

PATOLOGIE NÁDORŮ V DĚTSKÉM A DOSPÍVAJÍCÍM VĚKU VE SVĚTLE NOVÝCH DIAGNOSTICKÝCH PŘÍSTUPŮ

PATHOLOGY OF TUMORS IN A PEDIATRIC AGE GROUP AND IN ADOLESCENTS IN THE LIGHT OF NEWER DIAGNOSTIC APPROACHES

KODET R.

ÚSTAV PATOLOGIE A MOLEKULÁRNÍ MEDICÍNY, UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE, 2. LF A FN V MOTOLE, PRAHA

Souhrn: Diagnostika nádorů dětského věku patologem je specializovaná a vyžaduje dlouhodobý výcvik. Od roku 1974 vede na pracovišti Morfologický registr dětských nádorů. Do konce roku 2002 je v registru archivováno 3 864 dětí a mladistvých do 18 let věku se zhoubnými nádory, 417 nemocných s nádory nejistých biologických vlastností a 3 242 dětí s nádory benigní povahy a s afekcemi připomínajícími nádory. Registr slouží k prohlubování znalostí v uvedené problematice a jako zdroj informací a uchovaných tkání pro další studium. Základem diagnostiky nádorů dětského věku je histopatologické vyšetření a klasifikace nádorů s podporou diagnostiky na proteinové úrovni (imunohistochemie); podpůrnou funkci má diagnostika ultrastrukturální, hybridizační techniky a rozvíjející se metody prokazující změny na úrovni nukleových kyselin. Ke komplexnímu laboratornímu přístupu je zapotřebí úzká spolupráce s chirurgickými obory – bioptický materiál musí být do rukou patologa doručen nativní a ve sterilní formě. Patolog stanoví základní diagnózu a podílí se na odběrech reprezentativní nádorové tkáně pro další specializovaná vyšetření – cytogenetické, vyšetření průtokovou cytometrií a tzv. vyšetření molekulární (diagnostika DNA a RNA). Kromě přesné histopatologické diagnózy dosahujeme týmovou a mezioborovou spoluprací přesnější charakterizace nádorů.

Clíčová slova: nádory dětského věku, bioptická diagnostika, metody, morfologický registr

Summary: Pathology diagnostics of tumors in childhood requires a long term experience. Since 1974 we started the Morphological Registry of Tumors in Childhood. By the end of 2002 there are 3 864 children and adolescents up to 18 years of age with malignant tumors, 417 patients with tumors of uncertain biological properties and 3 242 children with benign tumors and diseases mimicking neoplasms. The registry serves as a source of education in the problematic, and as a source of information and preserved tissues for a continuous research. Histopathological diagnosis is a basis for the diagnostic process and classification of tumors in children. In recent years a support of protein identification with the use of immunohistochemistry is necessary; diagnostics at the ultrastructural level is also useful; hybridization techniques and developing methods demonstrating molecular changes at the level of nucleic acids are becoming more important. To achieve a complex laboratory approach to the diagnosis a close collaboration with departments of surgery becomes inevitable – the biologic material should be submitted fresh and sterile to the hands of a pathologist. The pathologist establishes the diagnosis and participates at the sampling of a representative tumor tissue for other specialized investigations – cytogenetics, flow cytometry and molecular diagnostics (DNA and RNA analysis). Working in a team we achieve a precise histopathologic diagnosis and due to an interdisciplinary approach we may better characterize the nature of the tumors.

Key words: tumors in childhood and adolescents, histopathology diagnostics, methods, morphological registry

Nádory dětského věku jsou specifickými věkově a histogeneticky relativně ohraničenými nosologickými jednotkami. Patolog se v běžné bioptické diagnostice s nádory dětského věku nesetkává pravidelně jako je tomu s maligními nádory dospělých, mezi kterými převažují epitelové nádory - karcinomy. Histopatologická diagnostika nádorů dětského věku vyžaduje určitou praxi, i když v klasických formách lze tyto nádory mikroskopicky dobře rozpoznávat (1). Protože se však běžně setkáváme s velkými rozdíly ve stupni diferenciaci nádorů dětského věku, bývá u některých kategorií diagnostika problematická a vyžaduje kromě metod klasického histologického zpracování a barvení tkání využívat vyšetření ultrastrukturální a zejména metody imunohistochemické a nověji i metody DNA a RNA analýzy.

