



Vet Integr Sci
Veterinary Integrative Sciences

ISSN: 2629-9968 (online)

Website: www.vet.cmu.ac.th/cmvj

**Review article****Histiocytic sarcoma in dogs****Atigan Thongtharb^{1,2}**

¹ Department of Companion Animal and Wildlife Clinics, Faculty of Veterinary Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50100, Thailand

² Oncology Clinic, Small Animal Hospital, Animal Health Service Center, Faculty of Veterinary Medicine, Chiang Mai University Chiang Mai 50200, Thailand

Abstract

Canine histiocytic sarcoma (CHS), also known as malignant histiocytosis is a very aggressive hematologic malignancy that has a high metastatic rate and mortality rate. CHS originates from white blood cells, namely histiocytes that commonly reside in soft tissue and connective tissue throughout the body. Microscopically, the cell morphology of this tumor sometimes is indistinguishable from other round cell tumors and carcinomas by using routine hematoxylin and eosin staining. Currently, immunohistochemistry is a valuable diagnostic tool for identifying types and cell of origin of the tumor that most CHS cells have dendritic cell immunophenotype (CD18+, CD11c+, MHCII+, CD11d-). The most currently available treatments for CHS are the combination of surgical excision, radiotherapy and chemotherapy, known as multimodal therapy, in order to increase treatment efficacy and survival time of dogs with CHS. Furthermore, the palliative treatment should be considered in CHS cases to improve the quality of life.

Keywords: : Dog, Histiocytic sarcoma, Immunohistochemistry, Treatment

*Corresponding author: Atigan Thongtharb, Department of Companion Animal and Wildlife Clinics, Faculty of Veterinary Medicine, Chiang Mai University, Mae Hia, Muang, Chiang Mai 50100, Thailand Tel (+66)53-948015, (+66)53-948055 Fax: (+66)53-948065 E-mail: attvet62@hotmail.com

Article history; received manuscript: 21 April 2018, accepted manuscript: 3 July 2018, published online: 13 July 2018

Academic editor: Korakot Nganvongpanit



Open Access Copyright: ©2018 Author (s). This is an open access article distributed under the term of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution, and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author (s) and the source.

บทนำ

ฮิสติโอไซต์ (histiocyte) เป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีต้นกำเนิดจากพลูริโพเทนท์สเต็มเซลล์ (pluripotent stem cell) ในไขกระดูก การเปลี่ยนสภาพของเซลล์ (cell differentiation) จากเซลล์ต้นกำเนิดไปเป็นฮิสติโอไซต์จะต้องอาศัยไซโตไคน์ (cytokine) และโกรทแฟกเตอร์ (growth factor) หลายชนิดในการพัฒนา เช่น granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), tumor necrotic factor-alpha (TNF- α), interleukin (IL)-3, IL-4 และ transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) (Cline, 1994; Moore, 2014)

ฮิสติโอไซต์จะอยู่ในบริเวณเนื้อเยื่ออ่อนและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันทั่วร่างกาย เกี่ยวข้องกับระบบเรติคูลู-เอนโดทีเลียม (reticuloendothelial system) ฮิสติโอไซต์แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ เซลล์มาโครฟาจ (macrophage) มีหน้าที่ทำลายเชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายผ่านกระบวนการฟาโกไซโทซิส (phagocytosis) และเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immune system) และเซลล์เดนไดรติก (dendritic cell) ทำหน้าที่นำเสนอ หรือส่งสัญญาณจากแอนติเจนให้กับลิมโฟไซต์ชนิดเซลล์ที (T-cell lymphocyte) เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (adaptive หรือ acquire immune system) เซลล์เดนไดรติกสามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิดย่อย ขึ้นกับระยะการเจริญเต็มวัย (maturation stage) คือ Langerhans cell หรือ immature dendritic cell ซึ่งพบได้ในชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ของผิวหนัง ระบบขับถ่ายปัสสาวะ ระบบทางเดินอาหาร รวมถึงระบบทางเดินหายใจ และ interstitial dendritic cell เป็นเซลล์เดนไดรติกที่โตเต็มที่ (mature cell) และพบอยู่ในอวัยวะทั่วร่างกายรวมถึงผิวหนังชั้นหนังแท้ (dermis)

ฮิสติโอซาร์coma ซาร์โคมาในสุนัข (canine histiocytic sarcoma; CHS) จัดอยู่ในกลุ่มโรคฮิสติโอไซต์เจริญผิดปกติ (histiocytic proliferative disorder; HPD) ซึ่งเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดที่มีความรุนแรงมาก สัตว์ป่วยจะเสียชีวิตภายใน 2 ถึง 4 เดือน มะเร็งชนิดนี้พบบ่อยในสุนัขอายุปานกลางถึงอายุมาก อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าสุนัขอายุน้อยสามารถเป็น CHS ได้ (Denstedt, 2014; Mastorilli et al., 2012) อุบัติการณ์การเกิด CHS พบมากในสุนัขสายพันธุ์เบอร์นิส เมาน์เทนด็อก (Bernese Mountain Dog) ร็อตไวเลอร์ (Rottweiler) และกลุ่มรีทรีฟเวอร์ (Retriever) โดยเฉพาะพันธุ์ฟเลท โคท รีทรีฟเวอร์ (Flat-coated retriever) (Abadie et al., 2009; Boerkamp et al., 2014; Constantino-Casas et al., 2011; Craig et al., 2002; Erich et al., 2013; Fidel et al., 2006) และยังพบรายงานในสุนัขพันธุ์อื่นอีกด้วย เช่น ทิเบตันเทอร์เรีย (Tibetan Terrier) (Uchida et al., 2001) เพมโบรก เวลช คอร์กี้ (Pembroke Welsh Corgi) (Hirako et al., 2015; Ide et al., 2011; Thongtharb et al., 2016a) และมินเจอร์ ชเนาเซอร์ (Miniature schnauzer) (Lenz et al., 2017) รวมทั้งมีรายงานการพบในสัตว์ชนิดอื่น เช่น แมว (Friedrichs and Young, 2008; Ide et al., 2009; Ide et al., 2010) โค (Anjiki et al., 2000; Matsuda et al., 2010) ม้า (Paciello et al., 2013) กระต่าย (Ishimori et al., 2017; Karim et al., 2017; Leissinger et al., 2013) หนู (Ohnishi et al., 2012) เจอร์บิล (gerbil) (Chen et al., 1992) และเฟอเรท (ferret) (Thongtharb et al., 2016b)

เมื่อตรวจสอบรอยโรคของ CHS ด้วยตาเปล่า (gross examination) พบว่าก้อนเนื้อมีความแน่น (firm consistency) มีรูปร่างกลมหรือหลายกลีบ (multi-lobulated) พื้นผิวหน้าตัดของก้อนเนื้อค่อนข้างเรียบ มีสีขาวถึงสีครีม และอาจพบจุดเลือดออก หรือห่อมน้ำตายภายในก้อนเนื้อออกได้ เมื่อศึกษาตำแหน่งและรูปแบบการกระจายตัวของรอยโรค พบว่า CHS แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ แบบเกิดขึ้นเฉพาะที่ (localized histiocytic sarcoma) และ แบบกระจายทั่วร่างกาย (disseminated histiocytic sarcoma)

