a Ewingovým sarkomem (ES) k maligním tumorům, nejčastěji infiltrujícím kostní dřeň. Je vůbec nejčastější nehematologickou malignitou, která u dětí infiltruje KD [10]. V systematice nádorů je uváděn spolu s ganglioneuromem a gan-



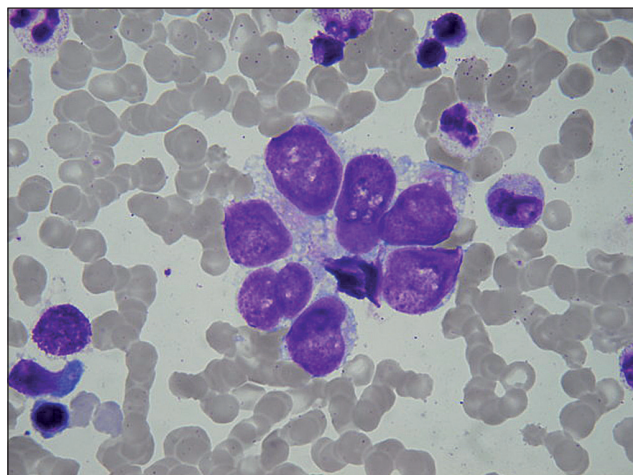
Obr. 1. Neuroblastom: velký svazek růžovofialových neurofibril, obklopujících metastázu neuroblastomových buněk v KD. U některých není patrná cytoplazma. V okolí několik malých lymfocytů, u levého okraje myelocyt, nad ním metamyelocyt (na obrázku četné erytrocyty v rouleaux).



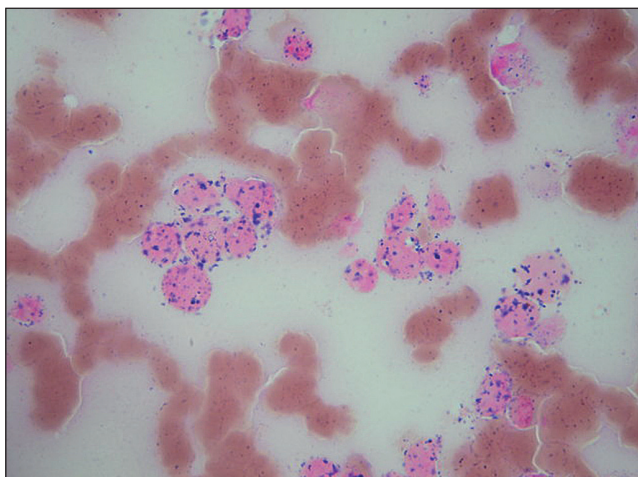
Obr. 2. Neuroblastom – pro srovnání otisk primárního tumoru. Rozetovitý útvar neuroblastomových buněk s ganglioidní diferenciací. Velká světlá, částečně excentricky uložená jádra, s velkými jadérky. Místa vakuoly v cytoplasmě. V pravé horní části rozetky ojedinelé fagocytované erytrocyty.



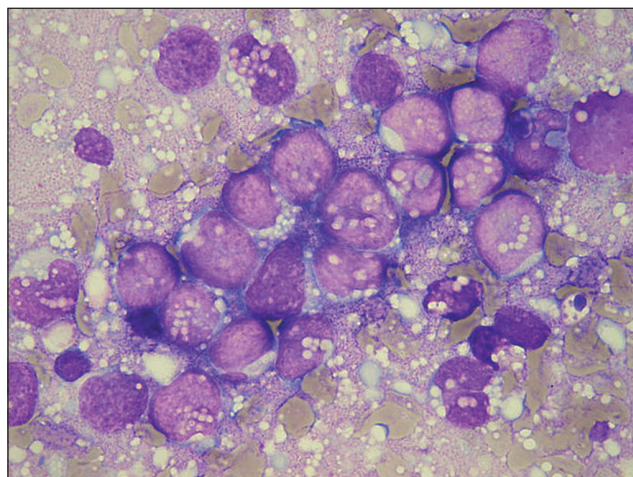
Obr. 3. Medulloblastom, velký shluk maligních buněk, metastáza v kostní dřeni. Zejména ve srovnání s neuroblastomem je zřetelná polymorfie tvaru i velikosti buněk i jader, ta jsou spíše excentricky uložena, nepravidelná, až laločnatá, ojediněle s velkými jádřky. Výrazná vakuolizace bazofilní cytoplazmy, zčásti i jádra. Vlevo nahoře segmentovaný neutrofil a hypogranulární myelocyt.



