

# **VÝZNAM TELEHEMATOLOGIE PRO DIAGNOSTIKU A VÝUKU HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT**

## ***IMPORTANCE OF TELEHEMATOLOGY PRO DIAGNOSTICS AND TEACHNING OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES***

*A. Buliková, J. Kissová, M. Antošová, I. Trnavská, O. Zapletal, B.  
Jordánová, S. Valníček, E. Kubíková, M. Penka*

Oddělení klinické hematologie, FN Brno

### **Abstrakt**

Diagnostika hematologických malignit doznala v posledních dvou desetiletích značných změn v souvislosti se zavedením moderních diagnostických metod, jakými jsou imunocytoogie, imunohistochemie, řada vyšetřovacích postupů založených na cytogenetické a molekulárně-biologické analýze. Celý tento proces se odrazil v přijetí WHO klasifikace nádorů hemopoetických a lymfopoetických tkání v roce 2001 a i nadále se rozvíjí, jak jsme tomu byli svědky na podzim roku 2008, kdy byla publikována rozsáhlá revize této klasifikace. Z tohoto pohledu je hematologická cytologická diagnostika nádorů postavena před nový úkol, a to najít si své jasné postavení v kontextu metod doplňujících. Projekt „telehematologie“, tak jak je na našem pracovišti spolu s IBA rozvíjen, je založen právě na takovémto komplexním pojetí diagnostiky hematologických malignit se zpětnou charakterizací jasných morfologických rysů daných již známou konečnou diagnózou. V této podobě může sloužit jako mocný nástroj jak pregraduální výuky pro mediky a zdravotní laboranty, ale i výuky postgraduální včetně celoživotního vzdělávání hematologů. V samotném diagnostickém procesu jsou možnosti rutinního využití limitovány zejména přístrojovým vybavením konzultujícího centra.

### **Abstract**

Diagnostic procedure in haematological tumours has gone through marked changes in the context of the introduction of new diagnostics assays such as immunocytology, immunohistochemistry, a series of investigative procedures based on the cytogenetic and molecular- biologic analyses during the last twenty years. The whole procedure had been reflected in acceptance of WHO classification of haematopoietic and lymphoid tissues in 2001 and it continues to evolve, as we have been witness at the autumn of 2008, when the extensive revision of this classification was published. In this point of view the hematologic cytology of tumours faces a new role which is to find its clear position in context of other additional methods. Project “telehematology” as it has been developed in collaboration of our department and IBA is based on such a comprehensive concept of diagnosis of haematological malignancies with reversal characterisation of clear

morphological features given by known final diagnose. In this form it can serve as a powerful instrument of education for medical students and laboratory assistants and also of post gradual training including lifelong learning of haematologists. In diagnostic process itself, the possibilities of routine utilisation are limited, in particular by machine equipment of consulting centre.

## **Diagnostika hematologických malignit**

Cytologické vyšetření nátěrů periferní krve a kostní dřeně bylo v minulosti základním kamenem diagnostiky nádorových onemocnění krve a krvetvorných orgánů a po několik desetiletí bylo spolu s cytochemickým barvením pro řadu hematologickým malignit vyšetřením jediným (citace FAB první). S postupem let se ukázalo, že nádory krvetvorných orgánů jsou extrémně heterogenní skupinou onemocnění s různým klinickým obrazem, různým laboratorním vyjádřením a zejména s různou prognózou. V této souvislosti se začaly v posledních dvou desetiletích minulého století pro hematologickou diagnostiku využívat další metody, které buď zpřesňovaly původ nádorového klonu – zde zejména metody imunocytochemické či imunohistochemické diagnostiky, nebo odhalovaly klonální nádorovou populaci na subcelulární úrovni, jak to umožňují metody cytogenetické a molekulárně genetické. Zapojení těchto diagnostických postupů nejen vedlo ke stanovení široké škály nových diagnostických jednotek, ale současně u řady z nich napomohlo k odhalení patofyziologických mechanismů vzniku těchto nádorů, což lze dnes využít i terapeuticky. Tento vývoj diagnostických možností vedl k tomu, že se objevila řada nových diagnostických schémat pro různé typy hematologických malignit (přehled viz tabulka č. 1) (1-6), přičemž tato byla pro rutinní praxi využívána nesystematicky a každé pracoviště se přiklábělo na základě svých zkušeností k jinému postupu. Z tohoto pohledu bylo nezbytné zavést všeobecně akceptovatelný systém pro diagnostiku hematologických nádorů, který přinesla WHO klasifikace nádorů hemopoetických a lymfoidních tkání (4) v roce 2001. Ta totiž definovala nejen nutné diagnostické procesy, ale současně také prognostický význam jednotlivých nosologických jednotek a navíc vznikala po dobu šesti let za účasti řady odborníků různých profesí tj. kliniků, odborníků na cytologickou, histologickou, imunofenotypizační, cytogenetickou i molekulární diagnostiku. Tyto skutečnosti se staly nakonec podstatné pro to, že se tato klasifikace stala akceptovatelnou pro širokou odbornou veřejnost, která se účastní diagnostiky a léčby hematologických nádorů. Práce odborníků, kteří se na této klasifikaci podíleli, ovšem neustrnula a nové vědecké poznatky podstatné pro diagnózu hematologických malignit jsou v pracovních skupinách neustále diskutovány. To vedlo v roce 2008 ke zveřejnění nové klasifikace (6), která odrazila zásadní poznatky zejména v oblasti molekulárně genetické diagnostiky.

