

Mięsak histiocytarny u psów – obserwacje własne i przegląd piśmiennictwa

Rafał Sapieryński

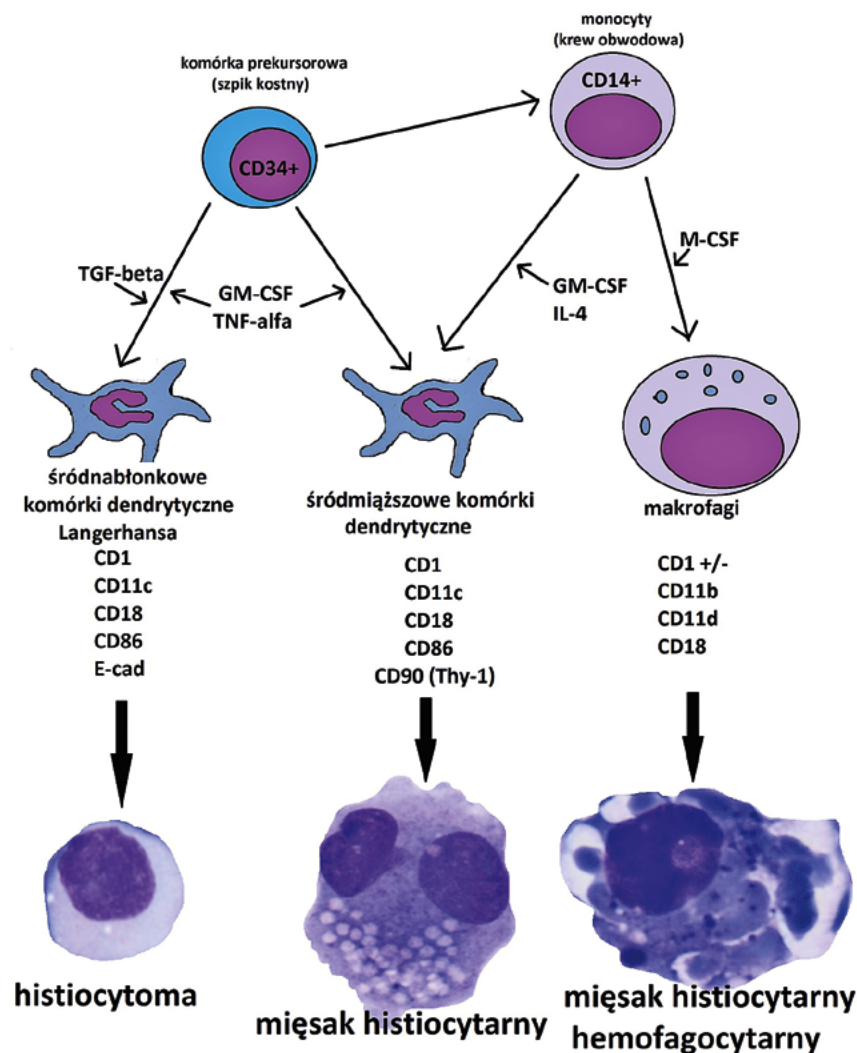
z Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Mianem histiocytów określa się grupę komórek, które wywodzą się ze wspólnego prekursora w szpiku kostnym, gdzie dojrzewają, dostają się do krążenia ogólnego, a stąd wędrują do tkanek obwodowych (histiocyt to komórka tkankowa), gdzie ulegają różnicowaniu, dojrzewaniu i podejmują swoje funkcje biologiczne i jak praktycznie każda komórka także histocyty mogą ulec patologicznej proliferacji, dając początek rozrostom nienowotworowym lub nowotworowym (ryc. 1; 1, 2, 3, 4, 5, 6). Mięsak histiocytarny (histiocytic sarcoma – HS) jest nowotworem, który wywodzi się ze specyficznej populacji histiocytów – śródmiąższowych komórek dendrytycznych, dlatego też może pojawić się on w obrębie skóry, tkance podskórnej, w narządach wewnętrznych. Śródmiąższowe komórki dendrytyczne wykazują ekspresję antygenów: CD1a, CD4, CD11c/CD18 i CD90, dlatego też ekspresji tych białek należy spodziewać się w komórkach mięsaków histiocytarnych (2). Mięsak histiocytarny może przybierać formę jednoogniskową (solitary histiocytic sarcoma), formę wieloogniskową (multiple histiocytic sarcoma) lub też po rozsiewie drogą naczyń krwionośnych i/lub chłonnych formę rozsianą wielonarządową (disseminated histiocytic sarcoma, w przeszłości określaną mianem histiocytozy złośliwej – malignant histiocytosis) (2). Mięsak histiocytarny w formie jednoogniskowej rozwija się najczęściej w obrębie tkanek miękkich kończyn, w tym w okolicach okołostawowych lub w narządach wewnętrznych (śledziona, płuca), z kolei w formie wieloogniskowej obejmuje kilka narządów/lokalizacji jednocześnie (śledziona, wątroba, płuca, węzły chłonne jamy brzusznej). Mięsaaki histiocytarne stanowią dość istotną grupę wśród nowotworowych

Ryc. 1. Schemat obrazujący różnicowanie się wspólnej komórki prekursorowej szpiku kostnego (komórka CD34+) w komórki szeregu histiocytarnego z określeniem ich lokalizacji tkankowej oraz możliwej proliferacji patologicznej (TGF-beta – transformujący czynnik wzrostu-beta; TNF-alfa – czynnik martwicy guza-alfa; GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; M-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów)

i nienowotworowych proliferacji komórek linii histoidalnej, w jednej z prac obejmujących materiał histopatologiczny, cechy złośliwości histologicznej obserwowano w 24% przypadków zmian określonych mianem „histiocytarny” (7). Wobec faktu że złośliwa proliferacja histiocytów może przybierać różne formy immunofenotypowe i anatomiczne rozrosty te często zalicza się do grupy złośliwych nowotworów o podobnym pochodzeniu określanym mianem zespołu mięsaka histiocytarnego (histiocytic sarcoma complex).

We wcześniejszych badaniach własnych opisano 5 przypadków trzewnej formy mięsaka histiocytarnego, głównie

