

# Bifenotypový sinonazálny sarkóm – opis prípadu

## Biphenotypic sinonasal sarcoma – a case report

Bartoš V.<sup>1</sup>, Rác P.<sup>2</sup>, Skálová A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Martinské bioptické centrum, s.r.o., Martin, Slovenská republika

<sup>2</sup> Otorinolaryngologické oddelenie, Nemocnica s poliklinikou, Považská Bystrica, Slovenská republika

<sup>3</sup> Šiklův patologický ústav, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a Biopstická laboratoř s.r.o., Plzeň

### Súhrn

**Východiská:** Bifenotypový sinonazálny sarkóm (BFSS) je topograficky špecifický typ „low-grade“ sarkómu, ktorý bol prvýkrát opísaný len pred 10 rokmi. Označenie bifenotypový je odvodené z koexpresie markerov svalovej diferenciacie a derivátov neurálnej lišty, ktorá je pre tento nádor charakteristická. **Opis prípadu:** 78-ročná žena mala dlhodobo sťažené až nemožné dýchanie cez ľavý nosový priechod. Rinoendoskopické a CT vyšetrenie potvrdili obturáciu strednej a zadnej časti ľavej nosovej dutiny polypovitým tumorom so stopkou v etmoidoch, ktorý sa propagoval až do nosohltana. Tumor bol resekovaný a extrahovaný z nosohltana cez ústnu dutinu. Makroskopicky išlo o kompaktný polyp rozmerov 6 × 3,5 × 3 cm. Histologicky pozostával z uniformnej vretenobunkovej nádorovej populácie usporiadanej vo fascikulárnych formáciách, ktorá expri-movala proteín S100, hladkosvalový aktín, kalponín a svalovo-špecifický aktín. Molekulovogenetická analýza tkaniva odhalila fúziu génov PAX3::MAML3. Nálezy potvrdzovali diagnózu BFSS. **Záver:** BFSS je veľmi zriedkavý, lokálne agresívne rastúci zhubný nádor bez metastatického potenciálu. V porovnaní s inými malignitami v danej lokalite má pomerne priaznivú prognózu. V biopstickej praxi je dôležitá znalosť patológa o tejto raritnej histopatologickej jednotke, na ktorú treba myslieť vždy pri náleze vretenobunkovej neoplázie s „low-grade“ črtami vyrastajúcej zo sinonazálnej oblasti.

### Kľúčové slová

bifenotypový sinonazálny sarkóm – proteín S100 – hladkosvalový aktín – PAX3::MAML3

### Summary

**Background:** Biphenotypic sinonasal sarcoma (BFSS) is a topographically specific low-grade sarcoma that was first described only 10 years ago. The term biphenotypic comes from the co-expression of markers of muscle differentiation and neural crest that is characteristic for this tumor. **Case:** A 78-year-old woman manifested with prolonged breathing difficulties through the left nasal passage. Rhinoendoscopy and CT scans showed an obturation of the middle and posterior part of the left nasal cavity by a polypoid tumor mass with a stalk in the ethmoid sinus. It spread into the nasopharynx. The tumor was resected and extracted from the nasopharynx through the oral cavity. Grossly, it was a compact polyp measuring 6 × 3.5 × 3 cm. Histology revealed a uniform neoplastic spindle cell population arranged in a fascicular pattern. It expressed S100 protein, smooth muscle actin, calponin and muscle-specific actin. Molecular genetic analysis of the tissue showed PAX3::MAML3 gene fusion. The findings confirmed a diagnosis of BFSS. **Conclusion:** BFSS is a very rare, locally aggressive malignant tumor without metastatic potential. In contrast to other malignancies in a given locality, it possesses a relatively favorable prognosis. In biopsy practice, the pathologist's knowledge of this unique histopathological entity is principal because it should be always considered when encountering a low-grade spindle cell neoplasia arising in the sinonasal region.