Morfologický registr dětských nádorů. Na základě těsné vazby Ústavu patologie s Klinikou dětské onkologie a se vznikem potřeby soustředit pediatrickou onkopatologickou problematiku jsme po vzoru anglického registru dětských nádorů „Manchester Children's Tumour Registry“ založili Morfologický registr dětských nádorů. Vznikal v době konstituce Kliniky dětské onkologie, tedy před dvaceti lety. Protože jsme však spolupracovali s profesorem Kouteckým a jeho týmem již celou

řadu let předtím, registr jsme postupně zpracovali až do období, kdy naše pracoviště začalo systematicky vyšetřovat nádory dětského věku, tedy od roku 1974. Zdánilivě jednoduchá agenda však svou náročností překonala veškerá naše očekávání a v podstatě byl založen malý ústav v ústavu. Soustředili jsme všechny bioptický materiál v histologických preparátech do kartotéčně archivovatelné podoby a vybrali jsme a nově uspořádali archivaci tkáňových bločků zalitých do parafinu. Zároveň jsme v případech úmrtí nemocných archivovali veškerou pitvně dokumentaci a materiál odebraný při pitvě. Principem registru bylo a je sdružit veškerá vyšetření od jednoho nemocného do jednoho celku na rozdíl od ostatních bioptických vyšetření, archivovaných podle data příjmu vyšetření. Záležitost, která je dnes v době počítačů snadná, se tehdy vymykala běžné praxi s archivací bioptických vzorků. Práce na registru byla a je stále náročná. Zdá se již samozřejmostí, že celý registr je uložen v počítačové podobě. Avšak léta 1974 až 1999, kdy jsme zakládali jednotlivé nemocné do samostatně vedené databáze byla lety systematické práce. Udržoval jsem registr až na výjimky sám, většinou po večerech nebo po volných dnech až do roku 1999, kdy již bylo zapotřebí pomoci ze strany laboratoře i síly administrativní. Kromě tkání fixovaných a zalitých do parafi-

nu dlouhodobě se registr od roku 1998 rozrůstá o zmrazené vzorky uchovávané v hlubokomrazících boxech.

Pro orientaci uvádíme jednoduchý početní přehled registrovaných dětí. Do konce roku 2002 jsme v Morfologickém registru dětských nádorů archivovali celkem 7 575 vyšetřených nemocných dětí. Děti s maligními onemocněními bylo 3 864 (51%), s benigními nádory a nádorům podobnými afekcemi bylo 3 242, s nádory o neurčitěm biologickém chování 417 a po stránce histologické klasifikace zůstává nezařazeno 52 případů. Význam registru zhodnotíme v samostatném sdělení při příležitosti 30 let jeho trvání, tedy v roce 2004. Morfologický registr nádorů dětského věku a zkušenosti s retrospektivním i prospektivním vyšetřováním bioptických (i nekropických) vzorků umožnily pracovišti specializaci v oboru diagnostiky nádorů dětského věku. Hodnota registru spočívá především v jedinečnosti ucelené archivovaných případů. Má doškolovací charakter. Je však především zdrojem studia a dalšího poznávání vlastností nádorů dětského věku. Některé publikační výstupy založené na studiu nádorů dětského věku soustředěných v registru uvádíme pro orientaci v závěru (2-9).

