

*Prikaz slučaja /
Case report*

ULTRA REDAK PRIMARNI SARKOM
PLUĆA – *Prikaz slučaja*
ULTRA-RARE PRIMARY PULMONARY
SARCOMA – *Case report*

Nikola Gardić^{1,2}, Aleksandra Lovrenski^{1,2},
Bojan Koledin³, Dejan Miljković^{1,2}, Jovana Baljak^{1,4}
Dejan Vučković^{1,2}

Correspondence to:

Nikola Gardić

Institut za plućne bolesti Vojvodine
Služba za patološko-anatomsku i molekularnu dijagnostiku
Put Doktora Goldmana 4
Sremska Kamenica, 21204
E-mail: nikola.gardic@institut.rs

¹ Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Služba za patološko-anatomsku i molekularnu dijagnostiku, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

³ Klinika za grudnu hirurgiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

⁴ Centar za patologiju i histologiju, Klinički centar Vojvodine

Ključne reči

primarni sarkom pluća; epiteloidni hemangioendoteliom; vaskularni tumori

Key words

primary pulmonary sarcoma; epithelioid hemangioendothelioma; vascular tumors

Sažetak

Uvod: Primarni plućni sarkomi (PPS) su raznovrsna grupa retkih neepitelnih malignih tumora čineći oko 5% svih malignih tumora pluća, a koji potiču iz mezenhimalnog tkiva. Iako živimo i eri velikog napretka molekularne dijagnostike koji je doprineo preciznijoj dijagnostici i klasifikaciji mekotivnih tumora, sarkomi i dalje predstavljaju dijagnostičku dilemu kako za patologe, tako i za kliničare u izboru adekvatnog tretmana. **Prikaz slučaja:** Pacijentkinja je hospitalizovana radi razjašnjena etiologije i potencijalnog hirurškog lečenja promene u plućima. Promena je otkrivena incidentalno na radiogramu grudnog koša. Na CT-u grudnog koša uočena je periferna promena u VI segment levog plućnog krila. Video-asistiranom torakoskopijom načinjena je atipična resekcija čime je promena odstranjena. Histopatološki nalaz na smrznutim rezovima ukazivao je na benignu promenu. Tokom definitivne histopatološke analize uočeno je tumorsko tkivo izgrađeno od slabo do umereno celularnih plaža tumorskih ćelija, uniformnih, okruglih do lako ovalnih jedara sa manjom količinom citoplazme. Nakon definitivne histološke i imunohistohemijske analize nalaz je odgovarao epiteloidnom hemangioendoteliumu. **Zaključak:** S obzirom na retkost tumora, naš slučaj će dopuniti literature kako na temu epiteloidnog hemangioendotelioma, tako i na temu primarnih vaskularnih tumora pluća.

UVOD

Primarni plućni sarkomi (PPS) su raznovrsna grupa retkih neepitelnih malignih tumora čineći oko 5% svih malignih tumora pluća, a koji potiču iz mezenhimalnog tkiva. Mogu voditi poreklo iz elemenata zida disajnih puteva, strome ili krvnih sudova.^(1,2) Najčešći PPS su sinovijalni sarkom, lejomiosarkom i maligni periferni tumor nervne ovojnice. Daleko su brojniji slučajevi sekundarnih sarkoma pluća sa mnogostruko većom učestalošću u odnosu na PSS (3000:1).⁽¹⁾ Ovi tumori najčešće nastaju kod ljudi srednjih godina, sa blagom predominacijom muškog pola. Simptomi i radiološke karakteristike su slične kao kod epitelnih malignih tumora pluća i zavise više od lokalizacije nego od histološkog tipa sarkoma.⁽³⁾ Radiološka prezentacija sarkoma je nespecifična i nedovoljna da bi ukazala na specifičnu dijagnozu.⁽⁴⁾ Iako živimo i eri velikog napretka molekularne dijagnostike koji je doprineo

preciznijoj dijagnostici i klasifikaciji mekotivnih tumora, sarkomi i dalje predstavljaju dijagnostičku dilemu kako za patologe, tako i za kliničare u izboru adekvatnog tretmana.^(1,4)

Epiteloidni hemangioendoteliom je redak tumor sa širokom paletom diferencijalno dijagnostičkih patoloških entiteta, u rasponu od granulomatozne patologije do primarnih karcinoma pluća.⁽⁵⁾ Prikazujemo slučaj epiteloidnog hemangioendotelioma kao diferencijalno-dijagnostički problem u plućnoj patologiji.

