

Zmeny štvrtej edície Klasifikácie tumorov mäkkých tkanív ktoré sa týkajú aj biopsie kože

Changes of the Fourth Edition of the Classification of the Soft Tissue Tumours, Concerning also Biopsy of Bones

Adamicová, K., Fetisovová, Ž.

Ústav patologickej anatómie Univerzity Komenského v Bratislave Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine
korešpondencia: adamicova@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Pre potreby biopptickej praxe vydáva Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) sériu tzv. modrých knižiek, ktorých obsahom sú aktuálne informácie o nádoroch, podľa jednotlivých orgánov a systémov. V roku 2013 bola vydaná nová klasifikácia nádorov mäkkých tkanív a kostí. Toto vydanie patrí do štvrtej série „modrých kníh“. Súčasná klasifikácia nadväzuje na predchádzajúce tretie vydanie, od ktorého sa líši v niekoľkých aspektoch. Prevažná väčšina zmien sa týka časti nádoru mäkkých tkanív, ktorá bola obohatená o tri nové kapitoly, niektoré entity alebo pojmy boli odstránené, boli zavedené nové diagnózy a niekoľko nádorov bolo prerozdelených do iných kategórií. V porovnaní s predchádzajúcim vydaním boli do súčasného čísla zahrnuté podrobnejšie údaje o molekulách a cytogenetikách. Bohaté údaje o molekulách a cytogenetikách však poukazujú na rastúci problém rastúceho počtu genetických prekrývaní aj medzi celkom odlišnými nádormi. V súčasných príspevkoch platia najmä určité informácie v kategórii nádorov s neurčitým rozlíšením a nediferencovaného/nezaradeného sarkómu. Vzhľadom na fakt, že nádory mäkkých tkanív sa často diagnostikujú z kožných excízií, pri ich prerastaní pod kožu a do kože, je táto téma aktuálna aj pre dermatopatológov.

Kľúčové slová: tumory mäkkých tkanív, biopsia, klasifikácia

Abstract

For the needs of biopsy practice, the World Health Organization (WHO) issues a series of the so called “blue books” containing up-to-date information on tumours by organs and systems. In 2013, a new classification of soft tissue and bone tumours was published. This edition belongs to the fourth series of the “blue books”. The current classification is a follow-up to the previous third edition from which it differs in several aspects. The vast majority of changes concerns the part of the soft tissue tumour. It has also been enriched with three new chapters, and some entities or concepts have been removed. New diagnoses have been introduced, and several tumours have been redistributed to other categories. Compared to the previous edition, more detailed molecule and cytogenetics data have been included in the current issue. However, abundant data on molecules and cytogenetics point to a growing problem of increasing numbers of genetic overlaps even among quite different tumours. In particular, certain information in the category of the tumours with indeterminate resolution and undifferentiated / non-classified sarcoma applies to the current contributions. Due to the fact that the soft tissue tumours are often diagnosed from the skin excision, as they grow under the skin and into the skin, this topic is also relevant for dermatopathologists.

Key words: tumours of the soft tissue, biopsy, classification

Úvod

WHO klasifikácie tumorov mäkkých tkanív a kostí prekonala v ostatných deceniách značné zmeny. Tie najpodstatnejšie boli diskutované už v predchádzajúcej edícii v treťom vydaní (2002) [1]. Ku kľúčovým pokrokom v kategórii „soft tissue tumours“ patrí zistenie, že niektoré morfológicky jednoznačne benígne nádory (napr. benígný fibrózny histiocytóm alebo difúzny typ obrovskobunkového tumoru šľachových pošiev, môžu veľmi vzácne metastázovať. Túto prognózu nemožno stanoviť na základe morfológického či iného charakteru [2, 3, 4].