Diagnostické přístupy. Klasifikace nádorů dětského věku do jednotlivých podskupin zohledňuje naši schopnost rozpoznat typ nádorových buněk a podle toho je přiřadit do příslušné kategorie. Tradičním diagnostickým nástrojem je *histopatologický přístup* s přehlednými a specializovanými barvenými, který v rukou zkušeného patologa pro stanovení základní diagnózy v mnoha případech dostačuje. V posledních dvaceti letech má však v přesném vymezení jednotlivých podskupin nádorů dětského věku velký význam *imunohistochemická detekce* exprese nádorově příznačných proteinů na základě reakce antigenů s protilátkou. Tu využíváme především tam, kde identifikace nádorových buněk na histologické úrovni není jednoznačná a formovaný diagnostický názor se musí opřít o další rysy nádoru, které nejsou na úrovni běžného histologického barvení zřetelné. Například u níže diferencovaných nádorů schopných diferenciací v buňky kosterní svaloviny, rhabdomyosarkomů, můžeme prokazovat celou řadu nádorově specifických proteinů (10). Můžeme je schematicky rozdělit na proteiny tvořící buněčný skelet - cytoskeletální proteiny (v uvedeném případě především desmin), na proteiny kontraktilní (například sarkomerický aktin) a na proteiny regulační (například myogenin, protein ze skupiny svalově specifických transkripčních faktorů). V jiných případech využíváme detekce proteinů specifických pro různá organela buněk (např. lysosomy) nebo specifických sekrečních produktů (např. neurosekreční granula buněk u neuroblastomů) (4). Běžně se vyšetřují antigenní epitopy membrán nádorových buněk (molekuly řazené v systému zvaném CD – cluster of differentiation), zejména u nádorů lymfoidní povahy (lymfomů), ale např. i u nádorů skupiny Ewingova sarkomu/periferního neuroepiteliomu. Některé nádory jsou charakterizované expresí aberantně se vyskytujících proteinů. Například tzv. myofibroblastický tumor exprimuje protein nazvaný ALK-1, který se fyziologicky v postnatálním organismu nevyskytuje. Imunohistochemicky je možné prokazovat i aberantní chimerické proteiny, nebo jejich komponenty. Jako příklad může sloužit tzv. anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL), který zejména v dětském věku exprimuje produkt hybridního genu ALK/NPM (nejčastěji). V tomto případě je opět zavzat protein ALK-1, avšak jen jeho část spojená s částí proteinu kódovaného genem NPM. Takto vzniklý chimerický protein je možné identifikovat příslušnými protilátkami. Imunohistochemickým přístupem lze tedy vymežit i nejméně diferencované nádory.

Bylo by však chybou se domnívat, že průkaz jednoho proteinu by mohl stačit ke stanovení linie diferenciací příslušného nádoru nebo dokonce k jeho diagnóze. Například zmiňovaný cytoskeletální protein, desmin, se podílí na stavbě kosterní svaloviny, hladké svaloviny a vzácněji může být exprimován v myofibroblastech. Průkaz jediného typu proteinu nelze tedy považovat za univerzální klíč k diagnóze. Histopatologická

diagnóza by měla být vždy průnikem různých diagnostických přístupů. U méně častých nádorů, jakými jsou nádory dětského věku, by diagnóza měla být založena především o zkušenosti patologa v oblasti klasické histologie nádorů a teprve druhotně podpořena diagnostikou imunohistochemickou. I v této oblasti je třeba systematickým cvikem získávat zkušenosti, osvojovat nové technické postupy a především se učit správné interpretaci výsledků jednotlivých vyšetření.

Před obdobím rozvoje novějších diagnostických přístupů jsme využívali k rozpoznání jemných buněčných struktur specifických pro určitý typ nádorových buněk vyšetření pomocí transmisní *elektronové mikroskopie* (11, 12). Tímto přístupem jsme stále schopni diagnostiku naplnit (např. identifikaci buněčných typů – neuroblastů, Schwannových buněk, buněk rhabdomyoblastické povahy a mnoha dalších). Význam elektronové mikroskopie v praktické diagnostice nádorů obecně však ustoupil imunohistochemickému vyšetření. Důležitou roli elektronová mikroskopie stále má a odběr tkáně pro toto vyšetření bychom měli vždy zajistit. Platí zásada, že komplementarita jednotlivých vyšetření, zejména při rozpacích nad interpretací výsledků jednoho postupu, je velmi důležitá.