Tabulka č. 1: přehled nejdůležitějších klasifikací hematologických a lymfopoetických nádorů a jejich revizí

Akutní leukémie		Myeloproliferativní choroby		Lymfoproliferativní choroby	
FAB	1976	PVSG	1975	Rappaportova	1956
	1981	TVSG	1997	Lukesova-Colinsova	1975
	1985		1999	Lennertova	1978
	1991	WHO	2001	„working formulation“	1982
MIC	1985		2008	Kielská	1990
REAL	1994	ECP	2002	REAL	1994
WHO	2001		2005	WHO	2001
	2008	ECMP	2007		2008

Jaká je vlastně role běžné cytologické hematologické diagnostiky pro stanovení diagnózy nádoru hemopoetických či lymfoidních tkání v současné době, která vyžaduje použití komplexního přístupu s použitím metod imunocytologických, imunohistochemických, cytogenetických i molekulárně-genetických? Podstatným faktem je její rozšířenost, kdy každá laboratoř zajišťující běžný diferenciální rozpočet krevních elementů by měla být schopna rozpoznat případy, které je nutné podrobit dalšímu diagnostickému procesu. Navíc, jistá erudice v této oblasti, může být nápomocna v rozsahu následných diagnostických metod; to znamená, že v některých případech může hematolog znaly morfologických nálezů stanovit diagnózu s vysokou pravděpodobností, jež může být jen ověřena cíleným molekulárně genetickým nálezem - zde například diagnóza promyelocytární leukémie, diagnóza dalších akutních myeloidních leukémií s reciprokou translokací jako je t(8;21) resp. RUNX1-RUNX1T1, nebo akutní myeloidní leukémie s inverzí či translokací chromozomu 16 resp. CBFβ-MYH11. To jsou jen příklady stavů, kde může být hematologická cytologická diagnostika významně přínosná, bez ohledu na to, že bez stanovení běžného krevního obrazu a diferenciálního rozpočtu nátěru kostní dřeně a periferní krve, se žádná diagnóza hematologického nádoru neobejde, byť by bylo následně potřeba řady dalších laboratorních metod.

## Projekt telehematologie

Projekt telehematologie byl iniciován ve společné kooperaci Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Brno a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy Univerzity Brno v roce 2006. Pracoviště první zmíněné přineslo odborné zkušenosti v hematologické cytologické diagnostice, pracoviště druhé pak kompletní softwarové zabezpečení a jeho další udržování, finanční podporu pak přinesl zejména rozvojový projekt MČMT č. 185/2005. O tom, jak je celý projekt strukturován, bylo na tomto fóru a na dalších odborných kongresech

opakovaně diskutováno (7-13). V zásadě jde o využití webového archívu snímků a k němu připojených telehematologických stanic s tím, že snímky zde uložené mohou být s patřičným odborným komentářem využity pro výuku, resp. s cíleným dotazem či názorem využity pro aktuální odbornou konzultaci.