Obr. 5. Malý rozetoidní trs rhabdomyoblastů v KD. Buňky s velkým jádrem, cytoplazma je vakuolisovaná a stejně jako na předchozím obrázku je na periferii bazofilní, perinukleárně acidofilní. Buňky v horní části splývají, snad jde o jednu vícejadernou buňku. V levé dolní části shluku je dvoujaderná buňka, v levém dolním rohu holé jádro, plazmocyt a bazofilní normoblast.



Obr. 4. Reakce na nespecifickou alfa-naftylacetát-esterázu (ANAE) je u buněk medulloblastomu stejně jako u neuroblastomu pozitivní.

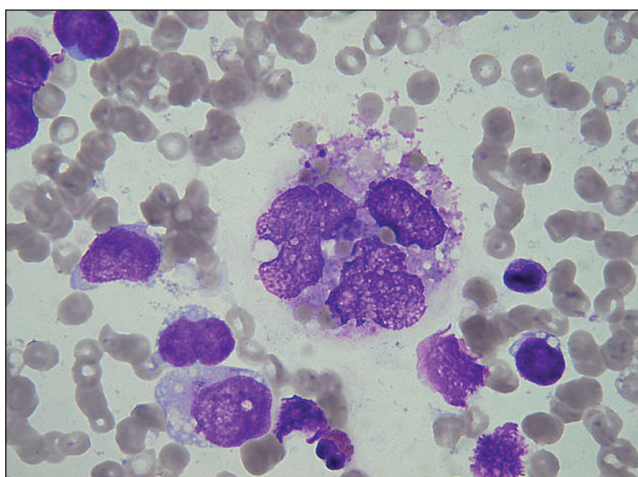


Obr. 6. Velké ložisko RMS buněk v KD, prostoupené četnými vakuolami, které místy splývají a vytvářejí tak tzv. „jezírka“ (lakes). Místa je naznačena fagocytóza erytrocytů.

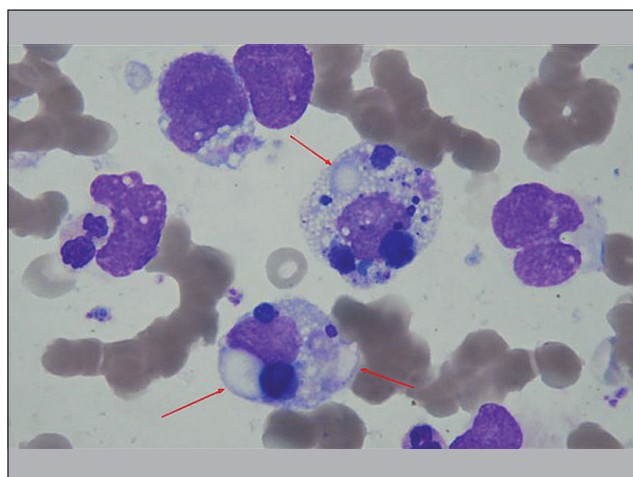
glioneuroblastomem ve skupině neuroblastomových nádorů. Jeho histologické typy jsou: nediferencovaný, málo diferencovaný a diferencovaný. Buňky neuroblastomu (obr. 1 a 2) jsou malé, s kulatým nebo oválným jádrem a malým množstvím cytoplazmy. Někdy k jejich poznání pomůže i excentrické uložení jádra, ale jednotlivé buňky tohoto nádoru jsou v KD téměř neidentifikovatelné. Mají obvykle vysoký N/C poměr a často se podobají malým blastům ALL (L 1, resp. L 2), což může činit potíže, zejména jestliže infiltrace KD neuro-

blastomem je masivní. Tehdy se zmíněná diagnóza může vnučovat, obzvláště pokud byla punkce KD prováděna jako jedno z prvních vyšetření, např. pro periferní anémii a trombocytopenii, a neznáme-li ještě výsledky ostatních vyšetření. Pro odlišení však obvykle pomůže radiologický obraz a průkaz katecholaminů v moči, většinou i klinický nález. Neuroblasty tvoří často rozety, které nacházíme nejčastěji na okrajích preparátu, kde po nich pátráme nejprve přehledným zvětšením, stejně jako to děláme při hledání megakaryocytů. Tvorba