V minulosti byla často diskutována *cytologická diagnostika* nádorů dětského věku. Ta je v některých zahraničních laboratořích zavedena (většinou tzv. tenkojehlová cytologie), avšak u nádorů dětského věku jde spíše o výjimečně používaný přístup. V každém případě musí být v rukou zkušeného cytologa, který nádory dětského věku pravidelně vyšetřuje a disponuje dobře zavedenými metodami imunohistochemie, případně navazuje dalšími specializovanými vyšetřeními (PCR – polymerázovou řetězovou reakcí při DNA a RNA diagnostice, FISH – fluorescenční *in situ* hybridizací při identifikaci genů nebo chromosomálních lokusů). Ve větším procentu případů než u dospělých je u nádorů dětského věku nutné počítat s tím, že cytologické vyšetření je třeba doplnit klasickým vyšetřením bioptickým.

V posledním desetiletí vstupují do diagnostiky nádorů dětského věku poznatky o *molekulárních poruchách*, které se podílejí na onkogenezi. Pod nimi se běžně rozumí změny na úrovni DNA a RNA. Rozvoj metod identifikujících tyto patologické děje je v současnosti progresivní. Příkladem je využití při detekci tzv. minimální residuální nemoci (leukémie, lymfomy, rhabdomyosarkomy, neuroblastomy). Ukazuje se však, že důležitý efekt změn DNA a RNA je na úrovni buněčné stavby a funkce proteinů, protože právě proteiny jsou konečným výsledkem patogenetického děje s funkčním dopadem. Jednou z cest diagnostického využití rozpoznání těchto změn je právě zmiňovaná imunohistochemická detekce exprese proteinů. Proteinová diagnostika obecně bude mít stále větší význam, protože kromě identifikace nádorově příznačných antigenních epitopů přesně vymezuje i aktuální situaci v buňce (např. buněčnou kinetiku). V praktické diagnostice větších center zabývajících se patologií nádorů dětského věku je v současné době v rutinním laboratorním využití diagnostika PCR a RT-PCR, která slouží k identifikaci specifických genových změn, velmi často translokací. V současné době je na našem pracovišti využívána tato metodika ke stanovení klonality u lymfoproliferativních onemocnění (zejména u maligních lymfomů) (9), k doplnění diagnostiky u alveolárních rhabdomyosarkomů – t(2;13) s fúzí genů PAX3/FKHR a t(1;13) s fúzí genů PAX7/FKHR a v dětském věku méně častých synoviálních sarkomů – detekce t(X;18) s fúzí genů SYT (SSXT) a SSX1 nebo SSX2. Vymezení typu translokace u obou onemocnění má potenciálně prognostický význam. O molekulární diagnostice skupiny Ewingova sarkomu/PNET je pojednáno v jiném sdělení tohoto panelu. Některé další jednotky jsou natolik vzácné, že z praktického hlediska je zatím problematické zavádět PCR / RT-PCR do diagnostiky. Takovým příkladem je kongenitální (infantilní) fibrosarkom s translokací t(12;15) se vznikem fúzního produktu genů ETV6 a NTRK3. Nádor je dobře diagnostikovatelný morfologicky, mívá po chi-

rurgickém ošetření příznivý průběh a jeho sledování na molekulární úrovni není z hlediska praktické diagnostiky zapotřebí. Obecně platí, že u všech nádorových onemocnění, a to i u těch, které mají charakteristické změny na úrovni DNA/RNA je základem diagnóza stanovená morfologickým vyšetřením.

Podobně jako v terapeutickém přístupu k nádorům dětského věku za pomoci odborníků s různou specializací (chirurgickou, chemoterapeutickou, radiační, imunologickou) je třeba přistupovat i k diagnostickému procesu. Správná diagnóza nádoru a jeho bližší charakterizace jsou od samého počátku pro další postupy klíčové. Proto by měl patolog zkušený v problematice histopatologie, imunohistochemie, případně dalších metod úzce spolupracovat s dalšími odborníky, zejména z oblasti cytogenetiky, molekulární biologie a dalších vyšetřovacích metod, např. průtokové cytometrie. Není možné si představit, že jedno pracoviště může v diagnostice komplexně obsáhnout celou problematiku. Dělbá činnost je tedy nutností a měla by být samozřejmá. Patolog v tomto ohledu naplňuje úlohu partnera, který může významně přispět k správnému a cílenému odběru nádorové tkáně pro jednotlivá specializovaná vyšetření.