### Key words

biphenotypic sinonasal sarcoma – S100 protein – smooth muscle actin – PAX3::MAML3

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr., PhDr. Vladimír Bartoš, PhD., MPH

Martinské biopstické centrum, s.r.o.  
Prieložtek 1  
036 01 Martin  
Slovenská republika  
e-mail: vladim.bartos@gmail.com

Obdržané/Submitted: 4. 5. 2022

Prijaté/Accepted: 12. 7. 2022

doi: 10.48095/ccko2022402

## Úvod

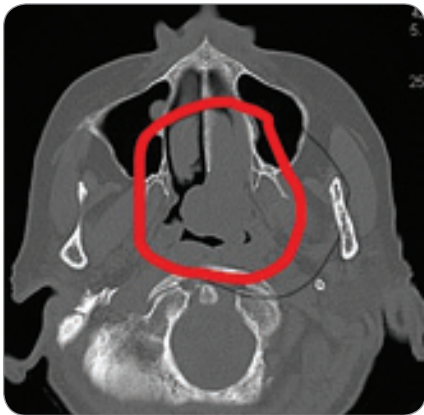
Zhubné nádory nosovej dutiny a paranasálnych sínusov tvoria približne 3 % všetkých malígnych neoplázií v oblasti hlavy a krku [1]. Prevažnú väčšinu z nich predstavujú malignity epitelo-vého pôvodu, najmä skvamocelulárny karcinóm a adenokarcinóm [1]. Sarkómy tvoria zhruba 2–3 % všetkých malignít v ORL oblasti, pričom 10 % z nich sa vyskytuje v sinonazálnom trakte [2]. Novú špecifickú nádorovú jednotku zahrnutú v poslednej edícii WHO klasifikácie nádorov hlavy a krku [3] predstavuje bifenotypový sinonazálny sarkóm (BFSS). Táto malignita bola prvýkrát opísaná len pred desiatimi rokmi kolektívom autorov Lewis et al [4], ktorí ju pôvodne nazvali „low-grade“ sinonazálny sarkóm s neurálnou a myogénnou diferenciáciou. Následné označenie bifenotypový je odvodené z koexpresie markerov sva-

lovej diferenciácie a derivátov neurálnej lišty, ktorá je pre tento nádor charakteristická [2–5]. Neskoršie odhalenie mutácií génu *PAX3* (paired box gene 3) poskytlo dokonalejší pohľad do onkogenézy malignity. *PAX3* je známy ako transkripčný faktor významne participujúci pri vývoji kostrovej svaloviny a neurálnej lišty, čo vysvetľuje duálny imunofenotyp BFSS [5,6]. Doposiaľ bolo vo svetovej literatúre publikovaných len vyše 100 prípadov BFSS [6]. V českom a slovenskom písomníctve absentujú informácie o tejto nozologickej jednotke, preto sme sa rozhodli prezentovať prípad z našej vlastnej praxe.

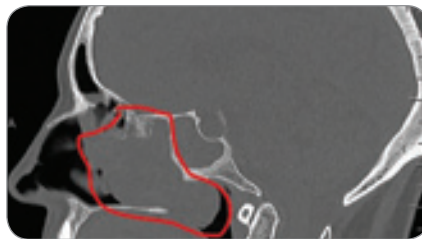
## Opis prípadu

78-ročná pacientka sa dostavila na ORL vyšetrenie pre 2–3 roky trvajúce sťažené až nemožné dýchanie cez ľavý nosový priechod sprevádzané „fuňňavou“ rečou. Rinoendoskopické vyšetrenie potvrdilo obturáciu strednej a zadnej časti ľavej nosovej dutiny veľkým polypovitým tumorom so stopkou v etmoidoch, ktorý sa distálne propagoval až do nosohltana. Nosová priehradka bola útl-