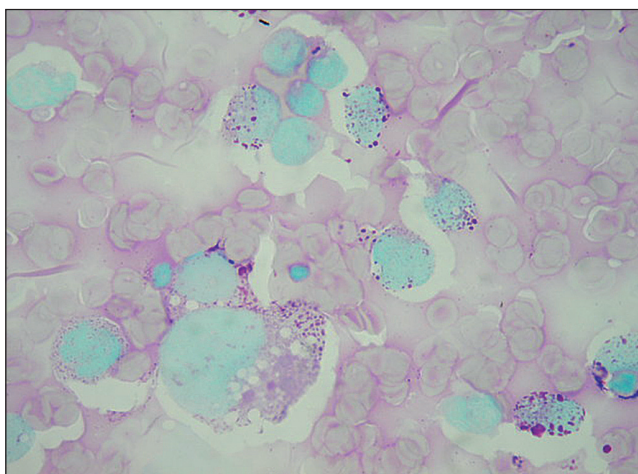
rozet není u jiných malobuněčných nádorů dětského věku obvyklá (ojediněle u ES). Buňky neuroblastomu mají, stejně jako buňky medulloblastomu, pozitivní reakci na α -naftylacetát-esterázu (ANAE), ale mají odlišnou morfologii od buněk monocytární linie a pro monocytární linii specifická butyrát-esteráza (BE) je u nich negativní [10,14]. Diagnosticky významný je nález neurofibril, obvykle u shluku neuroblastů nebo v rozetách, občas i samostatně. Při panoptickém barvení se neurofibrily jeví jako světle růžová až růžově fialová vláknitá hmota.



Obr. 7. Centrálně velká vícejaderná rhabdomyosarkomová buňka s nepravidelnou jadernou membránou a řidším, hrubším chromatinem. Obsahuje vakuoly, „jezířka“, fagocytuje erythrocyty. Vlevo tři RMS buňky s vakuolami a malými „jezířky“, vpravo malá buňka s hutným chromatinem, ale velkými vakuolami (netypická). Nad ní malý nahojaderný lymfocyt, dole uprostřed sraštělý eosinofil.



Obr. 8. Centrálně a uprostřed dole dvě buňky RMS, fagocytující zbytky buněk, buněčných jader a fragmenty erythrocytů. Nejde o fagocytující histiocyty. Dále v těchto buňkách vidíme, velké vakuoly, nápadná jsou zde hlavně „jezířka“, „lakes“ (viz šipky), vzniklá splynutím vakuol, velmi častá u buněk RMS, takže jsou diagnostickou pomůckou. Na snímku jsou ještě další buňky RMS a jejich holá jádra, vlevo segmentovaný neutrofil a na dolním okraji je viditelná ½ neutrofilního segmentu.

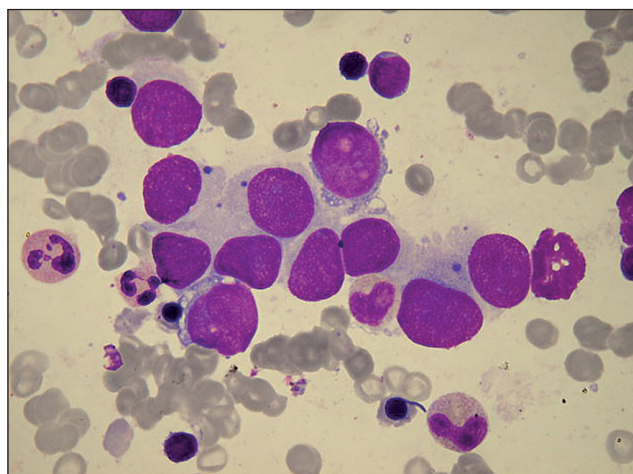


Obr. 9. Vakuoly a „jezířka“ v buňkách RMS nejsou ve skutečnosti prázdné prostory, jsou vyplněny glykogenem, což potvrzuje silně pozitivní PAS reakce.