Možnosti aplikace molekulární diagnostiky i dalších specializovaných vyšetření komplikují tradiční návyky „chirurgického“ přístupu k ošetření excidovaného nebo resekovaného nádoru – fixace ve formolu. Tento postup se stává opožděním a v dnešní době jej u plánovaných výkonů považujeme již za chybný.

Doporučený postup k ošetření nádorové tkáně. K vyšetření tkáně patologem je třeba v každém případě dodat *materiál čerstvý*, pokud možno co nejdříve po vyjmutí z těla nemocného. Patolog je měl postupovat následovně. Po zhodnocení makroskopického vzorku, posouzení jeho okrajů a vztahů k jiným tkáním, které mohou být v okolí nádoru by patolog měl neprodleně odebrat sterilní vzorek nádoru do transportního média pro *cytogenetické vyšetření*. Musí přitom nabýt přesvědčení, že odebrá reprezentativní část nádoru, pokud možno vitální. Vzorek přitom nemusí být velký, stačí částička velká několik milimetrů. Další postup již nevyžaduje sterilní podmínky odběrů. *Paralelní tkáň* k odběru pro cytogenetiku zrcadlově exciduje a příslušný bloček *zamrazí*. Zamrazení je nejlépe provést ponořením do tekutého dusíku, lze však využít i vychlazený petroleter (v chlazené acetonové lázni pomocí tzv. suchého ledu). Mechanické uložení na suchý led nebo dokonce vložení do běžného mrazáku je naprosto nevhodné, protože ve tkáni vznikají mrazové artefakty. Zmrazenou tkáň je pak vhodné ihned nakrájet v kryostatů a po obarvení řezu hematoxylinem a eosinem je možné jednak stanovit pracovní diagnózu, jednak spolupracujícímu cytogenetikovi a dalším specialistům sdělit, zda vyšetřovaná částka obsahuje nádor a v jakém stavu nádorová tkáň je. V zařízeních, kde nejsou dostupné hlubokomrazicí boxy (-80°C) pro dlouhodobé uložení tkání je možné postupovat dočasným uchováním v běžném mrazáku a následně domluvit dlouhodobé uložení s pracovištěm, které tuto možnost má. Další částičku nádorové tkáně, velkou zpravidla do několika milimetrů *fixujeme pro elektronovou mikroskopii* (nejlépe ve 4% paraformaldehydu). Na pracovištích, kde je možnost provést vyšetření DNA ploidie a stanovit parametry buněčného cyklu pomocí *průtokové cytometrie* bychom měli část nádorové tkáně odebrat a takto vyšetřit. Stanovení DNA ploidie má v řadě případů prognostický význam. Z čerstvé tkáně reprezentativní částí nádoru je také vhodné provést tkáňové otisky, které lze využít nejen pro běžné cytologické barvení a vlastní poučení o cytologickém složení nádoru, ale zejména pro vyšetření metodou *FISH*, případně tzv. chromogenní hybridizace *in situ* (CISH). Možnosti vyšetření FISH se v současné době rozvíjejí a rozšiřují. Metoda je vhodná pro identifikaci chromozomálních odchylek příznačných pro některé nádory měkkých tkání. Výhodou vyšetření je možnost provádět jej na jádrech v interfázi (I-

