

A tüdő histiocytás sarcomája

Vincze Balázs dr.¹ ■ Tóth Erika dr.⁴
 Iski Laura dr.³ ■ Mezei Péter dr.¹ ■ Szabó Károly dr.¹
 Országh László dr.¹ ■ Kovács Judit dr.² ■ Szöllősi Zoltán dr.²
 Szövördi Éva dr.² ■ Tóth Imre dr.¹

¹Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Mellkassebészeti Osztály, Miskolc

²Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Pathológiai Osztály, Miskolc

³Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Szikszoói Tagkórház, Rehabilitációs Osztály, Miskolc

⁴Országos Onkológiai Intézet, Daganatpatológiai Központ, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, Budapest

A histiocytás sarcoma ritka, malignus vérképző szervi daganat. Tüdőben való előfordulása nagyon ritka. Az esetek kis száma, valamint a betegség klinikai és patológiai jellegzetességei miatt diagnosztikus kihívást jelenthet. Optimális kezelése egyelőre nem ismert, lokális esetekben – az elhelyezkedéstől és a mérettől függően – a sebészeti eltávolítás a komplex onkoterápia részét képezi. Egy 52 éves férfi beteg esetét ismertetjük, akinél a bal tüdőben centrálisan elhelyezkedő daganat miatt pulmonectomiát végeztünk. A szövettan histiocytás sarcomát igazolt. Az eset kapcsán rövid irodalmi áttekintést nyújtunk a betegség klinikumáról.

Orv Hetil. 2023; 164(34): 1350–1357.

Kulcsszavak: histiocytás sarcoma, tüdő, immunhisztokémia

Pulmonary histiocytic sarcoma

Histiocytic sarcoma is an uncommon hematological malignancy. Its occurrence in the lung is very rare. Due to the small number of cases and the clinical and pathological features of the disease, the diagnosis can be challenging. Its optimal treatment is not yet known, in locally confined cases – depending on the location and size – surgical removal is part of complex oncotherapy. We report the case of a 52-year-old man with a tumor of central localization in the left lung. Pulmonectomy was performed. Histology verified histiocytic sarcoma of the lung. An overview of clinical features of the entity is presented in connection with our case report.

Keywords: histiocytic sarcoma, lung (pulmonary), immunohistochemistry

Vincze B, Tóth E, Iski L, Mezei P, Szabó K, Országh L, Kovács J, Szöllősi Z, Szövördi É, Tóth I. [Pulmonary histiocytic sarcoma]. Orv Heti. 2023; 164(34): 1350–1357.

(Beérkezett: 2023. április 29.; elfogadva: 2023. június 3.)

Rövidítések

ABVD = doxorubicin, bleomicin, vinblasztin, dakarbazin; ALK = anaplasticus lymphoma kináz; ARID1A = (AT-rich interactive domain-containing protein 1A) AT-ban gazdag interaktív domént tartalmazó fehérje-1A; BCL = (B-cell lymphoma) B-sejtes lymphoma; BRAF = (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) a V-raf rágcsálósarcoma virális onkogénjének B1-homológja; CD = (cluster of differentiation) sejtek differenciálódási fehérjei; CHOP = ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin, prednizolon; CNA.42 = (follicular dendritic cells monoclonal antibody) follicularis dendritikus sejtek monoklonális antitest; CT = (computed tomography) komputer-tomográfia; D2-40 = podoplanin; EBV = Epstein-Barr-vírus;

EMA = epithelialis membránantigén; HLA-DR = humán leukocytaantigén, DR izotípus; HMB45 = (human melanoma black-45) humán melanoma monoklonális antitest; ICE = ifoszfamid, ciszplatin, etopozid; Ig = immunglobulin, IgH = (immunoglobulin heavy chain) immunglobulin-nehézlánc; IgK = immunglobulin-kappa-lánc, Ki-67 = sejtproliferációs markerfehérje; KMT2D = hiszton-lizin-N-metil-transzferáz-2D; KP1 = CD68-antitest, makroszalin; KRAS = (Kirsten rat sarcoma viral oncogene) Kirsten-patkánysarcoma virális onkogénje; LCA = (leukocyta common antigen) leukocyta közös antigén; MAPK = (mitogen-activated protein kinase) mitogénaktivált fehérjekináz; MAP2K (MEK) = (mitogen-activated protein kinase kinase) mitogénaktivált fehérjekináz-kináz;

MelanA = melanomaantigén; MIB1 = Ki-67 elleni antitest; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; NRAS = (neuroblastoma RAS [rat sarcoma] viral oncogene homolog) neuroblastoma RAS (patkánysarcoma) virális onkogénjének homológja; OCT2 = (octamer-binding transcription factor 2) oktamerkötő transzkripció faktor-2; PAX5 = (paired box 5) „paired box 5” fehérje transzkripció faktor; PDL1 = (programmed death-ligand 1) programozott sejthalál ligand-1; PET = pozitronemissziós tomográfia; PGM1 = (phosphoglucomutase-1) foszfo-glükomutáz-1; S100 = S100 kalciumkötő fehérje; SMA = (smooth muscle actin) simaizomaktin; STAT6 = (signal transduction and activation of transcription 6) jelátalakító és transzkripció aktivátor-6; TCR = (T-cell receptor) T-sejt-receptor