Od prvnopočátku se stala „páteří“ resp. kmenem pro archivaci digitálních výukových snímků WHO klasifikace nádorových onemocnění hematologických a lymfatických tkání (4). V edukační části se snažíme formou tzv. „case reports“ u pacientů s již známou diagnózou, která je stanovena na základě komplexního diagnostického přístupu (tj. klinický nález Interní hemato-onkologická klinika FN Brno, cytologie a cytochemie periferní krve a kostní dřeně Oddělení klinické hematologie FN Brno, histologie a imunohistochemie resp. molekulární cytologická diagnostika Patologicko-anatomický ústav LF Masarykovy University Brno, imunofenotypizace periferní krve a kostní dřeně - speciální laboratoř Interní hemato-onkologická klinika FN Brno, cytogenetika a její modality – Oddělení lékařské genetiky FN Brno, molekulární genetická vyšetření - speciální laboratoř Interní hemato-onkologická klinika FN Brno, diagnostické tkáňové kultivace – Oddělení klinické hematologie FN Brno) zdůraznit běžně, a nebo i vzácně přítomné známky v morfologickém cytologickém hodnocení, které mohou napomoci k tomu, že diagnóza se stává po rutinním prohlédnutí nátěru periferní krve či kostní dřeně suspektní či nejméně indikována pro další diagnostický proces. Změny v komplexním diagnostickém přístupu dané všeobecným konsenzem, jsou nejen v průběhu vlastního diagnostického procesu, ale i v projektu telehematologie, všeobecně akceptovány.

Z tohoto důvodu bylo všemi zúčastněnými projektu telehematologie věnováno v posledních měsících značné úsilí v akceptování všech změn, nových přestav, výsledků jednotlivých vyšetření a zejména v přijetí diagnosticko-prognostického přístupu u všech nádorových chorob (6).

Takto připravený projekt však pro své fungování a zejména pro využití pro diagnostiku či edukaci v problematice hematologických malignit, vyžaduje naplnění řady nezbytných podmínek:

### **Připravenost autorů a garantů případových studií**

Vzhledem k tomu, že jsme v poslední době svědky exponenciálního nárůstu poznatků v oblasti diagnostiky hematologických malignit, nelze spoléhat u autorů a garantů na zatím dosaženou erudici, jíž je minimálně prokázána odborná zkušenost (tj. ukončené postgraduální vzdělávání v hematologii a transfuzní službě u laboratorních pracovníků, nástavbová atestace z hematologie a transfuzní služby u lékařů). Na Oddělení klinické hematologie FN Brno klademe důraz na to, aby se odborní garanti a dle možností i autoři projektu průběžně vzdělávali v uvedené problematice. Tuto

odbornou erudici jsme doposud vždy směřovali k pravidelnému navštěvování výukových kurzů Evropské hematologické asociace resp. Evropské hematologické školy (přehled předkládá tabulka č. 2).

Tabulka č. 2. přehled workshopů se zaměřením na diagnostiku hematologických nádorů navštívených autory webového atlasu projektu telehematologie

rok	místo	název akce	počet účastníků z OKH
1999	Londýn	The 8th European tutorial on haematopathology	1
2000	Londýn	The 9th European tutorial on haematopathology	1
2001	Londýn	The 10th European tutorial on haematopathology	2
2003	Mnichov	The diagnostic workshop of European LeukemiaNet	2
2005	Londýn	The 18th Annual course advanced haematopathology	1
2005	Řím	The 2nd EHA/ESH diagnostic work-up of haematological malignancies (lymphoid)	2
2006	Řím	The 3rd EHA/ESH diagnostic work-up for haematological malignancies (myeloid)	2
2008	Paříž	EHA/ESH hematology tutorial (anemia and myelodysplasia)	2
2008	Dublin	EHA/ESH tutorial on haematological malignancies (myeloid)	2
2009	Tallin	EHA/ESH diagnostic work-up of haematological malignancies (lymphoid)	2
2009	Vídeň	EHA/ESH diagnostic work-up of hematological malignancies (chronic malignancies)	3

Dalším přínosem nejen pro vlastní diagnostiku nádorových hematologických onemocnění, ale i pro projekt telehematologie, je organizování „hematologických diagnostických seminářů“, které se na našem pracovišti konají pravidelně jednou týdně. Zde je za účasti kliniků,

odborníků na hematologickou cytologickou diagnostiku, patologů, odborníků z cytogenetické laboratoře a se znalostí nálezů imunocytoologie kompletizována každá nová diagnóza nádorového onemocnění. Tyto informace jsou pak zdrojem, z nějž lze čerpat případové studie s kompletně provedenou diagnostikou pro výukovou část atlasu.

Oddělení klinické hematologie FN Brno včetně své pediatrické části na pracovišti dětské medicíny FN Brno lze považovat za největší zařízení svého druhu v ČR. To se týká i počtu vyšetřených nátěrů kostní dřeně (přehled z předchozích let dle dostupných dat pro srovnání s jinými pracovišti předkládá tabulka č. 3). Tato skutečnost nadále zvyšuje odbornou erudici zainteresovaných pracovníků a tím i těch, kdo participují na projektu telehematologie.