FISH), při níž odpadá nutnost kultivace, není potřeba nativní a sterilní tkáň a lze tudíž vyšetření provést i retrospektivně. V současné době je I-FISH využívána pro detekci translokací u Ewingova sarkomu a pro detekci amplifikací některých onkogenů, např. u neuroblastomů onkogenu N-MYC, u některých sarkomů (např. u maligního fibrózního histiocytomu) genu MDM2 (12q). U některých nádorů lze vyšetření I-FISH využít k identifikaci příznačných polysomií nebo delecí, např. u agresivních fibromatóz trisomií chromozomů 8 a 20 a delecí 5q. Většinu nádoru pak zpracujeme *klasickou histologickou technikou*. Fixujeme pokud možno v pufovaném formolu (běžně využívaný kyselý formol ničí některé antigenní epitopy nebo přinejmenším omezuje jejich detekci). Klasická histologická metoda umožní kvalitně a spolehlivě nejen nádor diagnostikovat, tj. zařadit do určité nosologické kategorie, ale také zhodnotit regresivní změny, mitotickou / proliferační frakci nádoru (většinou však jen semikvantitativně), a v případě resekce nádoru umožní posoudit jeho okraje a vztah k okolním strukturám – tedy úplnost resekce. Údaj o kompletnosti resekce má zásadní význam pro rozhodování o dalším terapeutickém výkonu – indikace reexcize, případně dalšího lokálního ošetření residua nádoru.

Je nutné zdůraznit, že zmrazenou tkáň nepoužíváme jen k orientačnímu stanovení pracovní diagnózy a pro kontrolu kvality odběru vzorků pro cytogenetické a další vyšetření. Získání čerstvé zmrazeného vzorku má zásadní význam pro následnou izolaci nukleových kyselin pro tzv. *molekulární diagnostiku*. Izolace nukleových kyselin se osvědčila právě z nakrájených zmrazených řezů (přibližně 10 mikrometrů silných). Tkáň se tímto přístupem lépe zpracovává než homogenizací nativního vzorku. Výtěžek je velmi dobrý pro DNA i RNA. Tam, kde nejsou možnosti zamrazení tkáně, můžeme v zabezpečení tkáně pro pozdější izolaci nukleových kyselin postupovat alternativně – část tkáně vložíme fixovat do etanolu (postačuje i 40% etanol)(13). Následně tkáň zpracujeme klasickou histologickou technologií, tj. zalitím do parafinu a histologicky ji nakrájíme. Etanol nedegraduje DNA ani RNA a výsledky izolací a kvality nukleových kyselin jsou téměř srovnatelné s izolacemi nukleových kyselin ze zmrazené tkáně. Při každém z těchto úkonů je však třeba mít na mysli, že RNA, kterou chceme získat pro diagnostiku některých nádorových specifických translokací s fúzemi genů, se rychle enzymaticky degraduje. Proto by v procesu získávání tkání pro tyto účely nemělo být delší prodloužení. Zkušenosti ukazují, že v případech praktické diagnostiky nejsou minuty rozhodující, ale hodina odstupu či déle může již vzorek nenávratně poškodit, nehledě na jeho možné osychání i pro klasické histologické vyšetření.

Při hodnocení nádorů měkkých tkání by patolog měl mít základní údaje o pacientovi a o vlastním nádoru – lokalizaci, případném šíření / metastazování, o nálezech zobrazovacích metod a o předchozí terapii. Vyšetření v histopatologické laboratoři je pak epikritické a přesné a má následující význam:

1. *stanoví pracovní diagnózu ze zmrazeného vzorku;*
2. *zabezpečí kvalitní a reprezentativní odběry pro další vyšetření, které provádíme ve specializovaných laboratořích – laboratoř imunohistochemie, laboratoř in situ hybridizace, tzv. molekulární laboratoř; ve spolupráci s jinými pracovišti pak provádíme vyšetření pomocí průtokové cytometrie; samostatně je vyšetření cytogenetické;*
3. *stanoví definitivní diagnózu příslušné nosologické jednotky epikritickým zhodnocením všech indikovaných vyšetřovacích postupů (někdy lze vystačit s histologickým vyšetřením a barvením hematoxylinem a eosinem, jindy je potřeba vyšetřit nádor ke stanovení diagnózy komplexně za využití všech dostupných přístupů);*
4. *stanoví grade nebo prognostickou skupinu nádoru v případech, u kterých je tento postup žádoucí (např. neuroblastom, nefroblastom);*
5. *posoudí vztah nádoru k ostatním tkáním v případě resekčních chirurgických výkonů tak, aby byl doplněno stanove-*