Prikaz slučaja

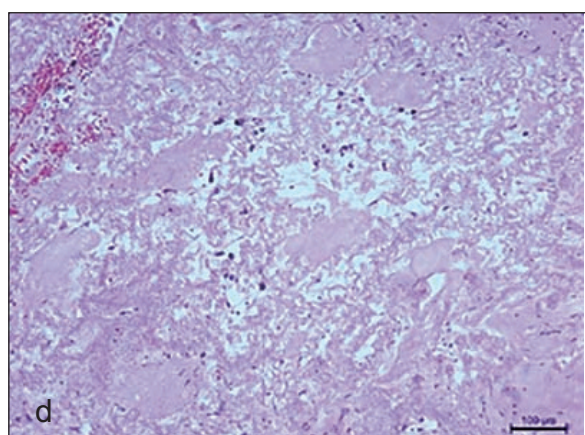
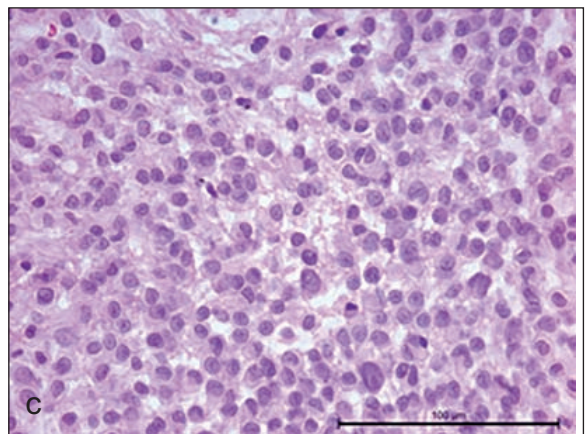
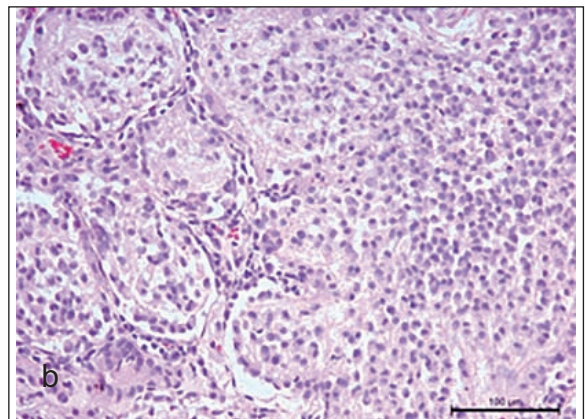
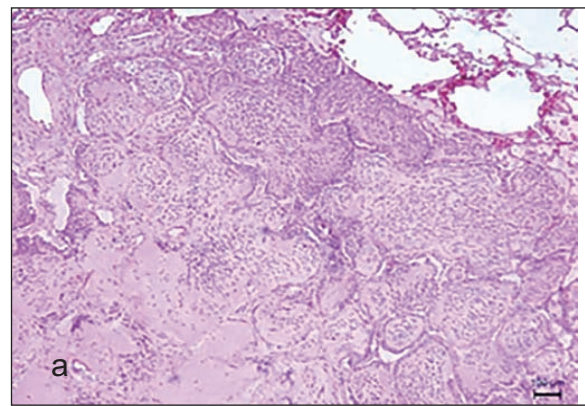
Pacijentkinja starosti 67 godina je hospitalizovana radi razjašnjena etiologije i potencijalnog hirurškog lečenja promene u plućima. Promena je otkrivena incidentalno na radiogramu grudnog koša u okviru pripreme za ginekološku intervenciju na kome je otkrivena mekotivna promena u levom plućnom krilu, što je indikovalo