A histiocytás sarcoma ritka, többnyire agresszív malignus vérképző szervi daganat [1–8]. A WHO definíciója szerint malignus sejtproliferáció, mely az érett szöveti histiocyták morfológiai és immunfenotípus-beli jellegzetességeit mutatja [1, 4, 6–8]. A vérképző rendszeri daganatok kevesebb mint 1%-ában fordul elő [1, 9–12]. A nyirokcsomókon kívül számos egyéb szövetet-szervet érinthet [1–14]. A tüdőben való előfordulása rendkívül ritka [1, 3, 4], a PubMed adatbázis és a Google-kereső (keresési feltételek: lung/pulmonary + histiocyte/histiocytic + sarcoma) irodalmi adatait 2023. január végéig átnézve 9 tüdőeredetű esetet találtunk (1. táblázat) [3, 4, 7, 15–20]. Prognózisa rossz, gyakran terápia-rezisztens [1–14]. Saját esetünk kapcsán hasznosnak gondoltuk ismertetni és összefoglalni ennek a ritka daganatféleségnek a klinikai tulajdonságait, diagnosztikáját és a terápiai opciókat a rendelkezésre álló irodalom alapján.

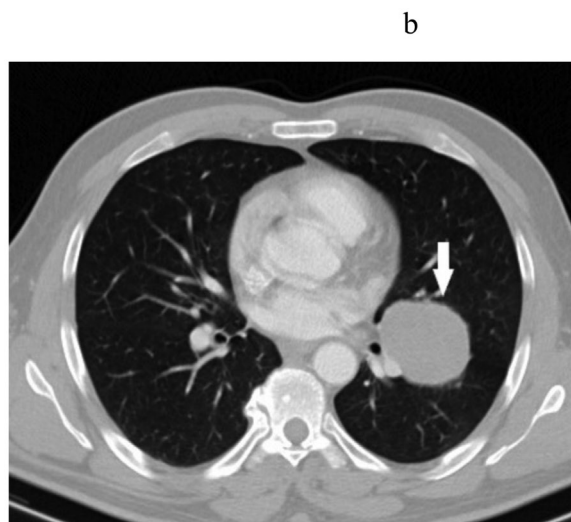
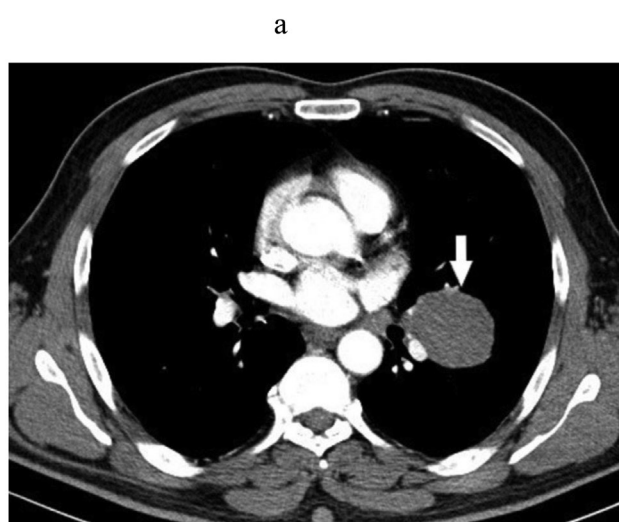
1. táblázat | A histiocytás sarcoma eddig közölt esetei [3, 4, 7, 15–20]

Szerző	A publikáció éve	A beteg életkora	A beteg neme	A tumor elhelyezkedése
Hornick és mtsai [15]	2004	63	Férfi	Jobb alsó lebeny
Stacher és mtsai [16]	2009	23	Férfi	Jobb tüdő
Aichaouia és mtsai [17]	2012	55	Férfi	Jobb tüdő
Dvorak és mtsai [18]	2013	38	Férfi	Bal felső lebeny
Tomita és mtsai [3]	2015	16	Férfi	Jobb alsó lebeny
Mehrotra és Pan [19]	2015	62	Nő	Mindkét tüdő
Flego és mtsai [4]	2017	24	Férfi	Bal alsó lebeny
Pan és Zhang [20]	2018	52	Férfi	Bal felső lebeny
Bellalah és mtsai [7]	2021	63	Férfi	Jobb tüdő

Esetismertetés

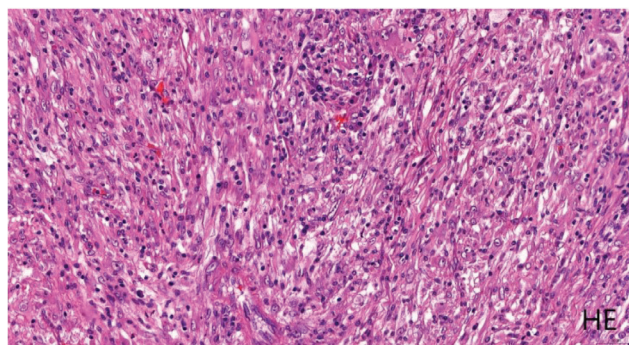
Az 52 éves férfi beteg anamnézisében cukorbetegség, jobb oldali vesekövesség, kétoldali recidív pajzsmirigymegnagyobbodás, tonsillektomia, thyreoidektomia szerepelt. Alkoholt, cigarettát és egyéb élvezeti szereket nem fogyasztott.