CHS แบบเกิดขึ้นเฉพาะที่ มักพบเป็นก้อนเดี่ยวบริเวณผิวหนัง และเนื้อเยื่อชั้นใต้หนังของปลายรยางค์ (Figure 1) ซึ่งเป็นตำแหน่งที่พบได้บ่อย และอาจพบได้ที่ข้อต่อกระดูกรยางค์ ต่อมมน้ำเหลืองข้างเคียง (sentinel lymph node) ม้าม ปอด อวัยวะ สมอ และไขสันหลัง มะเร็งประเภทนี้สามารถลุกลามลงไปเนื้อเยื่อชั้นที่อยู่ลึกลงไป และสามารถพบการแพร่กระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงได้ ส่วน CHS แบบกระจายทั่วร่างกาย มักพบก้อนเนื้อกระจายอยู่ภายในอวัยวะของร่างกาย เช่น ม้าม ปอด ไชกระดูก ตับ สมอ และไขสันหลัง มะเร็งประเภทนี้มีความรุนแรงมาก การพยากรณ์โรคไม่ดี และสัตว์ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตสูง เมื่อศึกษาในระดับอิมมูโนฟีโนไทป์ (immunophenotype) พบว่าเซลล์มะเร็งฮิสติโอไซต์ในสุนัขส่วนใหญ่พัฒนามาจากเซลล์เดนไดรติก แต่ CHS สามารถแสดงลักษณะฟีโนไทป์ของมาโครฟาจได้ด้วย ซึ่งพบได้บ่อยในชนิดที่มีการเก็บกินเซลล์เม็ดเลือด (hemophagocytic histiocytic sarcoma) ที่ม้าม แต่โอกาสพบจะน้อยกว่า 2 ชนิดแรก (Moore et al., 2006) Thongtharb และคณะ (2016) พบว่าเซลล์มะเร็งฮิสติโอไซต์ที่พบในระบบประสาทส่วนกลางสามารถแสดงลักษณะฟีโนไทป์ของทั้งเซลล์เดนไดรติก และมาโครฟาจได้ แต่เหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้นได้ไม่บ่อยนัก ทั้งนี้ขึ้นกับระยะการเปลี่ยนแปลงของเซลล์มะเร็งแต่ละเซลล์ นอกจากนี้ Hirako และคณะ (2015) ยังได้รายงานว่ CHS มีโอกาสพัฒนามาจากเซลล์แลงเกอร์ฮานส์ (Langerhans cell) ได้ เนื่องจากพบว่าเซลล์มะเร็งฮิสติโอไซต์ให้ผลบวกกับ E-cadherin บ่งบอกว่าเซลล์มะเร็งดังกล่าวมีลักษณะฟีโนไทป์ของเซลล์แลงเกอร์ฮานส์ ซึ่งเป็นเซลล์กลุ่มย่อย (subset) ของเซลล์เดนไดรติก และยังเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของฮิสติโอไซโตมาที่ผิวหนัง (cutaneous histiocytoma) (Baines et al., 2008)

ปัจจุบันยังไม่มีรายงานสาเหตุที่แท้จริงที่ก่อให้เกิดการพัฒนา CHS อย่างไรก็ตามมีหลายการศึกษาอธิบายว่ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดนี้อาจมีความเกี่ยวเนื่องกับความผิดปกติของยีน (Abadie et al., 2009; Boerkamp et al., 2013; Boerkamp et al., 2014; Sterenczak et al., 2011)



Figure 1 A histiocytic sarcoma was presented on paw of left hind limb in dog. Gross appearance reveals a solitary mass at the left metatarsal area. Alopecia and ulcerative wounds (arrow) are also noted on the surface of the tumor.

อาการทางคลินิก

อาการทางคลินิกของสุนัขที่ป่วยด้วย CHS มีความหลากหลาย และไม่จำเพาะ สุนัขมักแสดงอาการซึม อ่อนแรง เบื่ออาหาร ร่วมกับมีน้ำหนักตัวลดลง และมีต่อมน้ำเหลืองโต นอกจากนี้ยังสามารถพบอาการทางคลินิกประเภทอื่นได้อีก ขึ้นกับอวัยวะที่เซลล์มะเร็งแพร่กระจายเข้าไป โดยทั่วไปเซลล์มะเร็งฮีสโตไอโซต์สามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะทั่วร่างกายส่งผลให้เกิดความผิดปกติในหลายระบบร่วมกัน (Coomer and Liptak, 2008) เช่น การพบก้อนเนื้อที่เนื้อเยื่อปอด สุนัขมักแสดงอาการหอบหรือไอ ในขณะที่การมีก้อนเนื้อเกิดขึ้นในเนื้อเยื่อสมอง จะทำให้สัตว์แสดงอาการชักหรือแสดงภาวะกล้ามเนื้อเสียสภาวะ (ataxia) นอกจากนี้ CHS ชนิดที่มีการเก็บกินเซลล์เม็ดเลือดยังส่งผลให้สัตว์เลี้ยงแสดงอาการคล้ายกับสัตว์ที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดแดงตนเอง (immune mediated hemolytic anemia; IMHA) ได้ แต่เมื่อทำการตรวจแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดงด้วยวิธี Coombs test พบว่าให้ผลลบ (Moore et al., 2006)

การตรวจวินิจฉัย

ข้อมูลเกี่ยวกับสัตว์ป่วย ประวัติการป่วย และผลการตรวจร่างกายเบื้องต้นเป็นข้อมูลพื้นฐานที่สำคัญสำหรับการวินิจฉัยเบื้องต้นทุกชนิดในสัตว์เลี้ยง การยืนยันว่าสัตว์ป่วยเป็นเนื้องอกชนิดใดมีความจำเป็นต้องอาศัยข้อมูลเพิ่มเติมจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ผลตรวจทางโลหิตวิทยาและเคมีคลินิก ผลตรวจทางทศน์วินิจฉัย (diagnostic imaging) ผลตรวจทางเซลล์วิทยาวิทยา (diagnostic cytology) ผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) ผลตรวจทางอิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry) ผลตรวจทางอณูชีววิทยา (molecular biology)

โดยทั่วไปแล้วค่าโลหิตวิทยา และเคมีคลินิกในสุนัขที่เป็น CHS โดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิดที่มีการเก็บกินเซลล์เม็ดเลือด มักพบภาวะโลหิตจางแบบที่มีการตอบสนองของไขกระดูก (regenerative anemia) เกิดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) อัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) โกลบูลินในเลือดต่ำ (hypoglobulinemia) และคอเลสเตอรอลในเลือดต่ำ (hypocholesterolemia) (Moore et al., 2006; Soare et al., 2012) นอกจากการตรวจทางโลหิตวิทยาและเคมีคลินิก พบว่าการตรวจสารบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) เป็นอีกเครื่องมือหนึ่งในการช่วยวินิจฉัย CHS ได้ โดยสุนัขที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดนี้ สามารถพบภาวะไฟบริโนเจนในเลือดสูง (hyperfibrinogenemia) ภาวะเฟอร์ริตินในเลือดสูง (hyperferritinemia) นอกจากนี้ยังอาจพบระดับซีรีแอคทีฟโปรตีน (c-reactive protein) และระดับโมโนไซต์ คีโมแทคติก โปรตีน-1 (monocyte chemotactic protein (MCP)-1) เพิ่มขึ้น (Friedrichs et al., 2010; Nielsen et al., 2013)

เนื่องจากพฤติกรรมทางคลินิกของ CHS มีความรุนแรง และมีอัตราการแพร่กระจายสูง การติดตามการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะหรือบริเวณอื่นของร่างกายจึงมีความจำเป็นอย่างมาก จึงมีการนำวิธีทางด้านทศน์วินิจฉัยมาใช้ โดยเครื่องมือที่นิยมใช้ประกอบด้วย อัลตราซาวด์ (ultrasound) การตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography scan; CT-scan) การตรวจเอกซเรย์ด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) และการถ่ายภาพการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีที่สลายตัวให้โพสิตรอน (positron emission tomography; PET) (Cruz-Arámbulo et al., 2004; Kang et al., 2009; Ramirez et al., 2002; Tamura et al., 2009; Taylor et al., 2015; Wada et al., 2017) การเลือกใช้เครื่องมือทางด้านทศน์วินิจฉัยควรพิจารณาถึงตำแหน่ง และการกระจายตัวของเนื้องอกร่วมด้วย

การเลือกวิธีการเก็บตัวอย่างเซลล์จากก้อนเนื้อ หรือรอยโรคที่สงสัยว่าเป็น CHS เพื่อนำไปตรวจวินิจฉัยทางด้านเซลล์วิทยานั้น ควรพิจารณาจากตำแหน่งและระดับความลึกของรอยโรค โดยทั่วไปลักษณะสัณฐานวิทยา (tumor cell morphology) ของเซลล์มะเร็งฮีสโตไอโซต์ พบว่าเซลล์มะเร็งส่วนใหญ่มีรูปร่างกลม ไปจนถึงรูปร่าง