kom deviovaná doprava. Tumor bol vizualizovaný CT zobrazením, na ktorom sa javil ako kompaktná ohraničená solídna masa (obr. 1–3). Klinicky skôr imponoval ako benígna lézia (nazochoanálny polyp so stopkou v etmoidoch), uvažovalo sa aj o estezineuroblastóme. Krčné lymfatické uzliny neboli zväčšené. V potencovanej lokálnej anestézii bola realizovaná FESS (funkčná endonazálna endoskopická chirurgia nosa a prínosových dutín) s resekciou tumoru. Po narezaní stopky z nej vytekalo malé množstvo hlienovej tekutiny, bez rinolikvory. Po jej postupnej incízií bol tumor extrahovaný z nosohltana cez ústnu dutinu. Rezíduum stopky tumoru v zadnej časti čuchovej štrbiny bola ponechaná *in situ*. Operačný výkon aj pooperačné obdobie prebehli bez komplikácií. Bioptický materiál bol po fixácii vo formalíne zaslaný na histopatologické vyšetrenie. Makroskopicky išlo o polypovitý tumor šedohnedej farby rozmerov 6 × 3,5 × 3 cm (obr. 4). Na reze malo tkanivo presiak-



Obr. 1. CT snímka – trupová axiálna projekcia.



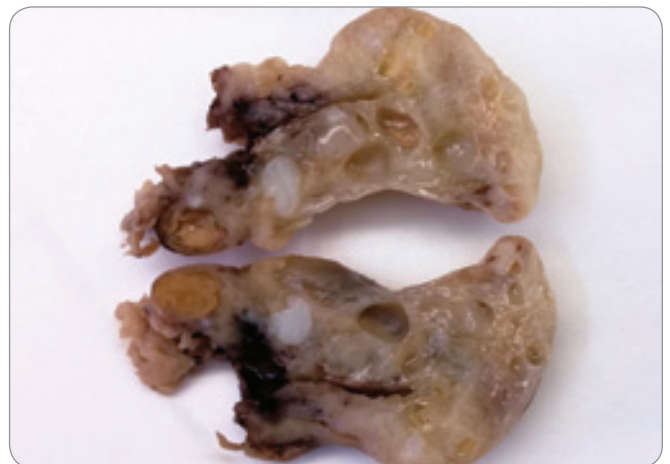
Obr. 2. CT snímka – trupová sagitálna projekcia.



Obr. 3. CT snímka – trupová koronárna projekcia.



Obr. 4. Resekát nádoru (po fixácii vo formalíne).

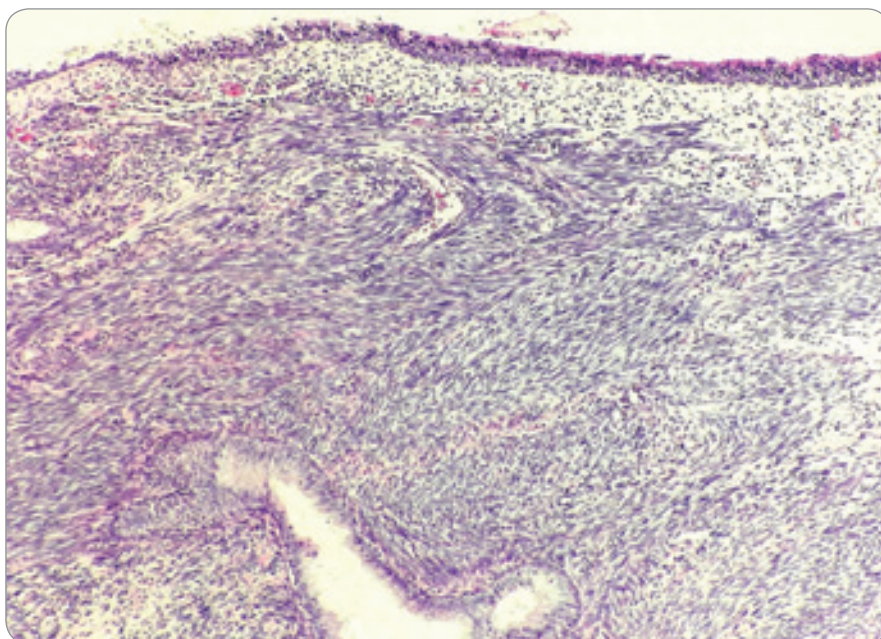


Obr. 5. Prierez nádorom (po fixácii vo formalíne).