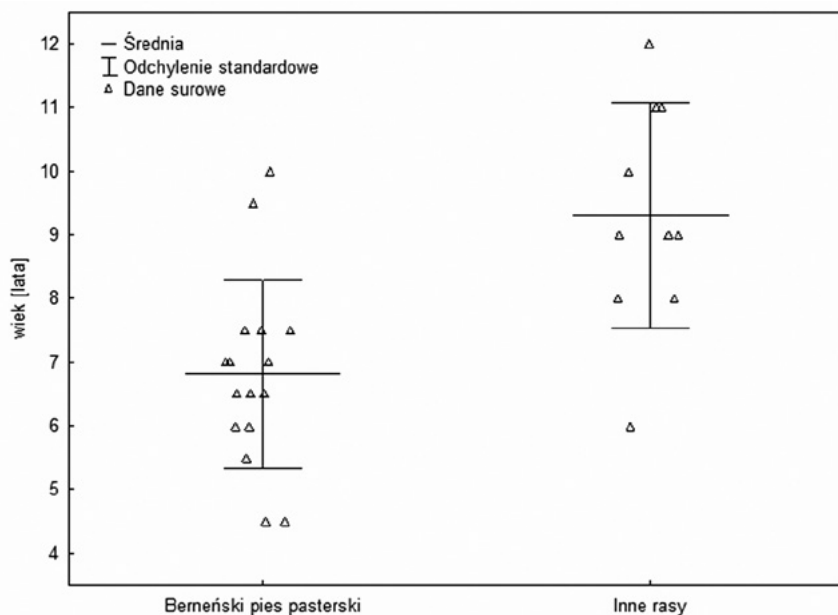


Histiocytic sarcoma in dogs – the own observations and literature review

Sapieryński R., Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The aim of this article was to share the own experience in recognition and epidemiology of histiocytic sarcoma in dogs. Histiocytic sarcoma (HS), is a very aggressive malignant tumor that originates from histiocytes, including dendritic cells or activated macrophages. In veterinary oncology, HS is most commonly recognized in dogs, with strong predisposition in breeds like Bernese Mountain Dogs, Flat-Coated Retrievers, Golden Retrievers, Rottweilers, and probably Sharpei and Miniature schnauzers. Two morphologic forms have been identified in dogs: solitary and disseminated HS. Neoplastic process starts in visceral organs, including lungs, spleen, liver, also in skin and subcutaneous tissue, as well as in periarticular/articular tissues. Here, the literature review on HS epidemiology and localization was also presented.

Keywords: Bernese Mountain dog, cytology, dog, histiocytic sarcoma.



Ryc. 2. Wykres obrazujący różnice dotyczące wieku rozpoznania mięsaka histiocytarnego pomiędzy berneńskimi psami pasterskimi a osobnikami innych ras psów

u berneńskich psów pasterskich, gdzie do rozpoznania oprócz rutynowej diagnostyki cytologicznej stosowano też barwienia immunocytochemiczne, w których wykazano dodatnią reakcję na obecność wimentyny oraz ujemną pod kątem obecności CD3 CD79 alfa, cytokreatyny i desminy (1). W związku z faktem, że brak jest informacji odnośnie do występowania i lokalizacji złośliwych nowotworów wywodzących się ze śródmiażdżowych komórek dendrytycznych w krajowej populacji psów przeprowadzono taką analizę, opierając się na doświadczeniach własnych.

Badania własne

W badaniach własnych dokonano analizy epidemiologicznej i morfologicznej przypadków mięsaka histiocytarnego zebranych w ramach prowadzonej działalności usługowej z zakresu weterynaryjnej diagnostyki cytologicznej dla prywatnych zakładów lecznictwa weterynaryjnego w Polsce. Rozpoznanie mięsaka histiocytarnego stawiano w oparciu o badanie cytologiczne materiału pobranego za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, w którym obraz cytologiczny był jednoznaczny (opisany poniżej; przypadki niejednoznaczne cytologicznie nie były ujęte w badaniu), rozmary barwiono odczynnikami Giemsi i oceniano

w mikroskopie świetlnym. Do analizy zakwalifikowano 26 przypadków mięsaka histiocytarnego (w tym jeden przypadek mięsaka histiocytarnego hemofagocytarnego), rozpoznanego u 14 samców i 12 samic, w wieku od 4,5 do 12 lat, ze średnią 7,8 (odchylenie standardowe $\pm 2,0$ lata), bez różnic między płciami (test t-Studenta, $p = 0,263$). Wśród tych pacjentów wszystkie psy były rasowymi, w tym 16 berneńskimi psami pasterskimi (61,5% wszystkich psów z mięsakiem histiocytarnym; po 8 samców i samic), 3 psami rasy shar pei (11,5%, wszystkich psów z mięsakiem histiocytarnym), 2 sznaucerami miniaturowymi (7,7% wszystkich psów z mięsakiem histiocytarnym) oraz po jednym psie ras: beagle, doberman, golden retriever, flat coated retriever i leonberger. Berneńskie psy pasterskie były istotnie młodsze niż psy pozostałych ras ($6,8 \pm 1,5$ roku vs. $9,3 \pm 1,8$ roku; test t-Studenta, $p = 0,001$) (ryc. 2). Oceny predyspozycji poszczególnych ras do występowania mięsaka histiocytarnego dokonano, porównując liczebność psów należących do danej rasy, u których rozpoznano mięsaka histiocytarnego do teoretycznego rozkładu ras psów opracowanego w oparciu o bazę danych z kilku warszawskich lecznic weterynaryjnych (teoretyczny rozkład ras psów opracowany przez dr. Michała Czopowicza, który

też wykonał analizę statystyczną uzyskanych wyników). W grupie psów z mięsakiem histiocytarnym objętych tą analizą stwierdzono nadreprezentację psów rasy berneński pies pasterski oraz psów rasy shar pei (tab. 1).

Zmiany nowotworowe wykryto w różnych lokalizacjach, najczęściej były to: płuca (8/26 przypadków), skóra i tkanka podskórna (6/26), śródpiersie (5/26), narządy jamy brzusznej (7/26; w tym śledziona, wątroba, węzły chłonne krezkowe, nerki). U berneńskich psów pasterskich zmiany były zlokalizowane w obrębie płuc (6/16 przypadków), śródpiersiu (4/16), jamie brzusznej (4/16) i tkance podskórnej (2/16). U psów rasy shar pei zmiany najczęściej rozpoznano w obrębie tkanki podskórnej (2/3 przypadki) i w śródpiersiu (1/3).

Omówienie wyników i przegląd piśmiennictwa

Występowanie

Mięsak histiocytarny najczęściej opisywany jest u psów, zdecydowanie rzadziej u kotów (8), nieliczne przypadki opisano u królików miniaturowych (ryc. 3), a także zwierząt egzotycznych, np. afrojeża biało-brzuchego (9). Wśród psów wykazano wyraźną predyspozycję u psów rasy berneński pies pasterski (BPP), mięsak histiocytarny występuje też częściej u rottweilerów, golden retrieverów, flat-coated retrieverów (FCR) i w populacji pembrok corgi w Japonii (2, 7, 10, 11). Ryzyko rozwoju mięsaka histiocytarnego oraz ryzyko śmierci z powodu tego nowotworu u berneńskich psów pasterskich oszacowano jako odpowiednio, 225 i 17 razy wyższe niż u osobników innych ras. Nowotwór opisano też u osobników innych ras, a także u psów mieszańców. W badaniach własnych stwierdzono wyraźną predyspozycję berneńskich psów pasterskich do występowania mięsaków histiocytarnych, co pokrywa się z wynikami badań innych autorów, a także wcześniejszych badań własnych, w których 4/5 przypadków mięsaka histiocytarnego rozpoznano właśnie u psów tej rasy (1). Ryzyko rozwoju mięsaka histiocytarnego u psów rasy berneński pies pasterski w badaniach własnych było o 388 razy bardziej prawdopodobne niż u osobników innych ras psów! W badaniach własnych