หลายแบบ (round to pleomorphic-shaped) เซลล์มีขนาดไม่เท่ากัน (anisocytosis) สัดส่วนนิวเคลียสต่อไซโตพลาสซึม (nuclear:cytoplasm ratio) สูง ไซโตพลาสซึมมีปริมาณปานกลางถึงมาก และติดสีน้ำเงินอ่อน นิวเคลียสมีรูปร่างกลม และมักมีขนาดไม่เท่ากัน (anisokaryosis) โครมาตินเป็นแบบละเอียดถึงหยาบ (finely – coarse chromatin pattern) และพบการแบ่งตัวของเซลล์ที่ผิดปกติ (abnormal mitotic figure) ปริมาณมาก บางครั้งอาจพบเซลล์มะเร็งมีขนาดใหญ่ และมีนิวเคลียสอยู่รวมกันในเซลล์เดียว (multinucleated giant cell) (Figure 2)

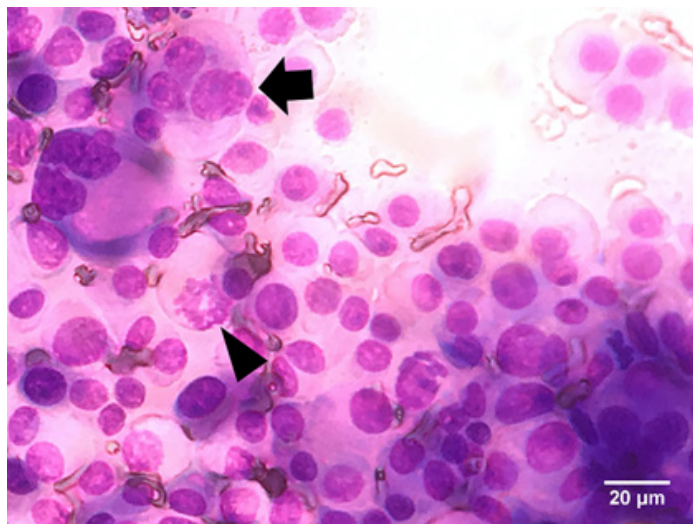


Figure 2 Histiocytic sarcoma in dog. Neoplastic histiocytes are discrete round cells. These cells have moderate amount to abundant cytoplasm. The nuclei are round to ovoid with finely to coarse chromatin pattern. Mitotic figure is found (arrowhead). Multinucleated giant cells are also noted (arrow). Fine Needle Aspiration. Diff-Quik®.

การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาพบว่า ลักษณะสัณฐานวิทยาของเซลล์มะเร็งฮิสติโอไซต์ใน CHS แบบเกิดขึ้นเฉพาะที่ และแบบกระจายทั่วร่างกายมีความคล้ายคลึงกัน ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม (Constantino-Casas et al., 2011; Thongtharb et al., 2016a) คือ กลุ่มรูปร่างกลม/รูปร่างหลายแบบ (round/pleomorphic shape) เซลล์มะเร็งในกลุ่มนี้มีไซโตพลาสซึมติดสีแดง (eosinophilic cytoplasm) และขอบเขตของเซลล์ชัดเจน อาจพบแวคิวโอลภายในไซโตพลาสซึม (cytoplasmic vacuolation) นิวเคลียสมีรูปร่างกลม หรือรูปไข่ และมีนิวคลีโอลัสชัดเจน บางบริเวณอาจพบเซลล์มะเร็งมีขนาดใหญ่ และมีนิวเคลียสอยู่รวมกันในเซลล์เดียว (multinucleated giant cell) (Figure 3) ส่วนกลุ่มรูปร่างกระสวย (spindle shape) เซลล์มะเร็งมักมีการเรียงตัวด้วยรูปแบบที่ไม่แน่นอน ขอบเขตของเซลล์ไม่ชัดเจน นิวเคลียสมีรูปร่างตั้งแต่รูปไข่ จนถึงรูปกระสวย และมักไม่พบนิวคลีโอลัส นอกจากนี้ยังพบการแทรกตัวของเซลล์อักเสบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งลิมโฟไซต์ปะปนอยู่กับเซลล์มะเร็งด้วย Thongtharb และคณะ (2016) ได้อธิบายเพิ่มเติมว่า CHS ที่มีเซลล์มะเร็งรูปร่างกลม/รูปร่างหลายแบบจะมีความรุนแรงมากกว่ากลุ่มเซลล์มะเร็งรูปร่างกระสวย

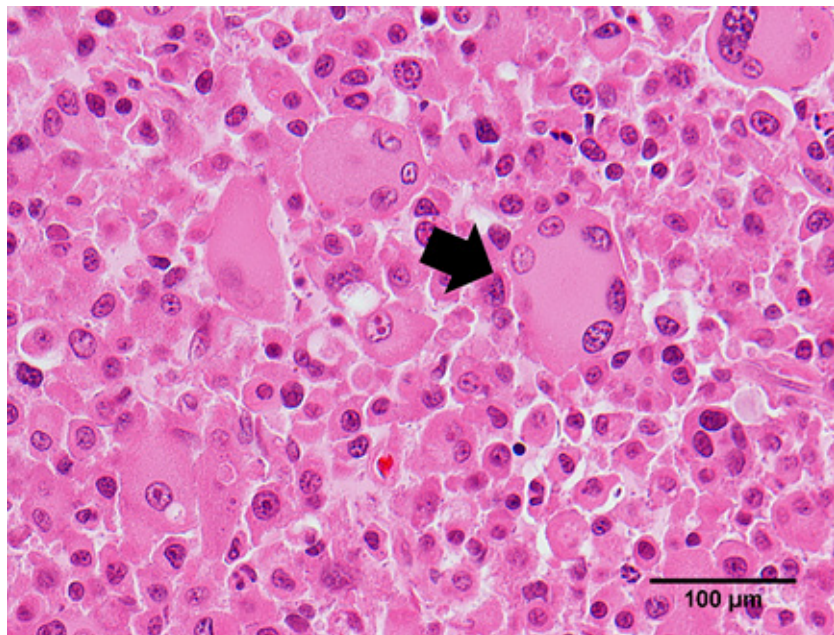


Figure 3 Neoplastic histiocytes are round to pleomorphic. These cells have moderate to abundant eosinophilic cytoplasm. The nuclei are eccentric and round to ovoid. Nucleolar prominence is noted. Severe cellular atypia is seen. The multinucleated giant cells (arrow) are also found admixing with neoplastic histiocytes. HE.