Tabulka č. 3. srovnání počtu vyšetření cytologie kostní dřeně na velkých pracovištích v ČR (zdroj – ročenky jednotlivých pracovišť)

pracoviště	2005	2006	2007
OKH FN Brno	2210	2446	2578
OKH FN Hradec Králové	1156	1162	1141
ÚHKT, Praha	1452	1369	1492

### **Připravenost přístrojová**

Vzhledem k již tříleté zkušenosti s digitalizací nálezů cytologické morfologické diagnostiky v hematologii lze beze vší pochybnosti konstatovat, že dokonalá zobrazovací technika je pro vytváření webového atlasu nálezů zcela nezbytnou. Jen náležitá souhra na linii „mikroskop – kamera/fotoaparát – grafická úprava digitálního obrazu – webové úložiště - monitor“ umožňuje vytvořit fotodokumentaci v takové kvalitě, kterou lze využít pro výukové účely.

### **Připravenost softwarová**

Softwarové zabezpečení projektu telehematologie je plně zabezpečeno pracovníky Institutu biostatistiky a analýz MU Brno. Z tohoto pohledu jsou „autoři“ a „garanti“ případových studií ve webovém atlasu pouhými uživateli, kteří na pravidelných schůzkách s autory webového portálu stanovují odborné požadavky na změny již vytvořené struktury. V tomto roce šlo o kompletní přepracování diagnostického kmenu, neboť tato potřeba vyplynula z přepracované WHO klasifikace hematologických nádorů (6). Zde se projevila výhoda e-learningové verze atlasu; v knižní podobě byly jak atlas hematologických malignit (14), tak i učebnice hematologie (15) vydány teprve nedávno, nicméně tato podoba již žádné úpravy či doplnění neumožňuje. Dle našich zkušeností je úzká spolupráce jednotlivých účastníků projektu telehematologie nezbytnou podmínkou náležitého a smysluplného fungování našeho záměru.

## **Využití pro výuku**

Výukový program v hematologické cyto-morfologické diagnostice se doznal poměrně značného rozšíření se zavedením bakalářského studia oboru Zdravotní laborant od roku 2005. Zejména těmito studenty Lékařské fakulty MU Brno je webový hematologický atlas nejčastěji využíván, i když na něj odkazujeme i při výuce interního lékařství. Vzhledem k tomu, že je celý portál koncipován formou případových studií, lze z něj čerpat znalosti o kompletním diagnostickém procesu pro jednotlivé typy hematologických nádorů, což ocení lékaři v postgraduálním vzdělávání v přípravě na atestaci z hematologie a transfuzní služby. Snažíme se i o zařazení vzácných nálezů v kostní dřeni a tím jsme nápomocni dalšímu vzdělávání i pro lékaře hematology z pracovišť, která podobné případy řeší méně často.

## **Využití pro diagnostiku**

Softwarové řešení celého projektu bylo od počátku koncipováno tak, aby umožňovalo vzdálené konzultace mezi hematologickými pracovišti. Z tohoto pohledu jsme na podzim 2008 oslovili několik odborníků v hematologické cytologické diagnostice, kteří současně reprezentovali různá místa, na nichž je diagnostika hematologických nádorů prováděna. Při diskusi vyvstnul problém, který se zatím nepodařilo uspokojivým způsobem vyřešit. Jde o to, že ta pracoviště, která mají dostatečně kvalitní zobrazovací techniku, již by bylo možné případ na webový portál převést, jsou již na takové odborné úrovni, že konzultaci nálezů využívají velmi zřídka. Naopak ti, kteří by konzultaci nálezů ocenili, obvykle nedisponují takovým finančním zabezpečením, které by umožňovalo nutné technické vybavení a je pro ně jednodušší zaslat ke konzultaci přímo vytvořený preparát.

To je nejpravděpodobnějším důvodem, proč tento způsob druhého čtení hematologických diagnostických nálezů nedoznal doposud významnějšího rozšíření a zůstává prakticky realizován v několika málo laboratořích.

## **Závěr**

Shrneme-li, jaký přínos má projekt telehematologie v hematologické onkologické diagnostice, zdá se dle dosavadních zkušeností, že je projektem především edukačním. Zvolená forma hematologického atlasu na webových stránkách s možností zásahů včetně poměrně zásadních změn struktury ukládání jednotlivých případů umožňuje především pružně reagovat na explozivní nárůst poznatků, které jsou v moderním diagnostickém pojetí v onko-hematologii široce využívány a to i v rutinní klinické praxi.