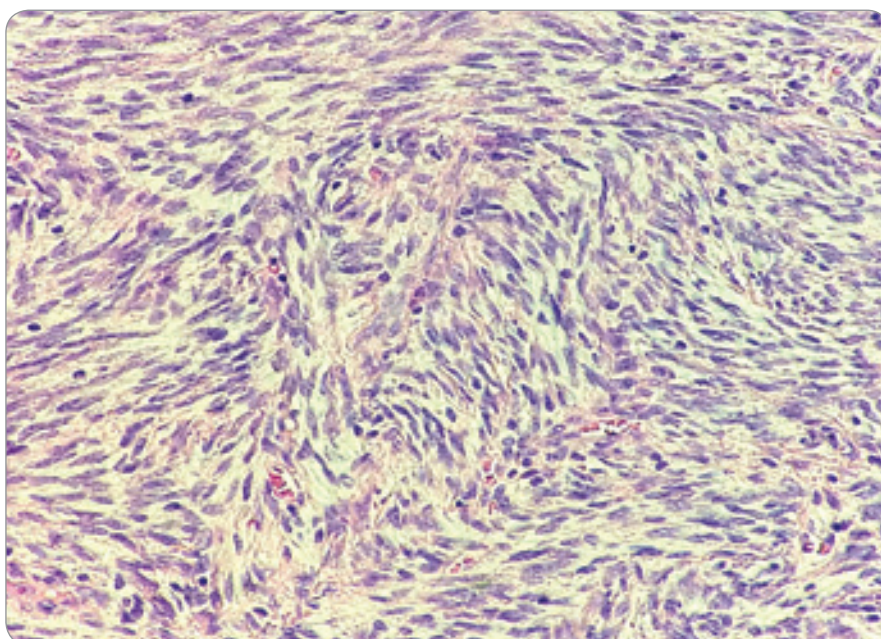
nutú elastickú konzistenciu s početnými cystičkami (obr. 5). Histologicky tumor pozostával zo solídne rastúcej vretenobunkovej nádorovej populácie usporiadanej vo fascikulárnych formáciách, ktorá obsahovala zoskupenia vtlačeneho respiračného žľazového epitelu (obr. 6). Nádorové bunky boli uniformné bez výraznejších atypii (obr. 7). Imunohistochemicky vykazovali nepravidelnú pozitívitu na proteín S100 (obr. 8), hladkosvalový aktín (obr. 9), kalponín, svalovo-špecifický aktín, myoD1, CD163 a beta-catenín (cytoplazmatická reaktivita). Negatívne boli pri dôkaze dezminu, CK7, CK14, h-kaldesmonu, CD34, STAT6 a SOX10. Proliferačná aktivita tumoru bola minimálna (Ki-67 index cca 2 %), mitózy ani nekrózy sa nevyskytovali. Dodatočná molekulovogenetická analýza tkaniva (ako súčasť konzultáčného vyšetrenia) potvrdila translokáciu génov *PAX3::MAML3*. Spektrum nálezov zodpovedalo diagnóze BFSS. Pacientka bola následne zaradená do onkodispenzárnej starostlivosti. Pri prvej pooperačnej kontrole (týždeň po zákroku) bolo hojenie rany primerané, dýchanie uvoľnené, v etmoidoch bola viditeľná krusta a malé reziduum tumoru. Pri druhej kontrole (mesiac po zákroku) bol rinoskopický nález identický bez prejavov zväčšovania sa tumoru. O ďalšie 2 mesiace bola taktiež nosová dutina voľná, v mieste operačného zákroku jazvené tkanivo bez viditeľného tumoru. V súčasnosti je pacientka pod dohľadom onkológa-špecialistu na inom pracovisku. V dobe spracovania tohto príspevku sme nemali bližšie informácie o jej ďalšom klinickom manažmente.