Tüdőszűrésen emelték ki a bal hilusban elhelyezkedő, 50 mm nagyságú kerek árnyék miatt, ezt követően tüdőgyógyászati kivizsgálás történt. A laborvizsgálatok eltérést nem mutattak. A vérgáz- és légzésfunkciós vizsgálat



1. ábra | a, b) Mellkas-CT-n bal oldalon a 3-as/6-os szegmentum határán a felső és alsó lebenyhörgő oszlási villájában 45 × 47 × 48 mm-es kerekded, kontrasztanyagot kismértékben halmozó képlet ábrázolódott (fehér nyíl). Az elváltozás jól körülírt, környezete reakciómentes. Pleurális és pericardialis folyadékgyülem nem látható
CT = komputertomográfia

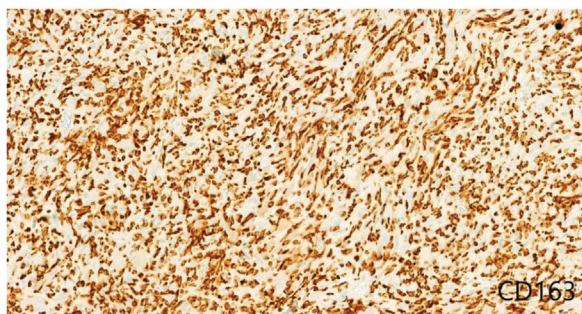
eredménye élettani értéket mutatott. Endobronchialis tumorjel nem volt látható. A mellkas-CT-n bal oldalon a 3-as/6-os szegmentum határán a felső és alsó lebenyhörgő oszlási villájában 45 × 47 × 48 mm-es kerekded, kontrasztanyagot kismértékben halmozó képlet ábrázolódott (1/a, b ábra). A PET/CT-n a tumoron kívül más halmozás nem volt látható. A hörgőmosó/hörgőkefe citológia és a CT-vezérelt perthoracalis tübiopszia szövettani vizsgálata eredménytelen volt. A klinikai kivizsgálás alapján a malignitás alapos gyanúja miatt az onkoteamdöntés értelmében a nagy méretű, a lebenyhörgők oszlásában elhelyezkedő és azoktól el nem választható, áttétet nem adó, lokálisan reszekálható daganat miatt mellkasebészetünkön kuratív céllal bal oldali pulmonectomiát és szisztematikus lymphadenectomiát végeztünk. A műtétet követő időszak zavartalanul telt. A beteg a pulmonectomia utáni állapotnak megfelelő záró röntgennel, szövődmenymentesen távozott osztályunkról. Az egyhetes, valamint az egy hónapos kontrollvizsgálaton a mellkasröntgen nem mutatott eltérést, a beteg panaszmentes volt. Mellkasebészeti beavatkozásra a későbbiekben nem volt szükség. A műtétet követően a páciens onkopulmonológiai gondozásban és kezelésben részesült: adjuváns doxorubicin-monoterápiát kapott az elsődleges szövettani vélemény, az inflammatoricus myofibroblastos tumor gyanúja alapján. Az elsődleges szövettani vizsgálat után konzíliumi vizsgálat történt az Országos Onkológiai



2. ábra Kiterjedten orsósejtes morfológiát mutató daganat. A kerek vagy megnyúlt magokat széles eozinofil citoplazma határolja. A háttérben nagy mennyiségű reaktív lymphocytá látható. Hematoxilin-eozin (HE-) festés

Intézet Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztályán. A beteg onkopulmonológiai gondozása során légzési panaszok miatt négy alkalommal történt ambuláns ellátás vagy tüdőgyógyászati osztályos felvétel. A légzési panaszok minden alkalommal rendeződtek gyógyszeres kezelés hatására, a kemoterápia első 2 ciklusát a páciens jól tolerálta. Az elvégzett kontrollvizsgálatok alapján a tumoros folyamat kiújulására, tumoros progresszióra utaló jelet nem észleltek. A kemoterápiás kezelés folytatását, illetve a végleges szövettani eredmény megérkezését követően, amennyiben szükséges, a terápia módosítását

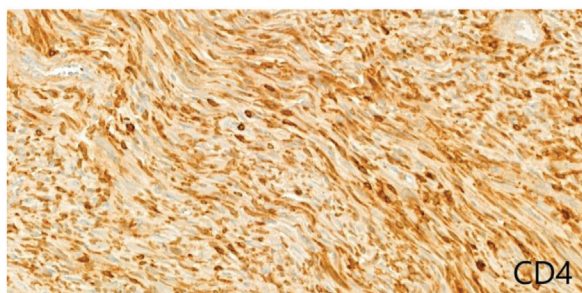
a)



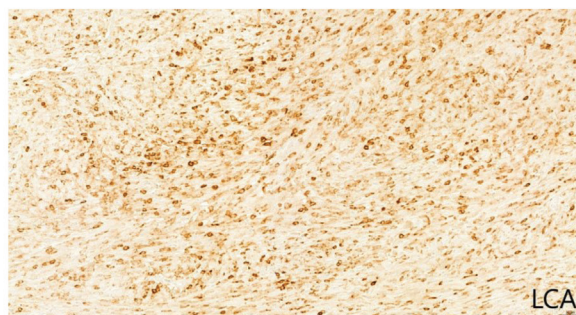
b)



c)



d)



3. ábra A műtét során eltávolított anyag szövettani és immunhisztokémiai feldolgozása során készült képek. (a) A daganatsejtek diffúz CD163-pozitivitást mutatnak. (b) A daganatsejtek diffúz CD68-pozitivitást mutatnak. (c) A sejtek diffúz CD4-pozitivitást mutatnak. (d) A lymphoid komponens mellett az atípusos, részben orsó alakú sejtek is LCA-pozitívak