Tabela 1. Predyspozycje do występowania mięsaka histiocytarnego u psów w badaniach własnych ($p \leq 0,05$ jest uznawane za istotne statystycznie)

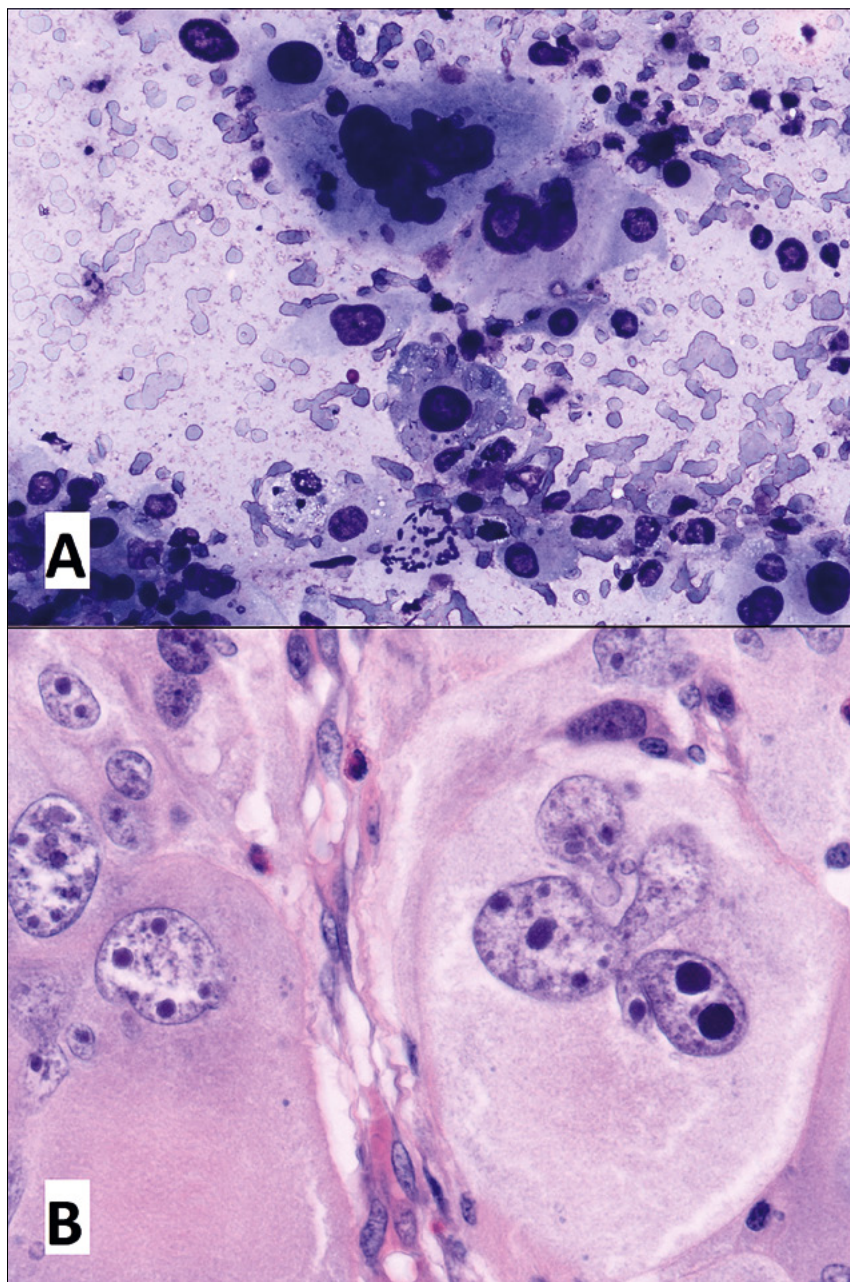
Rasa	Teoretyczny rozkład ras psów 10 000 psów; liczba (%)	Psy z mięsakiem histiocytarnym (n=26)	Iloraz szans (OR)	95% przedział ufności (95% CI)	Wartość p testu chi-kwadrat
Berneński pies pasterski	41 (0,4%)	16 (61,5%)	388	166, 907	<0,001
Shar pei	45 (0,4%)	3 (11,5%)	28,9	8,4, 99,5	<0,001
Sznaucer miniaturowy	258 (2,6%)	2 (7,7%)	3,2	0,7, 13,4	0,101

stwierdzono też nadreprezentację psów rasy shar pei w grupie psów z mięsakiem histiocytarnym (ryzyko rozwoju mięsaka histiocytarnego u psów tej rasy było 29 razy wyższe niż u osobników innych ras), możliwość podobnej predyspozycji wykazano także w ostatnich badaniach opublikowanych przez Lenz i wsp. (12). Według tych badań wysoce prawdopodobna, ale niepotwierdzona przez innych badaczy jest też predyspozycja sznaucerów miniaturowych do występowania mięsaków histiocytarnych (12). W badaniach własnych takiej predyspozycji nie stwierdzono, chociaż sznaucery miniaturowe były trzecią pod względem liczebności rasą psów, co więcej we wcześniejszych badaniach własnych 1 z 5 psów z rozpoznaniem mięsakiem histiocytarnym był właśnie sznauce-rem miniaturowym (1).

Mięsak histiocytarny rozwija się najczęściej u psów w średnim wieku i starszych (8–10 lat), bez stwierdzonych różnic w zależności od rasy (1, 11, 13). W badaniach własnych stwierdzono, że psy rasy berneński pies pasterski były istotnie młodsze niż osobniki innych ras. Z kolei w grupie sznaucerów miniaturowych z mięsakiem histiocytarnym średnia wieku wyniosła 10 lat, a w innych badaniach przeprowadzonych na dużej grupie psów z tym nowotworem wykazano, że berneńskie psy pasterskie były istotnie młodsze niż retrievery (7, 12). Jednak w tym ostatnim badaniu średnia wieku berneńskich psów pasterskich była wyższa (9,2 roku) niż psów tej rasy w badaniach własnych (średnia wieku 6,8 roku).

Czynniki ryzyka i etiopatogeneza

W ostatnio opublikowanych badaniach, podjęto próbę określenia czynników ryzyka dla wystąpienia mięsaka histiocytarnego w obrębie tkanek okołostawowych/stawowych u berneńskich psów pasterskich (13). Wykazano w nich, że wcześniej przebyte choroby ortopedyczne zwiększają ryzyko rozwoju mięsaka histiocytarnego 2,5-krotnie, z kolei ryzyko zachorowania zmniejszało się u pacjentów, w których w przebiegu takich chorób wdrożono przewlekłą terapię lekami przeciwzapalnymi (13). W innym badaniu potwierdzono ową zależność, bez względu na rasę psa i stwierdzono, że najczęstszym zdarzeniem predysponującym do mięsaka histiocytarnego było zerwanie więzadła krzyżowego kolana I, co ciekawe, u wszystkich 6 rottweilerów z rozpoznaniem mięsakiem histiocytarnym okołostawowym/stawowym odnotowano różne wcześniejsze problemy zdrowotne w obrębie zajętego stawu (11). Wyniki tych badań wskazują na potencjalny związek pomiędzy przewlekłym procesem zapalnym a rozwojem mięsaków



Ryc. 3. Obraz mikroskopowy mięsaka histiocytarnego tkanki podskórnej u królika miniaturowego – widoczny skrajny pleomorfizm komórkowy i jądrowy. A – obraz cytologiczny biopsjatu pobranego za pomocą biopsji cienkoigłowej; barwienie odczynnikiem Giemsy, powiększenie 200×; B – obraz histologiczny wycinka owego guza; barwienie metodą hematoksylina-eoazy; powiększenie 400×

histiocytarnych, poprzez stymulujące działanie cytokin prozapalnych uwalnianych albo z uszkodzonych komórek, albo z leukocytów nacieku zapalnego.