### Diskusia

Malígne nádory sinonazálnej oblasti predstavujú v ORL praxi diagnostickú a terapeutickú výzvu jednak v dôsledku ich histomorfologickej diverzity, ale najmä bezprostredného súvisu s dôležitými anatomickými štruktúrami (očnica, mozgové nervy, mozog). Kontakt s okolitými orgánmi komplikuje až znemožňuje ich kompletné chirurgické odstránenie, ktoré je kľúčové z pohľadu ďalšej prognózy pacienta [7]. BFSS je veľmi zriedkavý, topograficky špecifický typ dobre diferencovaného sar-



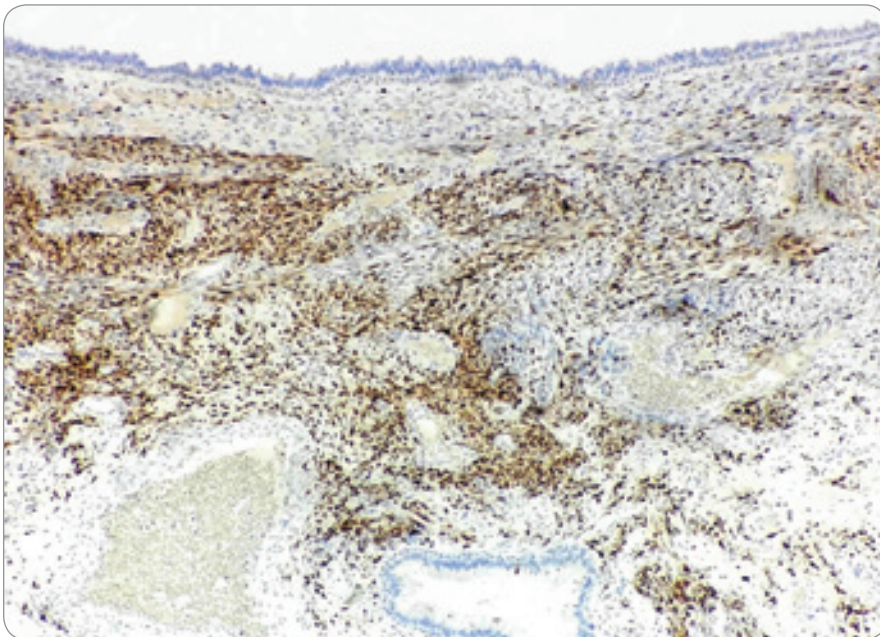
Obr. 6. Solídne rastúca vretenobunková nádorová populácia s entrapovaným žľazovým respiračným epitelom (farbenie hematoxylinom-eozínom, zväčšenie 40x).



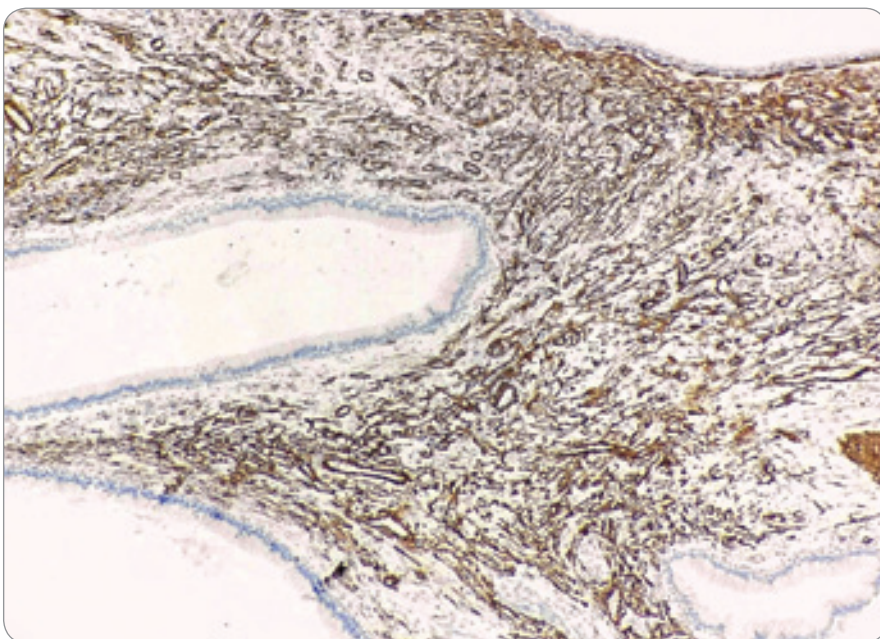
Obr. 7. Detail na uniformné vretenovité nádorové bunky (farbenie hematoxylinom-eozínom, zväčšenie 200x).