sprovođenje kompjuterizovane tomografije (*computed tomography – CT*). Na *CT*-u grudnog koša uočena je perifer-na promena u VI segmentu levog plućnog krila dimenzija 14x13x14 mm. Nije identifikovana medijastinalna limfadenomegalija. U okviru preoperativne pripreme pacijentkinje, spiropletizmografski i kardiološki nalaz je ukazivao da je leva donja lobektomija niskog operativnog rizika. Od ranijih oboljenja i operacija anamnestički je dobijena informacija o lečenju sinusne tahikardije i operaciji žučne kese od pre 6 godina. Video-asistiranom torakoskopijom načinjena je atipična resekcija u projekciji VI segmenta čime je promena odstranjena. U Službu za patološko-anatomsku i molekularnu dijagnostiku primljen je ivični isečak pluća (Slika 1). Na smrznutim rezovima (*ex tempore*) donet je zaključak da se radi o verovatno benignoj promeni sa napomenom da će biološko ponašanje tumora biti određeno na definitivnom histopatološkom nalazu.



Slika 1. Ivični isečak pluća veličine 10x3x2.5cm. Unutar pluća se nalazi jasno ograničeni beličasti čvor veličine 2x1.5x1.2cm. Čvor je na preseku beličast i veoma čvrst. Nije u vezi s visceralnom pleurom. Promena je u potpunosti odstranjena.

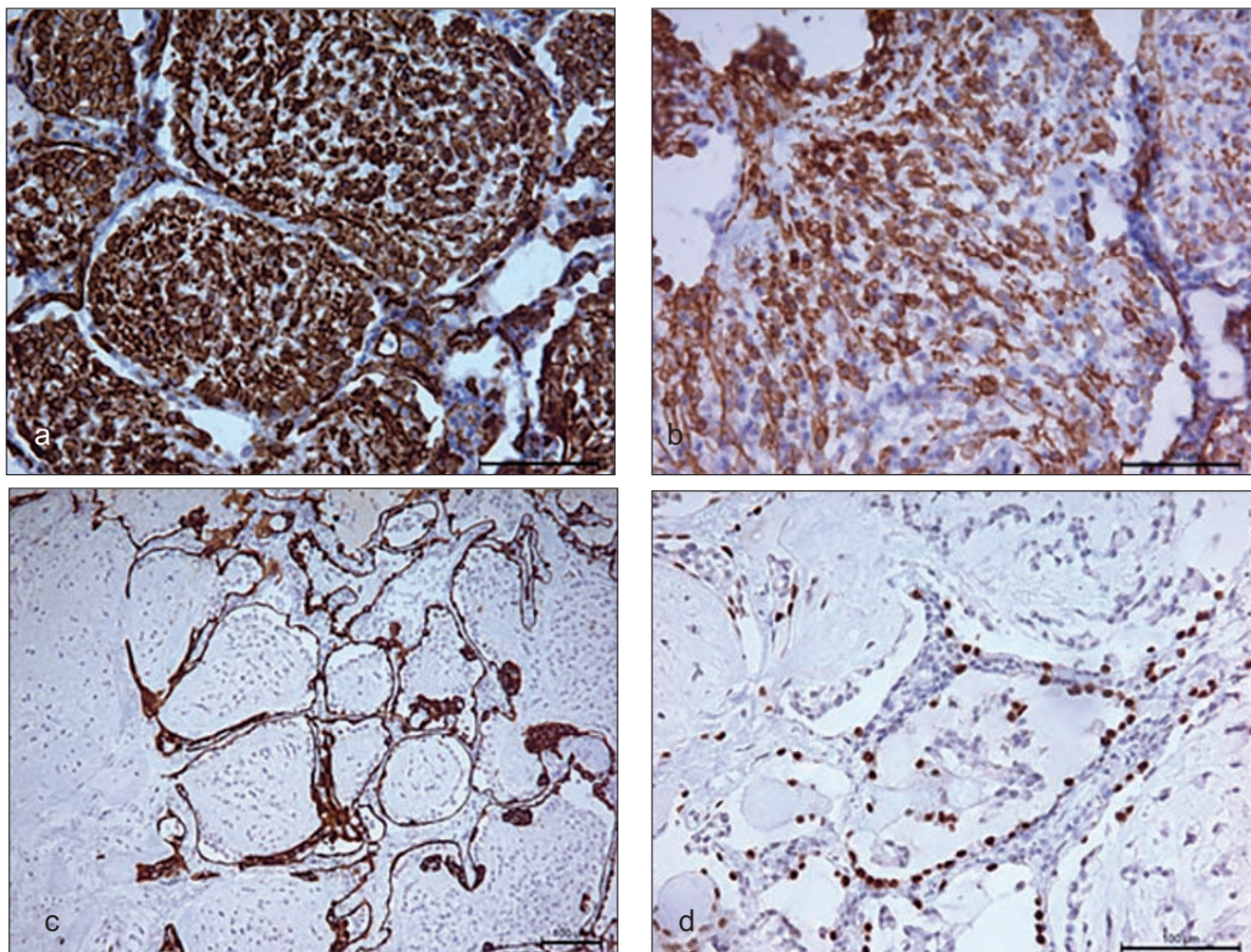
U isečcima iz makroskopski opisanog čvora za definitivnu histopatološku analizu nalazilo se tumorsko tkivo izgrađeno od slabo do umereno celularnih plaža tumorskih ćelija (Slika 2a i b). Jedra tumorskih ćelija su uniformna, okrugla do lako ovalna, sa manjom količinom eozinofilne citoplazme (Slika 2c). Patološke mitoze i tumorska nekroza nisu bile prisutne. Stroma tumora je obilna sa većom količinom hijalinizovanog, a delom miksoidnog vezivnog tkiva (Slika 2d). Na osnovu histomorfološke slike i rezultata imunohistohemijske analize (Tabela 1, Slika 3) nalaz je odgovarao epitelooidnom hemangioendoteliomu. Prema histološkom gradusu (*French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group – FNCLCC*) tumor je okarakterisan kao niskogradusni sarkom (gradus 1 – “*Low grade sarcoma*”). Pacijent je pregledan od strane onkološke komisije za meka tkiva koja je odredila praćenje na redovnim kontrolama kod nadležnog onkologa i hururga. Na poslednjoj kontroli tri meseca od operacije pacijentkinja je dobrog opšteg stanja u skladu sa obavljenom intervencijom, bez znakova progresije bolesti.