Niektoré všeobecné zmeny v novej klasifikácii

V našom príspevku sa chceme venovať najmä zmene jednotky historicky nazývanej malígný fibrózny histiocytóm (MFH). Tento nádor bol v predchádzajúcom vydaní diskutovaný a synonymicky označovaný za nediferencovaný pleomorfný sarkóm. Zdokonaľovaním vyšetrovacích metód v patológii, je možné väčšinu pleomorfných nádorov, pri podrobnom vyšetrení ďalej subklasifikovať a nádor správne zaradiť ako pleomorfný leiomyosarkóm, high-grade myxofibrosarkóm, dediferencovaný alebo pleomorfný liposarkóm, alebo pleomorfný rabdomyosarkóm.

Tzv. pleomorfny MFH bol v minulosti najcastejšie diagnostikovaným sarkómom u dospelých pacientov, pri dôslednej aplikácii kritérií WHO klasifikácie, by však jeho početnosť nemala prekročiť 5 % zhubných nádorov mäkkých tkanív [2]. Štvrté vydanie WHO zastaraný názov MFH úplne vypustilo. Táto kategória nádorov je v súčasnosti zaradená do samostatnej, novej kategórie nediferencovaných/ neklasifikovaných sarkómov.

Kategória nádorov s neistou diferenciáciou sa tak postupne rozrastá o nádory, ktoré boli pôvodne zaradené do inej skupiny alebo o novo uvedené jednotky [2, 4]. Neoddeliteľnou súčasťou obidvoch posledných klasifikácií WHO klasifikácie mezenchýmových nádorov sú rýchlo sa rozrastajúce informácie o genetických dátach, ktoré na jednej strane robia diagnózu presnejšou, no na druhej strane generujú jednotky, u ktorých sa vyskytujú rovnaké genetické zmeny ale histogeneticky boli dodnes zaraďované do iných skupín, čo pôsobí pri ich diagnostike zavádzajúco [4].

Histologicky „grade“ sarkómov tkanív je považovaný za najvýznamnejší prognostický faktor. Ani v súčasnosti však neexistuje jednotná a univerzálne akceptovaná gradingová schéma týchto nádorov. Medzi v súčasnosti najviac používané schémy patria dva trojstupňové tzv. NCI

(National Cancer Institute) a FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre la Cancer) gradingové systémy. Obidva systémy sú založené na kvantifikácii mitotickej aktivity a rozsahu koagulačnej nekrózy. Ich hlavným komponentom je histologický typ nádoru [5]. Hlavnými slabunami obidvoch schém je správne určenie histologického typu, prípadne subtypu sarkómu, sporne aplikované kritériá počtu mitotických štruktúr u hypocelulárnych (myxoidných) nádorov a stanovenie rozsahu intralezionálnej nekrózy u nádorov s veľkými rozmermi, pri ktorých je vyšetovaná iba malá časť nádorového tkaniva. Veľmi problematické je tiež hodnotenie nekrózy u nádoru, ktorý bol pred vyšetrením liečený chemoterapiou, prípadne rádioterapiou [5]. V najnovšej WHO klasifikácii je uvedený tzv. molekulový gradingový systém založený na identifikácii expresívneho profilu 67 génov súvisiacich s komplexitou chromozómov a riadiacich mitóz (CINSARC, Complexity Index in SARComas), ktorý bol opísaný na veľkom súbore sarkómov s komplexným genómovým profilom. Tento molekulárny gradingový systém u high-grade sarkómov, gastrointestinálnych stromálnych tumorov (GIST), ale napr. aj u karcinómu mammy a difúzneho veľkobunkového B-lymfómu prognosticky prekonáva histologický grading [6, 7].