ni stadia onemocnění; podílí se na diagnostice *minimální residuální nemoci* (např. u lymfomů a rhabdomyosarkomů); 6. *po ukončení diagnostického procesu* by patolog měl, alespoň ve vybraných případech informovat klinického partnera nejen obvyklým písemným způsobem, ale navíc případ probrat osobně, nejlépe konsiliárně / seminárně za účasti chirurga či jiného specialisty z oblasti chirurgických oborů, za účasti odborníka přes zobrazovací metody a za účasti klinického onkologa.

Komplexním přístupem je pak možné nádor přesně zařadit do příslušné nosologické kategorie, stanovit grade, stádium a je nabídnout nemocnému sledování onemocnění (v některých případech je vhodné monitorovat tzv. minimální residuální nemoc). Vyšetření nádoru a epikritické zhodnocení případu může přispívat ke snížení počtu lokálních recidiv, ke zlepšení kvality života nemocných a ke snížení mortality nemocných s nádorovým onemocněním.

Literatura

1. Stejskal, J., Kodet, R.: Diferenciální diagnostika nádorů z malých tmavých buněk dětského věku. *Prakt.Lék.*, 69, 1989, s. 32-34.
2. Kodet, R.: Nefroblastomata a její vztah k Wilmsovu nádoru. *Čs.Patol.*, 26, 1990, s. 72-79.
3. Kodet, R., Fajstavr, J., Kabelka, Z. et al.: Fetal cellular rhabdomyoma: An entity or differentiated rhabdomyosarcoma? A study of a rhabdomyoma of the tongue and sarcomas of the tongue enrolled in the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I-III. *Cancer*, 67, 1991, s. 2907-2913.
4. Kodet, R., Kodetová, D., Šmelhaus, V.: Nádory periferního sympatiku dětského věku: Imunohistochemická studie. *Čs.Patol.*, 27, 1991, s. 97-104.
5. Kodet, R., Stejskal, J., Šmelhaus, V.: Fibromatózy a příbuzné afekce v dětském věku. *Čs.Patol.*, 28, 1992, s. 218-229.
6. Eckschlager, T., Kodet, R.: Renal cell carcinoma in children: A single institution's experience. *Med.Pediatr.Oncol.*, 23, 1994, s. 36-39.
7. Kodet, R., Stejskal, J., Malíř, J. et al.: Bone metastasizing renal tumor of childhood: A clinicopathological study of eleven cases from the Prague Pediatric Tumor Registry. *Path.Res.Pract.*, 190, 1994, s. 750-758.
8. Eckschlager, T., Pilát, D., Kodet, R. et al.: DNA ploidy in neuroblastoma. *Neoplasma*, 43, 1996, s. 23-26.
9. Soukup, J., Kodet, R., Dahbiová, R. et al.: Detekce monoklonality u dětských lymfomů polymerázovou řetězovou reakcí. *Česko-slovenská patologie*, 34, 1998, s. 131-135.
10. Kodet, R.: Rhabdomyosarcoma in childhood. An immunohistochemical analysis with myoglobin, desmin and vimentin. *Path.Res.Pract.*, 185, 1989, s. 207-213.
11. Kodet, R.: Rhabdomyosarcoma in childhood: II. Ultrastructure. *Čs.Patol.*, 21, 1985, s. 201-208.
12. Kodet, R.: Ultrastructural observations on neuroblastic tumors in childhood: a study of tumor cell differentiation and regression on 89 cases. *Čs. Patol.*, 34, 1998, s. 123-130.
13. Soukup, J., Krsková, L., Hilská, I. et al.: Ethanol fixation of lymphoma samples as an alternative way for preservation of the nucleic acids. *Neoplasma*, 2003, in print.