แม้ว่าการตรวจทางด้านเซลล์วิทยาวินิจฉัย และจุลพยาธิวิทยาเป็นวิธีที่นิยมใช้ในการยืนยันมะเร็งชนิดนี้ได้ แต่ในบางครั้งลักษณะสัณฐานวิทยาของเซลล์อาจมีความคล้ายคลึงกับโรคอื่น ในกลุ่มโรคฮีสโตไอซิสเจริญผิดปกติ รวมถึงเนื้องอกชนิดอื่นได้ เช่น เนื้องอกมาสต์เซลล์ (mast cell tumor) ชนิด undifferentiated เนื้องอกพลาสมาเซลล์ (plasma cell tumor) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) และ undifferentiated carcinoma จึงมีการนำวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมี หรืออิมมูโนไซโตเคมี (immunocytochemistry) มาใช้ตรวจวินิจฉัยแยกชนิดของมะเร็งต่อไป แต่ข้อจำกัดที่สำคัญของวิธีเหล่านี้ คือ แอนติบอดีที่มีความจำเพาะในการตรวจหาแอนติเจนที่อยู่บนผิวเซลล์ ไซโตพลาสซึม และนิวเคลียสของเซลล์มะเร็งฮีสโตไอซิสส่วนใหญ่เป็นแอนติบอดีที่ใช้สำหรับตัวอย่างเนื้อเยื่อที่ถูกแช่แข็ง (frozen tissue) แต่การตรวจวิเคราะห์ทางวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมี โดยใช้เนื้อเยื่อที่ถูกแช่แข็งไม่ได้เป็นวิธีที่ใช้กันอยู่ทั่วไป ดังนั้นในช่วงระยะเวลา 10 ปีที่ผ่านมา มีหลายการศึกษาได้ค้นหา และรายงานแอนติบอดีที่จำเพาะสำหรับตรวจยืนยัน CHS จากเนื้อเยื่อที่ถูกตรึงด้วยฟอร์มาลิน และฝังในพาราฟิน และปัจจุบันมีการนำแอนติบอดีกลุ่มดังกล่าวมาใช้เพื่อยืนยัน CHS กันอย่างแพร่หลายมากขึ้น (Table 1 และ Figure 4) แม้ว่าวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมีสามารถวินิจฉัยแยก CHS ออกจากมะเร็งชนิดอื่นได้ แต่ก็ยังไม่สามารถแยก CHS แบบเกิดขึ้นเฉพาะที่ออกจากแบบกระจายทั่วร่างกายได้ (Affolter and Moore, 2002; Fulmer and Mauldin, 2007; Ide et al., 2011)

Table 1 Summary of primary antibodies used for immunohistochemistry in canine histiocytic sarcoma

Antibody	Cell origin	Author
CD18	Leukocyte, dendritic cell	Constantino-Casas et al., 2011; Hirako et al., 2015; Kuijk et al., 2013; Soare et al., 2012; Zimmerman et al., 2006
HLA-DR (MHC Class II)	Antigen presenting cell	Constantino-Casas et al., 2011; Hirako et al., 2015; Ide et al., 2011; Kato et al., 2013; Thongtharb et al., 2016a
Iba-1	Microglia, macrophage	Hirako et al., 2015; Ide et al., 2011; Pierezan et al., 2014; Thongtharb et al., 2016a
CD204	Monocyte, macrophage	Ide et al., 2011; Kato et al., 2013; Thongtharb et al., 2016a
CD163	Histiocyte	Ide et al., 2011; Kato et al., 2013; Thongtharb et al., 2016a
Lysozyme	Monocyte, macrophage	Fant et al., 2004; Soare et al., 2012; Thio et al., 2006; Thongtharb et al., 2016a; Zimmerman et al., 2006
CD11c	Dendritic cell	Affolter and Moore, 2002; Tzipory et al., 2009
CD11d	Red pulp macrophage	Constantino-Casas et al., 2011; Moore et al., 2006; Soare et al., 2012
E-cadherin	Langerhans cell	Hirako et al., 2015

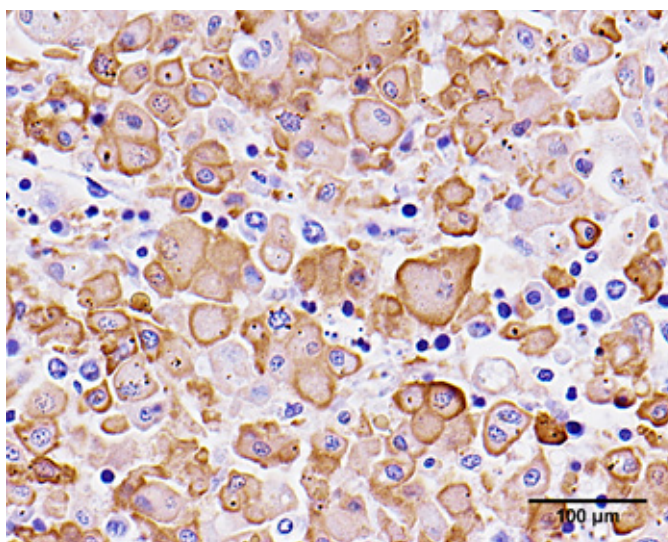


Figure 4 Histiocytic sarcoma in dog. Neoplastic histiocytes are immunopositive for Iba-1. IHC. Hematoxylin counterstain.

ในช่วงระยะเวลา 5 ปีที่ผ่านมา มีการนำวิธีทางอณูชีววิทยา (molecular biology) มาใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจวินิจฉัย CHS โดย Yamazaki และคณะ (2014) ได้วัดระดับการแสดงออกของ messenger RNA (mRNA) ของแอนติเจนที่ผิว (surface antigens; MHC class II, CD11b, CD11c และ CD86) ในเซลล์มะเร็งฮีสติโอไซต์ และพบว่าสุนัขที่เป็น CHS มีการแสดงออกของยีนกลุ่มดังกล่าวสูงกว่าสุนัขที่ป่วยด้วยโรคอื่น อย่างไรก็ตามการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีนี้แนะนำให้ใช้ร่วมกับการตรวจวินิจฉัยวิธีอื่นประกอบกันเพื่อเพิ่มความแม่นยำในการตรวจวินิจฉัย นอกจากนี้ Boerkamp และคณะ (2014) ได้ทำการศึกษาถึงการแสดงออกของยีน C6, CLEC12A และ CCL5 ใน CHS และพบว่าสุนัขที่เป็น CHS แบบเกิดขึ้นเฉพาะที่มีการแสดงออกของยีน C6 ลดลง และมีการแสดงออกของยีน CLEC12A และ CCL5 สูงขึ้นเมื่อเทียบกับสุนัขที่เป็น CHS แบบกระจายทั่วร่างกาย

การรักษา

การรักษา CHS มีหลายวิธี วิธีทางศัลยกรรมเป็นการรักษาที่นิยมใช้สำหรับรักษามะเร็งชนิดนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งแบบเกิดขึ้นเฉพาะที่ อย่างไรก็ตามภายหลังจากการผ่าตัดแล้วควรพิจารณาให้การรักษาเพิ่มเติมด้วย เช่น รังสีรักษา (กรณีเนื้องอกที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือผ่าตัดได้ไม่หมด) การให้ยาต้านเนื้องอก (antitumor agent) (Derwis et al., 2017; Klahn et al., 2011) เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของสัตว์ป่วย

ช่วงระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมา มีการเลือกใช้ยาต้านเนื้องอกหลากหลายชนิดเพื่อใช้รักษา CHS โดยทั่วไปรูปแบบการรักษาด้วยยาต้านเนื้องอก มี 2 รูปแบบ คือ การใช้ยาต้านเนื้องอกเพียงชนิดเดียวในการรักษา (single dose chemotherapy) และการใช้ยาต้านเนื้องอกหลายชนิดร่วมกันในการรักษา (combination chemotherapy) ทั้งนี้การใช้ยาหลายชนิดร่วมกันมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามะเร็ง ตลอดจนเป็นการลดโอกาสที่เซลล์มะเร็งดื้อยาได้ การรักษา CHS โดยการให้ยาต้านเนื้องอกมักนิยมใช้ในกรณีเป็นมะเร็งแบบกระจายทั่วร่างกาย ปัจจุบันยา lomustine (CCNU) เป็นยาต้านเนื้องอกกลุ่มแรกที่แนะนำให้ในขนาด 60 – 90 mg/m² อัตราการตอบสนองเพียงร้อยละ 29 – 46 (Rassnick et al., 2010; Skorupski et al., 2007) และมีความมัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอด (median survival time) อยู่ที่ 106 วัน (Skorupski et al., 2007) แม้ว่า lomustine เป็นยาต้านเนื้องอกที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายทั่วโลกในการรักษา CHS แต่โอกาสที่มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดนี้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาก็สามารถพบได้เช่นกัน นอกจากนี้ยังพบรายงานการแพ้ยา ตลอดจนผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาต้านเนื้องอกชนิดนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลกระทบต่อปริมาณของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ทำให้เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) อย่างรุนแรง รวมถึงการมีผลกระทบกับระบบทางเดินอาหาร การเป็นพิษต่อดับ (hepatotoxicity) และส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase; ALT ในที่สุด (Heading et al., 2011; Kristal et al., 2004) ในปี 2018 Kezer และคณะ ได้นำยาต้านเนื้องอก dacarbazine มาใช้สำหรับรักษามะเร็งชนิดนี้ โดยให้ในขนาด 900 – 1000 mg/m² อัตราการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 17.6 และมีความมัธยฐานอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (median event free survival) อยู่ที่ 21 วัน ผลข้างเคียงหลัก คือ การเกิดพิษต่อเม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ยา vinorelbine ซึ่งเป็นยาต้านเนื้องอกในกลุ่มวินคาอัลคาลอยด์ (vinca alkaloid) ก็ถูกนำมาใช้สำหรับรักษา CHS เช่นเดียวกัน โดยให้ในขนาด 8 – 22 mg/m² ในรายที่มีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างสมบูรณ์ (complete response) พบว่ามีความมัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอดอยู่ที่ 277 วัน (Wouda et al., 2015) นอกจากนี้ยังพบรายงานการใช้ยา paclitaxel ในขนาด 132 mg/m² ซึ่งให้ผลการตอบสนองต่อ การรักษาบางส่วน (partial response) เท่านั้น (Poirier et al., 2004) Mason และคณะ (2018) ได้รายงานการใช้ยา epirubicin ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดนี้ (ให้ในขนาด 30