kómu. Väčšinou postihuje dospelé osoby okolo piatej dekády života (priemerný vek 47–51 rokov) s predilekciou ženského pohlavia (pomer ženy/muži cca 2 : 1) [2,5–7]. Najčastejšie vyrastá z hornej časti nosovej dutiny a etmoidálneho sínusu [2,5–7], čo sme potvrdili aj u našej pacientky. Zvyčajne sa preja-

vuje nešpecifickými symptómami, ako sú sťažené dýchanie nosom, opuch sinonazálnej oblasti, intermitentný hlienový výtok z nosa či epistaxa [2,5–7]. Makroskopicky má vzhľad polypu väčších rozmerov (priemerná veľkosť 4 cm) [5–7], čo napovedá o oneskorenej diagnostike ochorenia. Histologicky pozostáva z in-



Obr. 8. Imunohistochemická reaktivita nádorobunkovej populácie na proteín S100 (zväčšenie 40×).



Obr. 9. Imunohistochemická reaktivita nádorobunkovej populácie na α-hladkosvalový aktín (zväčšenie 100×).

filtratívne rastúcej populácie blandných vretenovitých buniek, ktoré sčasti pripomínajú Schwannove bunky [2,3,5,6]. Napriek celularite je ich mitotická aktivita minimálna, zvyčajne nie viac ako 1 mitóza na 10 HPF (high power field). Výraznejšie bunkové atypie ani nekrózy sa nevyskytujú [2,3,5,6]. Zaujímavou črtou sú vtlačené invaginácie hy-

perplastického respiračného epitelu do nádorového tkaniva [2,3,5–7]. Niekedy nadobúda známky rabdomyoblastickej diferenciácie alebo „hemangiopericytoma-like“ vzhľad, ktoré sťažujú histologickú diagnostiku [6]. Približne v 20 % sa vyskytuje nádorová invázia do kostného tkaniva [5,7]. Pre správne stanovenie diagnózy je nevyhnutné imunohistoche-

mické vyšetrenie. Nádorobunková populácia je minimálne fokálne pozitívna na proteín S100 (marker neurogénneho pôvodu) a hladkosvalového aktínu (SMA), svalovo-špecifického aktínu a kalponínu (markery hladkosvalovej diferenciácie) [5–7]. Ďalej vykazuje variabilnú expresiu dezminu, myogenínu, myoD1 a faktora XlIIa, zatiaľ čo cytokekratíny (CK) a SOX10 sú negatívne [5,6]. V typických prípadoch, teda imunofenotyp S100+, SMA+, kalponín+, CK–, SOX10–, postačuje na stanovenie diagnózy BFSS [5]. Ideálne je však potvrdiť diagnózu molekulárno-geneticky. Prevažná väčšina prípadov obsahuje rearanžovaný gén *PAX3*, najčastejšie fúziu *PAX3::MAML3* (60 % prípadov), ktorá je pre túto jednotku špecifická [2,5]. BFSS môže histologicky imitovať široké spektrum nádorov s vretenobunkovou morfológiou. K najdôležitejším diferenciálno-diagnostickým jednotkám patria malígny nádor z buniek obalov periférnych nervov (MPNST) a MPNST s rabdomyoblastickou diferenciáciou (Tritonov tumor), vretenobunkový rabdomyosarkóm, fibrosarkóm, synoviálny sarkóm, solitárny fibrózny tumor, sinonazálny hemangiopericytóm, celulárny schwannóm, vretenobunkový melanóm a NTRK-rearanžované vretenobunkové neoplázie [2,3,6,8–10]. Keďže BFSS je ako samostatná nozologická entita známy iba 10 rokov, je veľmi pravdepodobné, že mnohé prípady boli dovtedy mylne diagnostikované pod vyššie uvedenými jednotkami [2,6]. Z klinického hľadiska sa však odlišuje od ostatných malígnych v danej lokalite podstatne priaznivejšou prognózou. Rastie iba lokálne agresívne a podľa doterajších poznatkov nevytvára metastázy do regionálnych lymfatických uzlín ani vzdialených orgánov [2,5,6,7]. Na druhej strane je sprevádzaný častými lokálnymi recidívami, ku ktorým dochádza asi v tretine prípadov [2,6]. Zvyčajne vznikajú počas 5 rokov (priemerne 2,4 rokov) od chirurgickej intervencie [2,6,7]. Vzhľadom na raritnosť tohto ochorenia nie je v súčasnosti konsenzuálne akceptovaná terapeutická stratégia. Doposiaľ známe prípady boli liečené lokálnou chirurgickou excíziou s adjuvantnou rádioterapiou alebo bez nej, ktorej benefit však za-