LCA = leukocytá közös antigén

tervezték. A kemoterápia 3. ciklusának tervezett időpontjában azonban a betegnél általános állapotromlást, alacsony vérnyomást, magas szívfrekvenciát és neurológiai eltéréseket – jobbra deviáló szemgolyó és nyelv, bal oldali centrális arcidegbénulás, bal oldali végtaggyengeség és -bénulás, kontaktusképtelenség – észleltek. Az elvégzett képalkotó vizsgálatok alapján a tumoros progressió továbbra sem merült fel, a koponya-CT azonban jobb oldali törzsdúci és frontoparietalis agyvérzést igazolt. A beteget neurológiai osztályra helyezték át, ahol – a kezelés ellenére – állapotának folyamatos romlását észlelték, majd légzési-keringési elégtelenség alakult ki. Végül 5 hónappal a műtét után elhalálozott. Boncolás a család kérésére nem történt.

A műtéti preparátum makroszkópos vizsgálata a 20 × 15 × 6,5 cm-es, a bal oldali tüdőlebenyben, a felső és az alsó lebeny határán centrálisan 5 cm-es, tömöttebb tapintatú, gömbölyded, közvetlenül a mellhártya alatt elhelyezkedő, azt előemelő szövetszaporulatot talált, melynek állománya a metszslapokon kissé örvénylő megjelenésű élénksárga volt. A jól körülírt sejtű szövetszaporulat nagyszámú histiocytás sejt mellett gyulladáshoz vezető sejteket, valamint myofibroblastokat, elvéve egy egy óriássejtet is tartalmazott. A daganatsejtek többnyire szolid mezőkbe, néhol köteges, kissé örvénylő mintázatba rendeződtek. Közöttük közepes, fokálisan kifejezett magatípusú volt megfigyelhető. A többnyire orsó alakú sejtek közepesen széles világos, illetve halvány eozinofil citoplazmával, valamint többnyire kissé szabálytalan kontúrú, megnagyobbodott vesicularis maggal és sokszor jól látható nucleolusszal bírtak (2. ábra). Elszórtan atípusosabb, hyperchrom magvú, valamint xanthomasejtekre emlékeztető alakok is feltűntek. A széli részeken lymphoid aggregátumok voltak láthatók, egyebekben a daganatsejtek között, azokkal szoros kapcsolatban lymphoplasmocytás beszűrődés volt azonosítható. Necrosis nem volt. Az osztódó alakok száma 3/10 nagy nagyítású látótér, elvéve egy-egy atípusos osztódás is megfigyelhető volt. Az eltávolított nyirokcsomókban daganatátétet kimutatni nem lehetett.

Az elvégzett immunhisztokémiai vizsgálatok során a daganatsejtek diffúz CD68-, CD163-, CD4-pozitivitás (3/a, b, c ábra) mellett fokális S100-pozitivitást mutattak. Az LCA-antitesttel a lymphoid háttér mellett a tumoros sejtek egy része, köztük az orsó alakú komponens is jelölődött (3/d ábra). A daganatsejtek CD1a-, CD21-, CD34-, D2-40-, EMA-, SMA-, kalretinin-, dezmin-, STAT6-, EBV-negatívak voltak.

Az összefoglaló vélemény szerint (Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály) a szövettani és az immunhisztokémiai jellegzetességek alapján histiocytás sarcoma, elsősorban a lokalizált formájának lehetősége merült fel.

Megbeszélés

A histiocytás sarcoma a WHO definíciója szerint malignus sejtproliferáció, mely az érett szöveti histiocyták morfológiai és immunfenotípus-beli jellegzetességeit mutatja [1, 4, 6–8, 12]. Az entitást eredetileg 1939-ben Scott és Robb Smith írta le histiocyticus medullaris reticulosisként, majd 1966-ban Rappaport nevezte el malignus histiocytosisnak [9]. Magát a histiocytás sarcoma kifejezést – mely a disszeminált és a lokalizált formák teljes spektrumát tartalmazta – 1970-ben Máthe és munkatársai vezették be [6, 8, 9, 11]. A betegség ritkasága, az immunfenotípus-adatok hiányossága, valamint a hasonló morfológiai megjelenés miatt korábban gyakran (hibásan) diagnosztizálták non-Hodgkin-lymphomának vagy más lymphoproliferatív betegségnek [8, 11].

A histiocytás sarcoma a vérképző rendszeri daganatok kevesebb mint 1%-ában fordul elő [1, 9–12]. A daganat bármely életkorban kialakulhat [1–3, 7–11, 14], a leggyakoribb 50–69 éves korban, de 0–29 éves kor között – kisebb mértékben ugyan – is nagyobb számban fordul elő [1–3, 9, 14]. A férfiak érintettsége gyakoribb [1, 2, 7, 8, 14].