Slika 2. **a** – tumorsko tkivo izgrađeno od atipičnih endotelnih ćelija sa obilnom hijalinizovanom stromom, HE, x50; **b** – tumorsko tkivo (*) urasta i ispunjava alveolarne prostore (▶), HE, x200; **c** – tumorske ćelije su monomorfne izgleda, umereno krupne, okrugle do lako ovalne jedra, oskudne svetlo eozinofilne citoplazme HE, x400; **d** – obilna miksoidno izmenjena stroma tumora, HE, x100.

Tabela 1. Imunofenotip tumorskih ćelija

| Antitelo | Rezultat |
|--|-----------|
| CD31, CD34, CD10, D2-40, Vimentin | Pozitivne |
| KRT AE1/3, KRT7, EMA, TTF-1, Napsin A, ER, PR, S-100 | Negativne |



Slika 3. Pozitivnost tumorskih ćelija na markere CD31 (a) i CD34 (b) između kojih se nalaze zarobljene alveolarne septe obložene panKRT (c) i TTF-1 (d) pozitivnim pneumocitima.

DISKUSIJA

Epiteloidni hemangioendoteliom (EHE) je prvi put opisan 1982. godine od strane američkih autora kao predlog za imenovanje malignog mekotičnog tumora vaskularnog porekla čije su ćelije epiteloidnog izgleda.⁽⁶⁾ EHE je prema poslednjoj klasifikaciji tumora grudnog koša (WHO, 2021) maligna vaskularna neoplazma izgrađena od epiteloidnih endotelinih ćelija uronjenih u miksohijalinu stromu.⁽⁷⁾