Sarkomy měkkých tkání (STS) a nejčastější z nich – rhabdomyosarkom (RMS) – alveolární typ

Tvoří 5–8 % pediatrických malignit. Vyskytuje se nejčastěji u dětí do 5 let [20]. U RMS, diagnostikovaných ve IV. stadiu, má dřeňové metastázy již 30 % postižených dětí [10]. V nátěrech z aspirátů KD jeho metastázy pozůstávají z buněk značně variabilního tvaru (obr. 5). Jádra bývají kulatá, oválná až mírně laločnatá, jaderný chroma-

tin v malých buňkách hutnější, ve větších řidší, ale hrubě zrnitý až hrubě trámčitý. Cytoplazma středně bazofilní, s acidofilním perinukleárním projasněním. Nacházíme i buňky dvoujaderné a vícejaderné buňky s „nafouklou“ cytoplazmou nebo rhabdomyoblasty vřetenovitého tvaru. Periferní cytoplazma je obvykle vyplněna vakuolovitými, při



Obr. 10. Ložisko buněk Ewingova sarkomu v KD s výraznou anisocytózou. Větší buňky s řidším trámčitým chromatinem mají patrná modravá jádérka, která nevidíme v menších jádrech s chromatinem tmavěji se barvícím. Světlá, modrošedá cytoplazma, nepravidelně vybarvená, hranice mezi buňkami splývají. Ve dvoubuňkách s bazofilnějším cytoplazmou a ohraničenou buněčnou membránou jsou patrné vakuoly. V několika buňkách bazofilní inkluze. Vlevo nahoře malý lymfocyt, ve střední části pole vlevo dva neutrofilní segmenty a polychromní normoblast, v dolní části od leva lymfocyt, polychromní normoblast a metamyelocyt.

panoptickém barvení prázdnými prostory [14,16,20], které mohou splývat a vytvářet tzv. „jezířka“ („lakes“) (obr. 6, 7 a 8). Cytochemicky PAS reakcí je ve vakuolách a „lakes“ prokazován glykogen (obr. 9). To může

Tab. 1. Počty pacientů s jednotlivými diagnózami, kteří byli léčeni na Klinice dětské onkologie FN Brno v letech 1998–2007, a uvádí frekvenci infiltrací KD nádorovými buňkami.

Druh nádoru	Celkem pacientů s dg.	Počet pacientů ve IV. klinickém stadiu	Počet pacientů s dostupnými výsledky vyšetření KD	Počet pacientů s morfologicky patrnou infiltrací KD	% ze všech	% z vyšetřených pacientů ve IV. klinickém stadiu
neuroblastom	66	21	17	4	6,06	23,53
alveolární RMS	14	10	8	3	21,43	37,50
Ewingův sarkom/PNET	46	7	5	3	6,52	60,00
celkem	126	38	30	10	7,94	33,33

být diagnostickou pomůckou. V některých případech buňky RMS fagocytují, zejména erytrocyty, ale i např. buněčná jádra. Tvorba rozet v nátěrech se u RMS nevadí. Mezi našimi nemocnými jsme občas našli malé buněčné skupiny, které rozety připomínaly (obr. 5). Alveolární RMS bývá spojen s translokacemi t(2;13)(q37;q14) nebo t(1;13)(p13;q14) [10].

Ewingův sarkom (ES) a primitivní neuroektodermální tumory (PNET)

ES je primitivním, vysoce maligním nádorem měkkých tkání a kostí, obvykle metastazujícím do KD, kostí a plic. Vyskytuje se převážně u dětí a mladistvých. Skupina nádorů ES je histologicky tvořena malými uniformními buňkami s minimální morfologickou diferenciací, nebo většími, méně uniformními s různým stupněm neuroektodermální diferenciace, přitom ES bývá méně diferencován. ES a PNET se překrývají do značné míry po stránce histologické, sdílejí tutéž translokaci t(11;22)(q24;q12) a téměř všechny buňky exprimují membránový antigen CD 99 [1,10,11]. Zatímco ES bývá v kostech, PNET nacházíme v měkkých tkáních. Nyní jsou většinou považovány za odlišnou expresi téhož nádorového typu. Z hlediska morfohematologického (obr. 10) vidíme u ES v hematologických nátěrech KD při nálezů metastáz někdy buněčnou anizocytózu, jádérka bývají patrná ve velkých buňkách, v malých obvykle zřetelná nejsou, nepravidelně vybarvená cytoplazma je šedomodrá, resp. světle bazofilní, v některých buňkách bývají drobné vakuoly.