Pontos etiopatogenezise továbbra is ismeretlen. Mivel a histiocytás sarcomák és a haematolymphoid daganatok gyakran azonos molekuláris elváltozásokat mutatnak, azt feltételezik, hogy már meglévő haematolymphoid daganatok transzifferenciálódásából erednek. A lymphomával/leukaemiával kapcsolt histiocytás sarcomák általában klonális Ig- ± TCR-gén-átrendeződést mutatnak. Emellett sporadikus histiocytás sarcomák esetén klonális IgH- (± IgK)-gén-átrendeződést is gyakran észleltek, ami a B-lymphocytá-genotípus öröklődésére utal. Az IgH-BCL2-fúziót mind histiocytás sarcomában, mind follicularis lymphomában, krónikus lymphoid leukaemiában, illetve kissejtes lymphomában kimutatták. Ciklin-D1-IgH-fúzióról számoltak be mind histiocytás sarcomában, mind köpenysejtes lymphomában. A V600E BRAF-mutációt a histiocytás sarcomában és a hajas sejtes leukaemiában is azonosították. A KMT2D-gén mutációját észlelték histiocytás sarcomában és follicularis lymphomában. A MAPK-útvonal mutációihoz (KRAS-, NRAS- és MAP2KI-aktiváló mutációk, a KMT2D és az ARID1A mutációi) hasonlókat pedig a Langerhans-sejtes histiocytosisban és az Erdheim-Chester-kórban találtak. Más tanulmányok arról számoltak be, hogy második daganatként a csírasejtes daganatok kemoterápiáját követően jelentkeztek [1, 2, 5–8, 11, 14].

A histiocytás sarcoma a leggyakrabban a nyirokcsomókat, a gastrointestinalis rendszert, a lépét, a kötőszövetet és a bőrt érinti, ritkán azonban megjelenik a fejnyaki régióban, a nyálmirigyben, a tüdőben, a mediastinumban, az emlőben, a májban, a hasnyálmirigyben, a vesében, a méhben, a központi idegrendszerben, a csontban és a csontvelőben. Lehet lokalizált vagy disszeminált,

egyszeres vagy többszörös [1–14]. Általában fájdalomlan szoliter szövetszaporulatként jelenik meg [2, 5, 7]. A szisztémás tünetek, mint a láz, a fáradtság, az éjszakai izzadás, a fogyás és a gyengeség viszonylag gyakori [1, 2, 7, 9, 10, 14]. Lymphadenopathiát, különböző bőreltéréseket, bélelzáródást, hepatosplenomegaliát, illetve pancytopeniát és lyticus csontelváltozásokat szintén okozhat [1, 9, 10, 14]. A lépet érintő elváltozás esetén a splenomegalia súlyos hypoalbuminaemiával és thrombocytopeniával társulhat [1, 9]. Prognózisa általában rossz, az esetek 60–80%-ában tumoros progresszió észlelhető. A leggyakrabban előrehaladott stádiumban kerül felismerésre, és a betegek jelentős része a kezelés ellenére 2–2,5 éven belül meghal. A kis méretű (<3,5 cm), lokális elváltozások prognózisa, úgy tűnik, kedvezőbb [1–14].

Patológiai diagnosztika

Kórszövettanilag a sejtek nagyok (átmérő >20 µm), különállóak, kerek-oválisak, a sejthatárok jól körülírtak. A citoplazma általában bőséges és eozinofil, gyakran habos, vakuolált, xantomatosus vagy tiszta. Néhány esetben óriássejtek vagy orsósejtek láthatók. A sejtmagok általában nagyok, kerek-oválisak, barázdáltak, benyomottak, csavartak vagy szabálytalanul redőzöttek, és centrálisan vagy excentrikusan helyezkednek el. A sejtmagatípiá az enyhétől a súlyosig változhat. Karéjzott, kettős vagy nagy, több sejtmagvú formák gyakran láthatók. Alkalmanként bizarr sejtek azonosíthatók pleomorfhiperkromatikus sejtmagokkal és durva kromatinnal. A kromatin általában vesicularis, a sejtmagvacskák pro-

2. táblázat | A differenciáldiagnosztikailag szóba jövő kórképek, valamint ezek szövettani és immunhisztokémiai jellegzetességei

	Immunhisztokémia	Szövettani jellegzetesség
Reaktív histiocytás proliferáció	CD163, CD68, CK7, CK20 –	– kerek sejtmag – finom kromatinmintázat
Dendritikus sejt daganat (interdigitáló, follicularis)	Follicularis: CD21, CD23, CD35, CD83, CNA.42, D2-40 (podoplanin), klaszterin, faszcin + CD20, CD45, EMA, S100, CD68 +/- CD1a, lizozim, CD34, CD3, mieloperoxidáz, CD4, CD79a, langerin/CD207, CD30, SMA, dezmin, HMB45, citokeratin – Interdigitáló: S100 (erőteljes +), CD11c, faszcin, HLA-DR, vimentin + CD45, CD68, CD163, CD15, lizozim, SOX10 +/- CD1a, langerin/207CD, CD34, mieloperoxidáz, CD21, CD35, CNA.42, CD3, CD20, CD79a, CD30, EMA, citokeratin –	Follicularis: – orsó, ovális vagy epitheloid sejtek – ovális vagy megnyúlt sejtmag – finom kromatin – kicsi sejtmagvacska – homályos sejthatár Interdigitáló: – orsó vagy epitheloid sejtek – gyulladásosejtek a háttérben – sejtmag vesicularis kromatinnal – kicsi vagy prominens sejtmagvacska – szabálytalan vagy lobulált határ – változó sejthatípiá – bőséges eozinofil citoplazma
Langerhans-sejtes histiocytosis/sarcoma	CD1a, langerin/CD207, S100, faszcin, vimentin + CD56 CD31, HLA-DR + (sarcoma) Lizozim +/- CD21, CD35, CD163, CD68 –	– vesicularis, ovális, barázdált, benyomott, redőzött vagy lobulált sejtmag – bőséges, gyakran vakuolizált citoplazma – finom kromatinmintázat – vékony sejtmembrán – változó gyulladásosejtek – eozinofil microabscessusok – Birbeck-szemcsék
Rosai–Dorfman-betegség	S100, CD68 (változó mértékű +) CD1a, HLA-DR –	– nagy histiocyták, centrális sejtmag – bőséges citoplazma – valódi emperipolesis – vesicularis magok atípiá nélkül
Melanoma	HMB45, MelanA, S100, SOX10, MiTF, MART1 + CD68 +/- CD163 –	– melaninpigment a citoplazmában – melanofágok halmaza – prominens sejtmagvacska
Carcinoma (főleg differenciálatlan)	Páncitokeratin, EMA + CD68 lehet +/- CD163 –	– lehet eozinofil citoplazma – nagy epitheloid, kerek sejt – nekrosis, gyulladás