Tabuľka 1 • Výpočet kategórii tumorov mäkkých tkanív v 3. a 4. edícii WHO klasifikácie

Kategoríe tumorov mäkkých tkanív	
WHO 2002	WHO 2013
Adipocytárne tumory	Adipocytárne tumory
Fibroblastické/myofibroblastické tumory	Fibroblastické/myofibroblastické tumory
Tzv. "fibrohistiocytárne" tumory	Tzv. "fibrohistiocytárne" tumory
Pericytické (perivaskulárne) tumory	Pericytické (perivaskulárne) tumory
Hladkosvalové tumory	Hladkosvalové tumory
Tumory kostrového svalu	Tumory kostrového svalu
Vaskulárne tumory	Vaskulárne tumory
Chondrooseózne tumory	Chondrooseózne tumory
Tumory neistej diferenciácie	GISTy
	Tumory nervových obalov
	Tumory neistej diferenciácie
	Nediferencované/ neklasifikované sarkómy

Nádory neistej diferenciácie

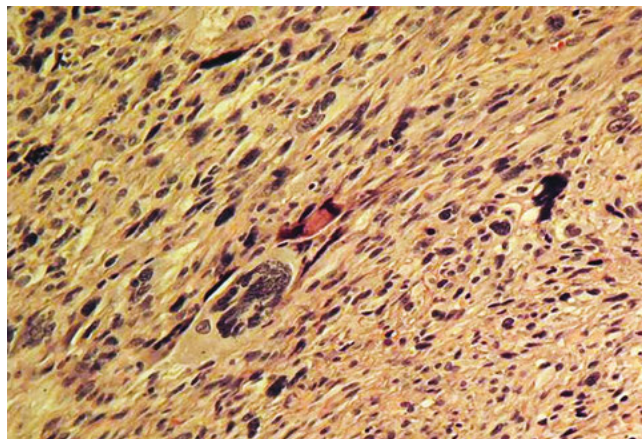
U nádorov zaradených do tejto kategórie nie je známa línia diferenciácie, ktorú nádory rekapitulujú. Tieto nádory sú vymedzené histochemicky alebo molekulovo-geneticky. Táto skupina nádorov bola rozšírená o štyri jednotky. Akrálny (digitálny) fibromyxóm patrí medzi benígne nádory dospelých, takmer vždy lokalizovaný v blízkosti nechťového lôžka. Pozostáva z uniformných vretenovitých buniek, ktoré sú obklopené myxoidnou matrix. Druhým, novo uvedeným nádorom je atypický fibroxantóm (AFX), ktorý bol pôvodne

zaradený medzi WHO klasifikáciu kožných nádorov, ktorý sa v takmer všetkých prípadoch správa benígne a to napriek svojej „jednoznačne malignej“ morfológii. Extrémne vzácne však môže založiť vzdialené metastázy. Tretím, úplne novo zaradeným nádorom je hemosiderotický fibrolipomatózny tumor (HFLT), niekedy označený ako hemosiderotická fibrohistiocytárna lipomatózna lézia. Ide o vzácnu afekciu postihujúcu dospelých pacientov. Pozostáva z neostro ohraničenej proliferácie zrelého tukového tkaniva a uniformných fibroblastov s depozitami hemosiderínu.

Lokálne recidivuje až v 1/3 prípadov a má potenciál k malígnej progresii. V HFLT bola identifikovaná rovnaká translokácia ako u myxoinflamatorného fibroblastického sarkómu (alebo atypického myxoinflamatorného fibroblastického tumoru), teda (1;10) (p22; q24). Obe afekcie sa klinicky podobne prezentujú a v súčasnosti boli opísané so zmiešanými morfológickými charakteristikami. Posledným novopredstaveným nádorom v tejto skupine je fosfaturický mezenchýmový tumor, ktorý sa objavuje u dospelých osôb stredného veku v ľubovoľnej lokalizácii a prostredníctvom fibroblastického rastového faktoru 23 (FBGF23). Pozostáva z morfológicky charakteristických buniek vzhľadu a usporiadania myofibroblastov alebo myopericitov, ktoré sú obklopené hyalinizovanou matrix, miestami s granulárnymi kalcifikáciami. Ide o intermediárny vzácné metastázujúci tumor [4]. V súčasnej klasifikácii už nie je pre Ewingov sarkóm používaný synonymický termín primitívny neuroektodermálny tumor (PNET), a to z dôvodu možnej zámieny s podobne označovanými léziami v CNS a v ženskom genitálnom trakte. Tiež je kriticky diskutovaná diagnóza malígneho mezenchymómu, ktorý je vylúčený zo zoznamu kódov MKN-0. Väčšina v minulosti opísaných prípadov malígneho mezenchymómu pravdepodobne predstavuje heterológnu líniu diferenciácie v konkrétnych sarkónoch, najčastejšie v myxoidnom liposarkóme, ALT alebo dediferencovanom liposarkóme [3].