W etiopatogenezie mięsaka histiocytarnego u psów istotne znaczenie mają defekty genetyczne w obrębie genów supresorowych (produkty tych genów chronią prawidłowe komórki przed karcynogenezą), szczególnie genu *TP53*, którego mutację stwierdzono w komórkach 45% przypadków mięsaka histiocytarnego u psów (6, 14). Produkt genu *TP53* białko p53 jest czynnikiem transkrypcyjnym, który wykrywa uszkodzenia DNA, zatrzymuje cykl komórkowy i naprawia uszkodzony materiał genetyczny komórki. Jeżeli jednak naprawa

nie jest możliwa, p53 kieruje komórkę na drogę samobójczej śmierci – apoptozy, co prowadzi do eliminacji tej komórki i zapobiega karcynogenezie. Zmiany w obrębie *TP53* skutkujące zmniejszoną lub brakiem aktywności p53 mogą przyczyniać się do transformacji komórki z uszkodzonym materiałem genetycznym w kierunku komórki nowotworowej. Do innych nieprawidłowości powszechnie obserwowanych w komórkach mięsaków histiocytarnych u psów należą zmiany dotyczące innych genów supresorowych, np. delecja genu *Rb1*. Z kolei u flat coated retrieverów stwierdzono liczne zmiany dotyczące ekspracji genów, które mogą być zaangażowane w proces transformacji nowotworowej, a także agresywne

zachowanie komórek nowotworowych, np. obserwowano nadmierną ekspresję genów, które są zaangażowane w migrację komórek nowotworowych (6).

Obraz kliniczny

U wielu psów z mięsakiem histiocytarnym powodem wizyty u lekarza weterynarii jest wykrycie masy guzowatej w obrębie skóry i/lub tkanki podskórnej (43% przypadków), czemu niekiedy towarzyszą niespecyficzne objawy kliniczne (patrz niżej) (7). W innych przypadkach niespecyficzne objawy kliniczne, takie jak apatia, utrata masy ciała, zmniejszenie apetytu, skłaniają do wdrożenia metod diagnostycznych obrazowych, które pozwalają wykryć masy guzowate lub zmiany dotyczące narządów wewnętrznych, takich jak śledziona, wątroba, płuca, czy węzły chłonne jam ciała lub też obserwuje się zmiany w obrębie kości (7). Niekiedy przed wykryciem ogniska nowotworowego stwierdza się także objawy związane z konkretną lokalizacją guza, np. objawy dotyczące układu oddechowego (kaszel, duszność, nietolerancja wysiłkowa) przy zajęciu płuc i śródpiersia, objawy neurologiczne (drgawki, ataksja, porażenia) przy formie nerwowej czy kulawizny widoczne przy zajęciu stawów i kości (1, 2, 7, 10, 12, 15). Ten ostatni objaw był szczególnie często obserwowany w grupie flat-coated retrieverów i rottweilerów z mięsakiem histiocytarnym, bowiem częstą lokalizacją nowotworu u osobników tej rasy były właśnie tkanki okołostawowe (23 na 37 psów), szczególnie okolica ramienia, kolana i łokcia (10). Lokalizacja okołostawowa była najpowszechniejsza wśród dużej grupy osobników z mięsakiem histiocytarnym jednoogniskowym (prawie 60% wszystkich przypadków) (7). W większości przypadków nie obserwuje się powiększenia obwodowych węzłów chłonnych, można za to stwierdzić powiększenie śledziona, wątroby i węzłów chłonnych krezkowych (1). Z kolei zajęcie i zniszczenie szpiku kostnego może być przyczyną objawów wskazujących na niedokrwistość, małopłytkowość (szczególnie w przypadku mięsaka histiocytarnego z zespołem hemofagocytarnym). Czas od zauważenia pierwszych objawów klinicznych do ustalenia rozpoznania mięsaka histiocytarnego bywa różny, ale najczęściej wynosi on 3–4 tygodnie (7).

Specyficzną formą mięsaka histiocytarnego jest **mięsak histiocytarny okołostawowy/stawowy** (najpowszechniejszy nowotwór stawów rozpoznawany u psów), który rozwija się w obrębie tkanek miękkich okołostawowych lub stawowych. Wykazano predyspozycję do występowania tej formy mięsaka histiocytarnego u rottweilerów, często guz rozwija się w obrębie

stawu łokciowego i kolanowego i może wtórnie naciekać kości budujące owe stawy. Jak wspomniano, czynnikiem ryzyka dla rozwoju mięsaka histiocytarnego w lokalizacji okołostawowej jest wcześniejszy uraz stawu, szczególnie często zerwanie więzadła krzyżowego kolana. **Mięsak histiocytarny ośrodkowego układu nerwowego** to kolejna specyficzna forma mięsaka histiocytarnego rozpoznawana u psów, z możliwą predyspozycją u psów rasy pembroke corgi (2). Proces nowotworowy wywodzi się z komórek dendrytycznych opon mózgowych, a w mięszu guza oprócz komórek mięsaka obserwuje się zmienną liczbę nienowotworowych komórek nacieku zapalnego (limfocytów, histiocytów i plazmocytów). Morfologicznie możliwe są dwie formy mięsaka histiocytarnego ośrodkowego układu nerwowego, mianowicie rozlany wieloogniskowy nacieku opon mózgowych lub pojedyncze zmiany guzowate w przestrzeni podtwardówkowej (2).

Istnieją dowody na możliwość zróżnicowanej lokalizacji mięsaka histiocytarnego w zależności od rasy chorego psa. Mianowicie, uważa się, że u berneńskich psów pasterskich nowotwór przyjmuje często formę trzewną i wieloogniskową/rozsiadaną, z kolei u retrieverów zdecydowanie przeważa forma jednoogniskowa, szczególnie ze zmianą zlokalizowaną w obrębie okołostawowych/stawowych tkanek miękkich (1, 2, 7, 12, 13). W badaniach własnych u psów rasy berneński pies pasterski zmiany lokalizowały się najczęściej w obrębie narządów klatki piersiowej (62% przypadków w płucach lub śródpiersiu), a jedynie u 12,5% psów w tkance podskórnej. Inaczej wyglądała lokalizacja u psów rasy shar pei, u których zmiany rozpoznano głównie w tkance podskórnej, przy czym ze względu na małą liczebność grupy (3 przypadki) trudno jest wyciągnąć jednoznaczne wnioski odnośnie do typowej lokalizacji dla tej rasy psów. Z kolei u sznaucerów miniaturowych pierwotnym miejscem wyjścia jednoogniskowego procesu nowotworowego są najczęściej płuca (9 na 10 przypadków zlokalizowanej formy mięsaka histiocytarnego) (12), jednak w przypadkach własnych mięsak histiocytarny u tej rasy psów był rozpoznawany w różnych lokalizacjach (płuca, tkanka podskórna i narządy jamy brzusznej) (1).