## Poděkování

Celý autorský kolektiv článku si dovoluje poděkovat za dlouhodobou spolupráci na celém projektu pracovníkům Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy Univerzity a zejména jejich koordinátorovi ing. Danielu Schwarzovi, PhD. Bez jejich odborné podpory by nebyla možná ani tato publikace.

## Literatura

- [1] Mufti GJ, Flandrin G, Schaefer H-E, Sandberg AA, Kanfer EJ: An atlas of malignant haematology, cytology, histology and cytogenetics. Martin Dunitz Ltd, London 1997; ISBN 1-85317-054-2: pp 424
- [2] Michiels JJ, Kvasnicka HM, Thiele. Myeloproliferative disorders. Verlag ME- Uwe Grunwald 2005; pp 112, ISBN 3-9808075-6-8
- [3] Michiels JJ, De Raeve H, Berneman Z. et al. The 2001 World Health Organization and Updated European Clinical and Pathological criteria for the diagnostics, classification, and staging of the Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 307-340
- [4] Jaffé ES, Harris NL, Stein J, Vardiman JW (Eds). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press: Lyon 2001: ISBN pp 351
- [5] Michiels JJ, DeReacve H, Hebeda K et al. WHO bone marrow features and European clinical, molecular, and pathological (ECMP) criteria for the diagnosis of myeloproliferative disorders. *Leukemia research* 2007; 31: 1031-1038
- [6] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. (Eds): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC: Lyon 2008: ISBN 978-92-832-2431-0: pp 439
- [7] Penka M, et al.: Telehematologie jako projekt vedoucí k prohloubení jednoho z významných interdisciplinárních oborů. In RITM report I : Informační technologie a telemedicína ve výuce zdravotnických oborů. Brno: Masarykova univerzita, 2005. ISBN 80-210-3924-8, s.81–84. 11.11.2005, Brno
- [8] Penka M, et al.: Telehematologie: společné řešení pro edukační obrazový archiv a vzdálené konzultace. In RITM report II : Moderní metody výuky lékařských oborů pomocí informačních technologií a telemedicíny. Brno:



Masarykova univerzita, 2006. ISBN 80-210-4213-3, s.79–83. 15.11.2006, Brno.

- [9] Schwarz D, Dušek L: Webový portál LF MU pro multimediální podporu výuky klinických a zdravotnických oborů. Multimediální podpora výuky klinických a zdravotních oborů /on line/. 2006 /cit. 2008-03-11/. Dostupný z [www:<http“//portal.med.muni.cz>](http://portal.med.muni.cz) ISSN 1801-6103
- [10] Schwarz D, Penka M, Dušek L. Hematoonkologie v telehematologii: ICT řešení webového archivu. In Edukační sborník 31. Brněnské onkologické dny a 21. Konference pro sestry a laboranty. Brno : Masarykův onkologický ústav, 2007. ISBN 978-80-86793-09-2, s. 58-60. 23.5.2007, Brno.
- [11] Schwarz D, Penka M, Dušek L. ICT řešení pro sdílené obrazové úložiště v telehematologii. In Sborník 7. česko-slovenské konference Trendy v biomedicinském inženýrství. Kladno : ČVUT v Praze, 2007. ISBN 978-80-01-03777-5, s. 72-75. 11.9.2007, Kladno.
- [12] Schwarz D, Penka M, Dušek L, Brabec P. Telehematology - ICT solution of a shared digital image repository. In Proceedings of the First International Conference on Health Informatics HEALTHINF 2008. Funchal, Madeira - Portugal : INSTICC Press, 2008. ISBN 978-989-8111-19-7, s. 168-171. 28.1.2008, Madeira-Portugal.
- [13] Kissová J, Buliková A, Penka M, Zapletal O, Schwarz D, Trnavská I, Antošová M, Hoblová J, Dušek L. Odborné atributy Telehematologie – naše dosavadní zkušenosti. In. Sborník přednášek MEFANET 2008. Brno: MSD, 2008. ISBN 978-80-7392-065-4, 21.11.2008, Brno.
- [14] Kačírková P, Campr V. Hematoonkologický atlas krve a kostní dřeně. Grada Publishing a.s., Praha 2007; pp 304, ISBN 978-80-247-1853-8
- [15] Penka M, Buliková A, a kolektiv. Neonkologická hematologie. 2. doplněné a zcela přepracované vydání. Grada Publishing a.s., Praha 2009; pp240. ISBN 978-80-247-2299-3