mg/m²) โดยพบอัตราการตอบสนองโดยรวม (overall response rate) อยู่ที่ร้อยละ 29 และมีค่ามัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอดอยู่ที่ 185 วัน Vail และคณะ (1997) ได้นำ liposomal-encapsulated doxorubicin ในขนาด 0.75 – 1.1 mg/kg โดยพบว่าอัตราการตอบสนองโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 25.5

Cannon และคณะ (2015) ได้นำโลมัสทีน และด็อกโซรูบิซินมาใช้ร่วมกัน ในรูปแบบการให้ยาต้านเนื้องอกหลายชนิดร่วมกันในการรักษา เพื่อหวังผลเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา โดยพบว่าอัตราการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 58 และมีค่ามัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอดอยู่ที่ 185 วัน นอกจากนี้ยังพบรายงานการนำยาต้านเนื้องอกชนิดอื่น มาใช้ร่วมกันเพื่อรักษา CHS ด้วย เช่น cyclophosphamide, prednisolone, vincristine, mitoxantrone และ nimustin (ACNU) (Derwis et al., 2017; Klahn et al., 2011; Takahashi et al., 2014a; Takahashi et al., 2014b; Uno et al., 1993)

บิสฟอสโฟเนต (bisphosphonate) เป็นกลุ่มยาที่นิยมใช้ในวงการแพทย์ เพื่อใช้ป้องกัน และรักษาภาวะกระดูกพรุน โดยการยับยั้งขบวนการสลายกระดูกของออสติโอคลาสต์ (osteoclast) ยาในกลุ่มนี้ยังมีคุณสมบัติในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของมาโครฟาจ โดยเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการอะพอพโตซิสได้อีกด้วย (Rogers et al., 1996) จากคุณสมบัติดังกล่าว Hafeman และคณะ (2010) ได้ศึกษาถึงประสิทธิภาพของ liposomal clodronate (กลุ่มยาบิสฟอสโฟเนตรุ่นแรกที่ถูกห่อหุ้มด้วยไลโปโซม) กับเซลล์มะเร็งฮีสติโอไซต์ พบว่ายาดังกล่าวสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ โดยผ่านกระบวนการอะพอพโตซิสของเซลล์มะเร็งในระดับหลอดทดลอง (*in vitro*) นอกจากนี้การให้ยาบิสฟอสโฟเนต ร่วมกับยาต้านเนื้องอกบางชนิดสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา CHS ได้ (Hafeman et al., 2012)

การรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดในรูปแบบ metronomic chemotherapy เป็นการรักษาแบบหนึ่งที่มีการให้ยาต้านเนื้องอกขนาดต่ำให้แก่สัตว์ป่วยในรูปแบบกิน โดยให้ต่อเนื่องเป็นประจำทุกวัน เพื่อหวังผลจากฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ (anti-angiogenesis) โดยการทำลายเซลล์เยื่อหลอดเลือดของหลอดเลือดที่อยู่ภายในก้อนเนื้องอก คุณประโยชน์ของการให้ยาในรูปแบบนี้คือ เพื่อเพิ่มความสะดวกสบายให้กับเจ้าของสัตว์ป่วยเนื่องจากรูปแบบการให้ยาเป็นแบบกิน และสามารถให้ด้วยตนเองที่บ้านได้ นอกจากนี้ผลข้างเคียง หรือพิษที่เกิดขึ้นจากการยาด้านเนื้องอกในรูปแบบเมโทรโนมิกมักเกิดขึ้นน้อย (Fonseca-Alves and Calazans, 2016; Gaspar et al., 2018; Mutsaers, 2009; Tripp et al., 2011) ในช่วงระยะเวลา 10 ปีที่ผ่านมา พบรายงานการรักษา CHS โดยใช้ CCNU ในขนาด 2.84 mg/m² ให้กินวันละครั้ง ทุกวัน (Tripp et al., 2011) นอกจากนี้ยังพบรายงานการนำ toceranib (ขนาด 2.75 mg/kg) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม tyrosine kinase inhibitor (TKI) มาใช้ร่วมกับ cyclophosphamide ขนาดต่ำ (15 mg/m²) ด้วย (Mitchell et al., 2012)

วงการสัตวแพทย์ ณ ปัจจุบัน ได้มีการนำยาในกลุ่มยา TKI มาใช้ในการรักษาเนื้องอกหลายชนิด ได้แก่ เนื้องอกมาสต์เซลล์ เนื้องอกเมลาโนมา (melanoma) คาร์ซิโนมา (carcinoma) และซาร์โคมา (sarcoma) เป็นต้น (Bernabe et al., 2013; Hahn et al., 2008; Horta et al., 2018; Kim et al., 2016; London, 2009) ทาง Ito และคณะ (2013) ได้ศึกษาถึงประสิทธิภาพของ dasatinib ซึ่งเป็นยาในกลุ่มยา TKI ในการรักษา CHS ในระดับหลอดทดลอง และพบว่ายาดังกล่าวสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์เพาะเลี้ยงจาก CHS ได้ และการศึกษาในหนูทดลองที่ถูกปลูกถ่าย CHS (xenotransplantation) พบว่า dasatinib สามารถระงับการเจริญเติบโตของมะเร็งชนิดนี้ได้ (Ito et al., 2018) นอกจากนี้ยังมีการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) โดยนำเซลล์เพาะเลี้ยง human cytotoxic T-cell (TALL-104) มาใช้สำหรับรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดนี้พบว่าสามารถให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาอย่างสมบูรณ์ (Visonneau et al., 1997)

การพยากรณ์โรค

สุนัขที่เป็น CHS การพยากรณ์โรคโดยส่วนใหญ่จะแย่ (poor prognosis) เนื่องจากเป็นเนื้องอกที่มีความรุนแรง และมีอัตราการแพร่กระจายสูงถึงร้อยละ 70 – 90 โดยมีรายงานว่า CHS แบบเกิดขึ้นเฉพาะที่ การพยากรณ์โรคมักดีกว่าแบบกระจายทั่วร่างกาย (Fulmer and Mauldin, 2007) อย่างไรก็ตามอัตราการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปตามอวัยวะในร่างกาย สามารถพบได้ในมะเร็งทั้ง 2 ประเภท (Schultz et al., 2007) ส่วน CHS ชนิดที่มีการเก็บกินเซลล์เม็ดเลือดสัตว์มักเสียชีวิตในเวลาไม่นาน (มีค่ามัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอดอยู่ที่ 7 สัปดาห์) และจากการศึกษาของ Skorupski และคณะ (2007) พบว่าสุนัขที่เป็น CHS และมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ($<100,000/\mu\text{L}$) ร่วมกับระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ การพยากรณ์โรคมักไม่ค่อยดี โดยสัตว์ป่วยจะเสียชีวิตภายในระยะเวลา 1 เดือน