Rozpoznanie

W rozpoznawaniu mięsaków histiocytarnych u psów istotne są badania obrazowe, szczególnie badanie USG jamy brzusznej/klatki piersiowej/śródpiersia, badanie radiologiczne lub tomograficzne klatki piersiowej oraz badanie rezonansem magnetycznym ośrodkowego układu nerwowego (ryc. 4; 1, 12, 16). Często obserwuje się

nieprawidłowości w badaniu morfologicznym krwi, takie jak niewielkiego stopnia niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia lub leukocytoza (1, 2, 10, 12). Jednoznaczne potwierdzenie rozpoznania mięsaka histiocytarnego wymaga badania mikroskopowego materiału pobranego z wykrytej masy guzowatej lub zmienionego chorobowo narządu (12). Rozmazy cytologiczne materiału pobranego za pomocą biopsji cienkoigłowej są najczęściej bogatokomórkowe lub mają umiarkowaną „komórkowość”, komórki zazwyczaj leżą luzem, rzadziej tworzą skupiska, często są wymieszane z komórkami nacieku zapalnego (limfocytami i neutrofilami) i niewielką ilością kruszywa komórkowe świadczącego o współistniejącej martwicy (5). Komórki mają wygląd nabłonkowaty (są wielokątne albo okrągłe) lub mezenchymalny (wrzecionowate, wydłużone bądź wielokątne), często posiadają obfitą cytoplaznę, która bywa zwakuolizowana (ryc. 5A) i może zawierać sfagocytowany materiał jądrowy lub całe komórki (limfocyty, plazmocyty, neutrofile – *emperipolesis*), szczególnie erytrocyty (erytrofagocytoza). Charakterystyczna morfologia komórek nowotworowych sprawia, że w większości przypadków obraz cytologiczny nowotworu najczęściej bywa bardzo typowy i umożliwia jednoznaczne rozpoznanie mięsaka histiocytarnego. Do cech morfologicznych komórek nowotworowych zalicza się typowo anizocytozę i anizokariozę, często o znacznym nasileniu, obecność jąder podwójnych lub potrójnych, często też wielojądrowych komórek olbrzymich, o zróżnicowanej wielkości jąder komórkowych (5). Aktywność proliferacyjna komórek jest z reguły wysoka, z obecnością licznych figur mitotycznych, z których niektóre mają atypowy wygląd (1, 5, 12). Niekiedy jednak, w niektórych przypadkach mięsaków histiocytarnych, pomimo z pozoru typowego obrazu cytologicznego trudności może sprawiać odróżnianie mięsaka histiocytarnego od innych nowotworów mezenchymalnych (np. naczyńniakomięsaka, mięsaków maziówki – maziówczaków złośliwych), a także raków nisko zróżnicowanych (2, 15, 17).

W obrazie histologicznym w typowych przypadkach obserwuje się lite pola utworzone z komórek nowotworowych, które wykazują znaczny lub skrajny pleomorfizm, typowo z obecnością komórek wielojądrowych olbrzymich, z anizocytozą i anizokariozą o znacznym nasileniu, obecnością jąder „dziwacznych” oraz licznymi figurami mitotycznymi, z których część jest atypowa (ryc. 5B). Niekiedy obraz histologiczny nie jest typowy, komórki są wrzecionowate, wydłużone, co czyni odróżnienie ich od innych mięsaków niemożliwym (szczególnie chłoniaki anaplastyczne, mięsaki maziówki,

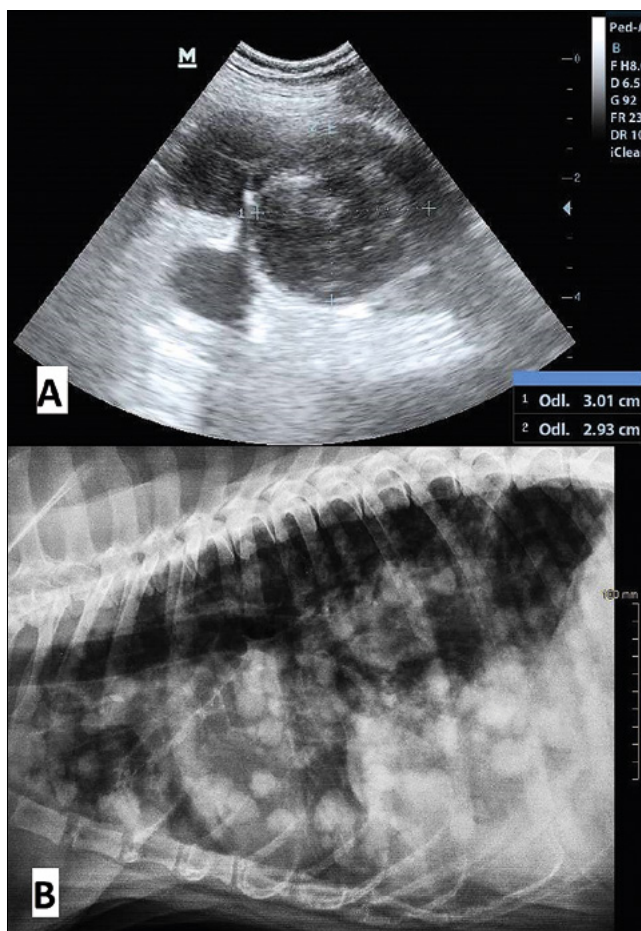
plazmacytomy złośliwe, nisko zróżnicowane mastocyty, czerniaki amelanotyczne i bogatokomórkowe naczyniakomięsaki).

W mniej typowych morfologicznie przypadkach mięsaków histiocytarnych do jednoznacznego określenia pochodzenia komórek nowotworowych w rozpoznaniu nieodzowne są barwienia immunohistochemiczne/immunocytochemiczne z zastosowaniem całego panelu przeciwciał (w jednym z badań w przypadku mięsaka histiocytarnego wątroby u człowieka zastosowano 17 różnych przeciwciał!) (17), co może stanowić poważny problem w praktyce weterynaryjnej (nie wszystkie przeciwciała są dostępne komercyjnie, dodatkowo znacznie wzrasta koszt badania mikroskopowego). Ponadto niektóre z przeciwciał nie nadają się do barwienia tkanek utrwalanych w formalinie, barwienie można przeprowadzić na świeżych, mrożonych skrawkach lub na rozmazach cytologicznych przechowywanych w niskich temperaturach (do przeciwciał tych należą: CD1a, CD11c, CD11b, CD4,