Nediferencované/neklasifikované sarkómy

Tieto sa o novo včlenenú skupinu malígnych nádorov, ktorá obsahuje lézie, pôvodne označované za tzv. malígny fibrózny histiocytóm (MFH) (Obr. 1). Do tejto kategórie sa zaraďujú sarkómy, u ktorých sa žiadnou dostupnou metódou nepodari zistiť líniu diferenciácie. Ich ďalšia subklasifikácia je založená na bunkovej morfológii. V súčasnosti sa teda rozlišuje 5 variantov nediferencovaných sarkómov: nediferencovaný vretenobunkový, pleomorfný, guľatobunkový a epitelooidný sarkóm ako aj nediferencovaný sarkóm bližšie nešpecifikovaný. Približne štvrtina nediferencovaných/neklasifikovaných sarkómov vzniká v súvislosti s predchádzajúcim ožiarením. Za pomoci molekulovo-genetických metód boli odhalené mnohé chromozomálne prestavby, prevažne translokácie, pomocou



Obr. 1 • Nediferencovaný pleomorfný sarkóm, ktorý v predchádzajúcej edícii mohol byť diagnostikovaný ako malígny fibrózny histiocytóm (HE, 240x)

ktorých sú medzi guľatobunkovými sarkómami vyčleňované niektoré genetické podskupiny. U časti pediatrických pacientov bol napr. identifikovaný fúzny gén CIC-DUX4, ktorý kóduje chimerický proteín deregulujúci gény podtriedy PEA3 rodiny ETS. Podobné gény sú vo zvýšenej miere exprimované aj v klasickom Ewingovom sarkóme. Tak je vysvetľovaná napr. morfológická podobnosť guľatobunkového variantu nediferencovaného sarkómu s Ewingovým sarkómom. Genetické údaje v tejto kategórii sarkómov rýchlo pribúdajú. Z tohto dôvodu možno očakávať, že v budúcej dobe dôjde k reorganizácii celej kapitoly nediferencovaných/neklasifikovaných sarkómov.

Záver

Aj keď od vydania štvrtej edície Nádorov mäkkých tkanív zo série WHO uplynulo pár rokov, v texte uvedené aktualizácie u nás ešte nevošli do rutínnej práce vo všetkých odboroch a na všetkých pracoviskách. Aj z tohto dôvodu je vhodné na tieto upozorniť. Ďalej je možné očakávať, že s pokračujúcimi úspechmi molekulových a genetických štúdií budú definované ďalšie neoplastické jednotky a tie súčasne budú presnejšie subklasifikované a tým aj špecificky liečiteľné.

Literatúra

1. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press: Lyon 2002.
2. Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology* 2006; 48: 3-12.
3. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th Ed, IARC Press: Lyon, 2013.
4. Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology* 2014; 64(1): 2-11.
5. Deyrup ET, Weiss SW. Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world. *Histopathology* 2006; 48: 42-50.
6. Chibon F, Lagarde P, Salas S, et al. Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nat Med* 2010; 16: 781-787.
7. Zambo I, Veselý K. WHO klasifikace nádoru měkkých tkaní a kostí 2013: hlavní změny oproti 3. vydání. *Čes.-slov. Patol.*, 50, 2014, No. 2, 64-70.