I. táblázat folyt.

	Immunhisztokémia	Szöveti jellemzők
Anaplasticus nagysejtes lymphoma	CD25, CD30, ALK1, EMA, klaszterin, citotoxikus markerek (perforin, granzim, TIA1) + CD2, CD3, CD4, CD15, CD43, CD45, CD45RO, CD68 +/- CD5, CD7, CD8, EBER, LMP1 -	- gyakori a pleomorfizmus - nagyszámú reaktív histiocyta - nagy sejtek - bőséges bazofil, eozinofil vagy tiszta citoplazma - 'hallmark' sejtek - 'doughnut' sejtek - többszörös, kicsi bazofil sejtmagvacskák - plazmasejtek
Diffúz nagy B-sejtes lymphoma	CD19, CD20, CD22, CD79a + CD10, BCL6, CD5, CD23, CD30, CD44, CD45, BCL2, BCL6, BCL10 +/- S100, CD1a, ALK, Langerin/CD207 -	- nagy B-sejtek (legalább duplája a kis lymphocytáknak, >20 mm) - kerek, ovális, multilobulált, hasadt mag - finom vagy vesicularis kromatin - egy vagy két, nem szembetűnő vagy prominens sejtmagvacska - keskeny vagy tömeges, halvány vagy sötét citoplazma - nagyszámú reaktív histiocyta
Monocytás leukaemia/myeloid sarcoma	CD13, CD33, CD34, mieloperoxidáz + CD68 +/-	- általában szisztémás - a sejtek kis méretűek és monotonok - kevésbé pleomorf
Klasszikus Hodgkin-lymphoma	CD15, CD30, BSAP, EBV 'encoded' LMP1 + CD3, CD20, CD79a, PAX5, EMA +/- CD45, EMA -	- Reed-Sternberg-sejtek (15-45 µm, enyhén eozinofil, bőséges citoplazma, soklebenyes mag vagy többmagvú, nagy kerek prominens sejtmagvacska) - „bagolyszem” (tükröképszerű magok zárványokkal, acidofil sejtmagvacska körül világos zóna) - gyakori gyulladásháttér
Perifériás T-sejtes lymphoma, NOS	CD4, CD8, CD30, CD2, CD3, CD5, CD7, CD52 +/- EMA, ALK, CD10, CD20, CD79a, PAX5, BCL6, PD1, CXCL13, EBER -	- érett T-sejtek - pleomorf - változó méretű sejtmagok
Epithelioid angiosarcoma	CD31, CD34, ERG, FLI1, VEGF, VIII-as faktor + Citokeratin, EMA, CD30 +/-	- magányos és nagy epithelioid sejtek - eozinofil vagy amfofil citoplazma - vesicularis magok, prominens sejtmagvacska - fokozott mitotikus aktivitás - vérzés és nekrosis gyakran jelen van - kevés gyulladás
Epithelioid sarcoma	EMA, CK8, CAM.52, CA-125 + CK19, CK14, CK5/6, CK7, CK20, CD34, ERG +/- INI1, CD31, CD68, S100, dezmin, FLI1 -	- sokszögletű és orsósejtek - mérsékelt vagy bőséges citoplazma - vesicularis magok - lehetnek rabdoidszerű intra-citoplazmatikus zárványok, óriássejtek, markáns nukleáris atípia, metakromatikus stroma - nekrosis, gyulladásháttér
Pleomorf rhabdomyosarcoma	Dezmin, Myf4 (miogenin), MyoD1 + SMA, keratin AE1/AE3, EMA +/- CK7, szinaptofizin, PLAP, chromogranin -	- bizarr sokszögletű sejtek - 'tadpole-like' sejtek - eozinofil citoplazmazárványok - kevés gyulladás
Pleomorf sarcoma (differenciálatlan, nem klasszifikált)	Nincs jellegzetes pozitív vagy negatív marker	- túlnyomórészt orsósejtek pleomorfizmussal