บทสรุป

CHS เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีความรุนแรงและส่งผลให้สัตว์เสียชีวิตในที่สุด เซลล์มะเร็งส่วนใหญ่มีต้นกำเนิดจากเซลล์เดนไดรติก อย่างไรก็ตามมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดนี้สามารถแสดงลักษณะ อิมมูโนฟีโนไทป์ของมาโครฟาจได้ สาเหตุการเกิด CHS มักสัมพันธ์กับความผิดปกติของยีน การตรวจวินิจฉัยโรคนี้ต้องอาศัยข้อมูลหลายส่วนประกอบกัน เช่น การตรวจทางโลหิตวิทยาและเคมีคลินิก การตรวจทางด้านทศน์วินิจฉัย พยาธิวิทยา และอนุชีววิทยา การรักษาจะขึ้นกับชนิดนี้ควรทำการรักษาโดยใช้หลายวิธีร่วมกัน (multimodal therapy) ทั้งการผ่าตัด ร่วมกับการฉายรังสี และ/หรือการให้ยาต้านเนื้องอก โดย CCNU เป็นยาต้านเนื้องอกกลุ่มแรกๆที่นิยมใช้สำหรับรักษา CHS และให้ผลการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 29 – 46 ปกติแล้วการรักษาสัตว์ที่ป่วยด้วยโรคมะเร็งนอกเหนือจากการรักษาดังกล่าวมาข้างต้น ควรมีการดูแลรักษา สัตว์ป่วยแบบประคับประคอง (palliative treatment) ร่วมด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การให้ยาระงับปวด เพื่อเป็นการปรับปรุง และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับสัตว์ป่วยต่อไป

REFERENCES

- Abadie, J., Hédan, B., Cadieu, E., De Brito, C., Devauchelle, P., Bourgain, C., Parker, H.G., Vaysse, A., Margaritte-Jeannin, P., Galibert, F., Ostrander, E.A., André, C., 2009. Epidemiology, pathology, and genetics of histiocytic sarcoma in the Bernese mountain dog breed. *J Hered.* 100, S19 - S27.
- Affolter, V.K., Moore, P.F., 2002. Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. *Vet Pathol.* 39, 74 - 83.
- Anjiki, T., Wada, Y., Honma, H., Niizeki, H., Shibahara, T., Kadota, K., 2000. Malignant histiocytosis in cattle. *J Vet Med Sci.* 62, 1235 - 1240.
- Baines, S.J., McInnes, E.F., McConnell, I., 2008. E-cadherin expression in canine cutaneous histiocytomas. *Vet Rec.* 162, 509 - 513.
- Bernabe, L.F., Portela, R., Nguyen, S., Kisseberth, W.C., Pennell, M., Yancey, M.F., London, C.A., 2013. Evaluation of the adverse event profile and pharmacodynamics of toceranib phosphate administered to dogs with solid tumors at doses below the maximum tolerated dose. *BMC Vet Res.* 9, 1 - 10.
- Boerkamp, K.M., van der Kooij, M., van Steenbeek, F.G., van Wolferen, M.E., Groot Koerkamp, M.J., van Leenen, D., Grinwis, G.C., Penning, L.C., Wiemer, E.A., Rutteman, G.R., 2013. Gene expression profiling of histiocytic sarcomas in a

- canine model: the predisposed flatcoated retriever dog. *PLoS One*. 8, e71094.
- Boerkamp, K.M., van Steenbeek, F.G., Penning, L.C., Groot Koerkamp, M.J., van Leenen, D., Vos-Loohuis, M., Grinwis, G.C., Rutteman, G.R., 2014. The two main forms of histiocytic sarcoma in the predisposed Flatcoated retriever dog display variation in gene expression. *PLoS One*. 2, e98258.
- Cannon, C., Borgatti, A., Henson, M., Husbands, B., 2015. Evaluation of a combination chemotherapy protocol including lomustine and doxorubicin in canine histiocytic sarcoma. *J Small Anim Pract*. 56, 425 - 429.
- Chen, H.C., Slone, T.W., Jr Frith, C.H., 1992. Histiocytic sarcoma in an aging gerbil. *Toxicol Pathol*. 20, 260 - 263.
- Cline, M.J., 1994. Histiocytes and histiocytosis. *Blood* 84, 2840 - 2853.
- Constantino-Casas, F., Mayhew, D., Hoather, T.M., Dobson, J.M., 2011. The clinical presentation and histopathologic-immunohistochemical classification of histiocytic sarcomas in the Flat Coated Retriever. *Vet Pathol*. 48, 764 - 771.
- Coomer, A.R., Liptak, J.M., 2008. Canine histiocytic diseases. *Compend Contin Educ Vet*. 30, 202 - 204, 208 - 216.
- Craig, L.E., Julian, M.E., Ferracone, J.D., 2002. The diagnosis and prognosis of synovial tumors in dogs: 35 cases. *Vet Pathol*. 39, 66 - 73.
- Cruz-Arámulo, R., Wrigley, R., Powers, B., 2004. Sonographic features of histiocytic neoplasms in the canine abdomen. *Vet Radiol Ultrasound*. 45, 554 - 558.
- Denstedt, E., 2014. Suspected disseminated histiocytic sarcoma in a 3-year-old Perrode Presa Canario dog. *Can Vet J*. 55, 181 - 184.
- Dervisis, N.G., Kiupel, M., Qin, Q., Cesario, L., 2017. Clinical prognostic factors in canine histiocytic sarcoma. *Vet Comp Oncol*. 15, 1171 - 1180.
- Erich, S.A., Rutteman, G.R., Teske, E., 2013. Causes of death and the impact of histiocytic sarcoma on the life expectancy of the Dutch population of Bernese mountain dogs and Flat-coated retrievers. *Vet J*. 198, 678 - 683.
- Fant, P., Caldin, M., Furlanello, T., De Lorenzi, D., Bertolini, G., Bettini, G., Morini, M., Masserdotti, C., 2004. Primary gastric histiocytic sarcoma in a dog – a case report. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 51, 358 - 362.
- Fidel, J., Schiller, I., Hauser, B., Jausi, Y., Rohrer-Bley, C., Roos, M., Kaser-Hotz, B., 2006. Histiocytic sarcomas in flat-coated retrievers: a summary of 37 cases (November 1998–March 2005). *Vet Comp Oncol*. 4, 63 - 74.
- Fonseca-Alves, C.E., Calazans, S.G., 2016. Metronomic chemotherapy in small animal practice: an update. *Asian J Anim Vet Adv*. 11, 17 - 23.
- Friedrichs, K.R., Thomas, C., Plier, M., Andrews, G.A., Chavey, P.S., Young, K.M., 2010. Evaluation of serum ferritin as a tumor marker for canine histiocytic sarcoma. *J Vet Intern Med*. 24, 904 - 911.
- Friedrichs, K.R., Young, K.M., 2008. Histiocytic sarcoma of macrophage origin in a cat: case report with a literature review of feline histiocytic malignancies and comparison with canine hemophagocytic histiocytic sarcoma. *Vet Clin Pathol*. 37, 121 - 128.