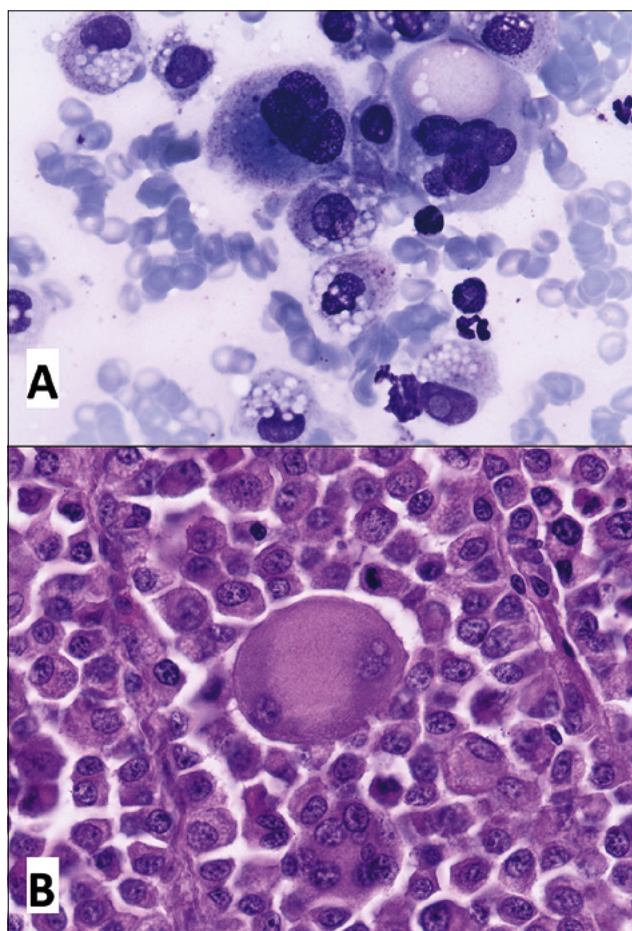
CD80 i CD86). Z kolei wykrywanie antygenów takich jak CD18 nie stanowi problemu technicznego w wycinkach utrwalanych w formalinie, jednak jest to antygen występujący także na innych komórkach układu hemolinfatycznego (w tym na komórkach chłoniaków i niektórych guzów komórek tucznych), dlatego też nie może być używany jako jedyny marker komórek mięsaka histiocytarnego.

Komórki mięsaka histiocytarnego wykazują ekspresję następujących antygenów: MHC II (nie we wszystkich przypadkach), CD1a, CD11c/CD18, CD90, CD204 oraz Iba-1. Wydaje się, że najbardziej przydatne (swoiste dla komórek mięsaków histiocytarnych) są przeciwciała anti-CD1a i anti-CD11c, przy czym dostępność tych przeciwciał dla celów komercyjnych może być ograniczona (lub też przeciwciała te „nie działają” w materiale utrwalanym formaliną) (6). W takich przypadkach rozpoznanie HS można określić poprzez wykluczenie innych nowotworów o podobnym obrazie mikroskopowym

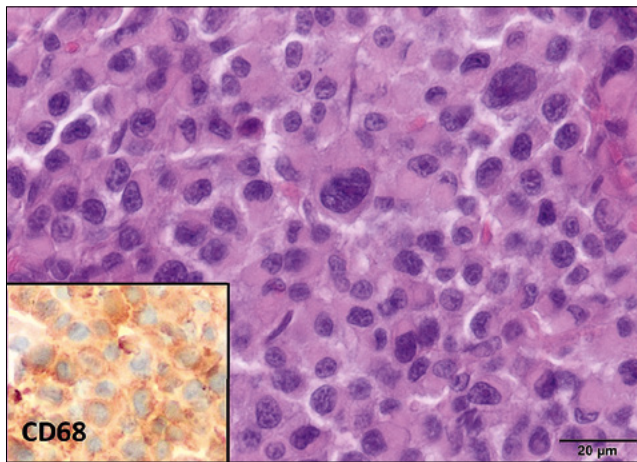
(obecność MUM1 – w komórkach plazmacytoma; obecność c-Kit – w komórkach mastocyty, obecność MelanA – w komórkach czerniaka amelanotycznego, obecność czynnika VIII – w komórkach naczyniakomięsaka). W onkologii medycznej wykazano też dodatnią reakcję komórek nowotworowych z przeciwciałami anti CD14, CD163 i CD68 – w badaniach własnych autor stosował te przeciwciała w rozpoznawaniu mięsaków histiocytarnych u psów (ryc. 6; 2, 4, 5, 8, 11, 12, 15). Dla wykluczenia niektórych form chłoniaków (których komórki mogą wykazywać ekspresję podobnych markerów) należy zastosować barwienie w kierunku CD3 i CD20, CD79 alfa (które w HS są ujemne) (1, 3). W przeciwiwstwie do komórek histiocytomy (nienowotworowa proliferacja komórek dendrytycznych śród nabłonkowych), komórki mięsaków histiocytarnych nie wykazują ekspresji E-kadheryny – paradoksalnie różnicowanie pomiędzy tymi dwoma typami rozrostów nie musi być takie oczywiste,



Ryc. 4. Wyniki badań obrazowych u berneńskiego psa pasterskiego z rozpoznanym mięsakiem histiocytarnym wielogniskowym. A – obraz ultrasonograficzny jamy brzusznej – widoczne zmiany guzowate śledziony; B – obraz RTG klatki piersiowej – widoczne mnogie zmiany guzowate w obrębie płuc (ryciny udostępnił lek. wet. Adam Kuśmierski)

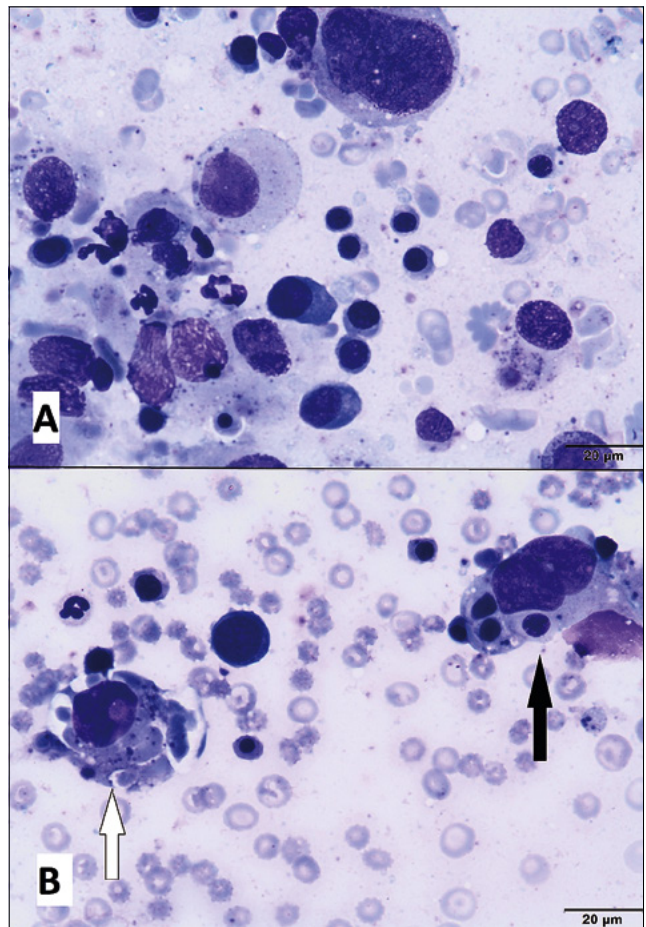


Ryc. 5. Obraz mikroskopowy mięsaka histiocytarnego tkanki podskórnej u psa. A – obraz cytologiczny biopsji pobranej za pomocą cienkoigłowej ze zmiany guzowatej tkanki podskórnej – widoczne skrajnie pleomorficzne komórki, o obfitej, zwakuolizowanej cytoplazmie oraz z widocznymi pleomorficznymi jądrami, często mnogimi; barwienie odczynnikiem Giemsa, powiększenie 200×; B – obraz histologiczny wycinka innego przypadku mięsaka histiocytarnego tkanki podskórnej – w centrum obrazu wielojądrowa komórka olbrzymia; barwienie metodą hematoksyliny-eoźna; powiększenie 200×