+ rendszerint pozitív; +/- változó mértékű pozitívítás; - negatív

AE1/AE3 = anti-citokeratin monoklonális antitestek két különböző klónjának keveréke, AE1 és AE3; ALK = anaplasticus lymphoma kináz; BSAP = B-sejt-specifikus aktivátor fehérje; CA-125 = tumorantigén-125; CXCL13 = kemokinligand-13; EBER = Epstein-Barr-vírus által kódolt kis ribonukleinsav; EMA = epithelialis membránantigén; ERG = (erythroblasttranszformáció-specifikus transzkripciósfaktor-családot szabályozó fehérje); FLI1 = Friend-leukaemia integrációs transzkripciósfaktor-1; HLA-DR = humán leukocytantigén, DR izotípus; HMB45 = humán melanoma monoklonális antitest; INI1 = integráz interakciós tumorszuppresszor gén-1; LMP1 = rejtett membránfehérje-1; MART1 = T-sejtek által felismert melanomaantigén; MelanA = melanomaantigén; MITF = melanocytát indukáló transzkripciósfaktor; MPO = mieloperoxidáz; MyoD1 = miogendifferenciálódási fehérje-1; NOS = külön nem részletezett; NPM1 = nukleofoszmin-1; PAX5 = „paired box 5” fehérje transzkripciósfaktor; PD1 = programozott sejthalál fehérje-1; PLAP = placenta alkalikus foszfatáz; S100 = S100 kalciumkötő fehérje; SMA = simaizomaktin; SMARCA4 = SWI/SNF-hez kapcsolódó mátrixasszociált aktinfüggő szabályozója a kromatinnak, „a” alcsoport, 4. tag; SOX10 = SRY- (nemet meghatározó Y-régió) kapcsolt HMG-boksz-10; TIA1 = T-sejt intra-citoplazmatikus antigén-1; VEGF = éréredetű endothelialis növekedési faktor

minensek, nagyok, eozinofilek. A mitotikus aktivitás és nekrozis változó mértékű. Haemophagocytosis és emperipolesis is előfordulhat. Gyakran látható gyulladásos háttér változó számú reaktív sejttel, köztük kis lymphocytákkal, plazmasejtekkel, histiocytákkal, neutrofil és eozinofil sejtekkel [1–11, 14].

Immunhisztokémiailag diagnosztikus kritérium, hogy a tumorsejtek a CD163, CD68 (KP1 és PGM1), CD4 és lizozim közül legalább két markert expresszáljanak. Emellett változó mértékben expresszálhatnak PU.1, CD11c, CD14, CD15, CD31, CD43, CD45 (LCA), CD45RO, MAC387 és HLA-DR, XIIIa faktor és S100 fehérjét. Negatívak a B- és T-sejt (CD3, CD20, CD79a), a Langerhans-sejt (CD1a, langerin/CD207), a follicularis dendritikus sejt (CD21, CD23, CD35, CD83, CNA.42), az epithelialis (páncitokeratin, EMA), a melanocyticus (HMB45, MelanA) és a myeloid sejt (CD13, CD33, CD34, mieloperoxidáz) markerek. A tumorsejtek CD30-, CD117-, ALK-, aktin-, dezminnegatívok. A Ki-67 (MIB1) index változó, 5–90% [1–14]. A B-sejtes lymphoma transzformációja során vagy azzal egyidejűleg előforduló esetek bizonyos mértékig megtarthatják az elsődleges tumor immunfenotípusos jellemzőit, például a BCL6-, OCT2-pozitivitást vagy a BCL2, PAX5-fehérje expresszióját, miközben a histiocytás sarcoma morfológiai és immunfenotípusos tulajdonságait mutatják [1, 2, 5].

Differenciáldiagnosztikailag a szóba jövő kórképeket, valamint ezek szövettani és immunhisztokémiai jellegzetességeit a 2. táblázatban foglaltuk össze [1, 2, 5–12, 14].

Terápiás lehetőségek

A histiocytás sarcomának a ritkasága miatt egyelőre nem ismert az optimális kezelése. Lokális esetekben – az elhelyezkedéstől és a mérettől függően – sebészeti eltávolítás, adjuváns radioterápia és kemoterápia javasolt. Nem reszekálható, multifokális vagy agresszív betegség esetén kombinált kemoterápia jön szóba. A leggyakoribb a CHOP (ciklofoszamid, doxorubicin, vinkrisztin, prednizolon), az ICE (ifoszfamid, ciszplatin, etopozid) és az ABVD (doxorubicin, bleomicin, vinblasztin, dakarbazin) kombináció. Egyre több tanulmány hívja fel a figyelmet histiocytás sarcoma esetében is a célzott terápia (imatinib, szorafenib, bevacizumab, alemtuzumab) jelentőségére. Az esetek egy részében észlelt erős és diffúz PDL1-expresszió miatt az immunrendszer ellenőrző pontjainak működését befolyásoló – immuncheckpointgátló – gyógyszerek (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab) más daganatokhoz hasonlóan itt is hatékonyak lehetnek, megnövelve ezzel a beteg túlélési esélyeit. A MAPK útvonalában bekövetkezett változások a patogenezisben játszott szerepük miatt ugyancsak terápiás célpontok. Az útvonal bizonyos pontjainak gát-

lása révén (BRAF – vemurafenib, dagrafenib és MEK – kobimetinib, trametinib) szintén javulás érhető el [1, 2, 4–14].