tiaľ ostáva otázny [5–7]. Na rozdiel od iných malignít nie je pri BFSS indikovaná chemoterapia [2].

### Záver

BFSS je veľmi zriedkavý, lokálne agresívne rastúci malígny nádor bez metastatického potenciálu. Napriek pomerne priaznivej prognóze je však po odstránení sprevádzaný častými lokálnymi recidívami, čo treba brať do úvahy v ďalšom klinickom manažmente. V biptickej praxi je dôležitá znalosť patológa o tejto raritnej histopatologickej jednotke, na ktorú treba myslieť vždy pri náleze vretenobunkovej neoplázie

s „low-grade“ črtami vyrastajúcej zo sinonazálnej oblasti.

### Literatúra

1. Kawaguchi M, Kato H, Tomita H et al. Imaging characteristics of malignant sinonasal tumors. *J Clin Med* 2017; 6(12): 116. doi: 10.3390/jcm6120116.
2. Andreasen S, Bishop JA, Hellquist H et al. Biphenotypic sinonasal sarcoma: demographics, clinicopathological characteristics, molecular features, and prognosis of a recently described entity. *Virchows Arch* 2018; 473(5): 615–626. doi: 10.1007/s00428-018-2426-x.
3. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR et al. WHO classification of head and neck tumours (4th edition). IARC: Lyon 2017.
4. Lewis JT, Oliveira AM, Nascimento AG et al. Low-grade sinonasal sarcoma with neural and myogenic features: a clinicopathologic analysis of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(4): 517–525. doi:10.1097/PAS.0b013e3182426886.
5. Carter CS, East EG, McHugh JB. Biphenotypic sinonasal sarcoma: a review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142(10): 1196–1201. doi: 10.5858/arpa.2018-0207-RA.
6. Gross J, Fritchie K. Soft tissue special issue: biphenotypic sinonasal sarcoma: a review with emphasis on differential diagnosis. *Head Neck Pathol* 2020; 14(1): 33–42. doi: 10.1007/s12105-019-01092-4.
7. Chitguppi C, Koszewski I, Collura K et al. Biphenotypic sinonasal sarcoma – case report and review of clinicopathological features and diagnostic modalities. *J Neurol Surg B Skull Base* 2019; 80(1): 51–58. doi: 10.1055/s-0038-1667146.
8. Kalita O, Ćwierotka K, Vrána D et al. Multimodal therapy of recurrent malignant schwannoma. *Klin Onkol* 2016; 29(5): 364–368. doi: 10.14735/amko2016364.
9. Veselý K, Krpenský A, Jedlička V. Solitární fibrózní tumor plic. *Klin Onkol* 2003; 16(6): 272–275.
10. Bílek O, Tuček Š, Veselý K et al. Malignant melanoma treated with radical chemotherapy, resemblance histology of melanoma to soft tissue sarcomas, case report. *Klin Onkol* 2013; 26(1): 42–46. doi:10.14735/amko201342.