- Fulmer, A.K., Mauldin, G.E., 2007. Canine histiocytic neoplasia: An overview. *Can Vet J.* 48, 1041 - 1043.
- Gaspar, T.B., Henriques, J., Marconato, L., Queiroga, F.L., 2018. The use of low-dose metronomic chemotherapy in dogs-insight into a modern cancer field. *Vet Comp Oncol.* 16, 2 - 11.
- Hafeman, S., London, C., Elmslie, R., Dow, S., 2010. Evaluation of liposomal clodronate for treatment of malignant histiocytosis in dogs. *Cancer Immunol Immunother.* 59, 441 - 452.
- Hafeman, S.D., Varland, D., Dow, S.W., 2012. Bisphosphonates significantly increase the activity of doxorubicin or vincristine against canine malignant histiocytosis cells. *Vet Comp Oncol.* 10, 44 - 56.
- Hahn, K.A., Oglivie, G., Rusk, T., Devauchelle, P., Leblanc, A., Legendre, A., Powers, B., Leventhal, P.S., Kinet, J.P., Palmerini, F., Dubreuil, P., Moussy, A., Hermine, O., 2008. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med.* 22, 1301 - 1309.
- Heading, K.L., Brockley, L.K., Bennett, P.F., 2011. CCNU (lomustine) toxicity in dogs: a retrospective study (2002-07). *Aust Vet J.* 89, 109 - 116.
- Hirako, A., Sugiyama, A., Sakurai, M., Ozaki, K., Sakai, H., Takeuchi, T., Morita, T., Moore, P.F., 2015. Cutaneous histiocytic sarcoma with E-cadherin expression in a Pembroke Welsh Corgi dog. *J Vet Diagn Invest.* 27, 589 - 595.
- Horta, R.D.S., Giuliano, A., Lavallo, G.E., Costa, M.P., de Araújo, R.B., Constantino-Casas, F., Dobson, J., 2018. Clinical, histological, immunohistochemical and genetic factors associated with measurable response of high-risk canine mast cell tumours to tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett.* 15, 129 - 136.
- Ide, K., Setoguchi-Mukai, A., Nakagawa, T., Uetsuka, K., Nakayama, H., Fujino, Y., Ohno, K., Tsujimoto, H., 2009. Disseminated histiocytic sarcoma with excessive hemophagocytosis in a cat. *J Vet Med Sci.* 71, 817 - 820.
- Ide, T., Uchida, K., Kagawa, Y., Suzuki, K., Nakayama, H., 2011. Pathological and immunohistochemical features of subdural histiocytic sarcoma in 15 dogs. *J Vet Diagn Invest.* 23, 127 - 132.
- Ide, T., Uchida, K., Tamura, S., Nakayama, H., 2010. Histiocytic sarcoma in the brain of a cat. *J Vet Med Sci.* 72, 99 - 102.
- Ishimori, M., Michishita, M., Yoshimura, H., Azakami, D., Ochiai, K., Ishiwata, T., Takahashi K., 2017. Disseminated histiocytic sarcoma with hemophagocytosis in a rabbit. *J Vet Med Sci.* 79, 1503 - 1506.
- Ito, K., Kuroki, S., Kobayashi, M., Ono, K., Washizu, T., Bonkobara, M., 2013. Identification of dasatinib as an in vitro potent growth inhibitor of canine histiocytic sarcoma cells. *Vet J.* 196, 536 - 540.
- Ito, K., Miyamoto, R., Tani, H., Kurita, S., Kobayashi, M., Tamura, K., Bonkobara, M., 2018. Effect of dasatinib in a xenograft mouse model of canine histiocytic sarcoma and in vitro expression status of its potential target EPHA2. *J Vet Pharmacol Ther.* 41, e45 - e48.

- Kang, B.T., Park, C., Yoo, J.H., Gu, S.H., Jang, D.P., Kim, Y.B., Woo, E.J., Kim, D.Y., Cho, Z.H., Park, H.M., 2009. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging findings of primary intracranial histiocytic sarcoma in a dog. *J Vet Med Sci.* 71, 1397 - 1401.
- Karim, M.R., Izawa, T., Pervin, M., Sasai, H., Kuwamura, M., Yamate, J., 2017. Cutaneous histiocytic sarcoma with regional lymph node metastasis in a Netherland dwarf rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *J Comp Pathol.* 156, 169 - 172.
- Kato, Y., Murakami, M., Hoshino, Y., Mori, T., Maruo, K., Hirata, A., Nakagawa, T., Yanai, T., Sakai, H., 2013. The class A macrophage scavenger receptor CD204 is a useful immunohistochemical marker of canine histiocytic sarcoma. *J Comp Pathol.* 148, 188 - 196.
- Kezer, K.A., Barber, L.G., Jennings, S.H., 2018. Efficacy of dacarbazine as a rescue agent for histiocytic sarcoma in dogs. *Vet Comp Oncol.* 16, 77 - 80.
- Kim, J.H., Kim, H.J., Kim, D.H., Yim, J.H., Lee, S.J., Park, K.H., Yoon, H.Y., 2016. Successful response to imatinib in two dogs with inoperable grade III infiltrating mast cell tumours: a case report. *Vet Med (Praha).* 61, 467 - 473.
- Klahn, S.L., Kitchell, B.E., Dervisis, N.G., 2011. Evaluation and comparison of outcomes in dogs with periarticular and nonperiarticular histiocytic sarcoma. *J Am Vet Med Assoc.* 239, 90 - 96.
- Kristal, O., Rassnick, K.M., Gliatto, J.M., Northrup, N.C., Chretien, J.D., Morrison-Collister, K., Cotter, S.M., Moore, A.S., 2004. Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) chemotherapy in dogs. *J Vet Intern Med.* 18, 75 - 80.
- Kuijk, L., van Ginkel, K., de Vos, J.P., Brearley, M.J., Butinar, J., Gielen, I., van Garderen, E., Chiers, K., Verhoeven, P.S., 2013. Peri-articular histiocytic sarcoma and previous joint disease in Bernese Mountain Dogs. *J Vet Intern Med.* 27, 293 - 299.
- Leissinger, M., Brandão, J., Wakamatsu, N., Le Roux, A., Rich, G., Gaunt, S., 2013. Pulmonary histiocytic sarcoma in a rabbit. *Vet Clin Pathol.* 42, 364 - 367.
- Lenz, J.A., Furrow, E., Craig, L.E., Cannon, C.M., 2017. Histiocytic sarcoma in 14 miniature schnauzers - a new breed predisposition? *J Small Anim Pract.* 58, 461 - 467.
- London, C.A., 2009. Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine. *Top Companion Anim Med.* 24, 106 - 112.
- Mason, S.L., Finotello, R., Blackwood, L., 2018. Epirubicin in the treatment of canine histiocytic sarcoma: sequential, alternating and rescue chemotherapy. *Vet Comp Oncol.* 16, E30 - E37.
- Mastorilli, C., Spangler, E.A., Christopherson, P.W., Aubry, O.A., Newton, J.C., Smith, A.N., Kennis, R.A., Weismann, J.L., Moore, P.F., 2012. Multifocal cutaneous histiocytic sarcoma in a young dog and review of histiocytic cell immunophenotyping. *Vet Clin Pathol.* 41, 412 - 418.
- Matsuda, K., Nomoto, H., Kawamura, Y., Someya, Y., Koiwa, M., Taniyama, H., 2010. Hemophagocytic histiocytic sarcoma in a Japanese black cow. *Vet Pathol.* 47, 339 - 342.