Ryc. 6. Obraz histologiczny mięsaka histiocytarnego śledziony w preparacie barwionym metodą hematoksylina-eozyna – w tym przypadku do potwierdzenia histiocytarnego pochodzenia nowotworu zastosowano barwienie immunohistochemiczne z zastosowaniem przeciwciała anti-CD68 – dodatnią reakcją (brązowa barwa cytoplazmy) przedstawiono na wstawce w dolnym lewym rogu. Powiększenie 200×

Ryc. 7. Obraz cytologiczny mięsaka histiocytarnego hemofagocytarnego u psa (sznaucer miniaturowy, 11 lat, samiec). U psa stwierdzono niedokrwistość regeneratywną, z ujemnym wynikiem testu Coombsa i hepatomegalią bez obecności zmian guzowatych, 3 tygodnie wcześniej usunięto śledzionę, w której rozpoznano zmiany rozrostowe komórek szeregu histiocytarnego; przypadek udostępnił dr Dariusz Jagielski. Na rycinie A widoczne komórki o morfologii histiocytarnej (komórki największe) z cechami atypii komórkowej i jądrowej oraz liczne erytroblasty. Na rycinie B – widoczne dwie komórki mięsaka histiocytarnego wykazujące aktywność fagocytarną w stosunku do własnych komórek szeregu erytroidalnego: erytrocytów (biała strzałka) i erytroblastów (czarna strzałka); barwienie odczynikiem Giemsa, powiększenie 200×



szczególnie gdy histiocytoma pojawi się u osobnika starszego, a komórki rozrostu wykazują pewien stopień atypii (2, 8).

Rokowanie

Rokowanie w przypadku mięsaków histiocytarnych u psów jest ostrożne do złego, zachowanie biologiczne komórek nowotworowych jest bardzo agresywne, często dochodzi do wielogniskowego rozsiewu procesu nowotworowego (70–91% przypadków), chociaż notowane są przypadki wieloletnich przeżyć po zabiegu resekcji pojedynczej zmiany. Zwierzęta są często poddawane eutanazji w momencie rozpoznania (ze względu na zły stan kliniczny lub niekorzystne rokowanie) bądź też okresy przeżycia po leczeniu złożonym (chirurgia połączona z chemioterapią lub chemioterapia w złożonych protokołach) są krótkie (w jednym z badań obejmujących przypadki mięsaka histiocytarnego u sznaucerów miniaturowych poddanych chemioterapii mediana okresu przeżycia wyniosła jedynie 19 dni, w innym badaniu obejmującym 37 flat-coated retrieverów wyniosła 123 dni) lub względnie krótkie (mediana okresu przeżycia wyniosła od 170 do 185 dni) (7, 10, 12, 18). Istnieją też doniesienia, w których wykazano, że w przypadkach korzystnej lokalizacji guza, o ile zastosuje się mniej lub bardziej

złożone schematy leczenia, okres przeżycia psów z mięsakiem histiocytarnym można istotnie wydłużyć (7). Chemioterapia w złożonym protokole wydłużała życie psów z formą zlokalizowaną, u których doszło do pojawienia się przerzutów w regionalnym węzle chłonny (mediana okresu przeżycia 219 dni) (19).

Do czynników rokowniczo niekorzystnych u psów z mięsakiem histiocytarnym należą: obecność przerzutów do węzłów chłonnych (w formie jednoogniskowej), zastosowanie leczenia paliatywnego jako jedynej formy terapii, użycie glikokortykosteroidów w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, brak leczenia dodatkowego (chemio- lub radioterapii) do zabiegu chirurgicznego (7, 10). Istotne znaczenie dla długości okresu przeżycia ma też forma morfologiczna mięsaka (stadium zaawansowania), bowiem mediana okresu przeżycia dla 46 psów z jednoogniskowym mięsakiem histiocytarnym wyniosła 398 dni, zaś dla 25 psów z rozsianą formą nowotworu wyniosła 78 dni (7). Nie wykazano statystycznych istotnie różnic pomiędzy długością przeżycia a rasą chorego psa (7). Lepsze rokowanie (do pełnego wyleczenia włącznie) obserwuje się w przypadku wczesnych stadiów (bez rozsiewu i bez rozległego procesu miejscowego) okołostawowej/stawowej formy mięsaka histiocytarnego (2). Nie wykazano jak

dotąd przydatności badania mikroskopowego (oceniano takie cechy mikroskopowe, jak aktywność proliferacyjna, obecność nacieków zapalnych, obecność obszarów martwicy) jako czynnika o przydatności rokowniczej u psów z ogniskową formą nowotworu (19).

Mięsak histiocytarny hemofagocytarny

Specyficzną formą mięsaka histiocytarnego jest **mięsak histiocytarny hemofagocytarny** (hemophagocytis histiocytic sarkoma – HHS), który wywodzi się z makrofagów śledziony i szpiku kostnego i charakteryzuje się tym, że komórki nowotworowe wykazują wysoką aktywność fagocytarną, szczególnie w stosunku do erytrocytów i płytek krwi (2, 20). W jednym z badań ta forma mięsaka histiocytarnego stanowiła 13% spośród 47 przypadków rozsianego mięsaka histiocytarnego u psów (7). Pojedyncze przypadki mięsaka histiocytarnego hemofagocytarnego opisano też u kotów, spośród psów nowotwór opisywany jest najczęściej u berneńskich psów pasterskich, golden retrieverów, rottweilerów i labradorów (20, 21). W przypadku tej formy zazwyczaj nie obserwuje się mas guzowatych, a jednolite powiększenie (czasem masywne) zajętych narządów, szczególnie śledziony i wątroby. Komórki nowotworowe wykazują cechy aktywacji,