U ES a PNET můžeme buněčné rozety najít zřídka (udává se 10% výskyt), zatímco u neuroblastomu tvoří nádorové buňky rozety často. U ostatních jmenovaných metastazujících dětských nádorů se rozety údajně nenacházejí.

Medulloblastom

Tento maligní, invazivní embryonální tumor je tumorem intrakraniálním (vermis, čtvrtá komora, mozeček) [15]. Ty tak často do kostní dřeně nemetastazují [1,10]. Bývá lokalizován v zadní jámě lební, po stránce patologické je považován za nádor neurogenní, stejně jako neuroblastom, s nímž má podobnou mikroskopickou skladbu. Některými patologi je také považován za formu neuroblastomu. Tvořívá někdy buněčné rozety. Má s ním také stejné cytochemické vlastnosti, které pomáhají určit jeho metastázy v KD, tj. pozitivitu ANAE (obr. 4) a negativitu BE. Má však pestřejší morfologii v hematologických preparátech, jak vidíme na fotografiích (obr. 3), tj. jádra nejen kulatá, ale i laločnatá, nepravidelná, o něco menší N/C poměr, u některých buněk i poměrně dosti širokou cytoplazmu, mívá vakuoly jádra i cytoplazmy. Tato větší morfologická pestrost činí nepravděpodobnou záměnu infiltrace KD jeho buňkami za ALL (snad jen s výjimkou L 3), což činí ještě nepravděpodobnějším nitrolební lokalizace jeho primárního ložiska.

Retinoblastom

Je to další z dětských malobuněčných nádorů, s relativně malým kulatým jádrem. O tomto tumoru je nutno se zde

zmínit, poněvadž se uvádí mezi tumory metastazujícími u dětí do KD, metastazuje ale velmi vzácně [20]. I když se vyskytoval mezi našimi nemocnými, nenašli jsme žádný případ dřevňových metastáz. Retinoblastom bývá spojen s chromozomální abnormalitou 13q⁻ [10].

Význam vyšetřování KD ve stadiu solidních tumorů

Vyšetření a hodnocení aspirace a trepanobiopsie KD u dětí je na onkologických pracovištích samozřejmě součástí komplexního vstupního vyšetření, např. u neuroblastomu [1]. Uvádí se [12], že v čase stanovení vstupní diagnózy je infiltrace neuroblastomem v KD pozitivní asi u 1/2 těch dětí, které mají metastatická ložiska v jiných lokalizacích. Při tom je častá neshoda mezi nálezem v nátěrech z aspirace KD a trepanobiopsiemi. Byla např. nalezena pozitivita jen v trepanobiopsii ve 20%, zatímco v aspirátu byly nalezeny metastázy u 7% dětí, u nichž byla trepanobiopsie negativní. Pokud se vyšetřovaly aspirační i trepanobiopsické vzorky z levé i z pravé kosti kyčelní, stoupla při stadiu pozitivita asi o 10%, což není zdaleka zanedbatelné. I tak musí být prohlížení velmi pozorné, protože nádorové buňky můžeme najít často jen v ojedinělých ložiscích [9,13]. Z toho vyplývá, že nelze zanedbat ani jeden z těchto dvou způsobů. V současnosti by byl jiný postup již diagnostickým opomenutím. Vždy musí být vyšetřena jak trepanobiopsie, tak aspirace. Pracoviště biopsické mají ještě možnost, aby v případech, kdy nálezy nelze považovat za přímo diagnostické, ale jen podezřelé, použila vyšetření