- Mitchell, L., Thamm, D.H., Biller, B.J., 2012. Clinical and immunomodulatory effects of toceranib combined with low-dose cyclophosphamide in dogs with cancer. *J Vet Intern Med.* 26, 355 - 362.
- Moore, P.F., 2014. A review of histiocytic diseases of dogs and cats. *Vet Pathol.* 51, 167 - 184.
- Moore, P.F., Affolter, V.K., Vernau, W., 2006. Canine hemophagocytic histiocytic sarcoma: a proliferative disorder of CD11d+ macrophages. *Vet Pathol.* 43, 632 - 645.
- Mutsaers, A.J., 2009. Metronomic chemotherapy. *Top Companion Anim Med.* 24, 137 - 143.
- Nielsen, L.N., Kjelgaard-Hansen, M., Kristensen, A.T., 2013. Monocyte chemotactic protein-1 and other inflammatory parameters in Bernese Mountain dogs with disseminated histiocytic sarcoma. *Vet J.* 198, 424 - 428.
- Ohnishi, K., Tanaka, S., Oghiso, Y., Takeya, M., 2012. Immunohistochemical detection of possible cellular origin of hepatic histiocytic sarcoma in mice. *J Clin Exp Hematop.* 52, 171 - 177.
- Paciello, O., Passantino, G., Costagliola, A., Papparella, S., Perillo, A., 2013. Histiocytic sarcoma of the nasal cavity in a horse. *Res Vet Sci.* 94, 648 - 650.
- Pierezan, F., Mansell, J., Ambrus, A., Rodrigues Hoffmann, A., 2014. Immunohistochemical expression of ionized calcium binding adapter molecule 1 in cutaneous histiocytic proliferative, neoplastic and inflammatory disorders of dogs and cats. *J Comp Pathol.* 151, 347 - 351.
- Poirier, V.J., Hershey, A.E., Burgess, K.E., Phillips, B., Turek, M.M., Forrest, L.J., Beaver, L., Vail, D.M., 2004. Efficacy and toxicity of paclitaxel (Taxol) for the treatment of canine malignant tumors. *J Vet Intern Med.* 18, 219 - 222.
- Ramirez, S., Douglass, J.P., Robertson, I.D., 2002. Ultrasonographic features of canine abdominal malignant histiocytosis. *Vet Radiol Ultrasound.* 43, 167 - 170.
- Rassnick, K.M., Moore, A.S., Russell, D.S., Northrup, N.C., Kristal, O., Bailey, D.B., Flory, A.B., Kiselow, M.A., Intile, J.L., 2010. Phase II, open-label trial of single-agent CCNU in dogs with previously untreated histiocytic sarcoma. *J Vet Intern Med.* 24, 1528 - 1531.
- Rogers, M.S., Chilton, K.M., Coxon F.P., Lawry, J., Smith, M.O., Suri, S., Russell, R.G., 1996. Bisphosphonates induce apoptosis in mouse macrophage-like cells in vitro by a nitric oxide-independent mechanism. *J Bone Miner Res.* 11, 1482 - 1491.
- Schultz, R.M., Puchalski, S.M., Kent, M., Moore, P.F., 2007. Skeletal lesions of histiocytic sarcoma in nineteen dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 48 539 - 543.
- Skorupski, K.A., Clifford, C.A., Paoloni, M.C., Lara-Garcia, A., Barber, L., Kent, M.S., LeBlanc, A.K., Sabhlok, A., Mauldin, E.A., Shofer, F.S., Couto, C.G., Sørenmo, K.U., 2007. CCNU for the treatment of dogs with histiocytic sarcoma. *J Vet Intern Med.* 21, 121 - 126.
- Soare, T., Noble, P.S., Hetzel, U., Fonfara, S., Kipar, A., 2012. Paraneoplastic syndrome in haemophagocytic histiocytic sarcoma in a dog. *J Comp Pathol.* 146, 168 - 174.

- Sterenczak, K.A., Kleinschmidt, S., Wefstaedt, P., Eberle, N., Hewicker-Trautwein, M., Bullerdiek, J., Nolte, I., Escobar, H.M., 2011. Quantitative PCR and immunohistochemical analyses of HMGB1 and RAGE expression in canine disseminated histiocytic sarcoma (malignant histiocytosis). *Anticancer Res.* 31, 1541 - 1548.
- Takahashi, M., Goto-Koshino, Y., Fukushima, K., Kanemoto, H., Nakashima, K., Fujino, Y., Ohno, K., Endo, Y., Tsujimoto, H., 2014a. Phase I dose-escalation study of nimustine in tumor-bearing dogs. *J Vet Med Sci.* 76, 895 - 899.
- Takahashi, M., Tomiyasu, H., Hotta, E., Asada, H., Fukushima, K., Kanemoto, H., Fujino, Y., Ohno, K., Uchida, K., Nakayama, H., Tsujimoto, H., 2014b. Clinical characteristics and prognostic factors in dogs with histiocytic sarcomas in Japan. *J Vet Med Sci.* 76, 661 - 666.
- Tamura, S., Tamura, Y., Nakamoto, Y., Ozawa, T., Uchida, K., 2009. MR imaging of histiocytic sarcoma of the canine brain. *Vet Radiol Ultrasound.* 50, 178 - 181.
- Taylor, A., Eichelberger, B., Hodo, C., Cooper, J., Porter, B., 2015. Imaging diagnosis--spinal cord histiocytic sarcoma in a dog. *Vet Radiol Ultrasound.* 56, E17 - E20.
- Thio, T., Hilbe, M., Grest, P., Pospischil, A., 2006. Malignant histiocytosis of the brain in three dogs. *J Comp Pathol.* 134, 241 - 244.
- Thongtharb, A., Uchida, K., Chambers, J.K., Kagawa, Y., Nakayama, H., 2016a. Histological and immunohistochemical studies on primary intracranial canine histiocytic sarcomas. *J Vet Med Sci.* 78, 593 - 599.
- Thongtharb, A., Uchida, K., Chambers, J.K., Miwa, Y., Murata, Y., Nakayama, H., 2016b. Histological and immunohistochemical features of histiocytic sarcoma in four domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). *J Vet Diagn Invest.* 28, 165 - 170.
- Tripp, C.D., Fidel, J., Anderson, C.L., Patrick, M., Pratt, C., Sellon, R., Bryan, J.N., 2011. Tolerability of metronomic administration of lomustine in dogs with cancer. *J Vet Intern Med.* 25, 278 - 284.
- Tzipory, L., Vernau, K.M., Sturges, B.K., Zabka, T.S., Highland, M.A., Petersen, S.A., Wisner, E.R., Moore, P.F., Vernau, W., 2009. Antemortem diagnosis of localized central nervous system histiocytic sarcoma in 2 dogs. *J Vet Intern Med.* 23, 369 - 374.
- Uchida, K., Morozumi, M., Yamaguchi, R., Tateyama, S., 2001. Diffuse leptomeningeal malignant histiocytosis in the brain and spinal cord of a Tibetan Terrier. *Vet Pathol.* 38, 219 - 222.
- Uno, Y., Momoi, Y., Watari, T., Goitsuka, R., Tsujimoto, H., Shimada, T., Ono, K., Goto, N., Hasegawa, A., 1993. Malignant histiocytosis with multiple skin lesions in a dog. *J Vet Med Sci.* 55, 1059 - 1061.
- Vail, D.M., Kravis, L.D., Cooley, A.J., Chun, R., MacEwen, E.G., 1997. Preclinical trial of doxorubicin entrapped in sterically stabilized liposomes in dogs with spontaneously arising malignant tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 39, 410 - 416.
- Visonneau, S., Cesano, A., Tran, T., Jeglum, K.A., Santoli, D., 1997. Successful treatment of canine malignant histiocytosis with the human major histocompatibility complex nonrestricted cytotoxic T-cell line TALL-104. *Clin Cancer Res.* 3, 1789 - 1797.

- Wada, M., Hasegawa, D., Hamamoto, Y., Yu, Y., Fujiwara-Igarashi, A., Fujita, M., 2017. Comparisons among MRI signs, apparent diffusion coefficient, and fractional anisotropy in dogs with a solitary intracranial meningioma or histiocytic sarcoma. *Vet Radiol Ultrasound*. 58, 422 - 432.
- Wouda, R.M., Miller, M.E., Chon, E., Stein, T.J., 2015. Clinical effects of vinorelbine administration in the management of various malignant tumor types in dogs: 58 cases (1997-2012). *J Am Vet Med Assoc*. 246, 1230 - 1237.
- Yamazaki, H., Takag, S., Oh, N., Hoshino, Y., Hosoya, K., Okumura, M., 2014. Comparative analysis of mRNA expression of surface antigens between histiocytic and nonhistiocytic sarcoma in dogs. *J Vet Intern Med*. 28, 204 - 210.
- Zimmerman, K., Almy, F., Carter, L., Higgins, M., Rossmeisl, J., Inzana, K., Duncan, R., 2006. Cerebrospinal fluid from a 10-year-old dog with a single seizure episode. *Vet Clin Pathol*. 35, 127 - 131.

How to cite this article;

Atigan Thongtharb. Histiocytic sarcoma in dogs. *Veterinary Integrative Sciences*. 2018; 16(2): 19-34.