EHE se najčešće razvija u jetri i plućima. Preciznije, 21% EHE se nalazi u jetri, zatim 18% u jetri i plućima istovremeno, 12% u plućima i u 14% slučajeva u kostima.⁽⁸⁾ Kada govorimo u plućnim manifestacijama EHE može biti, kao u našem slučaju, unifokalan, ali i multifokalan u okviru istog plućnog krila, kao i bilateralan. Diferencijalno dijagnostički multipli EHE može biti klinički pogrešno dijagnostikovano kao sekundarni, metastatski karcinom pluća.⁽⁹⁾ Medijastinalni EHE su retke prezentacije ove bolesti. CT prezentacija ove bolesti je varijabilna, od najčešće unifokalno prisutne mekotičve solidne mase, do retkih multiplih ili kavitirajućih formi sa prisutnim kalcifikacijama.^(9,10) Simptomi koji su

zabeleženi u literaturi ne razlikuju se od simptomatologije kod drugih malignih tumora pluća, kao što su bol u grudnom košu, kašalj, hemoptizije i sistemski simptomi poput umora i malaksalosti. Ipak, u našem slučaju, verovatno kao posledica malih dimenzija promene respiratorno specifični i opšti simptomi su izostali. Literatura navodi da oko 20% pacijenata ima asimptomatsku prezentaciju bolesti.

EHE ima širok spektar diferencijalnih dijagnoza u rasponu od granulomatoznih zapaljenja do primarnih plućnih karcinoma. Nakon što se epitelnim imunohistohemijским markerima isključe epitelne neoplazme, prva diferencijalna dijagnoza je sekundarna diseminacija iz drugog primarnog ishodišta maligne mezenhimalne neoplazme. Fokalna pozitivnost na citokeratine koja je zabeležena u literaturi može da odvede diferencijaciju u pogrešan smer. Naime, u studiji Miettinen-a i saradnika koji su ispitivali pozitivnost citokeratina u vaskularnim neoplazmama, u 50% slučajeva EHE je ekspresirao CK7, a u svim slučajevima je zabeležena pozitivnost CK18.⁽¹¹⁾ U slučaju agresivnih formi EHE ili kada su lokalizovani na zidu grudnog, kada se maligne ćelije mogu

naći u pleuralnom izlivu diferencijalna dijagnoza je epiteloidni mezoteliom koji će biti isključen pomoću markera *WT1* i *Calretinin*.⁽¹⁾ Epiteloidni sarkom pored epiteloidnog izgleda ćelija može da fokalno eksprimira i CD34, međutim isključujući faktor je visokoprocenatna pozitivnost na citokeratine i negativnost na CD31, kao i gubitak ekspresije INI1 markera. Takođe morfološku sliku koja upućuje na epiteloidni sarkom čini izražena nuklearna atipija i prisustvo džinovskih ćelija bizarnog izgleda, koja kod EHE najčešće izostaje.⁽¹²⁾ U slučaju prisustva većeg broja mitozu i izražene nuklearne atipije, što nije naš slučaj, mora se isključiti i epiteloidni angiosarkom, time što će se potvrditi ekspresija CAMTA i TFE3 koja se nikada ne nalazi u angiosarkomu.⁽¹³⁾ Pored mezenhimalnih tumora, melanom je takođe entitet koji može da bude dijagnostički problem posebno kada pigment nije prisutan. U ćelijama EHE standardni melanomski markeri (S-100, HMG45, Melan A) su negativni.⁽¹⁴⁾

Prema preporukama Evropskog društva medikalnih onkologa (ESMO) u slučaju prisustva unifokalnog tumora metoda izbora za tretman EHE je na prvom mestu hirurško lečenje sa mikroskopski negativnim marginama (R0) kada se procenjuje stopa izlečenja od 70-80%. U slučajevima kada R0 resekcija nije postignuta ili hirurško-tehnički nije moguća pacijentima se ordinira radioterapija ili ablativne procedure.^(1,15)

ZAKLJUČAK

Prikazali smo veoma redak slučaj epiteloidnog heman-gioendotelioma pluća. S obzirom na širok spektar diferencijalnih dijagnoza, dijagnoza na smrznutim rezovima je nepouzdana i potrebno je sačekati definitivnu histopatološku dijagnozu. Kompletna hirurška resekcija tumora je metoda izbora za lečenje. S obzirom na retkost tumora, naš slučaj će dopuniti literaturu kako na temu epiteloidnog hemangioendotelioma, tako i na temu primarnih vaskularnih tumora pluća.