imunohistochemická, např. u neuroblastomu průkaz NB-84, chromograninu-A, jehož negativita však výskyt neuroblastomu údajně nevylučuje [15], nebo rozporně hodnocené neuron-specifické enolázy [15,16]. U alveolárního RMS je doporučováno vyšetření na desmin, myogenin, myo D1 [15], u ES vyšetření membránového CD 99 [15]. Širší pojednávání biotických metod je však mimo rámec tohoto referátu. Jak zde bylo již na jiných místech zmíněno, hematolog má jako pomůcku při vyšetření na metastázy v nátěrech použití různých vyšetření cytochemických, což ovšem nepomůže např. u nálezu jednotlivé podezřelé buňky v nátěru KD. Zatímco cytochemické metody jsou na hematologických pracovištích běžné, používání imunocytochemických vyšetření nátěrů z aspirace KD u nás zatím zavedeno není. Ale některé zahraniční práce je doporučují. Je to např. použití protilátek proti neuro-ektodermálním antigenům UJ13A a UJ127.11 u neuroblastomu [17,18].

Úskalí a možné nesrovnalosti

Při hodnocení hematologických vzorků by u zkušeného pracovníka nemělo dojít k záměně např. komponent normální kostní dřeně za metastatické nádorové buňky. Literatura však upozorňuje na nesnáze se záměnou megakaryocytů, rozmačkaných erytrocytů, osteoblastů, osteoklastů, makrofágů, endotelií a fibroblastů [1]. Nicméně, autorům tohoto článku se zdá nepravděpodobné, že by erudovaný hematolog mohl většinu uvedených elementů zaměnit s maligními buňkami, které zde byly uvedeny. Připouštíme možnost pochyb snad u některých nezralých, malých dysplastických megakaryocytů, nebo megakaryoblastů a některých atypických histiocytů, např. při srovnání se solitární buňkou rhabdomyocytu, Ewingova sarkomu, nebo u neuroblastomu při srovnání s lymfocyty, s blasty akutní leukemie, případně možnost pochyb při srovnání vakuolizované buňky medulloblastomu s buňkou Burkittova lymfomu, nebo blastem L3, samo-

zřejmě u všech také vice versa. Maligní buňka by mohla být takto zaměněna za buňku, která se může vyskytnout v normální KD, nebo za buňku některé hematologické malignity. Za metastázu maligních elementů může být považován např. přebarvený trs splených osteoblastů [1]. Pochyby a záměny mohou nastat zejména u buněk poškozených, částečně rozdrčených při natírání preparátu, nebo při posuzování nátěru KD v tlusté, nerozetřené a přebarvené počáteční části, což by se proto nemělo dít. V knize [1] Barbary J. Bainové et al (str. 456) se např. upozorňuje, že v případě, je-li před vpichem biotické jehly protínána kůže malým řezem a použije se jednorázová jehla, může se dostat do získaného materiálu částice kůže, potní žlázy, vlasového váčku nebo kosterního svalu. Zde je připomínáno, že při podezření na nepatřičnou příměs, zalitou do parafinového bloku při histologickém vyšetření, je možno použít k rozlišení molekulární analýzu (PCR) nebo vyšetření histokompatibilních antigenů (HLA typizace) [19], resp. povrchových CD markerů. To ovšem není možné při hodnocení hematologického preparátu nátěru KD. Stalo se naším zvykem, že ke každému preparátu pořizujeme paralelně s hodnocením mikroskopickou fotodokumentaci, kterou archivujeme, a takto dokumentujeme i každou významnou solitární buňku nejasného původu, aby ji mohlo posoudit více pracovníků, popřípadě aby mohla taková fotografie být odeslána e-mailem na jiné pracoviště ke konzultaci. Pokud je to možné, barvíme a srovnáváme při hodnocení metastáz v KD otisk primárního tumoru, jak to doporučují i jiná pracoviště [20].

Závěr

Víceleté zkušenosti v pátrání po metastázách solidních dětských nádorů, často metastazujících do kostní dřeně, je platnou metodou jak pro staging na počátku diagnózy, tak pro sledování výskytu metastáz průběhu léčby, popřípadě po ní. Toto vyšetření musí být u dětí prováděno mini-

málně z oboustranných aspirací KD z hřebenů kostí kyčelních. Hodnocení by měli provádět minimálně 2 erudovaní lékaři hematologové s dostatečně dlouhou morfologickou erudicí v hodnocení patologických kostních dření, popřípadě ještě jeden supervisor. Je-li k dispozici nátěr nebo otisk z povrchu trepanobiopického válečku, je jeho posouzení vhodným způsobem ke zvýšení citlivosti vyšetření. Bezpodmínečně je současné hodnocení histologické z trepanobiopsií, které provádí zkušený histopatolog.