Következtetés

A histiocytás sarcoma ritka, férfiakat gyakrabban érintő, többnyire rossz prognózisú vérképző szervi daganat. Ritkasága, valamint klinikai és patológiai jellegzetességei miatt mind diagnosztikus, mind terápiás kihívást jelent. Lokális, reszekálható esetekben továbbra is elsődleges a sebészeti eltávolítás, a célzott gyógyszeres terápia és az immunterápia pedig a jövőbeli továbblépést jelentheti a betegség kezelésében. Ezek a gyógyszerek hazánkban is alkalmazhatók; az indikációhoz szükséges biomarkerek meghatározása a kivizsgálás részét képezi, és valamennyi molekuláris vizsgálat az erre szakosodott laboratóriumokban NEAK-finanszírozással hozzáférhető. A fentiek miatt ennek és az ehhez hasonló ritka betegségeknek a kivizsgálását és kezelését célszerű nagy centrumokban végezni, illetve a diagnosztikailag bizonytalan és ritka entitásra gyanús betegeket időben átirányítani.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: V. B., I. L.: A közleményhez szükséges adatok feldolgozása, a nemzetközi szakirodalom áttekintése, a közlemény ábráinak és táblázatainak összeállítása és a közlemény szövegének megírása. V. B., I. L., M. P., O. L., Sz. K., K. J., Sz. Z., Sz. É.: A közleményhez szükséges klinikai adatok összegyűjtése. T. E., T. I.: A közlemény tartalmi és formai követelményeinek ellenőrzése, a kézirat kiegészítése, lektorálása. A kézirat végleges változatát a szerzőtársak elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Takahashi E, Nakamura S. Histiocytic sarcoma: an updated literature review based on the 2008 WHO classification. *J Clin Exp Hematop.* 2013; 53: 1–8.
- [2] Skala SL, Lucas DR, Dewar R. Histiocytic sarcoma: review, discussion of transformation from B-cell lymphoma, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142: 1322–1329.
- [3] Tomita S, Ogura G, Inomoto C, et al. Histiocytic sarcoma originating in the lung in a 16-year-old male. *J Clin Exp Hematop.* 2015; 55: 45–49.
- [4] Flego V, Popper H, Volarić D, et al. Pulmonary histiocytic sarcoma: a case report and literature review. *Am J Intern Med.* 2017; 5: 91–94.
- [5] Miranda RN, Medeiros LJ. Histiocytic sarcoma. In: Medeiros LJ, Miranda RN. (eds.) *Diagnostic pathology: lymph nodes and*

- extranodal lymphomas. 2nd ed. Elsevier, Philadelphia, PA, 2018; pp. 812–822.
- [6] Chalasani S, Hennick MR, Hocking WG, et al. Unusual presentation of a rare cancer: histiocytic sarcoma in the brain 16 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Clin Med Res.* 2013; 11: 31–35.
- [7] Bellalah A, Korbi I, Hammouda SB, et al. Small bowel and lung histiocytic sarcoma revealed by acute peritonitis: a case report with review of literature. *Ann Med Surg (Lond).* 2021; 68: 102638.
- [8] Hung YP, Qian X. Histiocytic sarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2020; 144: 650–654.
- [9] Low SE, Stafford JS. Malignant histiocytosis: a case report of a rare tumour presenting with spontaneous splenic rupture. *J Clin Pathol.* 2006; 59: 770–772.
- [10] Bishop PW. Immunohistochemistry vade mecum: histiocytic sarcoma. Available from: http://e-immunohistochemistry.info/web/Histiocytic_sarcoma.htm [accessed: Okt 8, 2012].
- [11] Ansari J, Naqash AR, Munker R, et al. Histiocytic sarcoma as a secondary malignancy: pathobiology, diagnosis, and treatment. *Eur J Haematol.* 2016; 97: 9–16.
- [12] Philip DS, Sherief A, Narayanan G, et al. Histiocytic sarcoma: clinical features and outcomes of patients treated at a tertiary cancer care center. *Cureus* 2022, 14: e25814.
- [13] Imataki O, Uemura M, Fujita H, et al. Application of PD-L1 blockade in refractory histiocytic sarcoma: a case report. *Mol Clin Oncol.* 2022; 17: 136.
- [14] Jacobsen E. Histiocytic sarcoma. Available from: <https://medlib-ib.ir/uptodate/show/16411> [accessed: Jan 31, 2022].
- [15] Hornick JL, Jaffe ES, Fletcher CD. Extranodal histiocytic sarcoma: clinicopathologic analysis of 14 cases of a rare epithelioid malignancy. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28: 1133–1144.
- [16] Stacher E, Beham-Schmid C, Terpe HJ, et al. Pulmonary histiocytic sarcoma mimicking pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a young adult presenting with spontaneous pneumothorax: a potential diagnostic pitfall. *Virchows Arch.* 2009; 455: 187–190.
- [17] Aichaouia C, Daboussi S, Haddaoui A, et al. Unusual lung localization of histiocytic sarcoma. [Localisation pulmonaire inhabituelle d'un sarcome histiocytaire.] *Rev Pneumol Clin.* 2012; 68: 318–322. [French]
- [18] Dvorak LA, Hart MK, Cioc AM, et al. Histiocytic sarcoma in the bronchoalveolar lavage fluid. *Diagn Cytopathol.* 2013; 41: 965–970.
- [19] Mehrotra S, Pan Z. Fine needle aspiration cytology of histiocytic sarcoma with dendritic cell differentiation: a case of transdifferentiation from low-grade follicular lymphoma. *Diagn Cytopathol.* 2015; 43: 659–663.
- [20] Pan Y, Zhang Y. Simultaneous brain and lung histiocytic sarcoma revealed on 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2018; 43: 65–67.

(Vincze Balázs dr.,
Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76., 3526
e-mail: vinbalazs@freemail.hu, drvinbalazs@gmail.com)

„Nincs az a rossz, amiből ne születne jó!”
(Voltaire)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)