Abstract

Introduction: Primary pulmonary sarcomas (PPS) are a diverse group of rare non-epithelial malignant lung tumors, accounting for about 5% of all malignant lung tumors, originating from mesenchymal tissue. Although we are living in an era of great progress in molecular diagnostics, which has contributed to a more accurate diagnosis and classification of soft tissue tumors, sarcomas still represent a diagnostic dilemma for both pathologists and clinicians in choosing an adequate treatment. **Case report:** The patient was hospitalized to clarify the etiology and potential surgical treatment of the lesion in the lungs. The mass was discovered incidentally on a chest radiograph. Chest CT showed a peripheral nodule in the VI segment of the left lung. An atypical resection was performed with video-assisted thoracoscopy. Histopathological findings on frozen sections indicated that the lesion was benign. During the definitive histopathological analysis, tumor tissue was observed consisting of weakly to moderately cellular solid sheet-like arrangements of tumor cells, with uniform, round to slightly oval nuclei and a small amount of cytoplasm. After definitive histological and immunohistochemical analysis, the finding corresponded to epithelioid hemangioendothelioma. **Conclusion:** Considering the rarity of the tumor, our case will complement the literature both on the topic of epithelioid hemangioendothelioma and on the topic of primary vascular lung tumors.

REFERENCES

1. Stacchiotti S, Miah AB, Frezza AM, Messiou C, Morosi C, Caraceni A, et al. Epithelioid hemangioendothelioma, an ultra-rare cancer: a consensus paper from the community of experts. *ESMO Open*. 2021;6(3):100170.
2. Duran-Moreno J, Kokkali S, Ramfidis V, Salomidou M, Digkila A, Koumariou A, et al. Primary Sarcoma of the Lung - Prognostic Value of Clinicopathological Characteristics of 26 Cases. *Anticancer Res*. 2020;40(3):1697-1703.
3. Gonçalves MJ, Mendes MM, João F, Lopes JM, Honavar M. Primary pleomorphic sarcoma of lung—11 year survival. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(1):44-7.
4. Pleština S, Librenjak N, Marušić A, Batelja Vuletić L, Janevski Z, Jakopović M. An extremely rare primary sarcoma of the lung with peritoneal and small bowel metastases: a case report. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):147.
5. Giesta C, d'Almeida M, Santos O. Epithelioid Hemangioendothelioma: Case Report. *Open Respir Arch*. 2022;4(3):100184.
6. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*. 1982;50(5):970-81.
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Thoracic Tumours*. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021.
8. Lau K, Massad M, Pollak C, Rubin C, Yeh J, Wang J, et al. Clinical patterns and outcome in epithelioid hemangioendothelioma with or without pulmonary involvement: Insights from an internet registry in the study of a rare cancer. *Chest*. 2011;140(5):1312-8.
9. Xiong W, Wang Y, Ma X, Ding X. Multiple bilateral pulmonary epithelioid hemangioendothelioma mimicking metastatic lung cancer: case report and literature review. *J Int Med Res*. 2020;48(4):300060520913148.
10. Mesquita RD, Sousa M, Trinidad C, Pinto E, Badiola IA. New Insights about Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma: Review of the Literature and Two Case Reports. *Case Rep Radiol*. 2017;2017:5972940.
11. Miettinen M, Fetsch JF. Distribution of keratins in normal endothelial cells and a spectrum of vascular tumors: implications in tumor diagnosis. *Hum Pathol*. 2000; 31(9):1062-7.
12. Li Y, Cao G, Tao X, Guo J, Wu S, Tao Y. Clinicopathologic features of epithelioid sarcoma: report of seventeen cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019; 12(8):3042-8.
13. Righi A, Sbaraglia M, Gambarotti M, et al. Primary vascular tumors of bone: a monoinstitutional morphologic and molecular analysis of 427 cases with emphasis on epithelioid variants. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(9):1192-203.
14. Bouslama K, Houissa F, Ben Rejeb M, Bouzaidi S, Moualhi L, Mekki H, Dabbeche R, Salem M, Najjar T. Malignant epithelioid hemangioendothelioma: a case report. *Oman Med J*. 2013;28(2):135-7.
15. Rosenbaum E, Jadeja B, Xu B, et al. Prognostic stratification of clinical and molecular epithelioid hemangioendothelioma subsets. *Mod Pathol*. 2020;33:591-602.

■ The paper was received / Rad primljen: 15.11.2023
Accepted / Rad prihvaćen: 04.12.2023.