dłatego barwią się dodatnio z przeciwciałami anty CD11d/CD18 (której to reakcji nie wykazują komórki klasycznej postaci mięsaka histiocytarnego – te wykazują ekspresję CD11c/CD18, z kolei komórki mięsaka histiocytarnego hemofagocytarnego nie wykazują ekspresji CD11c). Klasycznie, w przypadku hemofagocytarnej formy mięsaka histiocytarnego obserwuje się niedokrwistość regeneratywną hemolityczną (czemu towarzyszy hiperbilirubinemia bez żółtaczki, a w bardziej zaawansowanych przypadkach z żółtaczką) oraz trombocytopenię, które są wynikiem aktywności fagocytarnej komórek nowotworowych (20). Komórki nowotworowe mogą wykazywać znaczną atypię komórkową, jednak, szczególnie w obrębie szpiku kostnego, mogą wykazywać dobre zróżnicowanie, przy czym bez względu na stopień dojrzałości komórek obserwuje się cechy naciekania tkanek oraz naczyń krwionośnych, a także nasiloną erytrofagocytozę (**ryc. 7**). Mięsak histiocytarny hemofagocytarny charakteryzuje się agresywnym zachowaniem biologicznym, szybkim postępem, słabą reakcją na leczenie i szybko (w ciągu kilku tygodni od rozpoznania – w jednym z badań mediana od rozpoznania do zgonu wyniosła 7 tygodni) prowadzi do śmierci lub decyzji o eutanazji (20). Do procesów, które należy odróżnić od mięsaka histiocytarnego hemofagocytarnego, należą zespół Evansa (niedokrwistość i trombocytopenia tła immunologicznego), wtórny zespół hemofagocytarny w przebiegu chłoniaka T-komórkowego

wątrobowo-śledzionowego, chorób metabolicznych lub zakaźnych, a także niektóre inne nowotwory złośliwe, w przebiegu których obserwuje się erytrofagocytozę przez komórki nowotworowe (najczęściej naczyńniakomięski, kostniakomięsaki) (19, 20, 21, 22, 23).

Piśmiennictwo

- Sapierzynski R., Jagielski D., Dolka I., Fabisiak M.: Cytopathological diagnosis of visceral histiocytic sarcoma in five dogs. *Pol. J. Vet. Sc.* 2012, **15**, 751–758.
- Moore P.F.: A review of histiocytic diseases of dogs and cats. *Vet. Pathol.* 2014, **51**, 167–184.
- Sapierzynski R., Wojtczak M., Filich M.: Skórna odczynowa histiocytoza u mastifa angielskiego. *Życie Wet.* 2015, **90**, 373–376.
- Paździor-Czapula K., Rotkiewicz T., Otrocka-Domagala I., Gesek M., Śmiech A.: Morphology and immunophenotype of canine cutaneous histiocytic tumors with particular emphasis on diagnostic application. *Vet. Res. Commun.* 2015, **39**, 7–17.
- Hung Y.P., Lovitch S.B., Qian X.: Histiocytic sarcoma: new insight in FNA cytomorphology and molecular characteristics. *Cancer Cytopathol.* 2017, **125**, 604–614.
- Kennedy K., Thomas R., Breen M.: Canine histiocytic malignancies – challenges and opportunities. *Vet. Sci.* 2016: doi: 10.3390/vetsci3010002.
- Dervisis N.G., Kiupel M., Qin Q., Cesario L.: Clinical prognostic factors in canine histiocytic sarcoma. *Vet. Comp. Oncol.* 2016, doi: 10.1111/vco.12252.
- Wong V.M., Snyman H.N., Ackerley C., Bienle D.: Primary nasal histiocytic sarcoma of macrophage-myeloid cell type in a cat. *J. Comp. Pathol.* 2012, **147**, 209–213.
- Ogihara K., Itoh T., Mizuno Y., Tamukai K., Madarame H.: Disseminated histiocytic sarcoma in an African Hedgehog (*Atelerix albiventris*). *J. Comp. Pathol.* 2016, **155**, 361–364.
- Fidel J., Schiller I., Hauser B., Jausi Y., Rohrer-Bley C., Roos M., Kaser-Hotz B.: Histiocytic sarcomas in flat-coated retrievers: a summary of 37 cases (November 1998–March 2005). *Vet. Comp. Oncol.* 2006, **4**, 63–74.
- Manor E.K., Craig L.E., Sun X., Cannon C.M.: Prior joint disease in associated with increased risk of periarticular histiocytic sarcoma in dogs. *Vet. Comp. Oncol.* 2017. doi: 10.1111/vco.12338.
- Lenz J.A., Furrow E., Craig L.E., Cannon C.M.: Histiocytic sarcoma in 14 miniature schnauzers – a new breed predisposition? *J. Small Anim. Pract.* 2017, **58**, 461–467.
- Ruple A., Morley P.S.: Risk factors associated with development of histiocytic sarcoma in Bernese Mountain dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2016, **30**, 1197–1203.
- Asada H., Tsuboi M., Chambers J.K., Uchida K., Tomiyasu H., Goto-Koshino Y., Ohno K., Tsujimoto H.: A 2-base insertion in exon 5 is a common mutation of the TP53 gene in dogs with histiocytic sarcoma. *J. Vet. Med. Sci.* 2017, **79**, 1721–1726.
- Clarke L.L., Kelly L.S., Garner B., Brown C.A.: Atypical cytologic presentation of a histiocytic sarcoma in a Cavalier King Charles Spaniel dog. *J. Vet. Invest.* 2017, **29**, 541–543.
- Hicks J., Barber R., Childs B., Kirejczyk S.G.M., Uhl E.W.: Canine histiocytic sarcoma presenting as a target lesion on brain magnetic resonance imaging and as a solitary pulmonary mass. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 2017, doi: 10.1111/vru.2502.
- Tracht J., Ahmed A.M., Rosenblum Donath E.: Fine-needle aspiration findings of a rare hematopoietic neoplasm presenting as obstructive jaundice. *Diagn. Cytopathol.* 2017. doi: 10.1002/dc.23788.
- Mason S.L., Finotello R., Blackwood L.: Epirubicin in the treatment of canine histiocytic sarcoma: sequential, alternating and rescue chemotherapy. *Vet. Comp. Oncol.* 2017, doi: 10.1111/vco.12329.
- Moore A.S., Taylor D.P., Reppas G., Frimberg A.E.: Chemotherapy for dogs with lymph node metastasis from histiocytic sarcomas. *Aust. Vet. J.* 2017, **95**, 37–40.
- Moore P.F., Affolter V.K., Vernau W.: Canine hemophagocytic histiocytic sarcoma: a proliferative disorder of CD11d+ macrophages. *Vet. Pathol.* 2006, **43**, 632–645.
- Walton R.M., Modiano J.F., Thrall M.A., Wheeler S.L.: Bone marrow cytological findings in 4 dogs and a cat with hemophagocytic syndrome. *J. Vet. Intern. Med.* 1996, **10**, 7–14.
- Friderichs K.R., Young K.M.: Histiocytic sarcoma of macrophage origin in cat: case report with literature review of feline histiocytic malignancies and comparison with canine hemophagocytic histiocytic sarcoma. *Vet. Clin. Pathol.* 2008, **37**, 121–128.
- Barger A.M., Skowronski M.C., MacNeill A.L.: Cytologic identification of erythrocytic neoplasms in dogs. *Vet. Clin. Pathol.* 2012, **41**, 587–589.