Literatura

1. Bain BJ, Clark DM, Lampert IA et al. Bone Marrow Pathology. Oxford: Blackwell Science 2001; 430–447, 456–457.
2. Finkelstein JZ, Ekert H, Isaacs H et al. Bone marrow metastases in children with solid tumours. Am J Dis Child 1970; 119: 49–52.
3. Delta BG, Pinkel D. Bone marrow aspiration in children with malignant tumours. J Paediatr 1964; 64: 542–546.
4. Kleinschmid-Demasters BK. Bone marrow metastases from glioblastoma multiforme. Cum Pathol 1997; 27: 197–202.
5. Hoffmann M, Heinrich D, Dingeldein D et al. Medulloblastoma with osteoblastic metastasis and bone marrow fibrosis. Bone Marrow Transplant 1999; 23: 631.
6. Suprun H, Ryvlin AM. Metastatic carcinoma in histologic sections of aspirated bone marrow: a comparative autopsy study. South Med J 1976; 69: 438–439.
7. Savage RA, Hoffman GC, Shaker K. Diagnostic problems involved in detection of metastatic neoplasms by bone marrow aspirate compared with needle biopsy. Am J Clin Pathol 1978; 70: 623–627.
8. Singh G, Krause JR, Breitfeld V. Bone marrow examination for metastatic tumour. Cancer 1977; 40: 2317–2321.
9. Cheung NKV, Heller G, Kushner BH et al. Detection of metastatic neuroblastoma in bone marrow: when is routine marrow histology insensitive? J Clin Oncol 1997; 15: 2807–2817.
10. Mufti GJ, Flandrin G, Schaefer HE et al. Atlas of malignant haematology London: Martin Dunitz Ltd. Reprint 1997; 356, 366–368.
11. Toretzky JA, Kalebic T, Blahasley V et al. The insulin like growth factor-1 receptor is required for EWS/FLI-1 transformation of fibroblasts. J Biol Chem 1997; 272: 30822–30827.

12. Franklin IM, Pritchard J. Detection of bone marrow invasion by neuroblastoma is improved by sampling at two sites with aspirates and biopsies. *J Clin Pathol* 1983; 36: 1215–1218.
13. Reid MM. Detection of bone marrow infiltration by neuroblastoma in clinical practice: how far have we come? *Eur J Cancer A Gen Top* 1994; 30: 134–135.
14. Kačírková P, Campr V. Hematologický atlas krve a kostní dřeně. Praha: Grada 2007; 251–252.
15. Giangaspero F, Bigner SH, Kleihues P et al. Medulloblastoma. In: Kleihues P, Cavenee WK World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology & Genetics Tumours of the Nervous System. Oxford University Press, IARC Press, Lyon 2000; 6–7, 129, 141, 153.
16. Reid MM, Saunders PWG, Bown N et al. Alveolar rhabdomyosarcoma infiltrating bone marrow at presentation: the value to diagnosis of bone marrow trephine biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1992; 45: 759–762.
17. Rogers DW, Treleavan JG, Kemshead JT et al. Monoclonal antibodies for detecting bone marrow invasion by neuroblastoma. *J Clin Pathol* 1989; 42: 422–426.
18. Carey PJ, Thomas I, Buckle G et al. Immunocytochemical examination of bone marrow in disseminated neuroblastoma. *J Clin Pathol* 1999; 43: 9–12.
19. Salisbury J, Byers P. The staging of neoplasia. In: Salisbury J, Woods C, Byers P (eds). *Diseases of Bones and Joints: Cell Biology, Mechanisms, Pathology*. London: Chapman and Hall 1994.
20. Collins RD, Swerdlow SH. *Pediatric Hematopathology*. New York, Edinburgh, London, Philadelphia: Churchill Livingstone 2001; 18, 162.

MUDr. Svatopluk Valníček

www.fnbrno.cz

e-mail: valnicek.s@seznam.cz

Doručeno do redakce: 10. 4. 2009

www.praktickagynekologie.cz